

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4881433号

(P4881433)

(45) 発行日 平成24年2月22日 (2012. 2. 22)

(24) 登録日 平成23年12月9日 (2011. 12. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/28 (2006. 01)

C O 7 D 277/28 C S P

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/427 (2006. 01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 33 (全 311 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-518393 (P2009-518393)
 (86) (22) 出願日 平成19年7月6日 (2007. 7. 6)
 (65) 公表番号 特表2009-542696 (P2009-542696A)
 (43) 公表日 平成21年12月3日 (2009. 12. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/015604
 (87) 国際公開番号 W02008/010921
 (87) 国際公開日 平成20年1月24日 (2008. 1. 24)
 審査請求日 平成22年7月6日 (2010. 7. 6)
 (31) 優先権主張番号 60/903, 228
 (32) 優先日 平成19年2月23日 (2007. 2. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/832, 371
 (32) 優先日 平成18年7月21日 (2006. 7. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

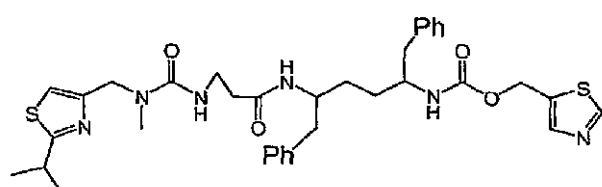
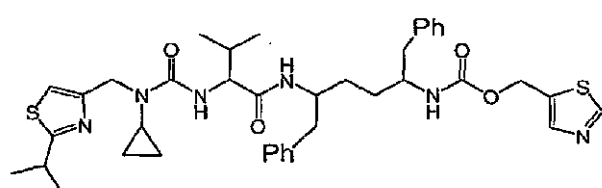
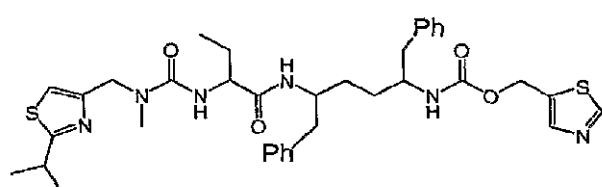
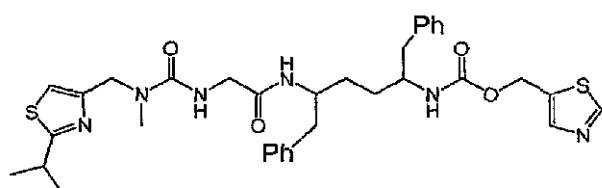
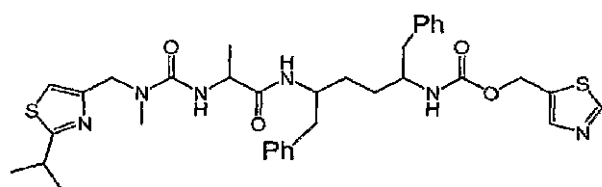
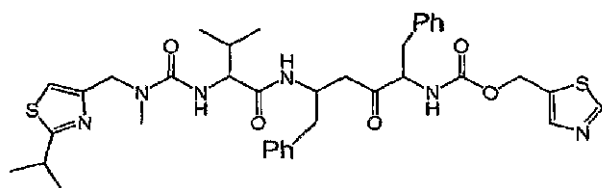
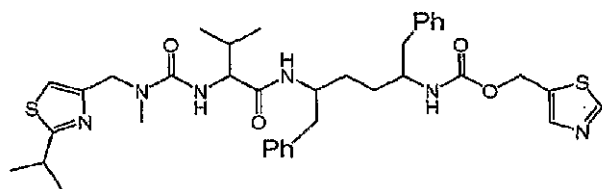
(54) 【発明の名称】 治療薬の薬物動態の調整

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のものからなる群から選択される化合物、該化合物の立体異性体、該化合物もしくは該立体異性体の医薬的に許容される塩、または該化合物、該立体異性体もしくは該医薬的に許容される塩の溶媒和物。

【化 2 1 2】

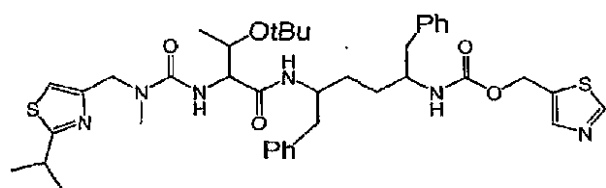
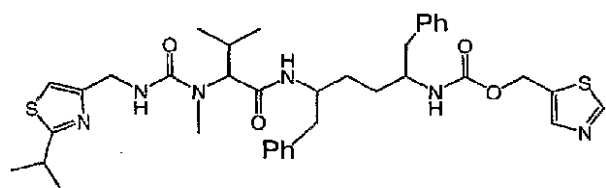
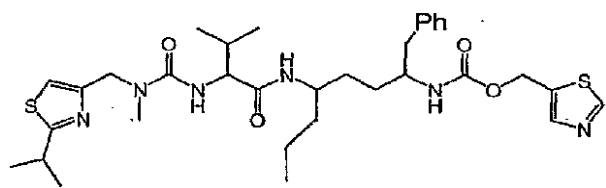


10

20

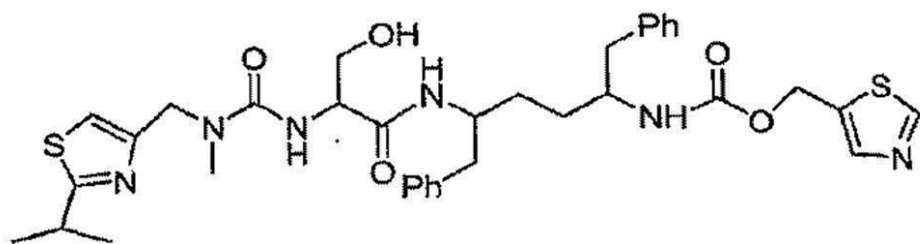
30

40

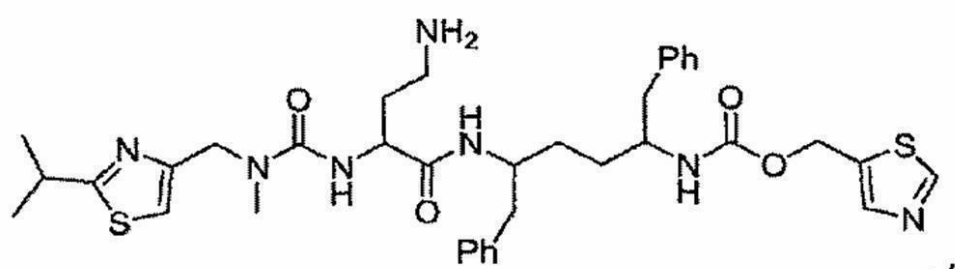
[illegible]CC(C)c1nc(CN(C)C(=O)NC(C)(O)C(=O)NCCCNC(=O)OCC2=CN=CS2)csc1c1cc[nH]c1COC(=O)NC(Cc2cc[nH]c2)CCC(NC(=O)OCc3cc[nH]c3)Cc4ccccc4CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(C)C(=O)NCCc2ccccc2)cs1CCOC(=O)NCCc3cc[nH]s3

40

【化 2 1 4】

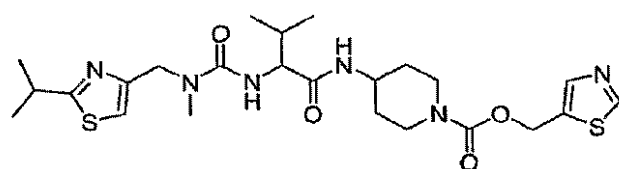
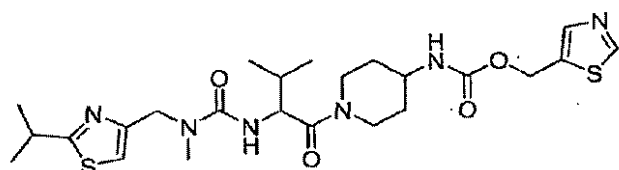
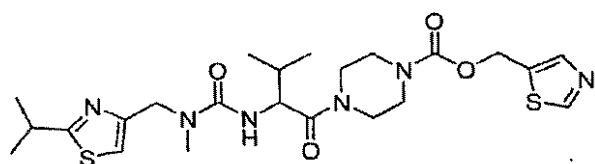
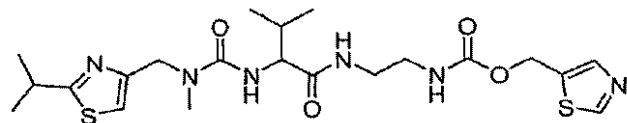
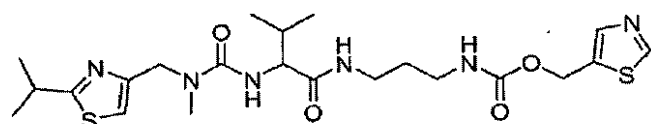
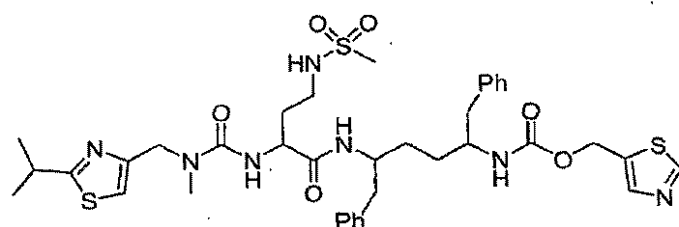
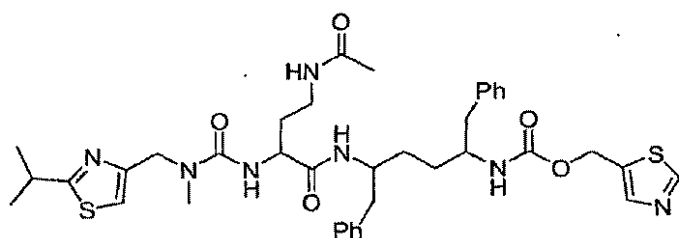


10



20

【化 2 1 5】



10

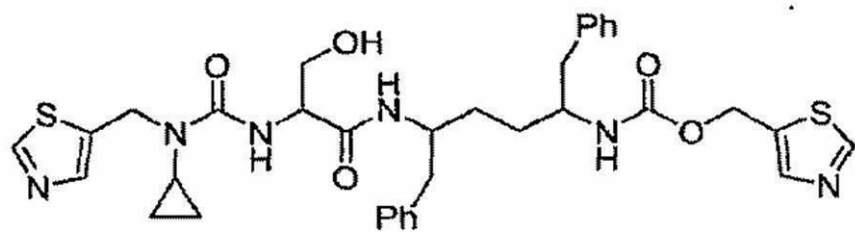
20

30

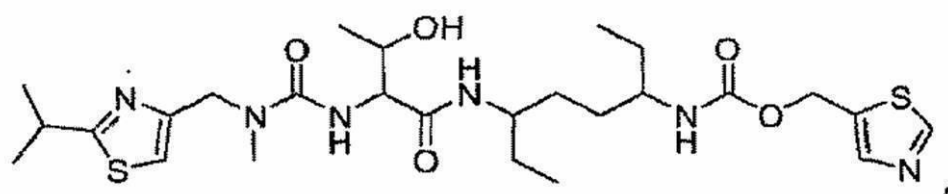
CC1=CN=C(CSC1)CN(C)C(=O)NCC(=O)N(Cc1ccccc1)C(=O)NCCc2ccccc2CNC(=O)OCC3=NC=NC=S3CC1=CN=C(CSC1)CN(C)C(=O)NCC(=O)N(C(=O)NCC(=O)N(CCCc2ccccc2)CCc3ccccc3)CC(=O)NCCOC4=CN=CN=C4CN(C)C(=O)N[C@@H](C)[C@@H](O)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)CCCC[C@@H](Cc2ccccc2)NC(=O)OCc3cc[nH]c3CN(C)C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)CC[C@H](Cc2ccccc2)NC(=O)OCc3cc[nH]s3

40

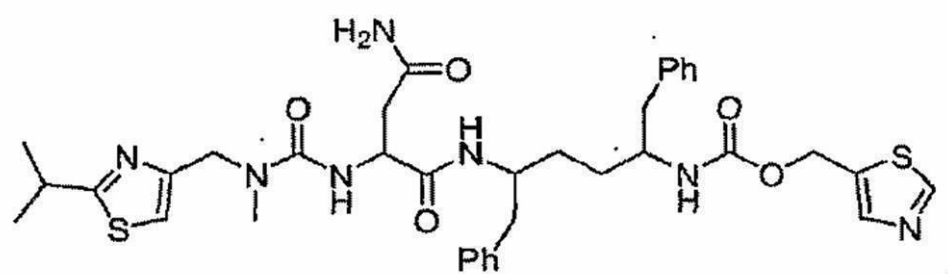
【化 2 1 7】



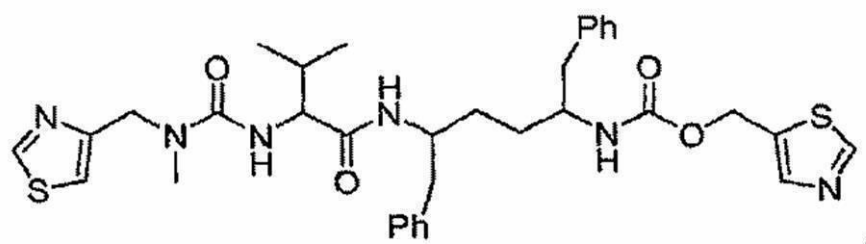
10



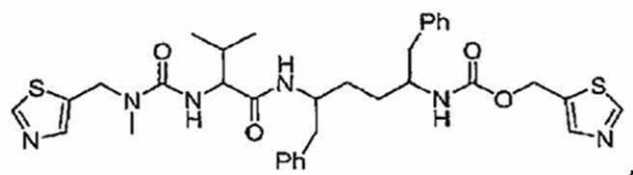
30



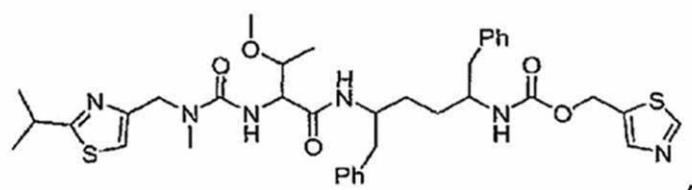
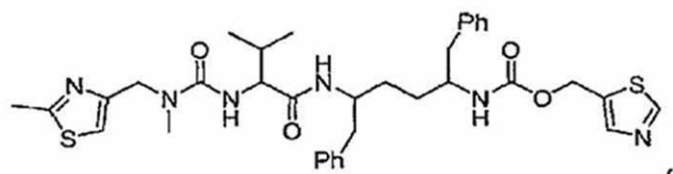
40



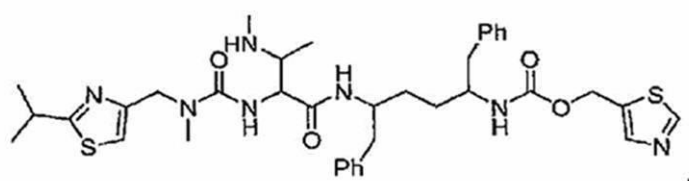
【化 2 1 8】



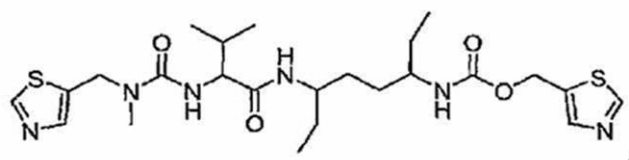
10



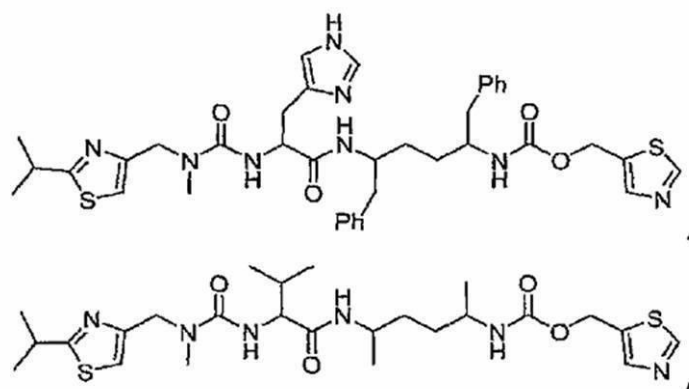
20



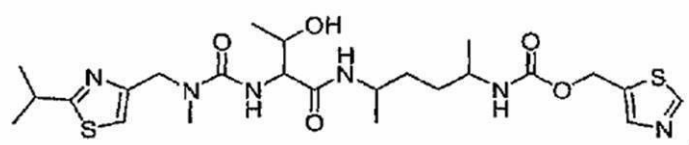
30



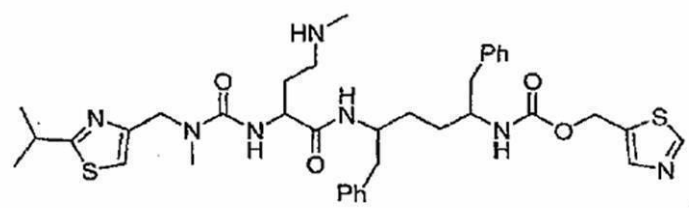
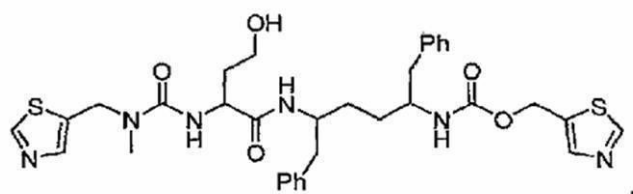
【化 2 1 9】



10

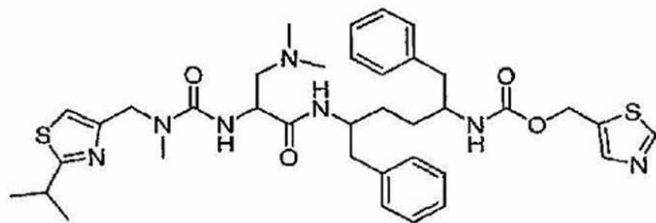
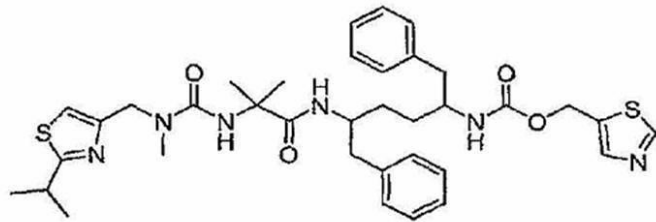
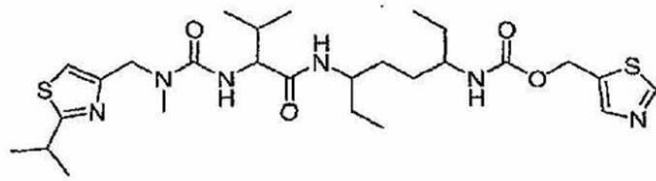


20



30

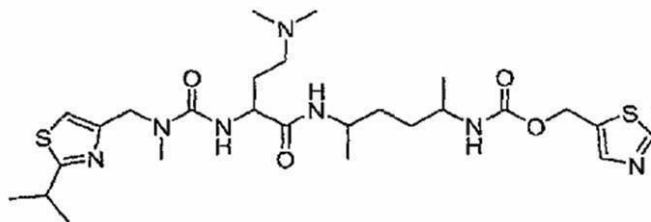
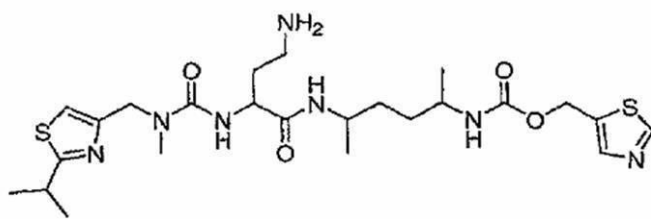
【化 2 2 0】



10

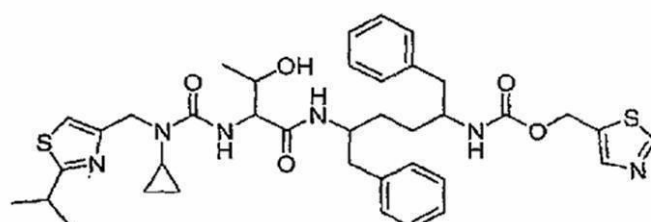
20

【化 2 2 1】

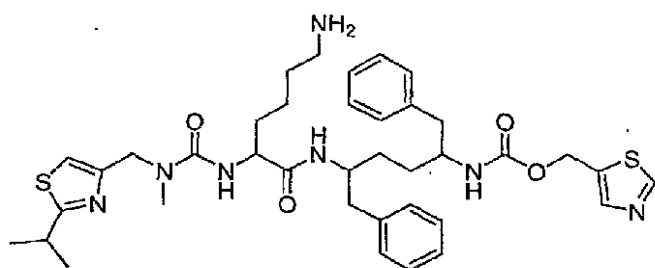


30

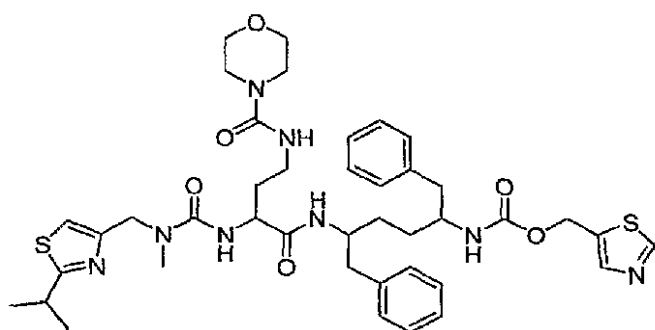
40



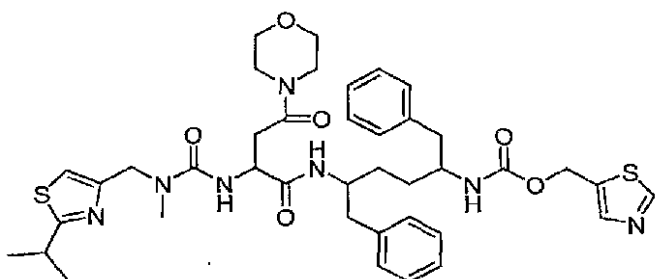
【化 2 2 2】



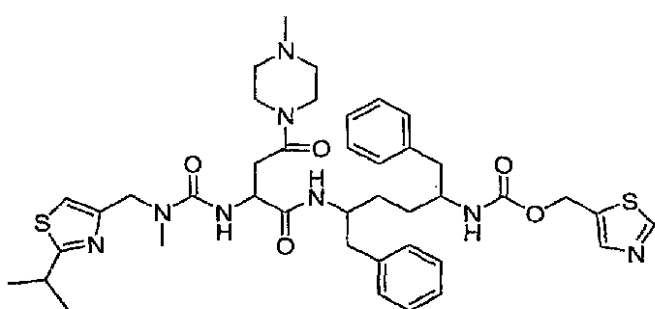
10



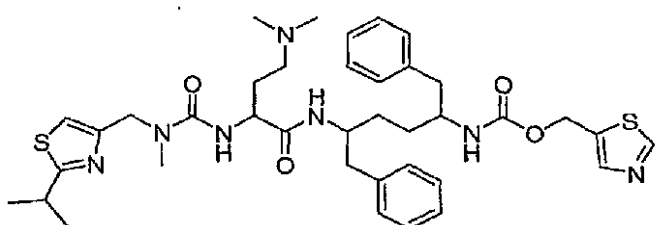
20



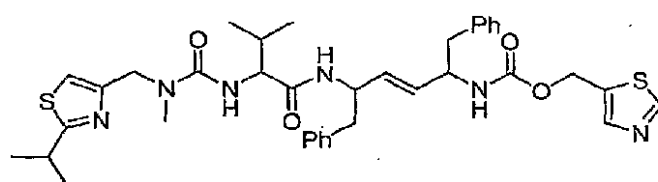
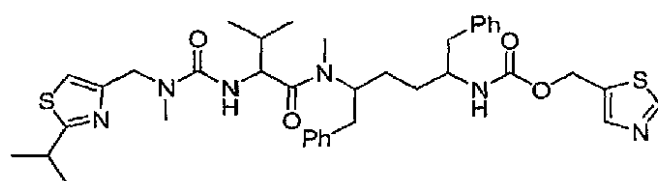
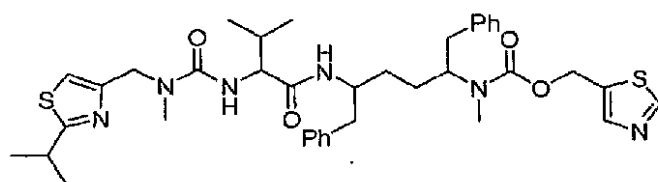
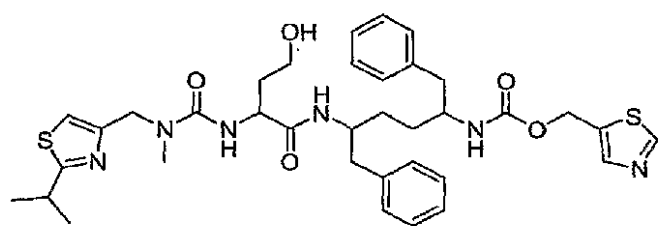
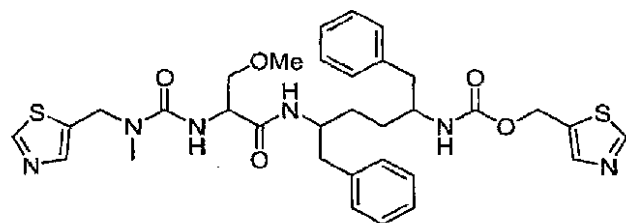
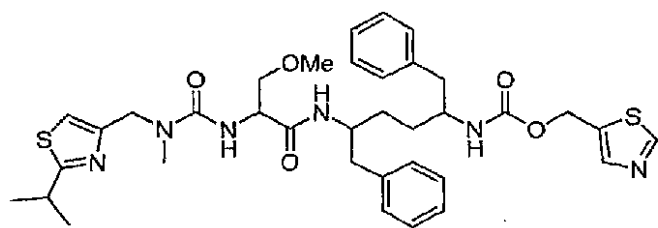
30



40



【化 2 2 3】

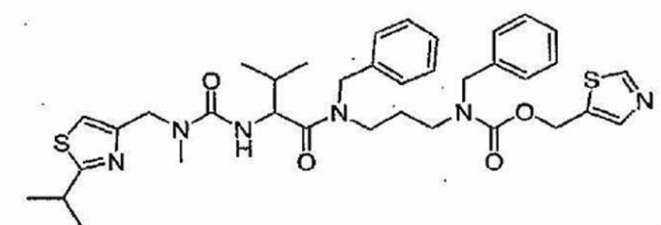
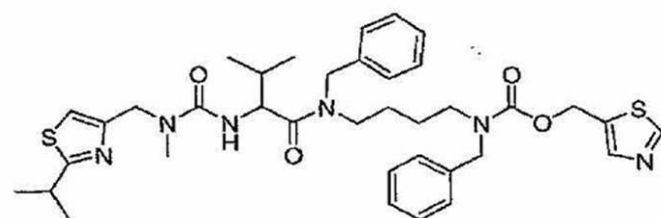
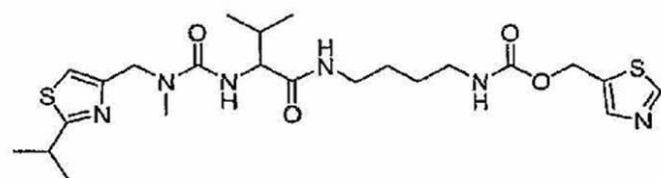
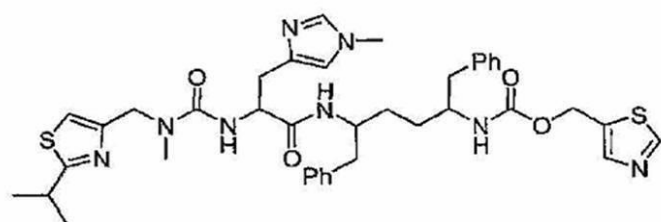


10

20

30

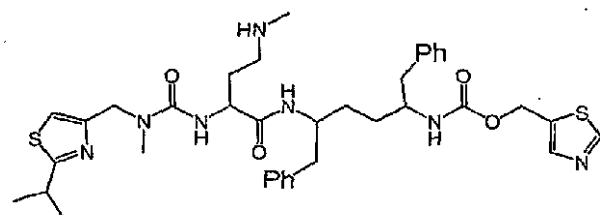
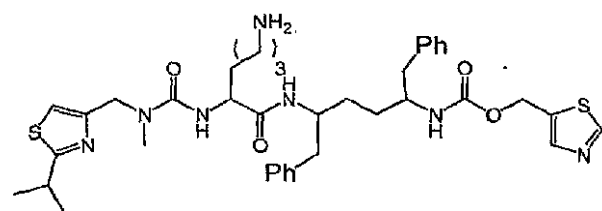
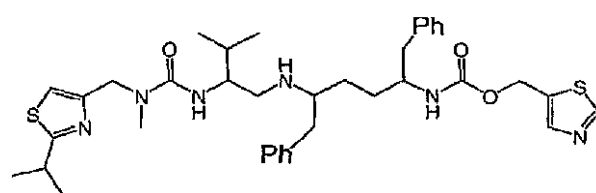
【化 2 2 4】



10

20

【化 2 2 5】



, および

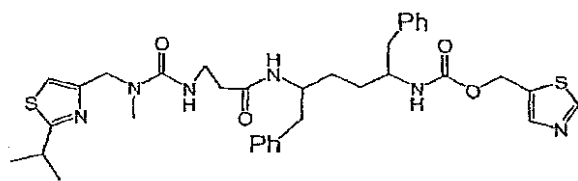
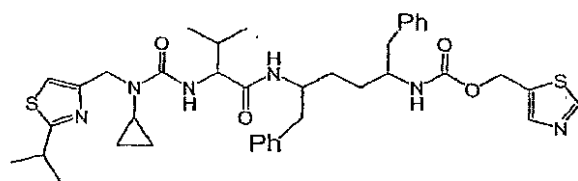
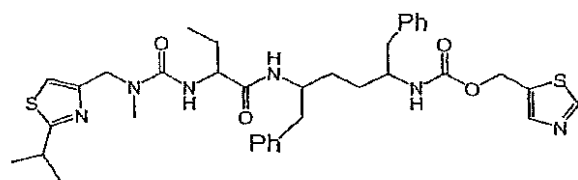
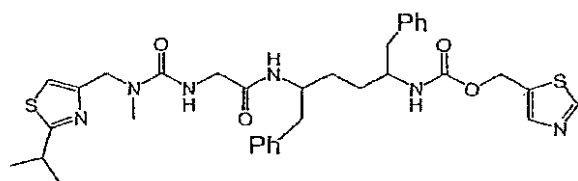
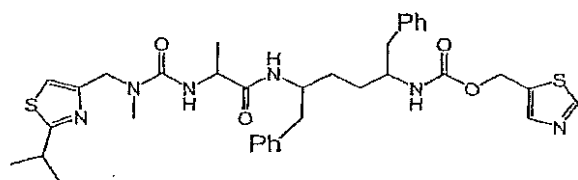
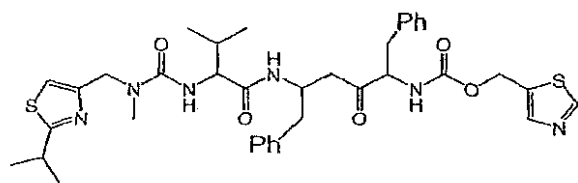
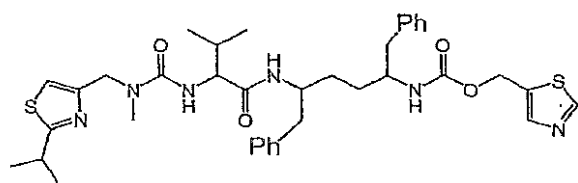
30

40

【請求項 2】

以下：

【化 2 2 6 - 1】

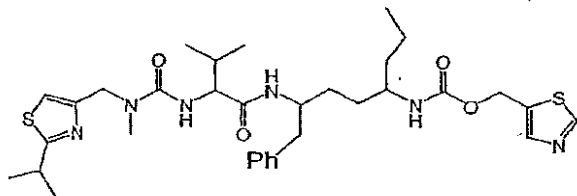
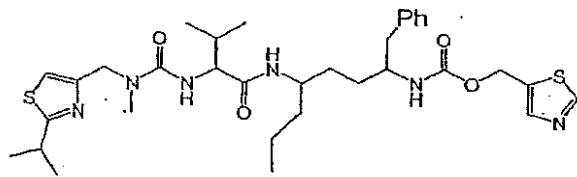
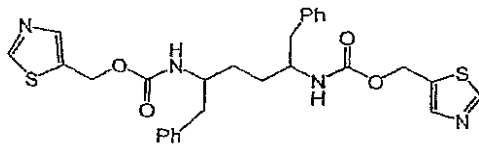
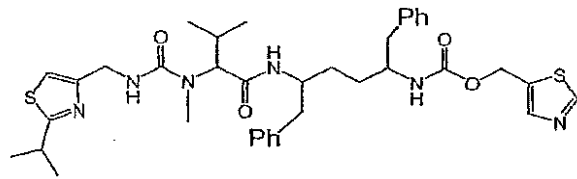
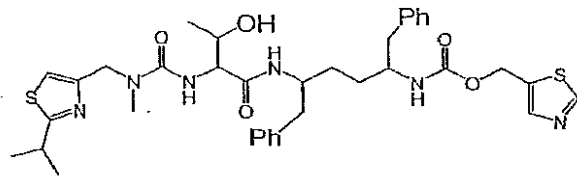
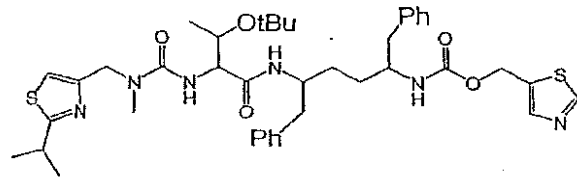
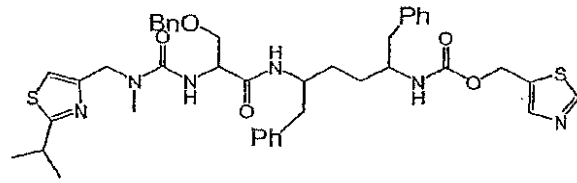


10

20

30

【化 2 2 6 - 2】



, および

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、該化合物の立体異性体、該化合物もしくは該立体異性体の医薬的に許容される塩、または該化合物、該立体異性体もしくは該医薬的に許容される塩の溶媒和物。

【請求項 3】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を、該薬物の血漿濃度を維持または高めることによって改良するための組成物であって、治療的に有効量の請求項 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含み、ここで、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される該薬物が、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、他の H

10

20

30

40

50

I V治療薬物、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、NS5a阻害剤、NS5bポリメラーゼ阻害剤、他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物である、組成物。

【請求項4】

前記化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物が、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される前記薬物と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改良するための組成物であって、治療的に有効量の請求項2に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含み、ここで、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される該薬物が、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド系阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、カプシド重合阻害剤、他のHIV治療薬物、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、NS5a阻害剤、NS5bポリメラーゼ阻害剤、他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物である、組成物。

【請求項6】

シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される前記薬物が、6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸である、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される前記薬物がアタザナビルである、請求項5に記載の組成物。

【請求項8】

シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される前記薬物をさらに含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項9】

シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿濃度を上げるための組成物であって、治療的に有効量の請求項1に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含み、ここで、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される該薬物が、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド系阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、カプシド重合阻害剤、他のHIV治療薬物、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、NS5a阻害剤、NS5bポリメラーゼ阻害剤、他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物である、組成物。

【請求項10】

前記化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物が、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される前記薬物と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記化合物の量が、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量である、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量の請求項 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含む、患者においてシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための組成物であって、ここで、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される該薬物が、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、他の H I V 治療薬物、インターフェロン、リバビリンアナログ、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V 非ヌクレオシド系阻害剤、N S 5 a 阻害剤、N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、他の H C V 治療薬物、またはこれらの混合物である、組成物。

10

【請求項 1 3】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量の請求項 2 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含む、患者においてシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための組成物であって、ここで、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される該薬物が、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、他の H I V 治療薬物、インターフェロン、リバビリンアナログ、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V 非ヌクレオシド系阻害剤、N S 5 a 阻害剤、N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、他の H C V 治療薬物、またはこれらの混合物である、組成物。

20

【請求項 1 4】

治療的に有効量の請求項 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含む H I V 感染を治療するための組成物であって、該組成物は、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D および N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、他の H I V 治療薬物、およびこれらの混合物からなる群から選択される、治療的に有効量の 1 つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

30

【請求項 1 5】

治療的に有効量の請求項 2 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含む H I V 感染を治療するための組成物であって、該組成物は、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D および N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、他の H I V 治療薬物、およびこれらの混合物からなる群から選択される、治療的に有効量の 1 つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

40

【請求項 1 6】

(1) 前記 H I V プロテアーゼ阻害剤が、アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4 およびモゼナビ

50

ル (DMP-450) からなる群から選択され、

(2) 前記逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド系阻害剤が、カブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノライドA、エトラビリン、DPC-083およびTMC-120、TMC-278 (リルピビリン) およびエファビレンツからなる群から選択され、

(3) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオシド系阻害剤が、ジドブジン、エムトリシタビン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル (±FTC)、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンチドキシル、アプシタビン (AVX754)、アムドキシビルおよびフォサルブジンチドキシル (以前はHDP 99.0003) からなる群から選択され、

10

(4) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオチド系阻害剤が、テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシルおよびアデホビルからなる群から選択され、

(5) 前記HIVインテグラーゼ阻害剤が、クルクミン、チコリ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸、アウリントリカルボン酸、カフェ酸フェネチルエステル、チロホスチン、ケルセチン、S-1360、ジンテビル (AR-177)、L-870812およびL-870810およびMK-0518 (ラルテグラビル) からなる群から選択され、

(6) 前記gp41阻害剤が、エンフビルチドおよびシフビルチドからなる群から選択され、

(7) 前記gp120阻害剤が、BMS-488043またはBlockAide/C

20

Rであり、

(8) 前記G6PDおよびNADHオキシダーゼ阻害剤が、イムニチンであり、

(9) 前記CCR5阻害剤が、アプラビロック、ピクリビロックおよびマラビロックからなる群から選択され、

(10) 前記他のHIV治療薬物が、PA-457 (ベビリマット)、Ampligen、CytolinおよびMDX010 (イピリムマブ) からなる群から選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

治療的に有効量の請求項1に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含むHIV感染を治療するための組成物であって、該組成物は、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、および他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物からなる群から選択される、治療的に有効量の1つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

30

【請求項18】

治療的に有効量の請求項2に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物を含むHIV感染を治療するための組成物であって、該組成物は、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS5bポリメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、および他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物からなる群から選択される、治療的に有効量の1つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

40

【請求項19】

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN- α (インフェルゲン)、フェロン、リアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN- β 、インフェルゲン+アクティミューン、DUROS含有IFN- ω 、アルブフェロン、ロクテロン、Alb interferon、Rebif、経口用インターフェロン α (Oral interferon alpha)、IFN α -2b XL、PEG-Infergenおよびペグ化IFN

50

ーβからなる群から選択され、

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびピラミジン（タリバビリン）からなる群から選択され、

(3) 前記NS5bポリメラーゼ阻害剤が、パロピシタビンであり、

(4) 前記NS3プロテアーゼ阻害剤が、VX-950（テラプレビル）であり、

(5) 前記α-グルコシダーゼ1阻害剤が、MX-3253（セルゴシビル）であり、

(6) 前記肝保護剤が、MitOQであり、

(7) 前記他のHCV治療薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド（*aline*a）、BIVN-401（*virost*at）、PYN-17（*altirex*）、アクチロン（CPG-10101）、シバシル、タルバシン、Bavituximab、OglufanideおよびVX-497（メリメポジブ）からなる群から選択される、請求項17に記載の組成物。

10

【請求項20】

請求項1に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、または該化合物の溶媒和物または該医薬的に許容される塩の溶媒和物と、医薬的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項21】

少なくとも1つの追加の治療薬剤をさらに含む、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記少なくとも1つの追加の治療薬剤が、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される、請求項21に記載の医薬組成物。

20

【請求項23】

前記少なくとも1つの追加の治療薬剤が、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド系阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、カプシド重合阻害剤、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼ阻害剤、α-グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、他のHCV治療薬物およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項24】

30

(1) 前記HIVプロテアーゼ阻害剤が、アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114およびモゼナビル（DMP-450）からなる群から選択され、

(2) 前記逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド系阻害剤が、カブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノライドA、エトラビリン、DPC-083およびTMC-120、TMC-278（リルピビリン）およびエファビレンツからなる群から選択され、

(3) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオシド系阻害剤が、ジドブジン、エムトリシタビン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル（±FTC）、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンチドキシル、アプシタビン（AVX754）、アムドキシビルおよびフォサルブジンチドキシル（以前はHDP-99.0003）からなる群から選択され、

40

(4) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオチド系阻害剤が、テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシルおよびアデホビルからなる群から選択され、

(5) 前記HIVインテグラーゼ阻害剤が、クルクミン、チコリ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸、アウリントリカルボン酸、カフェ酸フェネチルエステル、チロホスチン、ケルセチン、S-1360、ジンテビル（AR-177）、L-870812およびL-870810およびMK-0518（ラルテグラビル）からなる群から選択され、

50

(6) 前記 gp 4 1 阻害剤が、エンフビルチドおよびシフビルチドからなる群から選択され、

(7) 前記 gp 1 2 0 阻害剤が、BMS-488043またはBlockAide/C Rであり、

(8) 前記 G 6 P DおよびNADHオキシダーゼ阻害剤が、イムニチンであり、

(9) 前記CCR5阻害剤が、アプラビロック、ビクリビロックおよびマラビロックからなる群から選択され、

(10) 前記他のHIV治療薬物が、PA-457(ベビリマット)、Ampligen、CytolinおよびMDX010(イピリムマブ)からなる群から選択され、

(11) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN- α (インフェルゲン)、フェロン、リアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN- β 、インフェルゲン+アクティミューン、DUROS含有IFN- ω 、アルブフェロン、ロクテロン、Alb interferon、Rebif、経口用インターフェロン α (Oral interferon alpha)、IFN α -2b XL、PEG-Infergenおよびペグ化IFN- β からなる群から選択され、

(12) 前記リバビリナアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン(タリバビルン)からなる群から選択され、

(13) 前記NS5bポリメラーゼ阻害剤が、バロピシタビンであり、

(14) 前記NS3プロテアーゼ阻害剤が、VX-950(テラプレビル)であり、

(15) 前記 α -グルコシダーゼ1阻害剤が、MX-3253(セルゴシビル)であり、

(16) 前記肝保護剤が、MitOQであり、

(17) 前記他のHCV治療薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド(alinea)、BIVN-401(virostat)、PYN-17(altirex)、アクチロン(CPG-10101)、シバシル、タルバシン、Bavituximab、OglufanideおよびVX-497(メリメポジブ)からなる群から選択される、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

請求項1に記載の化合物を含む、治療基質としての使用のための組成物。

【請求項26】

シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を該薬物の血漿濃度を維持または高めることによって改良するための医薬、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿濃度を上げるための医薬、シトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害するための医薬、HIV感染を治療するための医薬、またはHCV感染を治療するための医薬を製造するための請求項1に記載の化合物の使用であって、ここで、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される該薬物が、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド系阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、カプシド重合阻害剤、他のHIV治療薬物、インターフェロン、リバビリナアナログ、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、NS5a阻害剤、NS5bポリメラーゼ阻害剤、他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物である、使用。

【請求項27】

前記医薬が、請求項1に記載の化合物と、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド系阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、G6PDおよびNADHオキシダーゼ阻害剤、CCR5阻害剤、他のHIV治療薬物、インターフェロン、リバビリナアナログ、NS5bポリ

10

20

30

40

50

イソメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、および他のHCV治療薬物、およびこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の追加の治療薬剤との組み合わせである、請求項26に記載の使用。

【請求項28】

(1) 前記HIVプロテアーゼ阻害剤が、アンプレナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114およびモゼナビル(DMP-450)からなる群から選択され、

(2) 前記逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド系阻害剤が、カブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノライドA、エトラビリン、DPC-083およびTMC-120、TMC-278(リルピビリン)およびエファビレンツからなる群から選択され、

(3) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオシド系阻害剤が、ジドブジン、エムトリシタビン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル(±FTC)、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンチドキシル、アプリシタビン(AVX754)、アムドキシビルおよびフォサルブジンチドキシル(以前はHDP 99,0003)からなる群から選択され、

(4) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオチド系阻害剤が、テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシルおよびアデホビルからなる群から選択され、

(5) 前記HIVインテグラーゼ阻害剤が、クルクミン、チコリ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸、アウリントリカルボン酸、カフェ酸フェネチルエステル、チロホスチン、ケルセチン、S-1360、ジンテビル(AR-177)、L-870812およびL-870810およびMK-0518(ラルテグラビル)からなる群から選択され、

(6) 前記gp41阻害剤が、エンフビルチドおよびシフビルチドからなる群から選択され、

(7) 前記gp120阻害剤が、BMS-488043またはBlockAide/C Rであり、

(8) 前記G6PDおよびNADHオキシダーゼ阻害剤が、イムニチンであり、

(9) 前記CCR5阻害剤が、アプラビロック、ビクリビロックおよびマラビロックからなる群から選択され、

(10) 前記他のHIV治療薬物が、PA-457(ベビリマット)、Ampligen、CytolinおよびMDX010(イピリムマブ)、PBS 119、ALG 889およびPA-1050040(PA-040)からなる群から選択され、

(11) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN- α (インフェルゲン)、フェロン、リアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN- β 、インフェルゲン+アクティミューン、DUROS含有IFN- ω 、アルブフェロン、ロクテロン、Alb interferon、Rebif、経口用インターフェロン α (Oral interferon α 1 α)、IFN α -2b XL、PEG-Infergenおよびペグ化IFN- β からなる群から選択され、

(12) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン(タリバビリン)からなる群から選択され、

(13) 前記NS5bポリメラーゼ阻害剤が、バロピシタビンであり、

(14) 前記NS3プロテアーゼ阻害剤が、VX-950(テラプレビル)であり、

(15) 前記 α -グルコシダーゼ1阻害剤が、MX-3253(セルゴシビル)であり、

(16) 前記肝保護剤が、Mit o Qであり、

(17) 前記他のHCV治療薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド(alinea)、

10

20

30

40

50

B I V N - 4 0 1 (v i r o s t a t) 、 P Y N - 1 7 (a l t i r e x) 、 ア ク チ ロ ン (C P G - 1 0 1 0 1) 、 シ バ シ ル 、 タ ル バ シ ン 、 B a v i t u x i m a b 、 O g l u f a n i d e お よ び V X - 4 9 7 (メ リ メ ポ ジ ブ) か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る 、 請 求 項 2 7 に 記 載 の 使 用 。

【請求項 29】

前記シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼが、シトクロム P 4 5 0 3 A アイソザイムである、請求項 3 ~ 1 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 30】

前記シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼが、シトクロム P 4 5 0 3 A 4 アイソザイムである、請求項 2 9 に記載の組成物。

10

【請求項 31】

前記シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼが、シトクロム P 4 5 0 3 A アイソザイムである、請求項 2 6 ~ 2 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 32】

前記シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼが、シトクロム P 4 5 0 3 A 4 アイソザイムである、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 33】

前記シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼアイソザイム 2 C 9 が阻害されないか、または、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼアイソザイム 3 A 4 よりも少なく阻害される、請求項 1 2 または 1 3 に記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本出願は、一般的に、共に投与された薬物の薬物動態を調整（例えば改良）する化合物および医薬組成物、ならびに本化合物と薬物とを共に投与することによって、薬物の薬物動態を調整（例えば改良）する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

30

主要な薬物代謝機構の1つに、シトクロム P 4 5 0 酵素による酸化的代謝がある。シトクロム P 4 5 0 酵素によって容易に代謝される薬物では、治療的に有効な薬物血漿濃度を維持するのは困難な場合がある。したがって、シトクロム P 4 5 0 酵素によって分解を受けやすい薬物は、シトクロム P 4 5 0 阻害剤を共に投与することによって血漿濃度を維持したり、高めたりすることができ、これにより薬物の薬物動態を改良することができる。

【0003】

ある種の薬物がシトクロム P 4 5 0 酵素を阻害することがわかっているが、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼのよりよい阻害剤および／または改良された阻害剤が望ましい。特に、シトクロム P 4 5 0 を阻害する以外には特筆すべき生体活性を有さないシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ阻害剤が望ましい。このような阻害剤は、望ましくない生体活性（例えば副作用）を最低限に抑えるのに有用である。それに加え、顕著なプロテアーゼ阻害活性を有さないか、プロテアーゼ阻害活性があっても低い P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ阻害剤が望ましい。このような阻害剤は、抗レトロウイルス薬物の有効性を高めるのに有用であり、同時に、ウイルス耐性（特にプロテアーゼ阻害剤に対する耐性）を誘発する可能性は最低限に抑えられる。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

(発明の要旨)

本出願の一態様は、例えば、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害することに

50

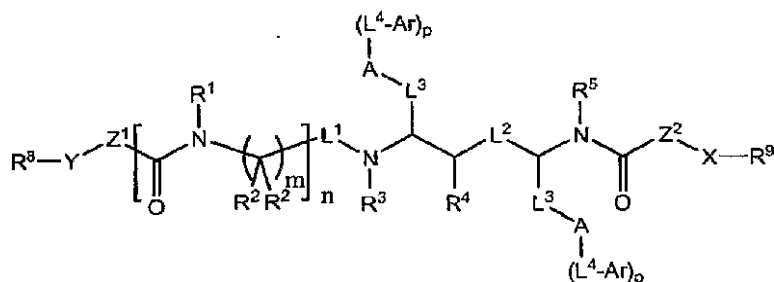
よって、共に投与された薬物の薬物動態を調整（例えば改良）する化合物および医薬組成物に関する。

【0005】

一実施形態では、本出願は、式 I の構造を有する化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを提供する。

【0006】

【化1】



式 I

〔式中、 L^1 は、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ および $-O-C(O)-$ からなる群から選択され、

L^2 は、共有結合、 $-C(R^6)_2-$ または $-C(O)-$ であり、

各 L^3 は、独立して、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり、

各 L^4 は、独立して、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ および $-NH-$ からなる群から選択され、

各 A は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

但し、A が H の場合、p は 0 であり、

Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、 $-O-$ または $-N(R^7)-$ であり、

Y および X は、独立して、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、

各 Ar は、独立して、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R^1 、 R^3 および R^5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリールアルキルおよび置換アリールアルキルからなる群から選択され、

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

R^4 および R^6 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から選択され、

各 R^7 は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^8 および R^9 はそれぞれ、H、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルおよび $-CN$ からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基であり、

m は 1 または 2 であり、

n は 0 または 1 であり、

各 p は、独立して、0 または 1 である。]

別の実施形態では、本出願は、式 I の化合物と、医薬的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0007】

別の実施形態では、本出願は、式 I の化合物と、少なくとも 1 つの追加の治療薬剤と、医薬的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0008】

別の実施形態では、本出願は、薬物で治療される患者に、治療の有効量の式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含む、薬物の薬物動態を改良する方法を提供する。

10

【0009】

別の実施形態では、本出願は、治療を必要とする患者に、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、シトクロム P 450 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量投与する工程を含む、患者においてシトクロム P 450 モノオキシゲナーゼを阻害する方法を提供する。

【0010】

別の実施形態では、本出願は、治療の有効量の式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、シトクロム P 450 モノオキシゲナーゼによって代謝され、ウイルス感染（例えば HIV）を治療するのに適した治療の有効量の 1 つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を含む、ウイルス感染（例えば HIV）を治療する方法を提供する。

20

【0011】

別の実施形態では、本出願は、

(a) 式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを含む第 1 の医薬組成物と、

(b) シトクロム P 450 モノオキシゲナーゼによって代謝される少なくとも 1 つの追加の活性薬剤を含む第 2 の医薬組成物と、を含む、組み合わせ医薬品を提供する。

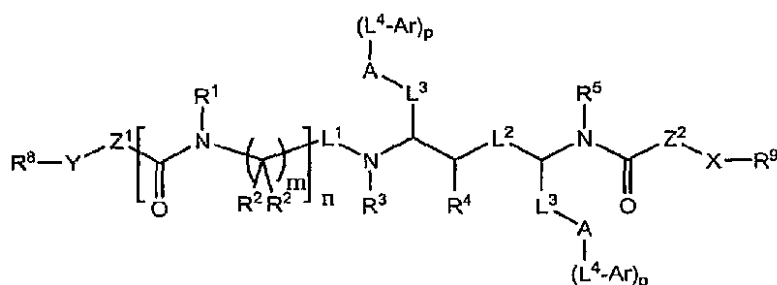
本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステル。

30

【化 207】



式 I

40

〔式中、 L^1 は、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ および $-O-C(O)-$ からなる群から選択され、

L^2 は、共有結合、 $-C(R^6)_2-$ または $-C(O)-$ であり、

各 L^3 は、独立して、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり、

各 L^4 は、独立して、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ および $-NH-$ からなる群から選択され、

各 A は、独立して、 H 、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

但し、 A が H の場合、 p は 0 であり、

50

Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、 $-O-$ または $-N(R^7)-$ であり、
Y および X は、独立して、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、

各 A_r は、独立して、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R^1 、 R^3 および R^5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリールアルキルおよび置換アリールアルキルからなる群から選択され、

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

10

R^4 および R^6 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から選択され、

各 R^7 は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^8 および R^9 はそれぞれ、H、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルおよび $-CN$ からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基であり、

20

m は 1 または 2 であり、

n は 0 または 1 であり、

各 p は、独立して、0 または 1 である。]

(項目 2)

n が 1 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

L^2 が $-CH(R^6)-$ である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

Y がヘテロシクリルアルキルである、項目 2 に記載の化合物。

30

(項目 5)

X がヘテロシクリルアルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 6)

Z^1 が $-N(R^7)-$ である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 7)

各 A が、独立して、アリールまたは置換アリールである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 8)

L^1 が $-C(O)-$ であり、

各 A が、独立してアリールまたは置換アリールであり、

R^1 が H またはアルキルであり、

40

各 R^2 が、独立して、H、アルキル、置換アルキルまたはヘテロアルキルであり、

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 がそれぞれ H であり、

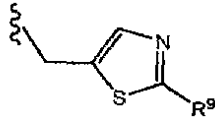
各 R^7 が、独立して、H、アルキルまたはカルボシクリルであり、

R^8 が H またはアルキルであり、

R^9 が H であり、

$X-R^9$ が

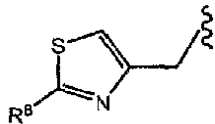
【化 2 0 8】



であり、

Y-R⁸ が

【化 2 0 9】



10

であり、

Z² が -O- であり、

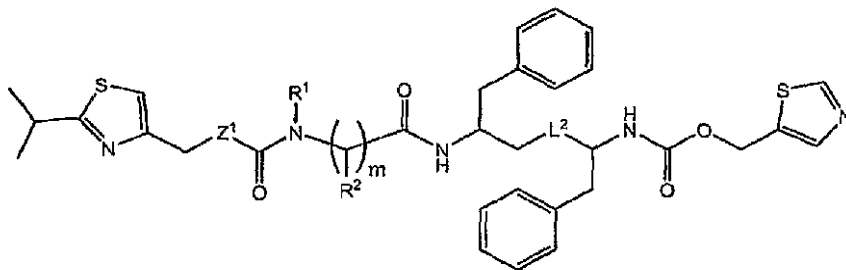
p が 0 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

以下の式を有する、項目 8 に記載の化合物。

【化 2 1 0】

20



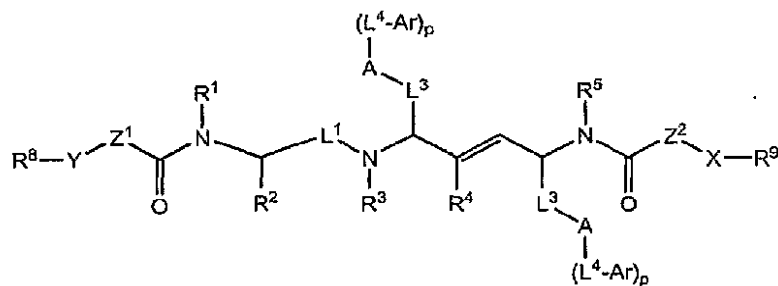
30

(項目 10)

式 I I D の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステル

。

【化 2 1 1】



40

式 IID

〔式中、L¹ は、-C(R⁶)₂-、-C(O)-、-S(O₂)-、-N(R⁷)-C(O)-および-O-C(O)-からなる群から選択され、

各 L³ は、独立して、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり、

各 L⁴ は、独立して、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、-O-、-CH₂-O-および-NH-からなる群から選択され、

50

各Aは、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

但し、AがHの場合、pは0であり、

Z¹およびZ²はそれぞれ独立して、 $-O-$ または $-N(R^7)-$ であり、

YおよびXは、独立して、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、

各A_rは、独立して、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R¹、R³およびR⁵はそれぞれ独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリールアルキルおよび置換アリールアルキルからなる群から選択され、

10

各R²は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルコキシアリル、ヒドロキシアリル、アリールヘテロアルキル、置換アリールヘテロアルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、 $-アルキレン-C(O)-OH$ 、 $-アルキレン-C(O)-Oアルキル$ 、 $-アルキレン-C(O)アミノ$ 、 $-アルキレン-C(O)-アルキル$ からなる群から選択され、

R⁴およびR⁶は、独立して、H、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から選択され、

各R⁷は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

20

R⁸およびR⁹はそれぞれ、H、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルおよび $-CN$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、

各pは、独立して、0または1である。]

(項目11)

L¹が $-C(R^6)_2-$ であり、

各L³がアルキレンであり、

各Aがアリールまたは置換アリールであり、

XおよびYがヘテロシクリルアルキルであり、

30

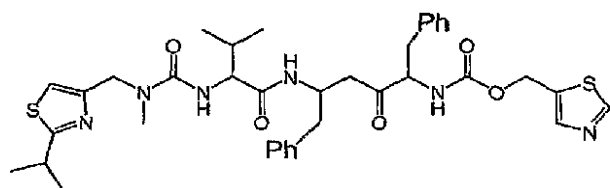
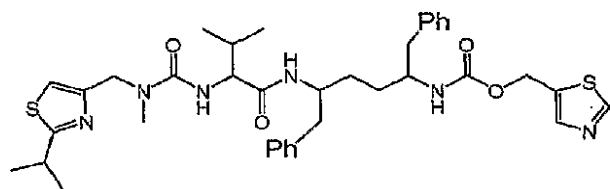
Z¹が $-N(R^7)-$ であり、

Z²が $-O-$ である、項目10に記載の化合物。

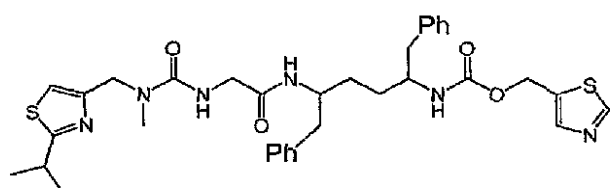
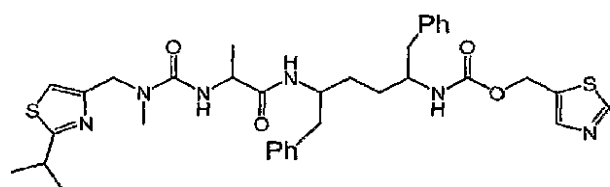
(項目12)

以下のものからなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、エステルおよび／または立体異性体。

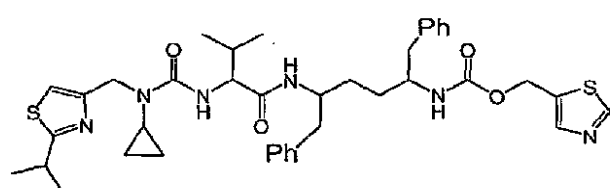
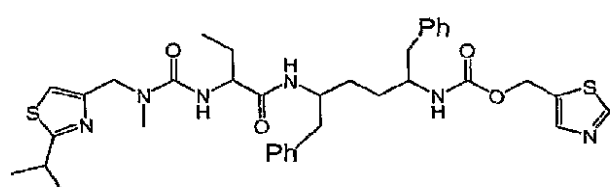
【化 2 1 2】



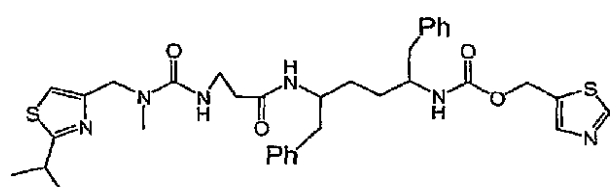
10



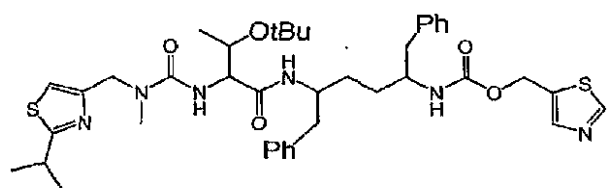
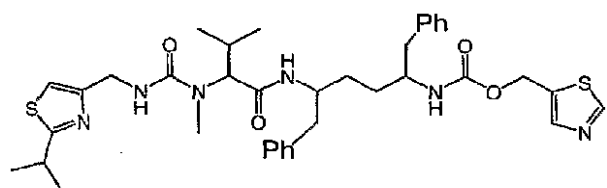
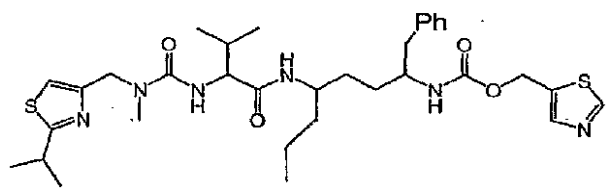
20



30

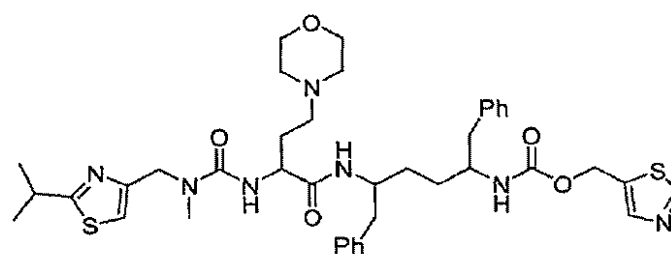
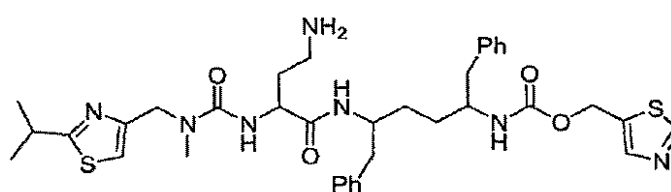
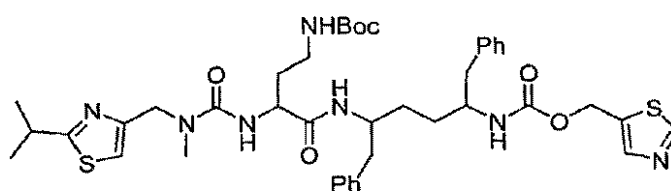
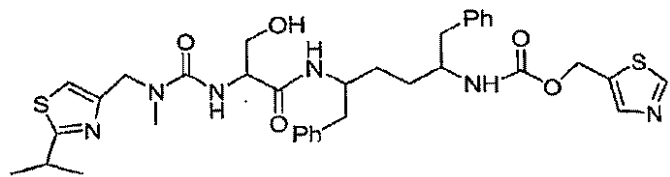
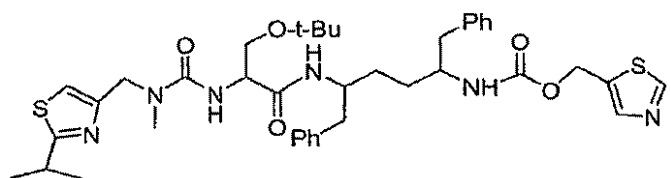


40

CC(C)c1nc(CN(C)C(=O)NC(C(=O)NCCC(CCN(C)C(=O)OCC2=CN=CS2)C3=CC=CC=C3)C(=O)NCCC(CCN(C)C(=O)OCC4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)c2ccsc12CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(C)(C)C(=O)NCCCNC(=O)OCC2=CC=CC=C2)cs1c1cc[nH]c1C(=O)N(Cc2cc[nH]c2)CCCN(Cc3cc[nH]c3)C(=O)N(Cc4cc[nH]c4)C(=O)N(Cc5cc[nH]c5)C(=O)N(Cc6cc[nH]c6)C(=O)N(Cc7cc[nH]c7)C(=O)N(Cc8cc[nH]c8)C(=O)N(Cc9cc[nH]c9)C(=O)N(Cc10cc[nH]c10)C(=O)N(Cc11cc[nH]c11)C(=O)N(Cc12cc[nH]c12)C(=O)N(Cc13cc[nH]c13)C(=O)N(Cc14cc[nH]c14)C(=O)N(Cc15cc[nH]c15)C(=O)N(Cc16cc[nH]c16)C(=O)N(Cc17cc[nH]c17)C(=O)N(Cc18cc[nH]c18)C(=O)N(Cc19cc[nH]c19)C(=O)N(Cc20cc[nH]c20)C(=O)N(Cc21cc[nH]c21)C(=O)N(Cc22cc[nH]c22)C(=O)N(Cc23cc[nH]c23)C(=O)N(Cc24cc[nH]c24)C(=O)N(Cc25cc[nH]c25)C(=O)N(Cc26cc[nH]c26)C(=O)N(Cc27cc[nH]c27)C(=O)N(Cc28cc[nH]c28)C(=O)N(Cc29cc[nH]c29)C(=O)N(Cc30cc[nH]c30)C(=O)N(Cc31cc[nH]c31)C(=O)N(Cc32cc[nH]c32)C(=O)N(Cc33cc[nH]c33)C(=O)N(Cc34cc[nH]c34)C(=O)N(Cc35cc[nH]c35)C(=O)N(Cc36cc[nH]c36)C(=O)N(Cc37cc[nH]c37)C(=O)N(Cc38cc[nH]c38)C(=O)N(Cc39cc[nH]c39)C(=O)N(Cc40cc[nH]c40)C(=O)N(Cc41cc[nH]c41)C(=O)N(Cc42cc[nH]c42)C(=O)N(Cc43cc[nH]c43)C(=O)N(Cc44cc[nH]c44)C(=O)N(Cc45cc[nH]c45)C(=O)N(Cc46cc[nH]c46)C(=O)N(Cc47cc[nH]c47)C(=O)N(Cc48cc[nH]c48)C(=O)N(Cc49cc[nH]c49)C(=O)N(Cc50cc[nH]c50)C(=O)N(Cc51cc[nH]c51)C(=O)N(Cc52cc[nH]c52)C(=O)N(Cc53cc[nH]c53)C(=O)N(Cc54cc[nH]c54)C(=O)N(Cc55cc[nH]c55)C(=O)N(Cc56cc[nH]c56)C(=O)N(Cc57cc[nH]c57)C(=O)N(Cc58cc[nH]c58)C(=O)N(Cc59cc[nH]c59)C(=O)N(Cc60cc[nH]c60)C(=O)N(Cc61cc[nH]c61)C(=O)N(Cc62cc[nH]c62)C(=O)N(Cc63cc[nH]c63)C(=O)N(Cc64cc[nH]c64)C(=O)N(Cc65cc[nH]c65)C(=O)N(Cc66cc[nH]c66)C(=O)N(Cc67cc[nH]c67)C(=O)N(Cc68cc[nH]c68)C(=O)N(Cc69cc[nH]c69)C(=O)N(Cc70cc[nH]c70)C(=O)N(Cc71cc[nH]c71)C(=O)N(Cc72cc[nH]c72)C(=O)N(Cc73cc[nH]c73)C(=O)N(Cc74cc[nH]c74)C(=O)N(Cc75cc[nH]c75)C(=O)N(Cc76cc[nH]c76)C(=O)N(Cc77cc[nH]c77)C(=O)N(Cc78cc[nH]c78)C(=O)N(Cc79cc[nH]c79)C(=O)N(Cc80cc[nH]c80)C(=O)N(Cc81cc[nH]c81)C(=O)N(Cc82cc[nH]c82)C(=O)N(Cc83cc[nH]c83)C(=O)N(Cc84cc[nH]c84)C(=O)N(Cc85cc[nH]c85)C(=O)N(Cc86cc[nH]c86)C(=O)N(Cc87cc[nH]c87)C(=O)N(Cc88cc[nH]c88)C(=O)N(Cc89cc[nH]c89)C(=O)N(Cc90cc[nH]c90)C(=O)N(Cc91cc[nH]c91)C(=O)N(Cc92cc[nH]c92)C(=O)N(Cc93cc[nH]c93)C(=O)N(Cc94cc[nH]c94)C(=O)N(Cc95cc[nH]c95)C(=O)N(Cc96cc[nH]c96)C(=O)N(Cc97cc[nH]c97)C(=O)N(Cc98cc[nH]c98)C(=O)N(Cc99cc[nH]c99)C(=O)N(Cc100cc[nH]c100)C(=O)N(Cc101cc[nH]c101)C(=O)N(Cc102cc[nH]c102)C(=O)N(Cc103cc[nH]c103)C(=O)N(Cc104cc[nH]c104)C(=O)N(Cc105cc[nH]c105)C(=O)N(Cc106cc[nH]c106)C(=O)N(Cc107cc[nH]c107)C(=O)N(Cc108cc[nH]c108)C(=O)N(Cc109cc[nH]c109)C(=O)N(Cc110cc[nH]c110)C(=O)N(Cc111cc[nH]c111)C(=O)N(Cc112cc[nH]c112)C(=O)N(Cc113cc[nH]c113)C(=O)N(Cc114cc[nH]c114)C(=O)N(Cc115cc[nH]c115)C(=O)N(Cc116cc[nH]c116)C(=O)N(Cc117cc[nH]c117)C(=O)N(Cc118cc[nH]c118)C(=O)N(Cc119cc[nH]c119)C(=O)N(Cc120cc[nH]c120)C(=O)N(Cc121cc[nH]c121)C(=O)N(Cc122cc[nH]c122)C(=O)N(Cc123cc[nH]c123)C(=O)N(Cc124cc[nH]c124)C(=O)N(Cc125cc[nH]c125)C(=O)N(Cc126cc[nH]c126)C(=O)N(Cc127cc[nH]c127)C(=O)N(Cc128cc[nH]c128)C(=O)N(Cc129cc[nH]c129)C(=O)N(Cc130cc[nH]c130)C(=O)N(Cc131cc[nH]c131)C(=O)N(Cc132cc[nH]c132)C(=O)N(Cc133cc[nH]c133)C(=O)N(Cc134cc[nH]c134)C(=O)N(Cc135cc[nH]c135)C(=O)N(Cc136cc[nH]c136)C(=O)N(Cc137cc[nH]c137)C(=O)N(Cc138cc[nH]c138)C(=O)N(Cc139cc[nH]c139)C(=O)N(Cc140cc[nH]c140)C(=O)N(Cc141cc[nH]c141)C(=O)N(Cc142cc[nH]c142)C(=O)N(Cc143cc[nH]c143)C(=O)N(Cc144cc[nH]c144)C(=O)N(Cc145cc[nH]c145)C(=O)N(Cc146cc[nH]c146)C(=O)N(Cc147cc[nH]c147)C(=O)N(Cc148cc[nH]c148)C(=O)N(Cc149cc[nH]c149)C(=O)N(Cc150cc[nH]c150)C(=O)N(Cc151cc[nH]c151)C(=O)N(Cc152cc[nH]c152)C(=O)N(Cc153cc[nH]c153)C(=O)N(Cc154cc[nH]c154)C(=O)N(Cc155cc[nH]c155)C(=O)N(Cc156cc[nH]c156)C(=O)N(Cc157cc[nH]c157)C(=O)N(Cc158cc[nH]c158)C(=O)N(Cc159cc[nH]c159)C(=O)N(Cc160cc[nH]c160)C(=O)N(Cc161cc[nH]c161)C(=O)N(Cc162cc[nH]c162)C(=O)N(Cc163cc[nH]c163)C(=O)N(Cc164cc[nH]c164)C(=O)N(Cc165cc[nH]c165)C(=O)N(Cc166cc[nH]c166)C(=O)N(Cc167cc[nH]c167)C(=O)N(Cc168cc[nH]c168)C(=O)N(Cc169cc[nH]c169)C(=O)N(Cc170cc[nH]c170)C(=O)N(Cc171cc[nH]c171)C(=O)N(Cc172cc[nH]c172)C(=O)N(Cc173cc[nH]c173)C(=O)N(Cc174cc[nH]c174)C(=O)N(Cc175cc[nH]c175)C(=O)N(Cc176cc[nH]c176)C(=O)N(Cc177cc[nH]c177)C(=O)N(Cc178cc[nH]c178)C(=O)N(Cc179cc[nH]c179)C(=O)N(Cc180cc[nH]c180)C(=O)N(Cc181cc[nH]c181)C(=O)N(Cc182cc[nH]c182)C(=O)N(Cc183cc[nH]c183)C(=O)N(Cc184cc[nH]c184)C(=O)N(Cc185cc[nH]c185)C(=O)N(Cc186cc[nH]c186)C(=O)N(Cc187cc[nH]c187)C(=O)N(Cc188cc[nH]c188)C(=O)N(Cc189cc[nH]c189)C(=O)N(Cc190cc[nH]c190)C(=O)N(Cc191cc[nH]c191)C(=O)N(Cc192cc[nH]c192)C(=O)N(Cc193cc[nH]c193)C(=O)N(Cc194cc[nH]c194)C(=O)N(Cc195cc[nH]c195)C(=O)N(Cc196cc[nH]c196)C(=O)N(Cc197cc[nH]c197)C(=O)N(Cc198cc[nH]c198)C(=O)N(Cc199cc[nH]c199)C(=O)N(Cc200cc[nH]c200)C(=O)N(Cc201cc[nH]c201)C(=O)N(Cc202cc[nH]c202)C(=O)N(Cc203cc[nH]c203)C(=O)N(Cc204cc[nH]c204)C(=O)N(Cc205cc[nH]c205)C(=O)N(Cc206cc[nH]c206)C(=O)N(Cc207cc[nH]c207)C(=O)N(Cc208cc[nH]c208)C(=O)N(Cc209cc[nH]c209)C(=O)N(Cc210cc[nH]c210)C(=O)N(Cc211cc[nH]c211)C(=O)N(Cc212cc[nH]c212)C(=O)N(Cc213cc[nH]c213)C(=O)N(Cc214cc[nH]c214)C(=O)N(Cc215cc[nH]c215)C(=O)N(Cc216cc[nH]c216)C(CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(C)C(=O)NCCC(CC)C(=O)OCC2=CN=CS2)s1

40

【化 2 1 4 - 1】

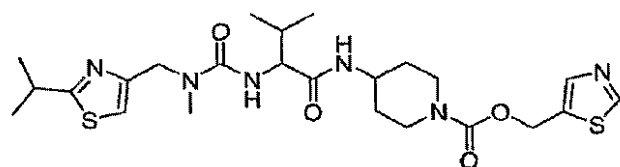
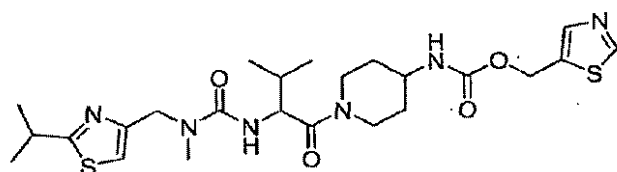
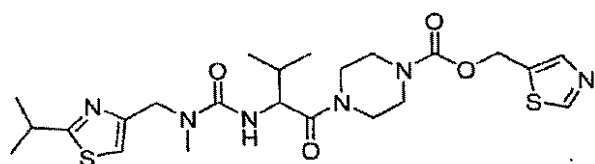
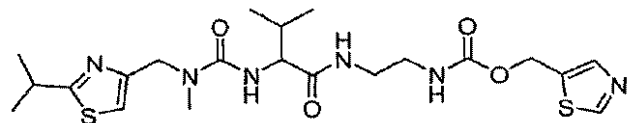
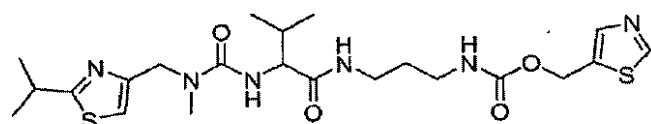
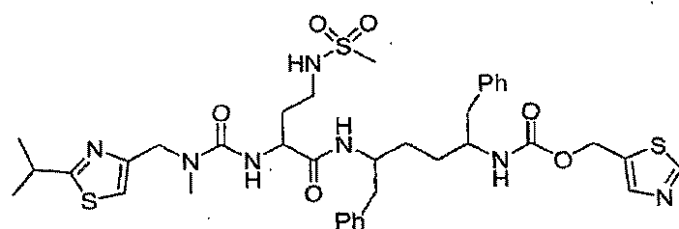
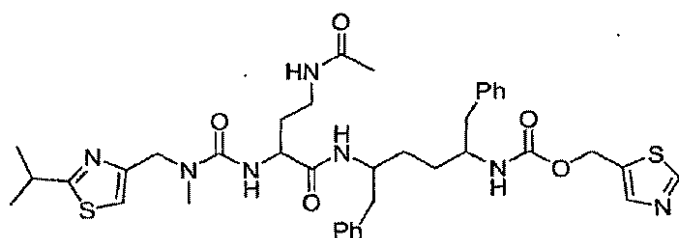


10

20

30

【化 2 1 5 - 1】

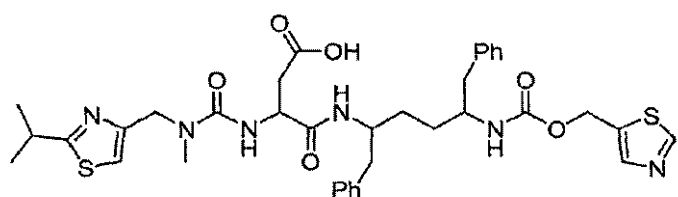
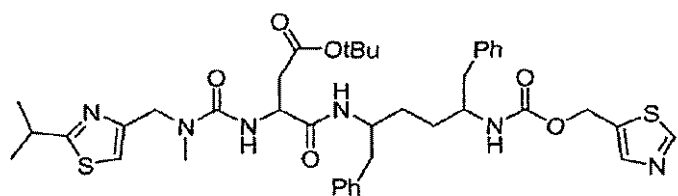


10

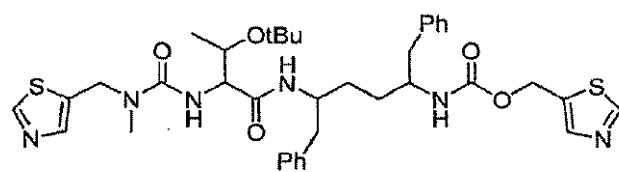
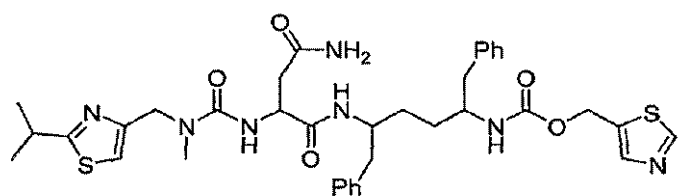
20

30

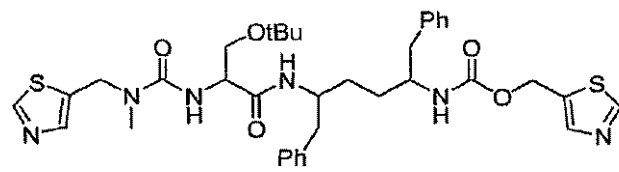
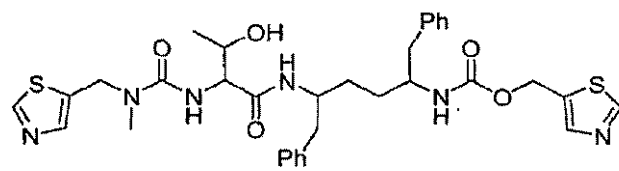
【化 2 1 6 - 1】



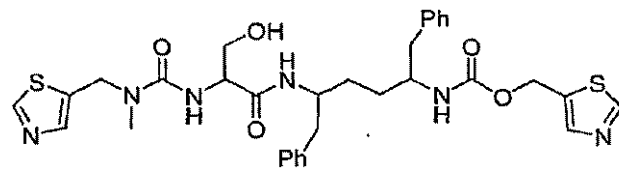
10

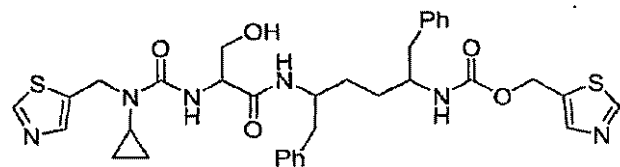
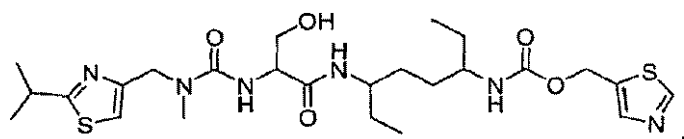
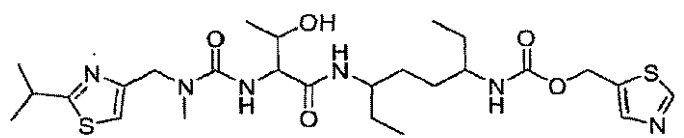
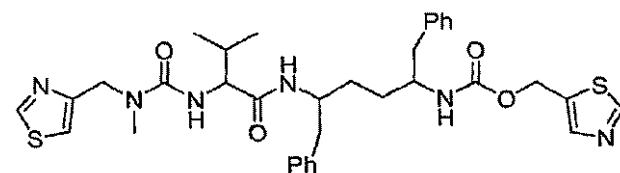


20

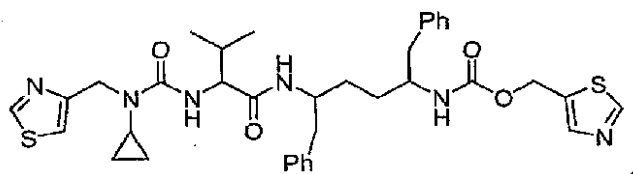
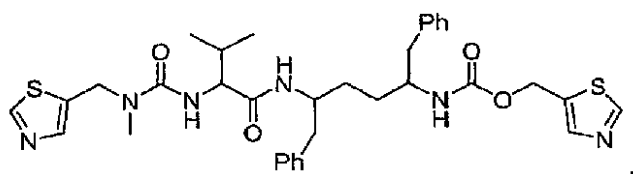


30

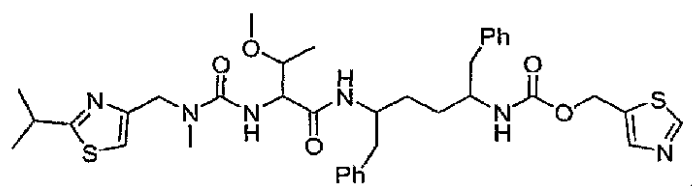
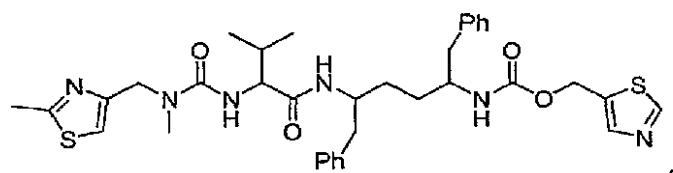


CC(C)(C)OC(=O)C(=O)N(Cc1ccccc1)C(=O)N(Cc2ccccc2)C(=O)N(Cc3ccccc3)C(=O)N(Cc4ccccc4)C(=O)N(Cc5ccccc5)C(=O)N(Cc6ccccc6)C(=O)N(Cc7ccccc7)C(=O)N(Cc8ccccc8)C(=O)N(Cc9ccccc9)C(=O)N(Cc10ccccc10)C(=O)N(Cc11ccccc11)C(=O)N(Cc12ccccc12)C(=O)N(Cc13ccccc13)C(=O)N(Cc14ccccc14)C(=O)N(Cc15ccccc15)C(=O)N(Cc16ccccc16)C(=O)N(Cc17ccccc17)C(=O)N(Cc18ccccc18)C(=O)N(Cc19ccccc19)C(=O)N(Cc20ccccc20)C(=O)N(Cc21ccccc21)C(=O)N(Cc22ccccc22)C(=O)N(Cc23ccccc23)C(=O)N(Cc24ccccc24)C(=O)N(Cc25ccccc25)C(=O)N(Cc26ccccc26)C(=O)N(Cc27ccccc27)C(=O)N(Cc28ccccc28)C(=O)N(Cc29ccccc29)C(=O)N(Cc30ccccc30)C(=O)N(Cc31ccccc31)C(=O)N(Cc32ccccc32)C(=O)N(Cc33ccccc33)C(=O)N(Cc34ccccc34)C(=O)N(Cc35ccccc35)C(=O)N(Cc36ccccc36)C(=O)N(Cc37ccccc37)C(=O)N(Cc38ccccc38)C(=O)N(Cc39ccccc39)C(=O)N(Cc40ccccc40)C(=O)N(Cc41ccccc41)C(=O)N(Cc42ccccc42)C(=O)N(Cc43ccccc43)C(=O)N(Cc44ccccc44)C(=O)N(Cc45ccccc45)C(=O)N(Cc46ccccc46)C(=O)N(Cc47ccccc47)C(=O)N(Cc48ccccc48)C(=O)N(Cc49ccccc49)C(=O)N(Cc50ccccc50)C(=O)N(Cc51ccccc51)C(=O)N(Cc52ccccc52)C(=O)N(Cc53ccccc53)C(=O)N(Cc54ccccc54)C(=O)N(Cc55ccccc55)C(=O)N(Cc56ccccc56)C(=O)N(Cc57ccccc57)C(=O)N(Cc58ccccc58)C(=O)N(Cc59ccccc59)C(=O)N(Cc60ccccc60)C(=O)N(Cc61ccccc61)C(=O)N(Cc62ccccc62)C(=O)N(Cc63ccccc63)C(=O)N(Cc64ccccc64)C(=O)N(Cc65ccccc65)C(=O)N(Cc66ccccc66)C(=O)N(Cc67ccccc67)C(=O)N(Cc68ccccc68)C(=O)N(Cc69ccccc69)C(=O)N(Cc70ccccc70)C(=O)N(Cc71ccccc71)C(=O)N(Cc72ccccc72)C(=O)N(Cc73ccccc73)C(=O)N(Cc74ccccc74)C(=O)N(Cc75ccccc75)C(=O)N(Cc76ccccc76)C(=O)N(Cc77ccccc77)C(=O)N(Cc78ccccc78)C(=O)N(Cc79ccccc79)C(=O)N(Cc80ccccc80)C(=O)N(Cc81ccccc81)C(=O)N(Cc82ccccc82)C(=O)N(Cc83ccccc83)C(=O)N(Cc84ccccc84)C(=O)N(Cc85ccccc85)C(=O)N(Cc86ccccc86)C(=O)N(Cc87ccccc87)C(=O)N(Cc88ccccc88)C(=O)N(Cc89ccccc89)C(=O)N(Cc90ccccc90)C(=O)N(Cc91ccccc91)C(=O)N(Cc92ccccc92)C(=O)N(Cc93ccccc93)C(=O)N(Cc94ccccc94)C(=O)N(Cc95ccccc95)C(=O)N(Cc96ccccc96)C(=O)N(Cc97ccccc97)C(=O)N(Cc98ccccc98)C(=O)N(Cc99ccccc99)C(=O)N(Cc100ccccc100)C(=O)N(Cc101ccccc101)C(=O)N(Cc102ccccc102)C(=O)N(Cc103ccccc103)C(=O)N(Cc104ccccc104)C(=O)N(Cc105ccccc105)C(=O)N(Cc106ccccc106)C(=O)N(Cc107ccccc107)C(=O)N(Cc108ccccc108)C(=O)N(Cc109ccccc109)C(=O)N(Cc110ccccc110)C(=O)N(Cc111ccccc111)C(=O)N(Cc112ccccc112)C(=O)N(Cc113ccccc113)C(=O)N(Cc114ccccc114)C(=O)N(Cc115ccccc115)C(=O)N(Cc116ccccc116)C(=O)N(Cc117ccccc117)C(=O)N(Cc118ccccc118)C(=O)N(Cc119ccccc119)C(=O)N(Cc120ccccc120)C(=O)N(Cc121ccccc121)C(=O)N(Cc122ccccc122)C(=O)N(Cc123ccccc123)C(=O)N(Cc124ccccc124)C(=O)N(Cc125ccccc125)C(=O)N(Cc126ccccc126)C(=O)N(Cc127ccccc127)C(=O)N(Cc128ccccc128)C(=O)N(Cc129ccccc129)C(=O)N(Cc130ccccc130)C(=O)N(Cc131ccccc131)C(=O)N(Cc132ccccc132)C(=O)N(Cc133ccccc133)C(=O)N(Cc134ccccc134)C(=O)N(Cc135ccccc135)C(=O)N(Cc136ccccc136)C(=O)N(Cc137ccccc137)C(=O)N(Cc138ccccc138)C(=O)N(Cc139ccccc139)C(=O)N(Cc140ccccc140)C(=O)N(Cc141ccccc141)C(=O)N(Cc142ccccc142)C(=O)N(Cc143ccccc143)C(=O)N(Cc144ccccc144)C(=O)N(Cc145ccccc145)C(=O)N(Cc146ccccc146)C(=O)N(Cc147ccccc147)C(=O)N(Cc148ccccc148)C(=O)N(Cc149ccccc149)C(=O)N(Cc150ccccc150)C(=O)N(Cc151ccccc151)C(=O)N(Cc152ccccc152)C(=O)N(Cc153ccccc153)C(=O)N(Cc154ccccc154)C(=O)N(Cc155ccccc155)C(=O)N(Cc156ccccc156)C(=O)N(Cc157ccccc157)C(=O)N(Cc158ccccc158)C(=O)N(Cc159ccccc159)C(=O)N(Cc160ccccc160)C(=O)N(Cc161ccccc161)C(=O)N(Cc162ccccc162)C(=O)N(Cc163ccccc163)C(=O)N(Cc164ccccc164)C(=O)N(Cc165ccccc165)C(=O)N(Cc166ccccc166)C(=O)N(Cc167ccccc167)C(=O)N(Cc168ccccc168)C(=O)N(Cc169ccccc169)C(=O)N(Cc170ccccc170)C(=O)N(Cc171ccccc171)C(=O)N(Cc172ccccc172)C(=O)N(Cc173ccccc173)C(=O)N(Cc174ccccc174)C(=O)N(Cc175ccccc175)C(=O)N(Cc176ccccc176)C(=O)N(Cc177ccccc177)C(=O)N(Cc178ccccc178)C(=O)N(Cc179ccccc179)C(=O)N(Cc180ccccc180)C(=O)N(Cc181ccccc181)C(=O)N(Cc182ccccc182)C(=O)N(Cc183ccccc183)C(=O)N(Cc184ccccc184)C(=O)N(Cc185ccccc185)C(=O)N(Cc186ccccc186)C(=O)N(Cc187ccccc187)C(=O)N(Cc188ccccc188)C(=O)N(Cc189ccccc189)C(=O)N(Cc190ccccc190)C(=O)N(Cc191ccccc191)C(=O)N(Cc192ccccc192)C(=O)N(Cc193ccccc193)C(=O)N(Cc194ccccc194)C(=O)N(Cc195ccccc195)C(=O)N(Cc196ccccc196)C(=O)N(Cc197ccccc197)C(=O)N(Cc198ccccc198)C(=O)N(Cc199ccccc199)C(=O)N(Cc200ccccc200)C(=O)N(Cc201ccccc201)C(=O)N(Cc202ccccc202)C(=O)N(Cc203ccccc203)C(=O)N(Cc204ccccc204)C(=O)N(Cc205ccccc205)C(=O)N(Cc206ccccc206)C(=O)N(Cc207ccccc207)C(=O)N(Cc208ccccc208)C(=O)N(Cc209ccccc209)C(=O)N(Cc210ccccc210)C(=O)N(Cc211ccccc211)C(=O)N(Cc212ccccc212)C(=O)N(Cc213ccccc213)C(=O)N(Cc214ccccc214)C(=O)N(Cc215ccccc215)C(=O)N(Cc216ccccc216)C(=O)N(Cc217ccccc217)C(=O)N(Cc218ccccc218)C(=O)N(Cc219ccccc219)C(=O)N(Cc220ccccc220)C(=O)N(Cc221ccccc221)C(=O)N(Cc222ccccc222)C(=O)N(Cc223ccccc223)C(=O)N(Cc224ccccc224)C(=O)N(Cc225ccccc225)C(=O)N(Cc226ccccc226)C(=O)N(Cc227ccccc227)C(=O)N(Cc228ccccc228)C(=O)N(Cc229ccccc229)C(=O)N(Cc230ccccc230)C(=O)N(Cc231ccccc231)C(=O)N(Cc232ccccc232)C(=O)N(Cc233ccccc233)C(=O)N(Cc234ccccc234)C(=O)N(Cc235ccccc235)C(=O)N(Cc236ccccc236)C(=O)N(Cc237ccccc237)C(=O)N(Cc238ccccc238)C(=O)N(Cc239ccccc239)C(=O)N(Cc240ccccc240)C(=O)N(Cc241ccccc241)C(=O)N(Cc242ccccc242)C(=O)N(Cc243ccccc243)C(=O)N(Cc244ccccc244)C(=O)N(Cc245ccccc245)C(=O)N(Cc246ccccc246)C(=O)N(Cc247ccccc247)C(=O)N(Cc248ccccc248)C(=O)N(Cc249ccccc249)C(=O)N(Cc250ccccc250)C(=O)N(Cc251ccccc251)C(=O)N(Cc252ccccc252)C(=O)N(Cc253ccccc25CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NCC(=O)NCC(=O)NCC(C)CC(C)CC(C)CC(C)CC(C)CC(C)C(=O)OCC2=CN=CS2)s1CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(C)C(=O)NC(CC)CC(C)C(=O)OCC2=CN=CS2)s1[illegible]

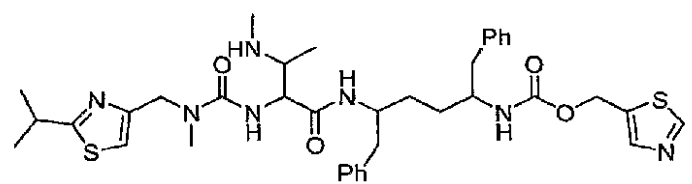
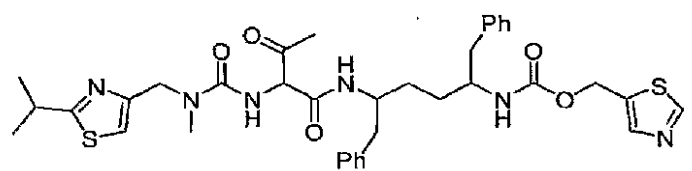
【化 2 1 8】



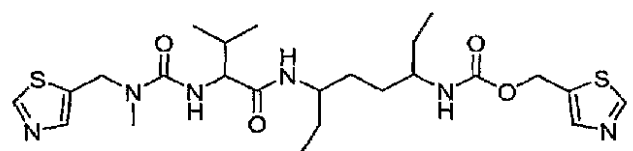
10



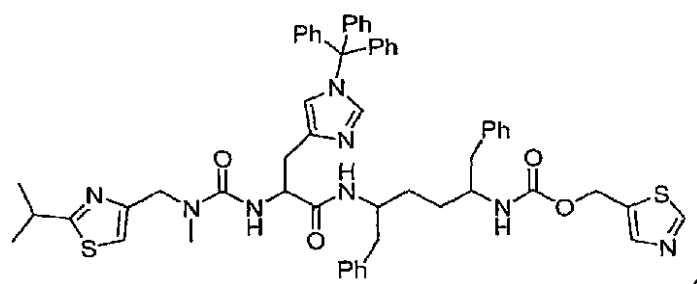
20



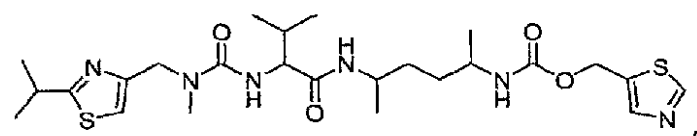
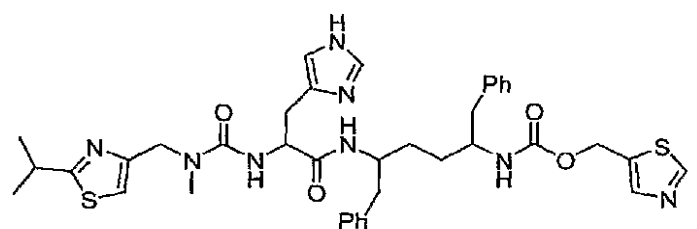
30



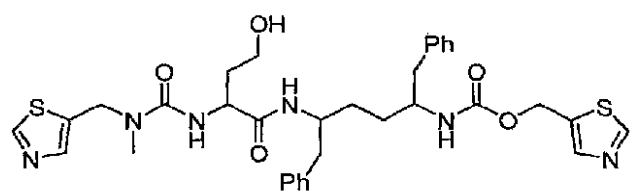
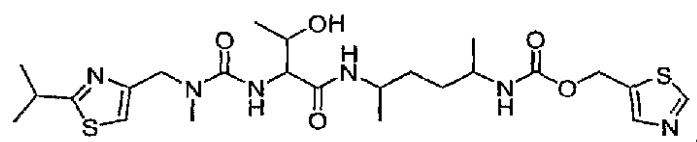
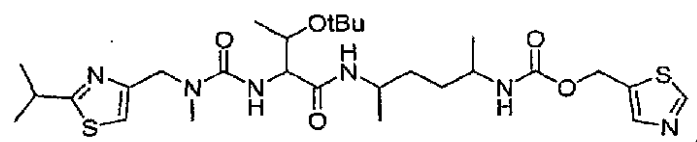
【化 2 1 9】



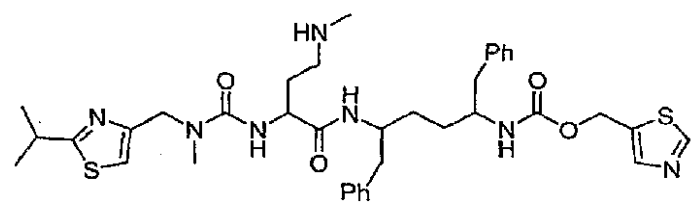
10



20

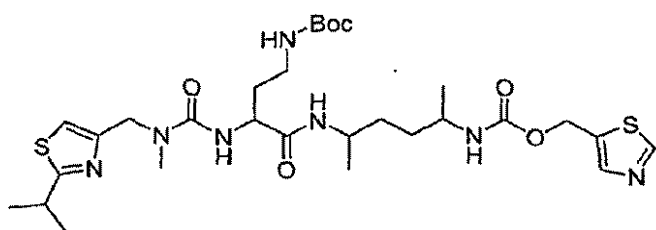
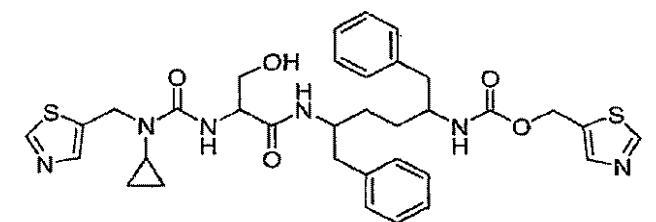
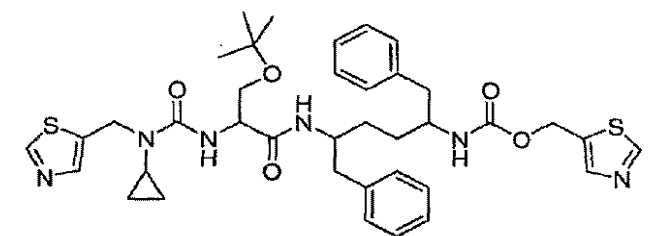
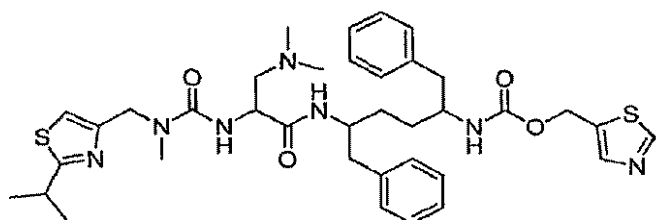
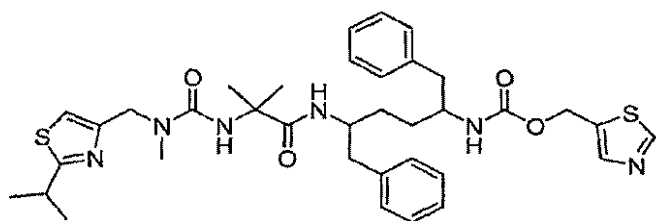
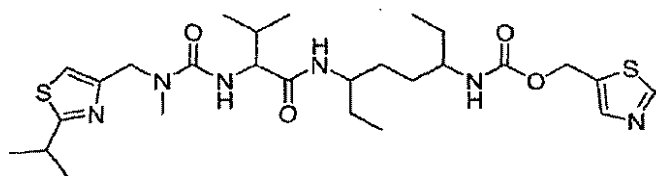


30



40

【化 2 2 0 - 1】



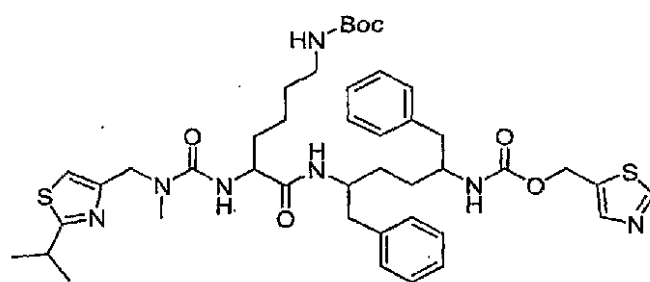
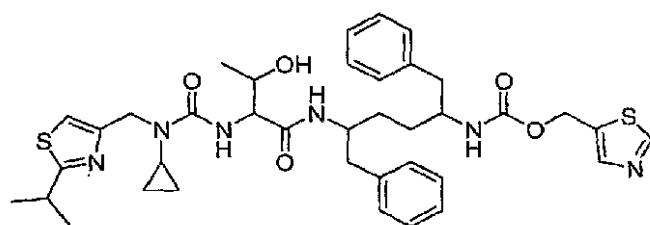
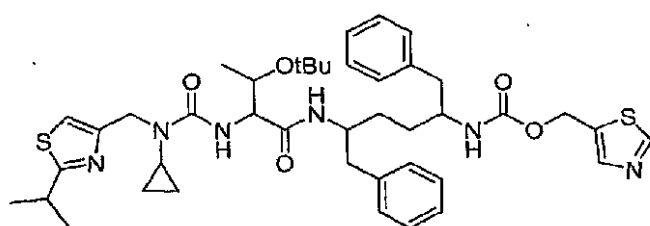
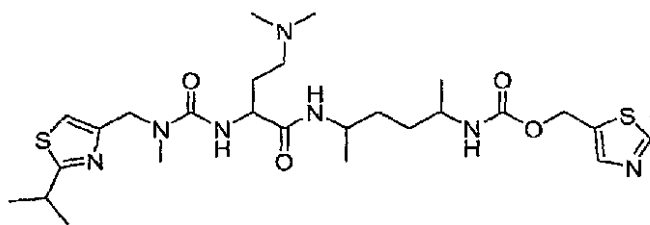
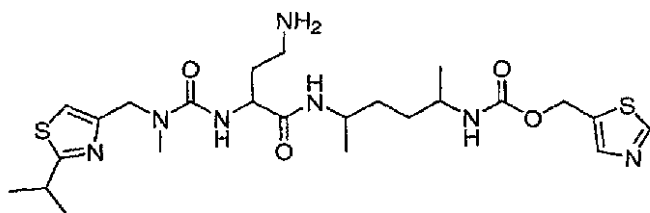
10

20

30

40

【化 2 2 1】

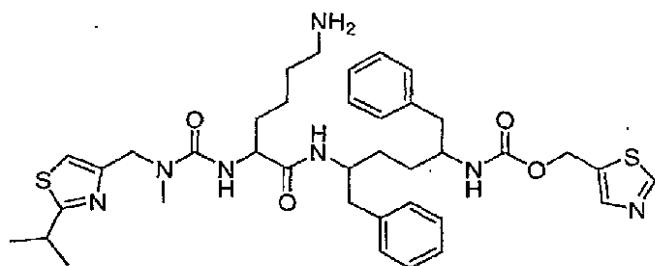


10

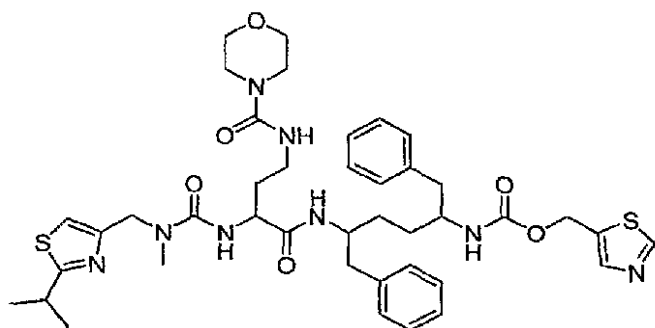
20

30

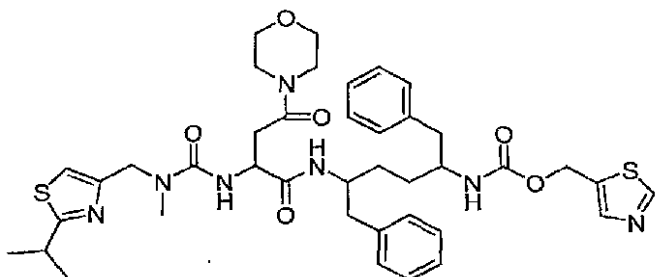
【化 2 2 2】



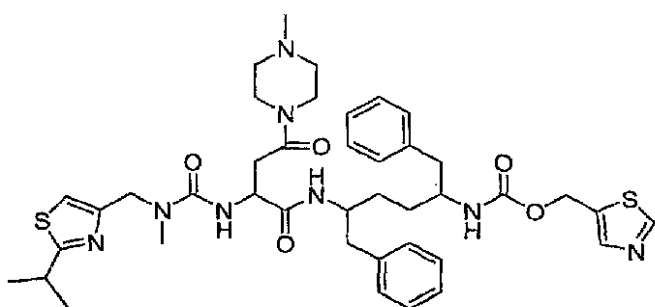
10



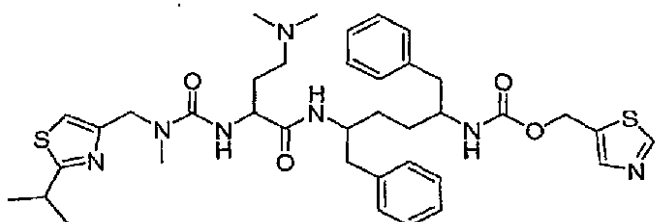
20



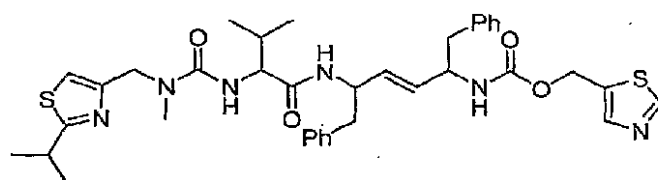
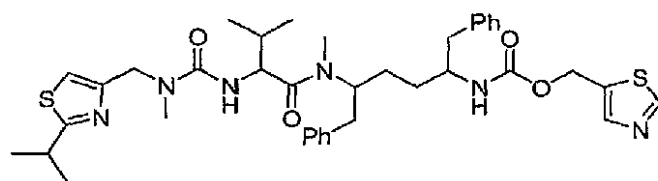
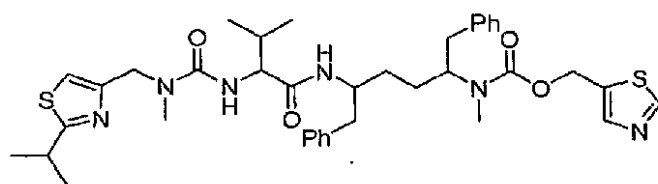
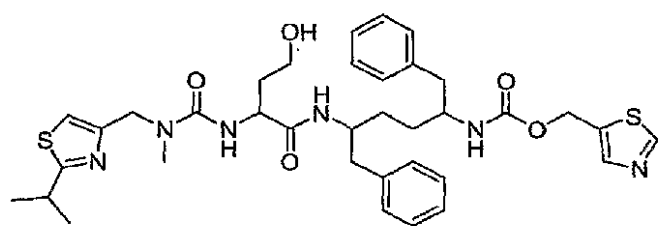
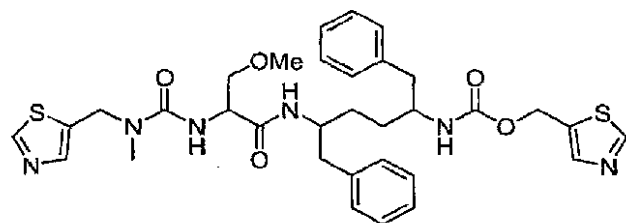
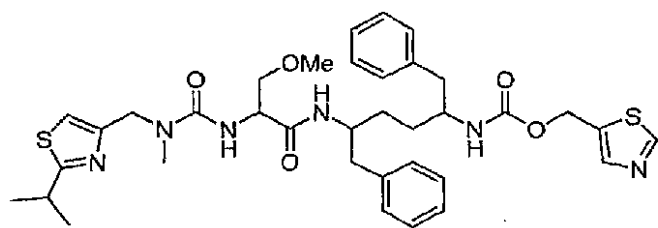
30



40



【化 2 2 3】

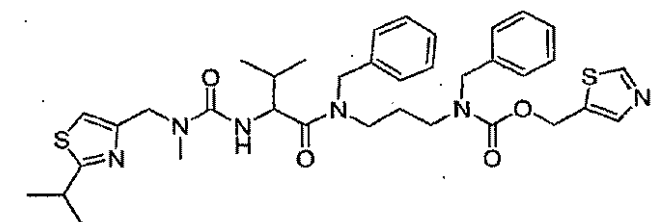
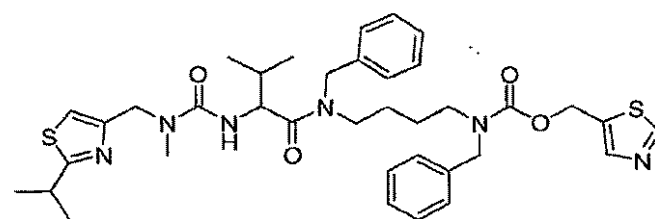
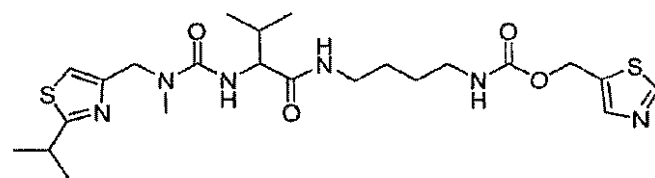
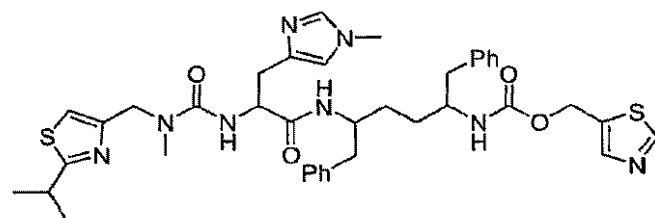
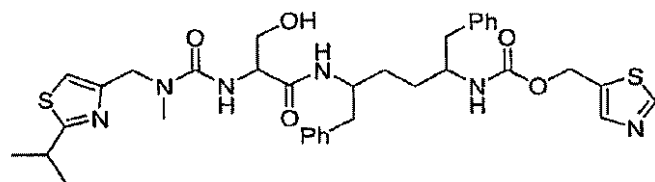
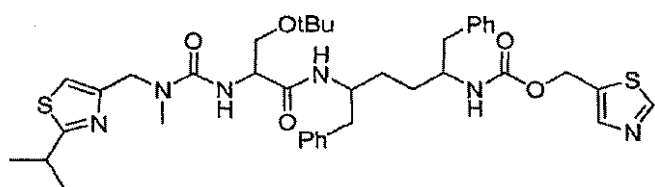


10

20

30

【化 2 2 4 - 1】

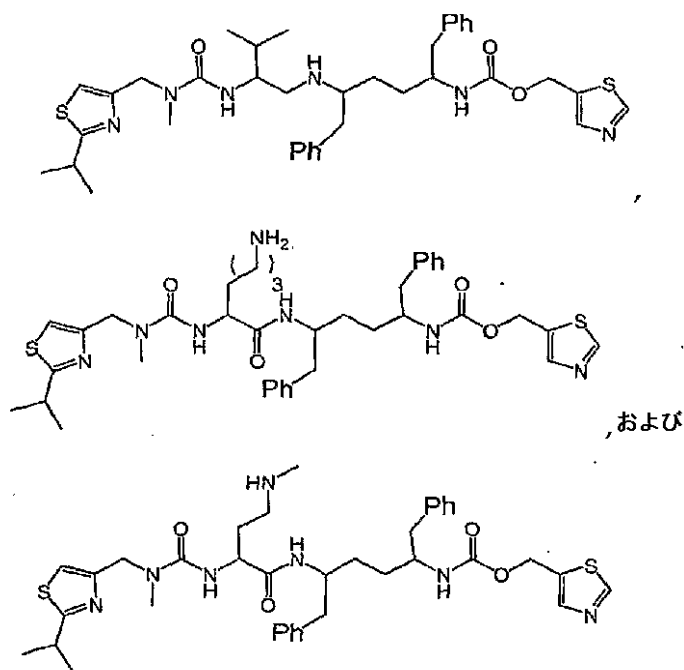


10

20

30

【化 2 2 5】



10

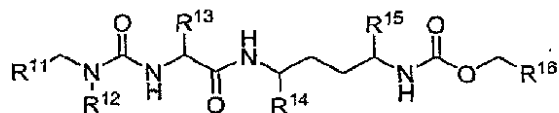
, および

20

(項目 1 3)

式 I I A の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体および／またはエステル。

【化 2 2 6】



式 II A

30

〔式中、 R^{11} および R^{16} は、それぞれ独立して、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり、

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ 置換アルキル、アリールアルキルまたは置換アリールアルキルである。〕

(項目 1 4)

R^{13} が、H、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim 1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim 3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim 3}S(O)_2R^{22}$ または $-(CH_2)_{1\sim 3}-R^{23}$ であり、

40

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルまたはアリールアルキルであり、

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、H または $-C_{1\sim 3}$ アルキルであり、

R^{19} は、H、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルまたはアリールアルキルであり、

R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ または $-S(O)_2R^{17}$ であるか、または

R^{20} および R^{21} は、これらが結合する窒素原子とともに、N および O からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている 5～6 員環ヘテロシクリル環を形成し、

R^{22} は、H、 $-C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ または $-NR^{20}R^{21}$ であり、

50

$R^{2\ 3}$ は、N および O からなる群から選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている 5 ～ 6 員環ヘテロシクリル環である、項目 1 3 に記載の化合物。

(項目 1 5)

前記 $R^{2\ 0}$ および $R^{2\ 1}$ によって形成される、置換されていないかまたは置換されている 5 ～ 6 員環ヘテロシクリル環、および前記 $R^{2\ 3}$ の置換されていないかまたは置換されている 5 ～ 6 員環ヘテロシクリル環が、それぞれ独立して、置換されていないか、または $C_{1\sim 2}$ アルキルで置換されている、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

$R^{1\ 3}$ が $-(CH_2)_{0\sim 1}CR^{1\ 7}R^{1\ 8}OR^{1\ 9}$ である、項目 1 4 に記載の化合物 10。

(項目 1 7)

$R^{1\ 3}$ が、 $-(CH_2)_{0\sim 3}CR^{1\ 7}R^{1\ 8}NR^{2\ 0}R^{2\ 1}$ または $-(CH_2)_{0\sim 3}CR^{1\ 7}R^{1\ 8}NR^{1\ 7}C(O)-NR^{2\ 0}R^{2\ 1}$ である、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 8)

$R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ および $R^{1\ 6}$ が、それぞれ独立して、以下の表から選択される、項目 1 4 に記載の化合物。

【化 2 2 7 - 1】

R ¹¹	R ¹²	R ¹³			R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
	H						
	Me	Me					
		H			Et	Et	
		Et			Me	Me	
					H	H	
		</					

〔式中、

R^{10a} および R^{10b} は、それぞれ独立して、Hまたは $-C_{1\sim4}$ アルキルであり

R^{12} はHまたは $-CH_3$ であり、

R^{13} は、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}S(O)_2R^{22}$ または $-(CH_2)_{1\sim3}-R^{23}$ であり、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、アリールアルキルまたは置換アリールアルキルであり、

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、Hまたは $-C_{1\sim3}$ アルキルであり、

R^{19} は、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキルまたはアリールアルキルであり、

R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ または $-S(O)_2R^{17}$ であるか、または

R^{20} および R^{21} は、これらが結合する窒素原子とともに、NおよびOからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環を形成し、

R^{22} は、H、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ または $-NR^{20}R^{21}$ であり、

R^{23} は、NおよびOからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環である。〕

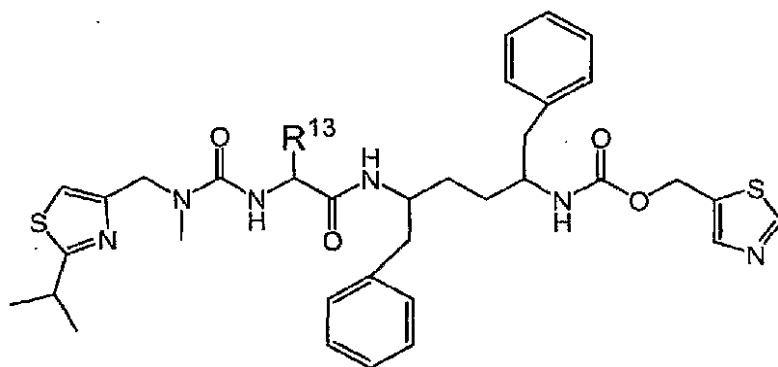
(項目20)

前記 R^{20} および R^{21} によって形成される、置換されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環、および前記 R^{23} の置換されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環が、それぞれ独立して、置換されていないか、または $C_{1\sim2}$ アルキルで置換されている、項目19に記載の化合物。

(項目21)

式IICの化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体および／またはエステル。

【化229】



式 IIC

〔式中、

R^{13} は、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}C(O)R^{22}$ または $-(CH_2)_{1\sim3}-R^{23}$ であり、

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、Hまたは $-C_{1\sim3}$ アルキルであり、

R^{19} は、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキルまたはアリールアルキルであり、

R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-C(O)R$

R^{17} または $-S(O)_2R^{17}$ であるか、または

R^{20} および R^{21} は、これらが結合する窒素原子とともに、N および O からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員環ヘテロシクリル環を形成し、

R^{22} は、H、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ または $-NR^{20}R^{21}$ であり、

R^{23} は、N および O からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員環ヘテロシクリル環である。]

(項目 22)

前記 R^{20} および R^{21} によって形成される、置換されていないかまたは置換されている 5～6 員環ヘテロシクリル環、および前記 R^{23} の置換されていないかまたは置換されている 5～6 員環ヘテロシクリル環が、それぞれ独立して、置換されていないか、または $C_{1\sim2}$ アルキルで置換されている、項目 21 に記載の化合物。

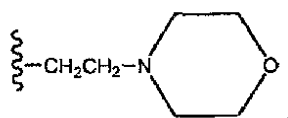
(項目 23)

R^{13} が、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ または $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ である、項目 21 に記載の化合物。

(項目 24)

R^{13} が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ または

【化 230】

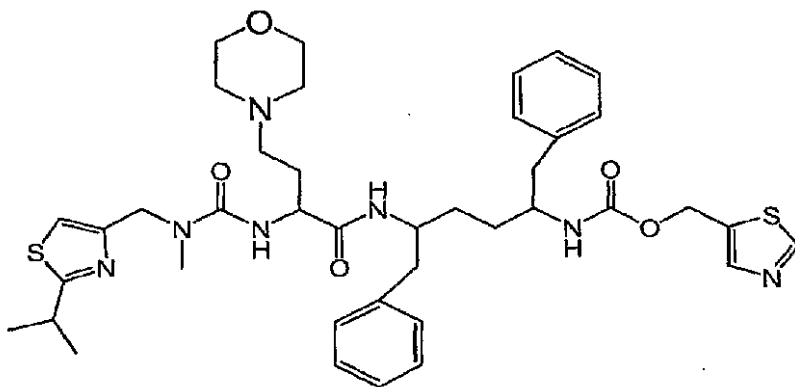


である、項目 21 に記載の化合物。

(項目 25)

以下

【化 231】

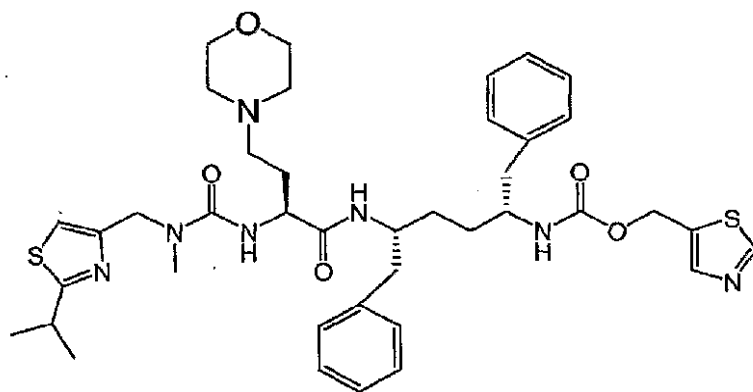


の化合物またはその医薬的に許容される塩、立体異性体および／または溶媒和物。

(項目 26)

以下

【化 2 3 2】



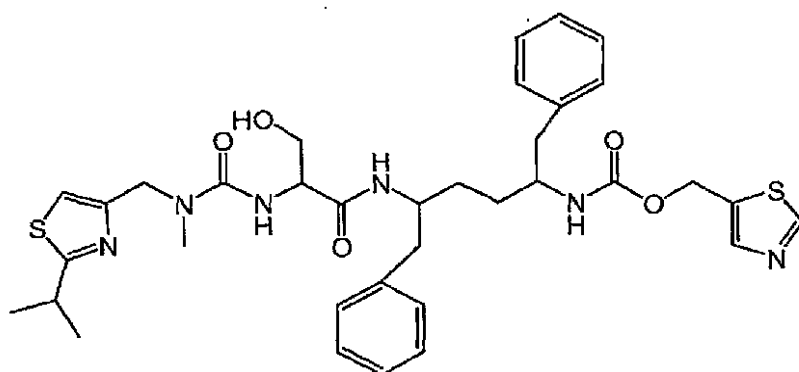
10

の化合物またはその医薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

(項目 2 7)

以下

【化 2 3 3】



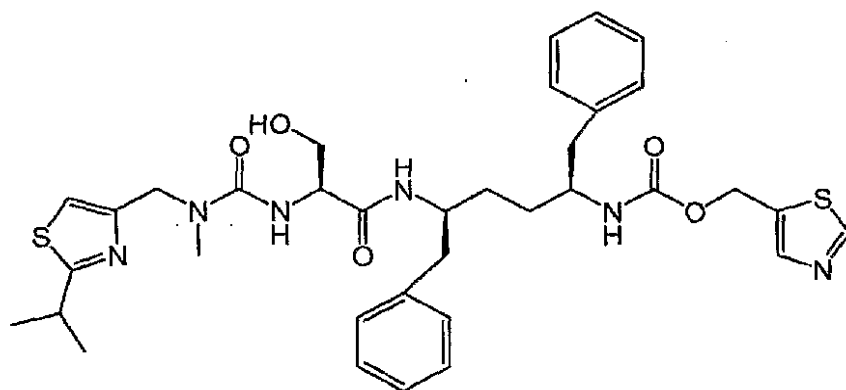
20

の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体および／またはエステル。

(項目 2 8)

以下

【化 2 3 4】



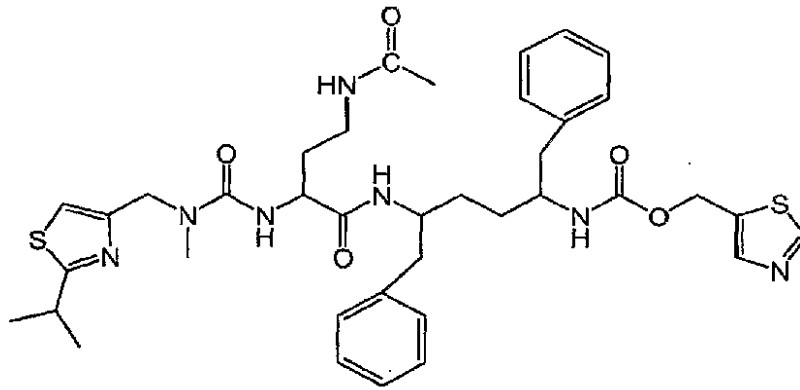
40

の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステル。

(項目 2 9)

以下

【化 2 3 5】



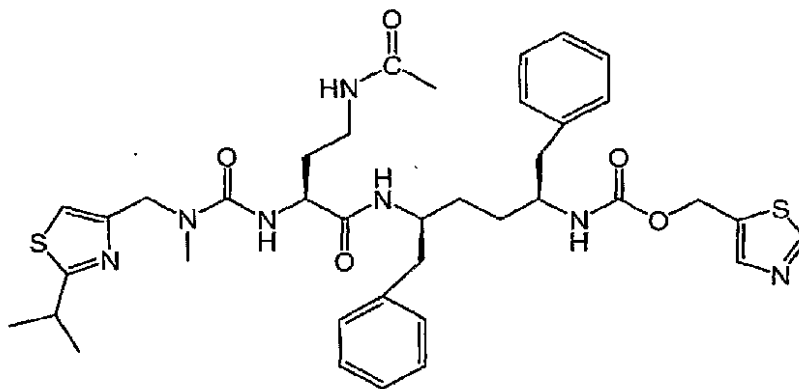
10

の化合物またはその医薬的に許容される塩、立体異性体および／または溶媒和物。

(項目 3 0)

以下

【化 2 3 6】



20

の化合物またはその医薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

30

(項目 3 1)

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改良する方法であって、前記薬物で治療される患者に、治療的に有効量の項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含む、方法。

(項目 3 2)

前記投与する工程が、前記薬物と、式 I の化合物または式 I の化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルとを含む治療的に有効量の組み合わせを投与する工程を含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改良する方法であって、前記薬物で治療される患者に、治療的に有効量の項目 1 3 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含む、方法。

(項目 3 4)

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される前記薬物が、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、他の H I V 治療薬物、インターフェロン、リバビリンアナログ、N S 3

50

プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、NS5a阻害剤、NS5bポリメラーゼ阻害剤、他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物である、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記薬物が、6-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸である、項目34に記載の方法。

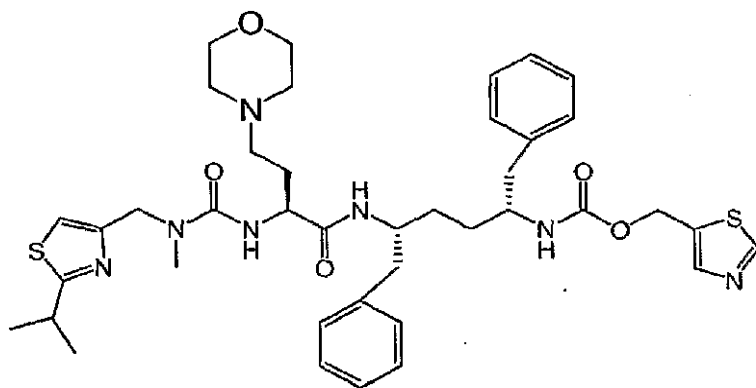
(項目36)

前記薬物がアタザナビルである、項目34に記載の方法。

(項目37)

前記化合物が

【化237】

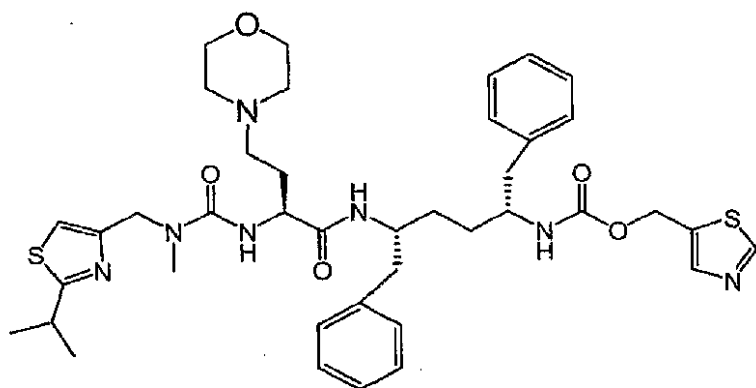


である、項目35に記載の方法。

(項目38)

前記化合物が

【化238】



である、項目36に記載の方法。

(項目39)

前記薬物および項目13に記載の化合物または塩が、単独の組成物として前記患者に投与される、項目33に記載の方法。

(項目40)

シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿濃度を上げる方法であって、前記薬物で治療される患者に、治療的に有効量の項目1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含む、方法。

(項目 4 1)

前記投与する工程が、前記薬物と、式 I の化合物または式 I の化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルとを含む治療的に有効量の組み合わせを投与する工程を含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

10

投与される式 I の化合物の量が、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 3)

治療に必要な患者に、項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量で投与する工程を含む、患者においてシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する方法。

20

(項目 4 4)

治療に必要な患者に、項目 1 3 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量で投与する工程を含む、患者においてシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する方法。

30

(項目 4 5)

治療に必要な患者に、治療的に有効量の項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D および N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、他の H I V 治療薬物、およびこれらの混合物からなる群から選択される、治療的に有効量の 1 つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を含む、H I V 感染を治療する方法。

40

(項目 4 6)

治療に必要な患者に、治療的に有効量の項目 1 3 に記載の化合物またはその医薬的に許

50

容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド系阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、G 6 P DおよびN A D Hオキシダーゼ阻害剤、C C R 5阻害剤、他のH I V治療薬物、およびこれらの混合物からなる群から選択される、治療的に有効量の1つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を含む、H I V感染を治療する方法。

(項目47)

10

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

20

(2) 前記逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド系阻害剤が、カブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノライドA、エトラビリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0およびT M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 (リルピビリン)、エファビレンツ、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1およびR D E A 8 0 6からなる群から選択され、

(3) 前記逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤が、ジドブジン、エムトリシタビン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、M I V - 2 1 0、ラシビル (± F T C)、D - d 4 F C、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンチドキシル、アプリシタビン (A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P - 1 4 6 1およびフォサルブジンチドキシル (以前はH D P 9 9 . 0 0 0 3) からなる群から選択され、

30

(4) 前記逆転写酵素のH I Vヌクレオチド系阻害剤が、テノホビルおよびアデホビルからなる群から選択され、

40

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

50

(6) 前記 gp41 阻害剤が、エンフビルチド、シフビルチド、FBO06MおよびTRI-1144からなる群から選択され、

(7) 前記 CXCR4 阻害剤が、AMD-070であり、

(8) 前記侵入阻害剤が、SPO1Aであり、

10

(9) 前記 gp120 阻害剤が、BMS-488043またはBlockAide/CRであり、

(10) 前記 G6PD および NADH オキシダーゼ阻害剤が、イムニチンであり、

(11) 前記 CCR5 阻害剤が、アプラビロック、ビクリビロック、マラビロック、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer) および CCR5mAb004からなる群から選択され、

20

(12) 前記他の HIV 治療薬物が、BAS-100、SPI-452、REP 9、SPO1A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベビリマット)、Ampligen、HRG214、Cytolin、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010 (イピリムマブ)、PBS 119、ALG 889 および PA-1050040 (PA-040) からなる群から選択される、項目46に記載の方法。

30

(項目48)

治療に必要な患者に、治療的に有効量の項目1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、インターフェロン、リバビリナアナログ、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、および他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物からなる群から選択される、治療的に有効量の1つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を含む、HCV感染を治療する方法。

40

(項目49)

治療に必要な患者に、治療的に有効量の項目13に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、インターフェロン、リバビリナアナログ、NS5bポリメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤、および他のHCV治療薬物、またはこれらの混合物からなる群から選択される、治療的に有効量の1つ以上の追加の治療薬剤と

50

組み合わせて投与する工程を含む、HCV感染を治療する方法。

(項目50)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN α (インフェルゲン)、フェロン、リアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN- β 、インフェルゲン+アクティミューン、DUROS含有IFN- ω 、アルブフェロン、ロクテロン、Alb interferon、Rebif、Oral interferon alpha、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-Infergenおよびペグ化 IFN- β からなる群から選択され、

10

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン (タリバビリン) からなる群から選択され、

(3) 前記NS5bポリメラーゼ阻害剤が、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128 (R4048)、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され、

20

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

30

(5) 前記 α -グルコシダーゼ1阻害剤が、MX-3253 (セルゴシビル) およびUT-231Bからなる群から選択され、

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME 3738、LB-84451およびMittoQからなる群から選択され、

(7) 前記HCV非ヌクレオシド系阻害剤が、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A-831およびA-689からなる群から選択され、

40

(8) 前記他のHCV治療薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド (aline a)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、アクチロン (CPC-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、Bavittuximab、OglufanideおよびVX-497 (メリメポジブ) からなる群から選択される、項目48に記載の方法。

50

(項目 5 1)

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルと、医薬的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

(項目 5 2)

10

少なくとも 1 つの追加の治療薬剤をさらに含む、項目 5 1 に記載の医薬組成物。

(項目 5 3)

前記少なくとも 1 つの追加の治療薬剤が、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される、項目 5 2 に記載の医薬組成物。

20

(項目 5 4)

前記少なくとも 1 つの追加の治療薬剤が、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、インターフェロン、リバビリナアナログ、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V 非ヌクレオシド系阻害剤、他の H C V 治療薬物およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 5 2 に記載の医薬組成物。

30

(項目 5 5)

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

40

(2) 前記逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤が、カブラビルン、エミビルン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+) カラノライド A、エトラビルン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0 および T M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 (リルピビルン)、エファビレンツ、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1 および R D E A 8 0 6 からなる群

50

から選択され、

(3) 前記逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤が、ジドブジン、エムトリシタビン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、M I V-210、ラシビル(±F T C)、D-d4 F C、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンチドキシル、アプリシタビン(A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P-1461およびフォサルブジンチドキシル(以前はH D P 99.0003)からなる群から選択され、

10

(4) 前記逆転写酵素のH I Vヌクレオチド系阻害剤が、テノホビルおよびアデホビルからなる群から選択され、

(5) 前記H I Vインテグラーゼ阻害剤が、クルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェ酸フェネチルエステル、カフェ酸フェネチルエステル誘導体、チロホスチン、チロホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル(A R-177)、L-870812およびL-870810、M K-0518(ラルテグラビル)、B M S-538158、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M S-707035、M K-2048およびB A 011からなる群から選択され、

20

(6) 前記g p 41阻害剤が、エンフビルチド、シフビルチド、F B 0 0 6 MおよびT R I-1144からなる群から選択され、

(7) 前記C X C R 4阻害剤が、A M D-070であり、

30

(8) 前記侵入阻害剤が、S P 0 1 Aであり、

(9) 前記g p 120阻害剤が、B M S-488043またはB l o c k A i d e / C Rであり、

(10) 前記G 6 P DおよびN A D Hオキシダーゼ阻害剤が、イムニチンであり、

40

(11) 前記C C R 5阻害剤が、アプラビロック、ビクリビロック、マラビロック、P R O-140、I N C B 1 5 0 5 0、P F-232798(P f i z e r)およびC C R 5 m A b 0 0 4からなる群から選択され、

(12) 前記他のH I V治療薬物が、B A S-100、S P I-452、R E P 9、S P-01A、T N X-355、D E S 6、O D N-93、O D N-112、V G V-1、P A-457(ベビリマット)、A m p l i g e n、H R G 2 1 4、C y t o l i n、

50

VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010（イピリムマブ）、PBS 119、ALG 889およびPA-1050040（PA-040）からなる群から選択され、

（13）前記インターフェロンが、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN α （インフェルゲン）、フェロン、リアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN- β 、インフェルゲン+アクティミューン、DUROS含有IFN- ω 、アルブフェロン、ロクテロン、Alb 10
uferon、Rebif、Oral interferon alpha、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-Infergenおよびペグ化 IFN- β からなる群から選択され、

（14）前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン（タリバ
ビリン）からなる群から選択され、

（15）前記NS5bポリメラーゼ阻害剤が、NM-283、パロピシタビン、R16 20
26、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB 1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128（R4048）、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され、

（16）前記NS3プロテアーゼ阻害剤が、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、BILN-2065、BMS-605339およびITM
N-191からなる群から選択され、

（17）前記 α -グルコシダーゼ1阻害剤が、MX-3253（セルゴシビル）および
UT-231Bからなる群から選択され、

（18）前記肝保護剤が、IDN-6556、ME 3738、LB-84451およ
びMitOQからなる群から選択され、

（19）前記HCV非ヌクレオシド系阻害剤が、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾー
1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A-831およびA-68 40
9からなる群から選択され、

（20）前記他のHCV治療薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド（a l i n e a）、
BIVN-401（v i r o s t a t）、PYN-17（a l t i r e x）、KPE02
003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI
-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タ
ルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EM
Z-702、AVI 4065、Bav it u x i m a b、O g l u f a n i d eおよび
VAC-497（メリメボジブ）からなる群から選択される、項目54に記載の医薬組成 50

物。

(項目 5 6)

表 1 2 の化合物。

(項目 5 7)

10

本明細書に実質的に記載される新規化合物。

(項目 5 8)

本明細書に実質的に記載される、新規医薬組成物または医薬を調製するための使用。

20

(項目 5 9)

治療基質としての項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 0)

30

患者において、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改良し、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿濃度を上げ、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害し、H I V 感染を治療するか、または H C V 感染を治療するための医薬を製造するための項目 1 に記載の化合物の使用。
(項目 6 1)

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される前記薬物が、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D および N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、他の H I V 治療薬物、インターフェロン、リバビリナアナログ、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、α-グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V 非ヌクレオシド系阻害剤、および他の H C V 治療薬物、またはこれらの混合物である、項目 6 0 に記載の使用。

40

(項目 6 2)

50

前記医薬が、項目1に記載の化合物と、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド系阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、G 6 P DおよびN A D Hオキシダーゼ阻害剤、C C R 5阻害剤、他のH I V治療薬物、インターフェロン、リバビリナアナログ、N S 5 bポリイソメラーゼ阻害剤、N S 3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、肝保護剤、H C V非ヌクレオシド系阻害剤、および他のH C V治療薬物、およびこれらの混合物からなる群から選択される1つ以上の追加の治療薬剤との組み合わせである、項目61に記載の使用。

10

(項目63)

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

20

(2) 前記逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド系阻害剤が、カブラビル、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノライドA、エトラビル、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0およびT M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 (リルピビル)、エファビレンツ、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1およびR D E A 8 0 6からなる群から選択され、

30

(3) 前記逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤が、ジドブジン、エムトリシタビン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、M I V - 2 1 0、ラシビル(±F T C)、D - d 4 F C、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンチドキシル、アプシタビン(A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P - 1 4 6 1およびフォサルブジンチドキシル(以前はH D P 9 9 . 0 0 0 3)からなる群から選択され、

(4) 前記逆転写酵素のH I Vヌクレオチド系阻害剤が、テノホビルおよびアデホビルからなる群から選択され、

40

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

50

(6) 前記 gp41 阻害剤が、エンフビルチド、シフビルチド、FB006M および TRI-1144 からなる群から選択され、

(7) 前記 CXCR4 阻害剤が、AMD-070 であり、

(8) 前記侵入阻害剤が、SP01A であり、

10

(9) 前記 gp120 阻害剤が、BMS-488043 または BlockAide/C R であり、

(10) 前記 G6PD および NADH オキシダーゼ阻害剤が、イムニチンであり、

(11) 前記 CCR5 阻害剤が、アプラビロック、ビクリビロック、マラビロック、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer) および CCR5 mAb004 からなる群から選択され、

20

(12) 前記他の HIV 治療薬物が、BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベビリマット)、Ampligen、HRG214、Cytolin、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010 (イピリムマブ)、PBS 119、ALG 889 および PA-1050040 (PA-040) からなる群から選択され、

30

(13) 前記インターフェロンが、ペグ化 rIFN- α 2b、ペグ化 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、コンセンサス IFN α (インフェルゲン)、フェロン、リアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN- β 、インフェルゲン+アクティミュン、DUROS 含有 IFN- ω 、アルブフェロン、ロクテロン、Alb interferon、Rebif、Oral interferon alpha、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-Infergen および ペグ化 IFN- β からなる群から選択され、

40

(14) 前記リバビリナアナログが、レベトール、コペガス および ビラミジン (タリバビルン) からなる群から選択され、

(15) 前記 NS5b ポリメラーゼ阻害剤が、NM-283、バロピシタビン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128 (R4048)、VCH-759、PF-868554 および GSK625433 からなる群から選択され、

50

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

(17) 前記 α -グルコシダーゼ阻害剤が、MX-3253 (セルゴシビル) およびUT-231Bからなる群から選択され、

10

(18) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME 3738、LB-84451およびMitOQからなる群から選択され、

(19) 前記HCV非ヌクレオシド系阻害剤が、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A-831およびA-689からなる群から選択され、

20

(20) 前記他のHCV治療薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド (alinea)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、アクチロン (CPC-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、Bavituximab、OglufanideおよびVAC-497 (メリメポジブ) からなる群から選択される、項目62に記載の使用。

【発明を実施するための形態】

【0012】

(詳細な説明)

30

本発明の特定の特許請求の範囲を参照して詳細を以下に記載し、例を構造式および式で示す。列挙した特許請求の範囲と合わせて本発明を記載するが、本発明がこれらの特許請求の範囲にのみ限定されることを意図したものではないことが理解されるであろう。対照的に、本発明は、特許請求の範囲に定義される本発明の範囲内に含まれると考えられるあらゆる代替物、改変例および等価物も包含することが意図される。

【0013】

(定義)

他に言及されない限り、本明細書で使用される以下の用語および句は、以下の意味を有すると意図される。

【0014】

40

本明細書で商品名が使用されている場合、その商品名の製品自身と、その商品名を有する製品の医薬活性成分とを独立して含むことが意図される。

【0015】

本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」または「式(I)の化合物」は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、エステルまたは立体異性体、またはその生理機能を有する誘導体を意味する。同様に、単離可能な中間体に関し、句「式(数が入る)の化合物」は、その式を有する化合物およびその医薬的に許容される塩、溶媒和物および生理機能を有する誘導体を意味する。

【0016】

「アルキル」は、一級炭素原子、二級炭素原子、三級炭素原子または環状炭素原子を含

50

有する炭化水素である。例えば、アルキル基は、1～20個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル）、1～10個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル）、または1～6個の炭素原子を有してもよい（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）。適切なアルキル基の例としては、限定されないが、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ヘキシル（ $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-C(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、2,3-ジメチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ）、3,3-ジメチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ）およびオクチル（ $-(CH_2)_7CH_3$ ）が挙げられる。

【0017】

「アルコキシ」は、式-O-アルキルを有し、上に定義されるようなアルキル基が、酸素原子を介して親分子に結合している基を意味する。アルコキシ基のアルキル部分は、1～20個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ）、1～12個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ）、または1～6個の炭素原子を有してもよい（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ）。適切なアルコキシ基の例としては、限定されないが、メトキシ（ $-O-CH_3$ または $-OMe$ ）、エトキシ（ $-OCH_2CH_3$ または $-OEt$ ）、t-ブトキシ（ $-O-C(CH_3)_3$ または $-OtBu$ ）などが挙げられる。

【0018】

「ハロアルキル」は、上に定義されるようなアルキル基で、アルキル基の1個以上の水素原子がハロゲン原子と交換された基である。ハロアルキル基のアルキル部分は、1～20個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ ハロアルキル）、1～12個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル）、または1～6個の炭素原子を有してもよい（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）。適切なハロアルキル基の例としては、限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ などが挙げられる。

【0019】

「アルケニル」は、一級炭素原子、二級炭素原子、三級炭素原子または環状炭素原子を含有し、少なくとも1箇所の不飽和部（すなわち、炭素-炭素 sp^2 二重結合）を有する炭化水素である。例えば、アルケニル基は、2～20個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル）、2～12個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル）、または2～6個の炭素原子を有してもよい（すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）。適切なアルケニル基の例としては、限定されないが、エチレンまたはビニル（ $-CH=CH_2$ ）、アリル（ $-CH_2CH=CH_2$ ）、シクロペンテニル（ $-C_5H_7$ ）および5-ヘキセニル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ）が挙げられる。

【0020】

「アルキニル」は、一級炭素原子、二級炭素原子、三級炭素原子または環状炭素原子を含有し、少なくとも1箇所の不飽和部（sp三重結合）を有する炭化水素である。例えば、アルキニル基は、2～20個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル）、2～12個の炭素原子を有してもよく（すなわち、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキン）、または2～6個の炭素原子を有してもよい（すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル）。適切なアルキニル基の例としては、限定されないが、アセチレン（ $-C \equiv CH$ ）、プロパルギル（ $-CH_2C \equiv CH$ ）などが挙げられる。

【0021】

「アルキレン」は、親分子のアルカンの同じまたは2つの異なる炭素原子から2個の水素原子を取り去ることによって誘導される2個の一価のラジカル中心を有する、飽和の分枝鎖または直鎖または環状の炭化水素基を指す。例えば、アルキレン基は、1～20個の炭素原子を有してもよく、1～10個の炭素原子を有してもよく、または1～6個の炭素原子を有してもよい。典型的なアルキレン基としては、限定されないが、メチレン（ $-CH_2-$ ）、1, 1-エチル（ $-CH(CH_3)-$ ）、1, 2-エチル（ $-CH_2CH_2-$ ）、1, 1-プロピル（ $-CH(CH_2CH_3)-$ ）、1, 2-プロピル（ $-CH_2CH(CH_3)-$ ）、1, 3-プロピル（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、1, 4-ブチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などが挙げられる。

【0022】

「アルケニレン」は、親分子のアルケンの同じまたは2つの異なる炭素原子から2個の水素原子を取り去ることによって誘導される2個の一価のラジカル中心を有する、不飽和の分枝鎖または直鎖または環状の炭化水素基を指す。例えば、アルケニレン基は、1～20個の炭素原子を有してもよく、1～10個の炭素原子を有してもよく、または1～6個の炭素原子を有してもよい。典型的なアルケニレン基としては、限定されないが、1, 2-エチレン（ $-CH=CH-$ ）が挙げられる。

【0023】

「アルキニレン」は、親分子のアルキンの同じまたは2つの異なる炭素原子から2個の水素原子を取り去ることによって誘導される2個の一価のラジカル中心を有する、不飽和の分枝鎖または直鎖または環状の炭化水素基を指す。例えば、アルキニレン基は、1～20個の炭素原子を有してもよく、1～10個の炭素原子を有してもよく、または1～6個の炭素原子を有してもよい。典型的なアルキニレン基としては、限定されないが、アセチレン（ $-C \equiv C-$ ）、プロパルギル（ $-CH_2C \equiv C-$ ）および4-ペンチニル（ $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH-$ ）が挙げられる。

【0024】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基または $-NR_2$ 基を意味する。ここで、R基は、独立して、H、アルキル基、カルボシクリル基（置換されているかまたは置換されていない、飽和または部分的に飽和のシクロアルキル基およびアリール基を含む）、ヘテロシクリル基（置換されているかまたは置換されていない、飽和または不飽和のヘテロシクロアルキル基およびヘテロアリール基を含む）、アリールアルキル基（置換されているかまたは置換されていない）またはアリールアルキル基（置換されているかまたは置換されていない）である。アミノ基の非限定例としては、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （アルキル）、 $-NH$ （カルボシクリル）、 $-NH$ （ヘテロシクリル）、 $-N$ （アルキル）、 $-N$ （カルボシクリル）、 $-N$ （ヘテロシクリル）、 $-N$ （アルキル）（カルボシクリル）、 $-N$ （アルキル）（ヘテロシクリル）、 $-N$ （カルボシクリル）（ヘテロシクリル）などが挙げられ、ここで、アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、置換されていても置換されていなくてもよく、本明細書に定義され、記載されるとおりである。「置換」アミノまたは「保護された」アミノは、本明細書に定義され、記載されるアミノアルキルで、アミノ基のHが、例えばアシル基（例えば、従来のアミン保護基、例えば、9-フルオレニルメチルカルバメート（「Fmoc」）、t-ブチルカルバメート（「Boc」）、ベンジルカルバメート（「Cbz」）、アセチル、トリフルオロアセチル、フタルイミジル、トリフェニ

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

10

20

【 0 0 2 6 】

30

【 0 0 2 7 】

40

【 0 0 2 8 】

50

、例えば、アルケニル部分は1～6個の炭素原子であり、アリール部分は6～14個の炭素原子である。

【0029】

「アリールアルキニル」は、炭素原子（典型的には末端炭素原子または sp^3 炭素原子だけではなく、 sp 炭素原子）に結合している1個の水素原子が、アリール基と交換された非環状アルキニル基を指す。アリールアルキニルのアリール部分としては、例えば、本明細書に開示されている任意のアリール基を挙げることができ、アリールアルキニルのアルキニル部分としては、例えば、本明細書に開示されている任意のアルキニル基を挙げることができる。アリールアルキニル基は、6～20個の炭素原子を含んでいてもよく、例えば、アルキニル部分は1～6個の炭素原子であり、アリール部分は6～14個の炭素原子である。

10

【0030】

アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボシクリルなどに関する用語「置換」（例えば、「置換アルキル」、「置換アルキレン」、「置換アリール」、「置換アリールアルキル」、「置換ヘテロシクリル」および「置換カルボシクリル」）はそれぞれ、1個以上の水素原子がそれぞれ独立して、水素ではない置換基と交換されたアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボシクリルを指す。典型的な置換基としては、限定されないが、 $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-N^+R_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R$ 、 $-NHS(=O)_2R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OR)(O^-)$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、 $-C(=NR)NRR$ が挙げられ、ここで、各 X は、独立して、ハロゲン、 F 、 Cl 、 Br または I であり、各 R は、独立して、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環または保護基またはプロドラッグ部分である。アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基も同様に、置換されていてもよい。炭素原子の数が置換された基に記載されている場合、その炭素原子の数は、置換基ではなくこの基の数を指す（他に言及されない限り）。例えば、置換 C_{1-4} アルキルは、それより多い（例えば4個より多い）炭素原子を有する基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを指す。

20

30

【0031】

用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用される場合、生体系に投与されると、自然に起こる化学反応、酵素触媒による化学反応、光分解および／または代謝化学反応の結果、薬物基質（すなわち活性成分）を生成する任意の化合物を指す。したがって、プロドラッグは、治療活性を有する化合物の共有結合修飾されたアナログまたは潜在的な形態である。

40

【0032】

式Iの化合物の置換基および他の部分は、許容される程度に安定な医薬組成物に配合可能な、医薬的に有用な化合物を提供するために十分に安定な化合物を提供するように選択すべきであることを当業者は理解する。このような安定性を有する式Iの化合物は、本発明の範囲内にあると考える。

【0033】

「ヘテロアルキル」は、1個以上の炭素原子がヘテロ原子（例えば、 O 、 N または S ）と交換されたアルキル基を指す。例えば、親分子に結合しているアルキル基の炭素原子がヘテロ原子（例えば、 O 、 N または S ）と交換される場合、得られたヘテロアルキル基は、

50

それぞれアルコキシ基（例えば、 $-\text{OCH}_3$ など）、アミン（例えば、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ など）またはチオアルキル基（例えば、 $-\text{SCH}_3$ ）である。アルキル基の炭素原子のうち、親分子に結合しておらず、末端でもない炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と交換される場合、得られたヘテロアルキル基は、それぞれ、アルキルエーテル（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ など）、アルキルアミン（例えば、

$-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ など）またはチオアルキルエーテル（例えば、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ ）である。アルキル基の末端炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と交換される場合、得られたヘテロアルキル基は、それぞれ、ヒドロキシアルキル基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ）、アミノアルキル基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{N}$

H ）またはアルキルチオール基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ ）である。ヘテロアルキル基は、例えば、1～20個の炭素原子を有してもよく、1～10個の炭素原子を有してもよく、または1～6個の炭素原子を有してもよい。 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

【0034】

「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、一例を挙げると、限定されないが、Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に、第1章、第3章、第4章、第6章、第7章および第9章; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在まで)、特に、第13巻、第14巻、第16巻、第19巻および第28巻; および J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566 に記載されているヘテロ環がある。本発明の1つの特定の実施形態では、「ヘテロ環」は、1個以上（例えば、1個、2個、3個または4個）の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）と交換されている、本明細書に定義されるような「炭素環」を含む。用語「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、飽和環、部分的に不飽和な環および芳香族環（すなわちヘテロ芳香族環）を含む。置換ヘテロシクリルとしては、例えば、本明細書に開示されるいずれかの置換基（カルボニル基を含む）で置換されたヘテロ環が挙げられる。カルボニル置換されたヘテロシクリルの非限定例は、

【0035】

【化2】



である。

【0036】

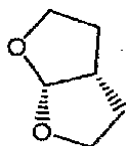
ヘテロ環の例としては、一例を挙げると、限定されないが、ピリジル、ジヒドロピリジル (dihydropyridyl)、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄が酸化されたテトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアアジアジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピ

ラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル（1H-indazoly）、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニル、イサチノイルおよびビス-テトラヒドロフラニル

10

【0037】

【化3】



がある。

【0038】

20

一例として、限定されないが、炭素結合したヘテロ環は、ピリジンの2位、3位、4位、5位または6位で、ピリダジンの3位、4位、5位または6位で、ピリミジンの2位、4位、5位または6位で、ピラジンの2位、3位、5位または6位で、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位または5位で、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2位、4位または5位で、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイソチアゾールの3位、4位または5位で、アジリジンの2位または3位で、アゼチジンの2位、3位または4位で、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位または8位で、またはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位または8位で結合する。さらに典型的には、炭素結合したヘテロ環としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリルまたは5-チアゾリルが挙げられる。

30

【0039】

一例として、限定されないが、窒素結合したヘテロ環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位で、イソインドールまたはイソインドリンの2位で、モルホリンの4位で、カルバゾールまたは β -カルボリンの9位で結合する。さらに典型的には、窒素結合したヘテロ環としては、1-アジリジル、1-アゼチジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリルおよび1-ピペリジニルが挙げられる。

40

【0040】

「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子（典型的には、末端炭素原子または sp^3 炭素原子）に結合している1個の水素原子が、ヘテロシクリル基と交換された非環状アルキル基（すなわち、ヘテロシクリル-アルキレン部分）を指す。典型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、ヘテロシクリル- CH_2 -、ヘテロシクリル- $CH(CH_3)$ -、ヘテロシクリル- CH_2CH_2 -、2-(ヘテロシクリル)エタン-1-イルなどが挙げられ、「ヘテロシクリル」部分としては、上述の任意のヘテロシクリル基

50

が挙げられ、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものが挙げられる。当業者は、ヘテロシクリル基が、炭素－炭素結合または炭素－ヘテロ原子結合によってヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合していてもよいことも理解するであろう。但し、得られた基が化学的に安定な場合に限る。ヘテロシクリルアルキル基は、2～20個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロシクリルアルキル基のアルキル部分は1～6個の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は1～14個の炭素原子である。ヘテロシクリルアルキルの例としては、一例を挙げると、5員環の硫黄、酸素および／または窒素を含有するヘテロ環（例えば、チアゾリルメチル、2-チアゾリルエタン-1-イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチルなど）、6員環の硫黄、酸素および／または窒素を含有するヘテロ環（例えば、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルなどがある。

10

【0041】

「ヘテロシクリルアルケニル」は、炭素原子（典型的には末端炭素原子または sp^3 炭素原子だけではなく、 sp^2 炭素原子）に結合している1個の水素原子が、ヘテロシクリル基と交換された非環状アルケニル基（すなわち、ヘテロシクリルアルケニレン部分）を指す。ヘテロシクリルアルケニル基のヘテロシクリルとしては、本明細書に記載の任意のヘテロシクリル基が挙げられ、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものが挙げられ、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分としては、本明細書に開示される任意のアルケニル基が挙げられる。当業者は、ヘテロシクリル基が、炭素－炭素結合または炭素－ヘテロ原子結合によってヘテロシクリルアルケニルのアルケニル部分に結合していてもよいことも理解するであろう。但し、得られた基が化学的に安定な場合に限る。ヘテロシクリルアルケニル基は、3～20個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分は2～6個の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は1～14個の炭素原子である。

20

【0042】

「ヘテロシクリルアルキニル」は、炭素原子（典型的には末端炭素原子または sp^3 炭素原子だけではなく、 sp 炭素原子）に結合している1個の水素原子が、ヘテロシクリル基と交換された非環状アルキニル基（すなわち、ヘテロシクリルアルキニレン部分）を指す。ヘテロシクリルアルキニル基のヘテロシクリルとしては、本明細書に記載の任意のヘテロシクリル基が挙げられ、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものが挙げられ、ヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部分としては、本明細書に開示される任意のアルキニル基が挙げられる。当業者は、ヘテロシクリル基が、炭素－炭素結合または炭素－ヘテロ原子結合によってヘテロシクリルアルキニルのアルキニル部分に結合していてもよいことも理解するであろう。但し、得られた基が化学的に安定な場合に限る。ヘテロシクリルアルキニル基は、3～20個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部分は2～6個の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は1～14個の炭素原子である。

30

【0043】

「ヘテロアリール」は、環に少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロシクリルを指す。芳香族環中に含まれる適切なヘテロ原子の非限定例としては、酸素、硫黄および窒素が挙げられる。ヘテロアリール環の非限定例としては、「ヘテロシクリル」の定義で列挙されたものすべてが挙げられ、ピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、フラニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどが挙げられる。

40

【0044】

「炭素環」または「カルボシクリル」は、飽和環（すなわちシクロアルキル）、部分的

50

に飽和な環（例えばシクロアルケニル、シクロアルカジエニルなど）または芳香族環を指し、単環の場合には3～7個の炭素原子を有し、二環の場合には7～12個の炭素原子を有し、多環の場合には約20個までの炭素原子を有する。単環炭素環は3～6個の環原子を有し、さらに典型的には5または6個の環原子を有する。二環炭素環は7～12個の環原子を有し、例えば、ビスクロ[4, 5]系、[5, 5]系、[5, 6]系または[6, 6]系として配置しているか、または9個または10個の環原子を有し、ビスクロ[5, 6]系または[6, 6]系として配置され、またはスピロ縮合環として配置されている。単環炭素環の非限定例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター-1-エニル、1-シクロペンター-2-エニル、1-シクロペンター-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニルおよびフェニルが挙げられる。ビスクロ炭素環の非限定例としては、ナフチルが挙げられる。

10

【0045】

「アリールヘテロアルキル」は、本明細書に定義されるヘテロアルキルで、水素原子（炭素原子またはヘテロ原子のいずれかに結合していてもよい）が、本明細書に定義されるアリール基と交換された基を指す。アリール基は、ヘテロアルキル基の炭素原子に結合していてもよく、またはヘテロアルキル基のヘテロ原子に結合していてもよく、但し、得られるアリールヘテロアルキル基が、化学的に安定な部分を提供する場合に限る。例えば、アリールヘテロアルキル基は、一般式-アルキレン-O-アリール、-アルキレン-O-アルキレン-アリール、-アルキレン-NH-アリール、-アルキレン-NH-アルキレン-アリール、-アルキレン-S-アリール、-アルキレン-S-アルキレン-アリールなどを有してもよい。それに加え、上述の一般式の任意のアルキレン部分は、本明細書に定義されるか、または例示されている任意の置換基でさらに置換されてもよい。

20

【0046】

「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書に定義されるアルキル基で、水素原子が、本明細書に定義されるヘテロアリール基と交換された基を指す。ヘテロアリールアルキルの非限定例としては、-CH₂-ピリジニル、-CH₂-ピロリル、-CH₂-オキサゾリル、-CH₂-インドリル、-CH₂-イソインドリル、-CH₂-プリニル、-CH₂-フラニル、-CH₂-チエニル、-CH₂-ベンゾフラニル、-CH₂-ベンゾチオフェニル、-CH₂-カルバゾリル、-CH₂-イミダゾリル、-CH₂-チアゾリル、-CH₂-イソオキサゾリル、-CH₂-ピラゾリル、-CH₂-イソチアゾリル、-CH₂-キノリル、-CH₂-イソキノリル、-CH₂-ピリダジル、-CH₂-ピリミジル、-CH₂-ピラジル、-CH(CH₃)-ピリジニル、-CH(CH₃)-ピローリル、-CH(CH₃)-オキサゾリル、-CH(CH₃)-インドリル、-CH(CH₃)-イソインドリル、-CH(CH₃)-プリニル、-CH(CH₃)-フラニル、-CH(CH₃)-チエニル、-CH(CH₃)-ベンゾフラニル、-CH(CH₃)-ベンゾチオフェニル、-CH(CH₃)-カルバゾリル、-CH(CH₃)-イミダゾリル、-CH(CH₃)-チアゾリル、-CH(CH₃)-イソオキサゾリル、-CH(CH₃)-ピラゾリル、-CH(CH₃)-イソチアゾリル、-CH(CH₃)-キノリル、-CH(CH₃)-イソキノリル、-CH(CH₃)-ピリダジル、-CH(CH₃)-ピリミジル、-CH(CH₃)-ピラジルなどが挙げられる。

30

40

【0047】

用語「場合により置換された」は、式Iの化合物の特定の部分を参照している場合（例えば、場合により置換されたアリール基）は、0個、1個、2個またはそれ以上の置換基を有する部分を指す。

【0048】

「Ac」は、アセチル(-C(O)CH₃)を意味する。

【0049】

「Ac₂O」は無水酢酸を意味する。

【0050】

50

「DCM」はジクロロメタン (CH_2Cl_2) を意味する。

【0051】

「DIBAL」は、ジイソブチルアルミニウムヒドリドを意味する。

【0052】

「DMA P」はジメチルアミノピリジンを意味する。

【0053】

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

【0054】

「Et」はエチルを意味する。

10

【0055】

「EtOAc」は酢酸エチルを意味する。

【0056】

「HOBt」は、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールを意味する。

【0057】

「Me」はメチル ($-\text{CH}_3$) を意味する。

【0058】

「MeOH」はメタノールを意味する。

【0059】

「MeCN」はアセトニトリルを意味する。

20

【0060】

「Pr」はプロピルを意味する。

【0061】

「i-Pr」は、イソプロピル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) を意味する。

【0062】

「i-PrOH」はイソプロパノールを意味する。

【0063】

「rt」は室温を意味する。

【0064】

「TFA」はトリフルオロ酢酸を意味する。

30

【0065】

「THF」はテトラヒドロフランを意味する。

【0066】

用語「キラル」は、鏡像体を重ね合わせることができない性質を有する分子を指し、用語「アキラル」は、鏡像体を重ね合わせることができる分子を指す。

【0067】

用語「立体異性体」は、同一の化学組成を有しているが、原子または基の空間配置が異なる化合物を指す。

【0068】

「ジアステレオマー」は、2個以上のキラル中心を有し、分子が互いに鏡像体ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは異なる物理的性質を有し、例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性が異なっている。ジアステレオマー混合物は、電気泳動およびクロマトグラフィーのような高分解分析手順で分割してもよい。

40

【0069】

「エナンチオマー」は、ある化合物の2個の立体異性体で、鏡像体を互いに重ねあわせることができない立体異性体を指す。

【0070】

本明細書で使用する立体化学の定義および慣用例は、一般的に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New

50

York; および Eliel, E. および Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York にしたがう。多くの有機化合物が光学活性形態で存在し、すなわち、これらの化合物は偏光面を旋光させる能力を有する。光学活性化合物を記述する際に、接頭語 D および L または R および S を使用し、分子のキラル中心付近の絶対構造を示す。接頭語 d および l または (+) および (-) を使用し、化合物による偏光面の旋光の記号を示す。(-) または l は、化合物が左旋性であることを意味している。接頭語 (+) または d がついた化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像体であるという以外はまったく同じである。特定の立体異性体は、エナンチオマーとも称され、この異性体の混合物は、エナンチオマー混合物と呼ばれることが多い。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ体混合物またはラセミ化合物と称され、化学反応または化学プロセスにおいて立体選択性または立体特異性を有さないことがある。用語「ラセミ体混合物」および「ラセミ化合物」は、2 個のエナンチオマー種の等モル混合物を指し、光学活性はない。

10

【0071】

(保護基)

本発明の本文では、保護基は、プロドラッグ部分および化学保護基を含む。

【0072】

保護基は入手可能であり、一般的に知られ、使用されており、場合により、合成手順（すなわち、本発明の化合物を調製する経路または方法）中に保護された基が副反応を起こすのを防ぐために使用される。ほとんどの場合、基を保護するかどうかの判断、および保護すると決めた場合の化学保護基「PG」の性質は、防ぎたい反応の化学（例えば、酸性条件、塩基性条件、酸化条件、還元条件または他の条件）および目的とする合成方向に依存する。PG 基は、化合物が複数の PG で置換されている場合、同じである必要はないし、一般的に同じではない。一般的に、PG は、官能基（例えば、カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオ基またはアミノ基）を保護し、副反応を防ぐか、または合成効率を上げるために使用される。脱保護して遊離した基を得る脱保護の順序は、目的とする合成方向および行う反応条件に依存し、熟練者によって決定される任意の順序で行ってもよい。

20

【0073】

本発明の化合物の種々の官能基を保護してもよい。例えば、-OH 基（ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸または他の官能基であるかを問わない）の保護基としては、「エーテルまたはエステルを形成する基」が挙げられる。エーテルまたはエステルを形成する基は、本明細書に記載の合成スキームで化学保護基として機能する能力を有する。しかし、ある種のヒドロキシル保護基およびチオ保護基は、エーテルを形成する基でもエステルを形成する基でもないが、当業者は、以下に記載するアミドに含まれることを理解している。

30

【0074】

Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) (「Greene」) には、非常に多くのヒドロキシル保護基およびアミドを形成する基および対応する化学開裂反応が記載されている。また、Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) (内容全体が本明細書に参考として組み込まれる) も参照。特に、第 1 章の Protecting Groups: An Overview, pages 1-20、第 2 章の Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94、第 3 章の Diol Protecting Groups, pages 95-117、第 4 章の Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154、第 5 章の Carbonyl Protecting Groups, pages

40

50

155-184。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸の保護基および酸の他の保護基については、上述のする Greene を参照。このような基は、一例を挙げると、限定されないが、エステル、アミド、ヒドラジドなどがある。

【0075】

(エーテルおよびエステルを形成する保護基)

エステルを形成する基としては、以下のものが挙げられる。(1) ホスホン酸エステルを形成する基、例えば、ホスホンアミデートエステル、ホスホロチオエートエステル、ホスホン酸エステルおよびホスホナービスアミデート、(2) カルボン酸エステルを形成する基、および(3) 硫黄エステルを形成する基、例えば、スルホネート、サルフェートおよびスルフィネート。

10

【0076】

(本発明の化合物の代謝物)

本明細書に記載の化合物の *in vivo* 代謝物も本発明の範囲内に含まれる。このような生成物は、例えば、主に酵素プロセスによって、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などによって生じることがある。したがって、本発明は、本発明の化合物と、哺乳動物とを、代謝産物が得られるのに十分な時間接触させる工程を含むプロセスによって産生された化合物を含む。このような産物は、典型的には、放射能標識された(例えば、 C^{14} または H^3) 本発明の化合物を調製し、検出される用量(例えば、約 0.5 mg/kg より多い量)で動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、サル)またはヒトに非経口投与し、代謝が起こるのに十分な時間(典型的には、約30秒~約30時間)経過させ、尿、血液または他の生体サンプルから変換産物を単離することによって同定される。これらの産物は、標識されているため、容易に単離される(それ以外の物質は、代謝物中に存在するエピトープと結合可能な抗体を使用することによって単離される)。代謝物の構造は、従来の様式(例えば、MS 分析または NMR 分析)によって決定される。一般的に、代謝物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝試験と同じ様式で行われる。変換産物は、他にも *in vivo* で発見されない限り、その産物自体が抗感染活性を有していなくても、本発明の化合物の治療投薬の診断アッセイに有用である。

20

【0077】

(式 I の化合物)

一実施形態では、本出願は、本明細書に記載される式 I の化合物を提供する。

30

【0078】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 である。

【0079】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 0 である。

【0080】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 L^2 は $-CH(R^6)-$ であり、ここで、 R^6 は、H、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から選択される。

40

【0081】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 L^2 は $-CH_2-$ である。

【0082】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 L^2 は $-C(O)-$ である。

【0083】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 Y はヘテロシクリルアルキルである。

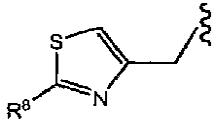
【0084】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 $Y-R^8$ は $-CH_2-$ (置換ヘテロアリール) である。

【0085】

50

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 $Y-R^8$ は
 【0086】
 【化 4】

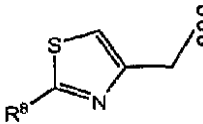


である。

【0087】

10

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 $Y-R^8$ は
 【0088】
 【化 5】



であり、式中、 R^8 は、アルキル（例えば 2-プロピル）である。

【0089】

20

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 X はヘテロシクリルアルキルである。

【0090】

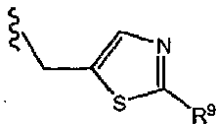
式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 X は $-CH_2-$ ヘテロアリアルである。

【0091】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 $X-R^9$ は

【0092】

【化 6】



30

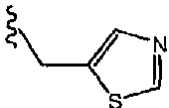
である。

【0093】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 $X-R^9$ は

【0094】

【化 7】



40

である。

【0095】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

【0096】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 Z^1 は、 $-N$ (アルキル) - または $-N$ (カルボシクリル) - である。

50

【0097】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 Z^1 は、 $-N(CH_3)-$ または $-N$ (シクロプロピル) $-$ である。

【0098】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 Z^1 は $-NH-$ である。

【0099】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、各 A は、独立して、アリールまたは置換アリールである。

【0100】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、各 A はフェニルである。

10

【0101】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、各 A はフェニルであり、各 p は 0 である。

【0102】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 R^2 は、 H 、アルキル、置換アルキルまたはヘテロアルキルである。

【0103】

式 I の化合物の別の実施形態では、 n は 1 であり、 R^2 は、2-プロピル、メチル、 $-CH_2-O-$ ベンジル、 $-CH(CH_3)(O-t-Bu)$ または $-CH(CH_3)(OH)$ である。

20

【0104】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、

各 A が、独立して、アリール、置換アリール、アルキルまたは置換アルキルであり、

R^1 が H またはアルキルであり、

各 R^2 が、独立して、 H 、アルキル、置換アルキルまたはヘテロアルキルであり、

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 がそれぞれ H であり、

各 R^7 が、独立して、 H 、アルキルまたはカルボシクリルであり、

R^8 が H またはアルキルであり、

R^9 が H であり、

X および Y が両方ともヘテロシクリルアルキルであり、

30

Z^2 が $-O-$ であり、

p が 0 である。

【0105】

式 I の化合物の別の実施形態では、各 A がフェニルであり、

R^1 が H または $-CH_3$ であり、

各 R^2 が、 H 、メチル、エチル、2-プロピル、 $-CH_2-O-$ ベンジル、 $-CH(CH_3)-OH$ または $-CH(CH_3)(O-t-Bu)$ であり、

各 R^7 が、 H 、メチルまたはシクロプロピルであり、

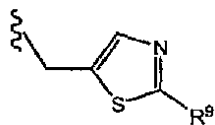
R^8 が H または 2-プロピルであり、

X が

40

【0106】

【化 8】



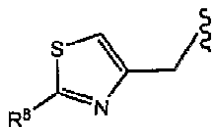
であり、

Y が

【0107】

50

【化 9】



である。

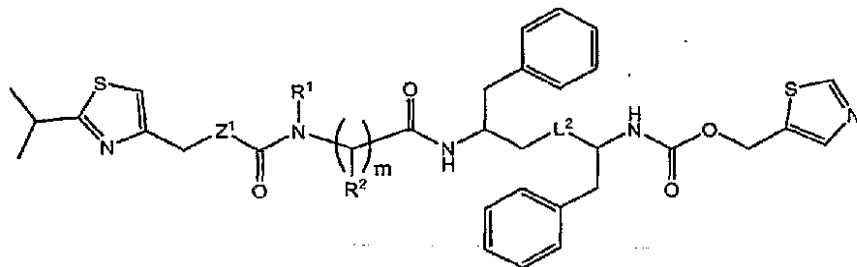
【0108】

別の実施形態では、式 I の化合物は、以下の一般式 I A を有する。

【0109】

10

【化 10】



式 IA.

20

式 I A の別の実施形態では、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。特定の実施形態では、 R^7 は H である。別の特定の実施形態では、 R^7 はアルキルであり、例えば、本明細書に開示されるいずれかのアルキル基である。別の特定の実施形態では、 R^7 はヘテロアルキルであり、例えば、本明細書に開示されるいずれかのヘテロアルキル基である。別の特定の実施形態では、 R^7 は、置換されているかまたは置換されていないカルボシクリルであり、例えば、カルボシクリルは、本明細書に開示されるいずれかのカルボシクリル基である。別の特定の実施形態では、 R^7 は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、例えば、ヘテロシクリルは、本明細書に開示されるいずれかのヘテロシクリル基である。

30

【0110】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-O-$ である。

【0111】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、各 R^6 は H である。

【0112】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、各 R^6 は、独立して、H またはアルキルであり、このアルキルは、本明細書に開示される任意のアルキルを含む。

【0113】

40

式 I A の化合物の別の実施形態では、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、1 個の R^6 は H であり、他方の R^6 はアルキルであり、このアルキルは、本明細書に開示される任意のアルキルを含む。

【0114】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 m は 1 であり、 R^2 は H である。

【0115】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 m は 1 であり、 R^2 はアルキルであり、このアルキルは、本明細書に開示される任意のアルキルを含む。

【0116】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 m は 1 であり、 R^2 は i -プロピルである。

50

【0117】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 m は 1 であり、 R^2 は i -ブチルである。

【0118】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 m は 1 であり、 R^2 はエチルである。

【0119】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 m は 1 であり、 R^2 はメチルである。

【0120】

式 I A の化合物の別の実施形態では、 m は 2 であり、各 R^2 は、独立して、H およびアルキルから選択される。

【0121】

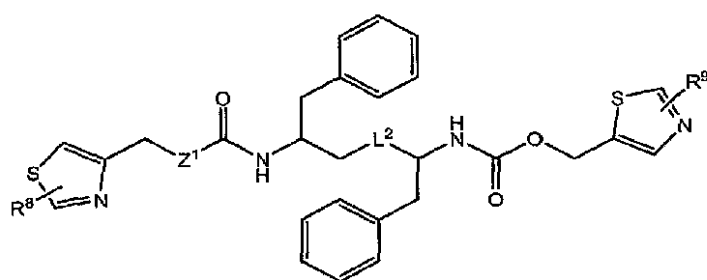
式 I A の化合物の別の実施形態では、 m は 2 であり、各 R^2 は H である。

【0122】

別の実施形態では、式 I の化合物は、以下の一般式 I B を有する。

【0123】

【化11】



式 IB.

式 I B の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。特定の実施形態では、 R^7 は H である。別の特定の実施形態では、 R^7 はアルキルであり、例えば、本明細書に開示されるいずれかのアルキル基である。別の特定の実施形態では、 R^7 はヘテロアルキルであり、例えば、本明細書に開示されるいずれかのヘテロアルキル基である。別の特定の実施形態では、 R^7 は、置換されているかまたは置換されていないカルボシクリルであり、例えば、カルボシクリルは、本明細書に開示されるいずれかのカルボシクリル基である。別の特定の実施形態では、 R^7 は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、例えば、ヘテロシクリルは、本明細書に開示されるいずれかのヘテロシクリル基である。

【0124】

式 I B の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-O-$ である。

【0125】

式 I B の化合物の別の実施形態では、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、各 R^6 は H である。

【0126】

式 I B の化合物の別の実施形態では、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、各 R^6 は、独立して、H またはアルキルであり、このアルキルは、本明細書に開示される任意のアルキルを含む。

【0127】

式 I B の化合物の別の実施形態では、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、片方の R^6 は H であり、他方の R^6 はアルキルであり、このアルキルは、本明細書に開示される任意のアルキルを含む。

【0128】

式 I B の化合物の別の実施形態では、 R^8 および R^9 は両方とも H である。

【0129】

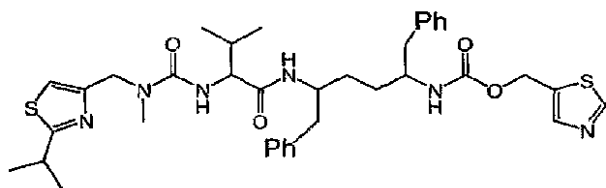
式 I B の化合物の別の実施形態では、 R^8 および R^9 は、独立して、H およびアルキルから選択され、このアルキルは、本明細書に開示される任意のアルキルを含む。

【0130】

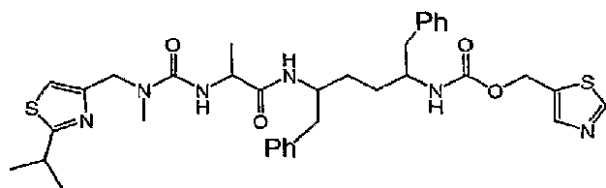
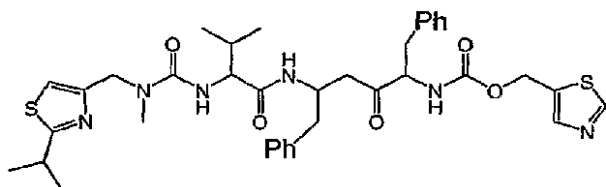
別の実施形態では、式 I の化合物は、以下の構造のうち 1 つを有する（立体異性体または立体異性体混合物を含む）。

【0131】

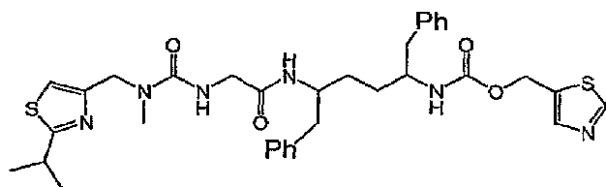
【化 12】



10



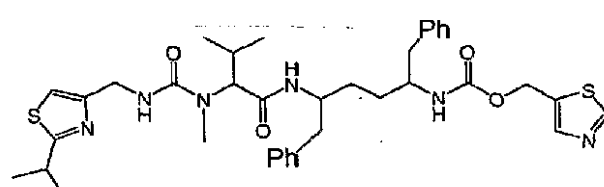
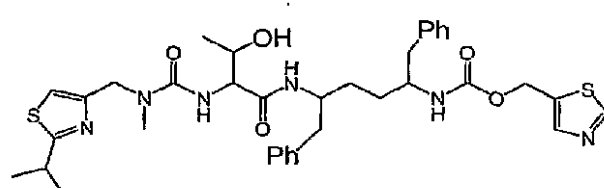
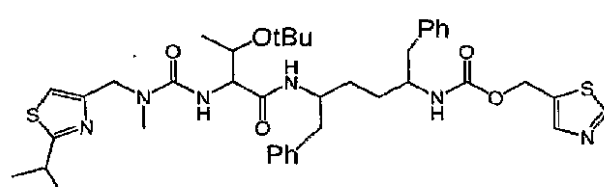
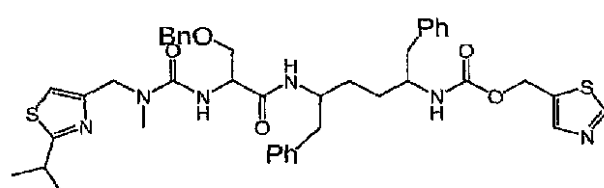
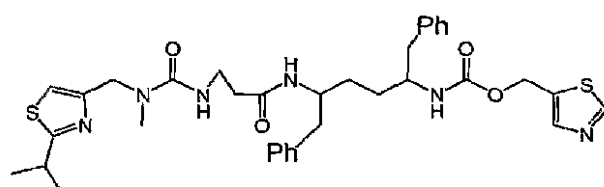
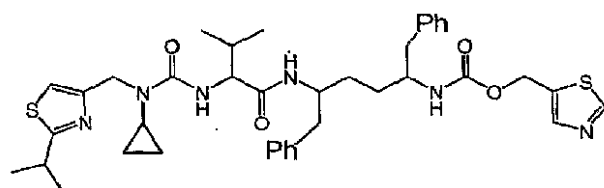
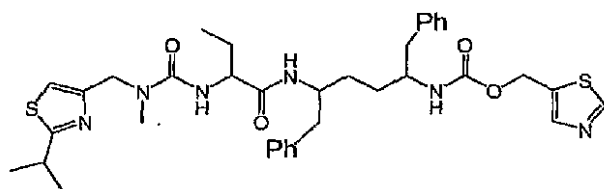
20



30

【0132】

【化 1 3】



10

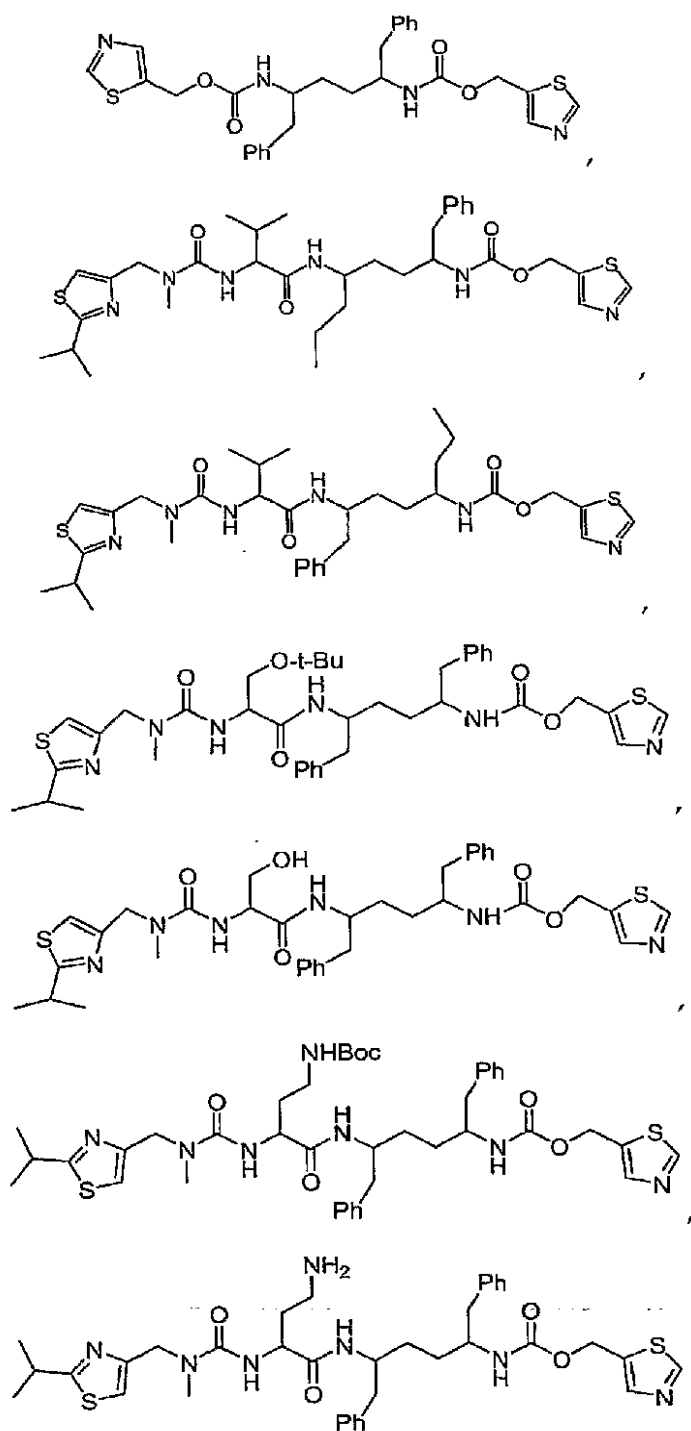
20

30

40

【 0 1 3 3】

【化 1 4】



10

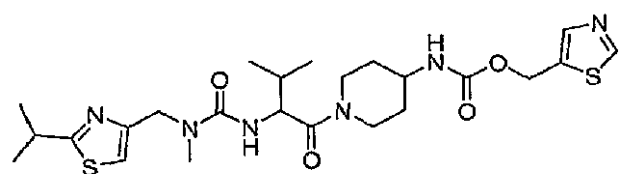
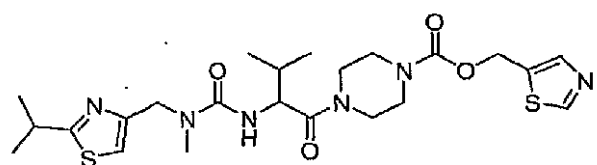
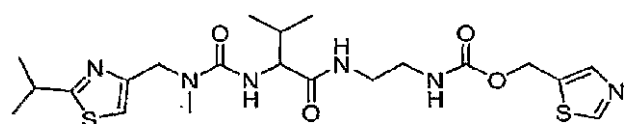
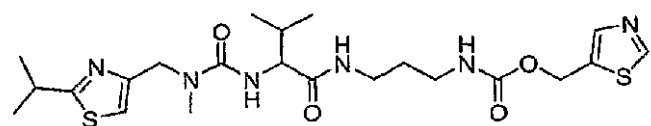
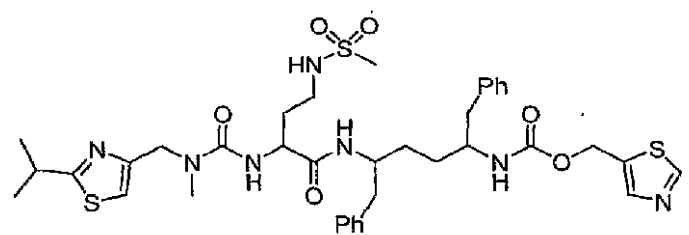
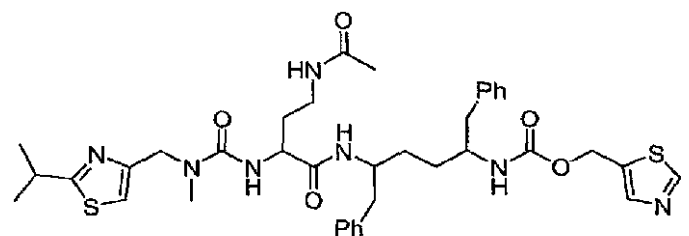
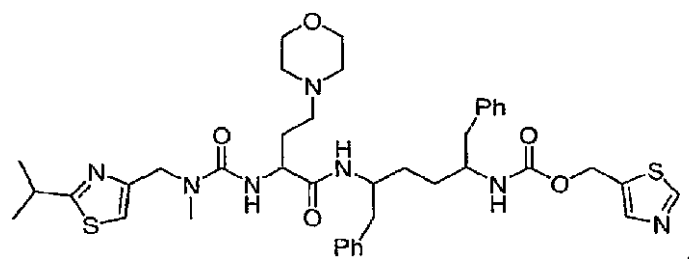
20

30

40

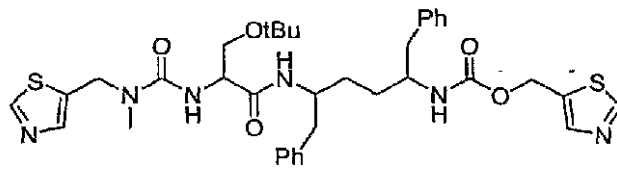
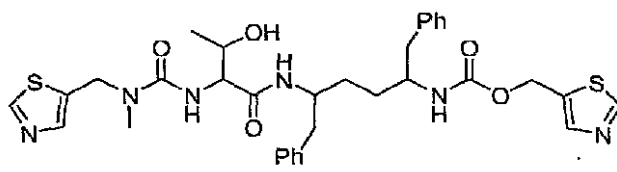
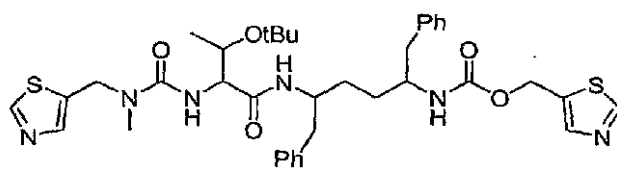
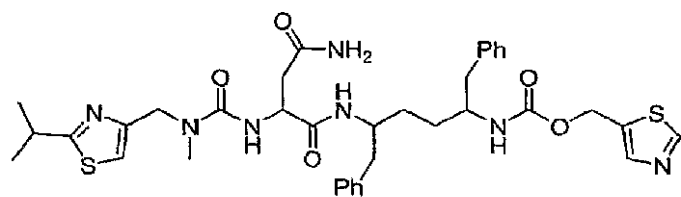
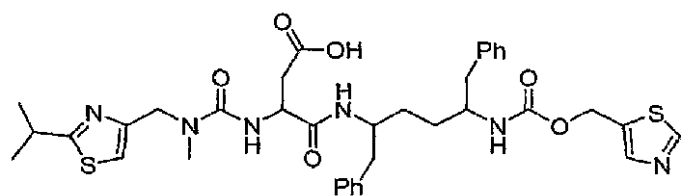
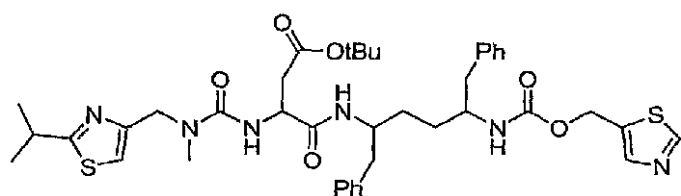
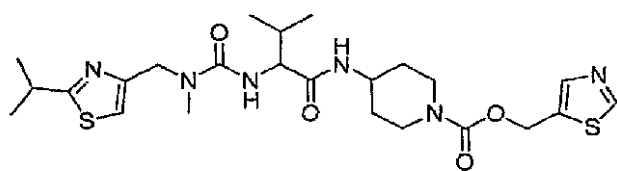
【 0 1 3 4】

【化 1 5】



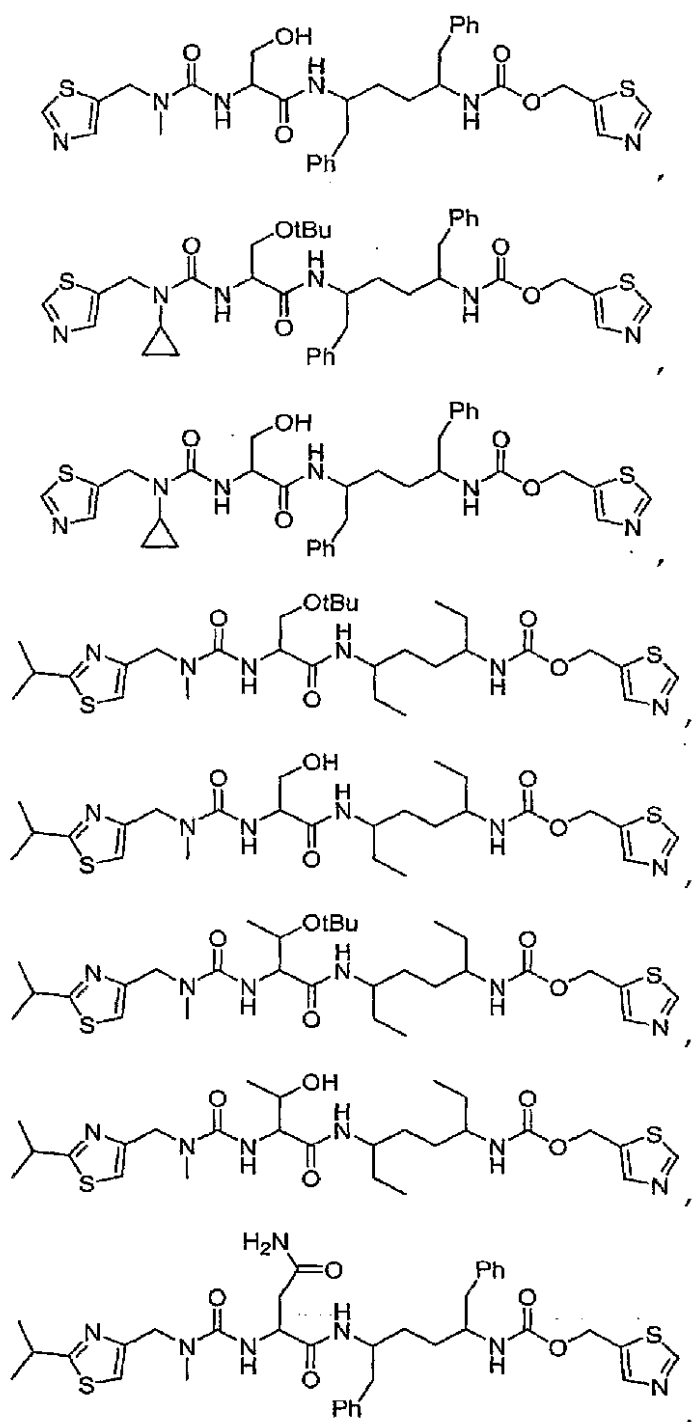
【 0 1 3 5】

【化 1 6】



【 0 1 3 6】

【化 1 7】



10

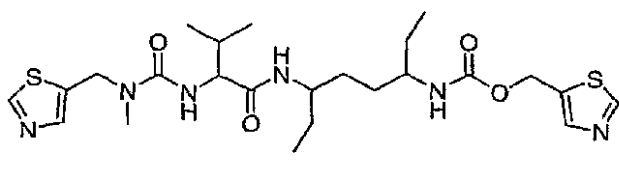
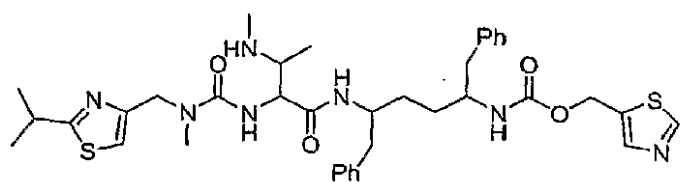
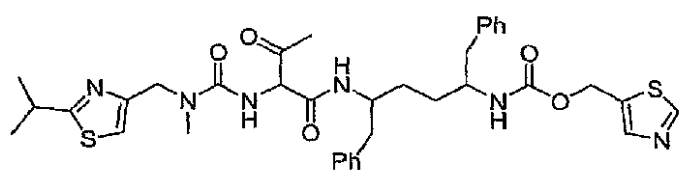
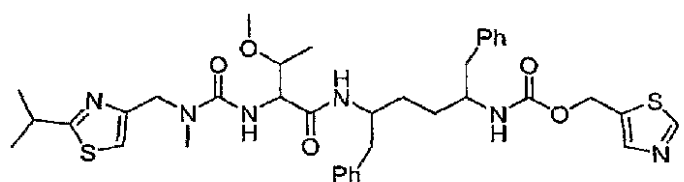
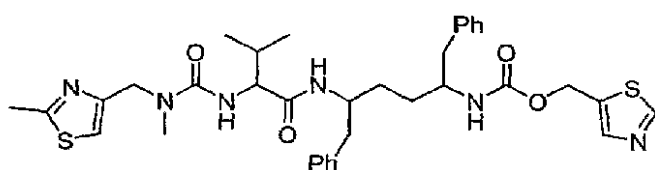
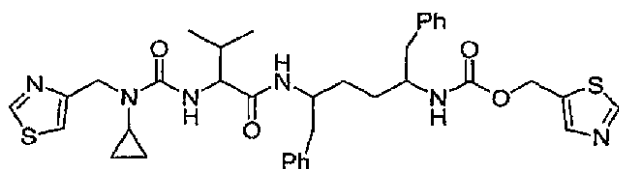
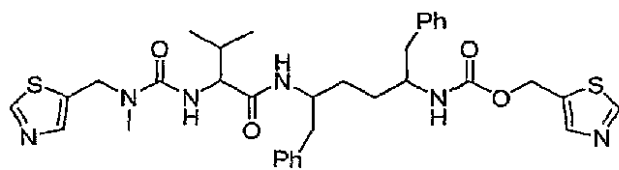
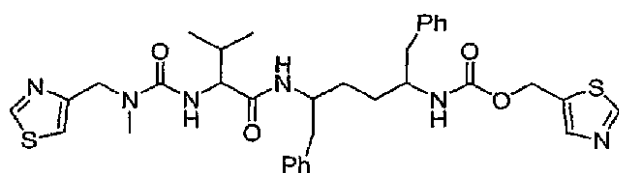
20

30

40

【 0 1 3 7】

【化 18】



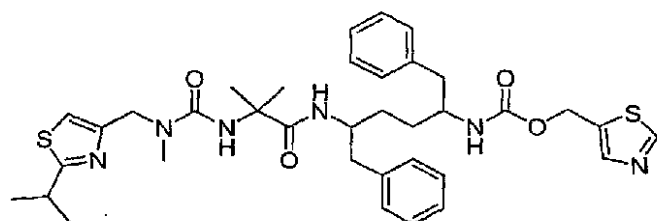
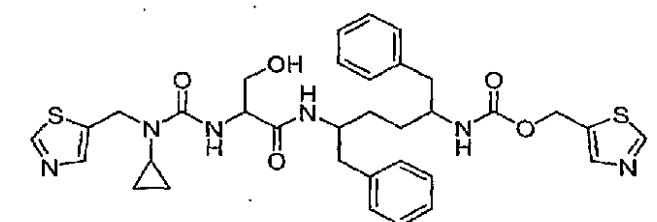
【 0 1 3 8 】

Cc1nc(CCN(C)C(=O)NCC(=O)N2C(=O)N(CCN(C)C(=O)OCC3=CN=CS3)C2=O)nc2sc12[illegible]CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(C)C(=O)NC(C)CC(C)NC(=O)OCC2=CN=CN=C2)s1CC(C)C1=NC=C(CSC1)CN(C)C(=O)NC(C(C)C)C(=O)NC(C)C(C)CNC(=O)OCC1=NC=CC=C1SCC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(C)C(=O)NC(C)CC(C)NC(=O)OCC2=CN=CS2)s1CN(C)C(=O)NCC(O)C(=O)NCC(C1=CC=CC=C1)CC(C2=CC=CC=C2)CNC(=O)OCC3=CC=NC=C3CN(C)CC(=O)NC(=O)NC(CCN)CC(CCN(C)C)CC(=O)OCC1=NC=CC=S1

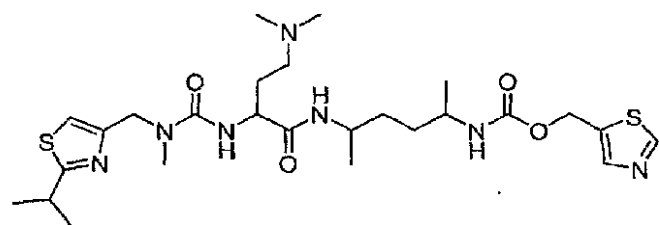
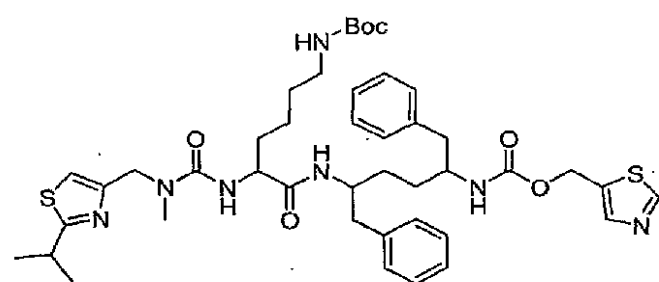
【 0 1 3 9 】

CC(C)c1nc(CN(C)C(=O)NC(C)C(=O)NC(CC)CC(C)C(=O)OCC2=CN=CS2)c(s1)

BJ

CC(C)c1nc(CN(C)C(=O)Nc2c[nH]c(=O)n2C3Cc4ccccc4CCc5ccccc5C3)cs1COCc6nc[nH]6CC(C)(C)OC(=O)C(=O)N(Cc1ccccc1)C(=O)N(Cc2ccccc2)C(=O)OCC3=NC=CS3CC(C)c1nc(CN(C)C(=O)NC(CCN(C)C(=O)NC(C)CC(C)NC(=O)OCC2=CN=CN=C2)s1)C3=CC=CC=C3

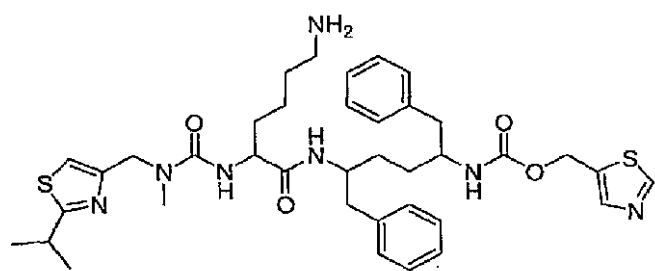
【 0 1 4 0 】

CC(C)c1nc(CN(C)C(=O)NC(CCN)C(=O)NC(C)CC(C)NC(=O)OCC2=CN=CS2)c(s1)CC1=CN(C=C1SCC2C(C)C)CCN(C2C3C(C)C3)C(=O)NC(C)C(=O)NC(=O)NCCC(CC1)C(=O)OCC4=CN=CS4CC1=CN(C(C1)C2=CC=CC=C2)CCN(C3CC3)C(=O)NC(C(C)O)C(=O)NCC(C4=CC=CC=C4)CC(C5=CC=CC=C5)CCN(C6=CC=CC=C6)C(=O)OCC7=CC=NC=C7

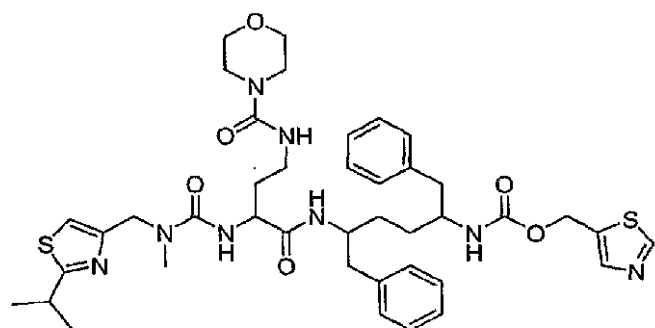
30

【 0 1 4 1 】

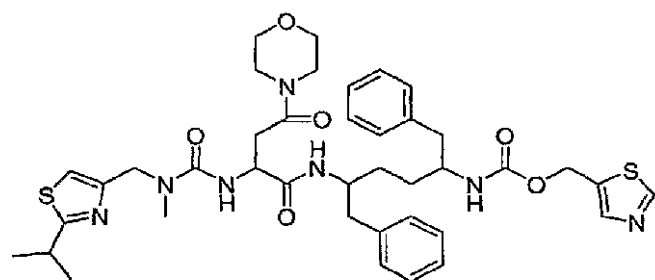
【化 2 2】



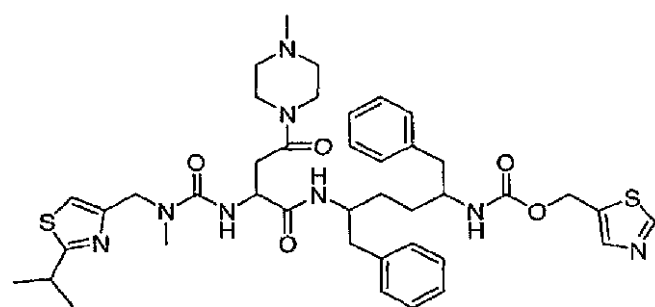
10



20



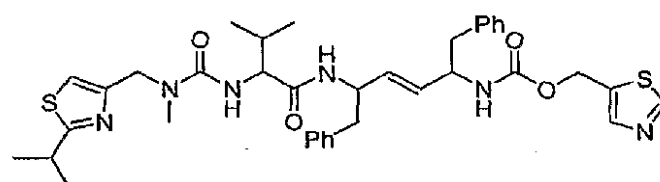
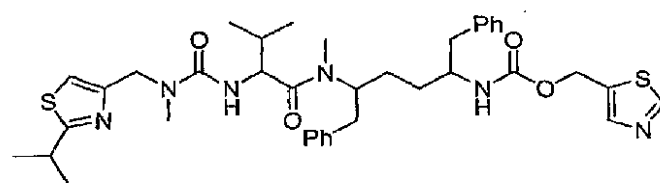
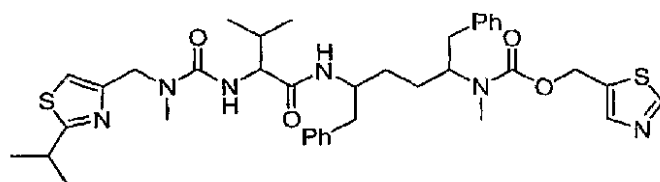
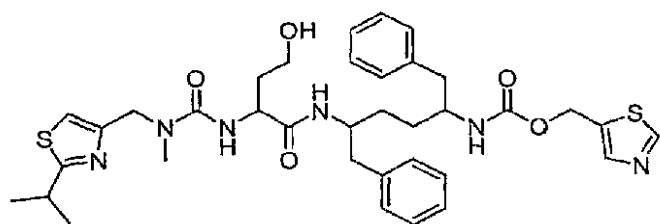
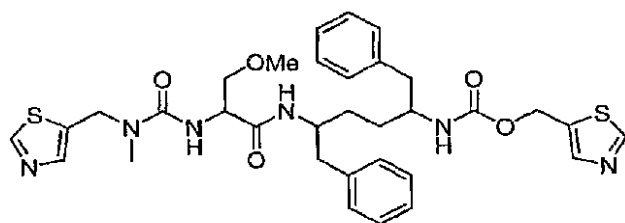
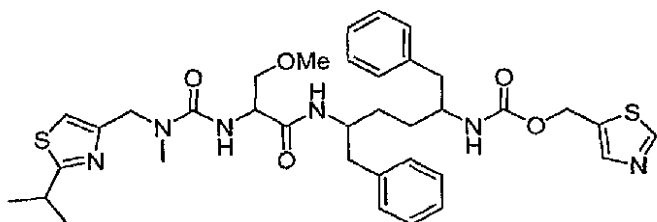
30



40

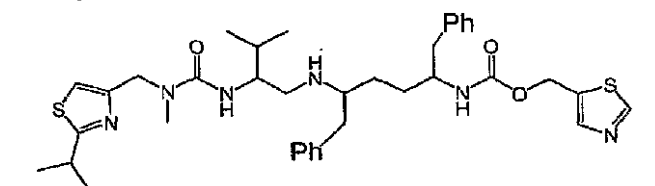
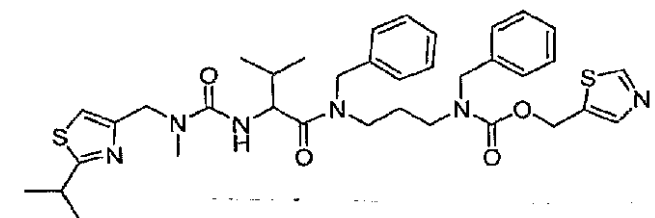
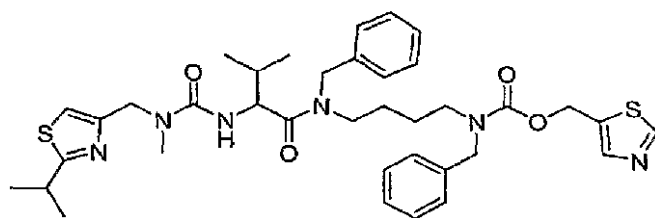
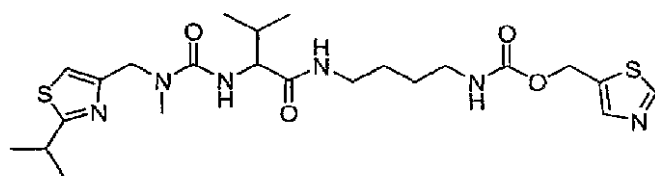
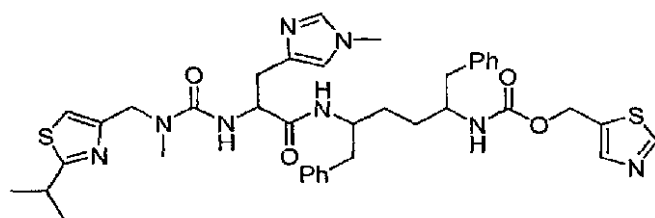
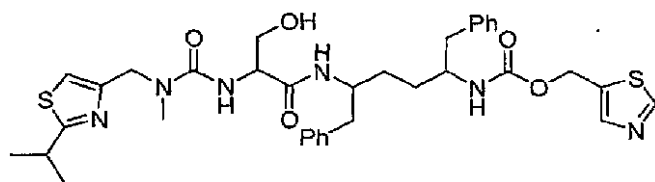
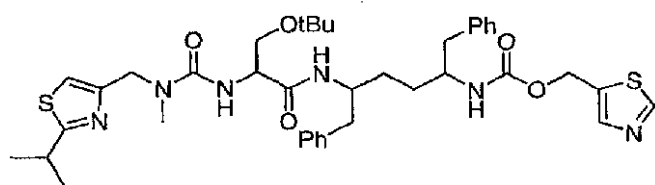
【 0 1 4 2】

【化 2 3】



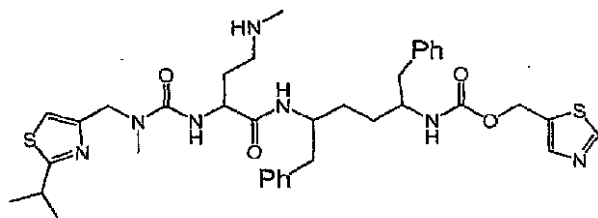
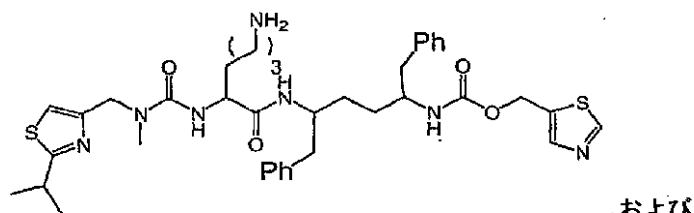
【0 1 4 3】

【化 2 4】



【 0 1 4 4】

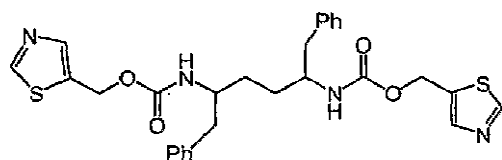
【化 2 5】



本出願の化合物の立体異性体または立体異性体混合物には、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体が含まれることを当業者は理解する。例えば、

【0145】

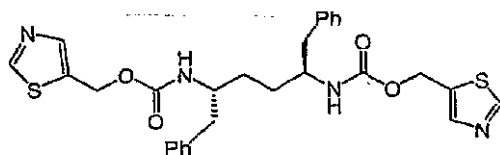
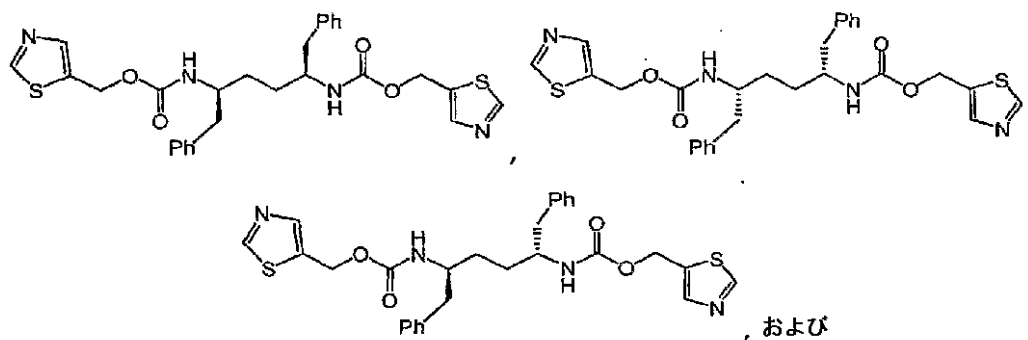
【化 2 6】



の場合、想定される立体異性体としては、少なくとも

【0146】

【化 2 7】



が挙げられ、これらの立体異性体の 2 個以上の混合物も含まれる。

【0147】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 L^1 は、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ または $-O-C(O)-$ である。 L^1 が $-C(R^6)_2-$ の場合、各 R^6 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキル

10

20

30

40

50

は、本明細書に定義され、例示されるとおりである。 $-C(R^6)_2-$ の非限定例としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (アルキル)、 $-CH$ (置換アルキル)、 $-CH$ (ヘテロアルキル)、 $-C$ (アルキル) $_2$ 、 $-C$ (置換アルキル) $_2$ 、 $-C$ (ヘテロアルキル) $_2$ 、 $-C$ (アルキル)(置換アルキル)、 $-C$ (ヘテロアルキル)(置換アルキル)および $-C$ (アルキル)(ヘテロアルキル)が挙げられ、ここで、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルは、本明細書に定義され、例示されるとおりである。 L^1 が $-N(R^7)-C(O)-$ である場合、 R^7 は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルは、本明細書に定義され、例示されるとおりである。

10

【0148】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 L^2 は、 $-C(R^6)_2-$ または $-C(O)-$ である。 L^2 が $-C(R^6)_2-$ である場合、各 R^6 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルまたはヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、置換アルキルまたはヘテロアルキルとしては、本明細書に定義されているか、または開示されている任意のアルキル、置換アルキルまたはヘテロアルキルを挙げることができる。 $-C(R^6)_2-$ の非限定例としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(-CH(CH_3)CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-(CH_3)_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2OH)-$ などが挙げられる。

20

【0149】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、各 L^3 は、独立して、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである。任意の L^3 がアルキレンである場合、アルキレンの非限定例としては、本明細書に定義されているか、または開示されている任意のアルキレンを挙げることができる。任意の L^3 が置換アルキレンである場合、置換アルキレンの非限定例としては、本明細書に定義されているか、または開示されている任意の置換アルキレンを挙げることができる。例えば、置換アルキレンとしては、1個以上の $-OH$ 基で置換されたアルキレン、1個以上のエーテル基(例えば $-O-Bn$ 基)で置換されたアルキレン、1個以上のハロゲンで置換されたアルキレン、または2個以上の置換基の組み合わせ(例えば、 $-OH$ とハロゲン、ハロゲンとエーテルなど)で置換されたアルキレンが挙げられる。

30

【0150】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、各 L^3 は同じであり、すなわち、各 L^3 は、同じアルキレン基または同じ置換アルキレン基である。

【0151】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、各 L^3 は異なっており、すなわち、片方の L^3 はアルキレンであり、他方の L^3 は置換アルキレンであるか、片方の L^3 はアルキレンであり、他方の L^3 は異なるアルキレンであるか、または片方の L^3 は置換アルキレンであり、他方の L^3 は異なる置換アルキレンである。

40

【0152】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、各 L^4 は、独立して、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ および $-NH-$ からなる群から選択される。 L^4 がアルキレンである場合、このアルキレンとしては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレンを挙げることができる。 L^4 が置換アルキレンである場合、この置換基としては、本明細書に定義される1個以上の置換基で置換された、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレンを挙げることができる。

50

【0153】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 L^4 基が両方とも同じであり、すなわち、 L^4 基は、両方とも共有結合であるか、両方とも $-O-$ であるか、両方とも $-CH_2-O-$ (ここで、 CH_2 基は、式 I の「A 部分」または「Ar」部分のいずれかに結合している) であるか、両方とも置換されているかまたは置換されていないアルキレンであるか、または両方とも $-NH-$ である。

【0154】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、各 L^4 は異なっている。例えば、片方の L^4 は共有結合であり、他方の L^4 は $-O-$ であるか、片方の L^4 は共有結合であり、他方の L^4 は $-CH_2-O-$ (ここで、 CH_2 基は、式 I の「A」部分または「Ar」部分のいずれかに結合している) であるか、片方の L^4 は共有結合であり、他方の L^4 は $-NH-$ であるか、片方の L^4 は $-O-$ であり、他方の L^4 は $-CH_2-O-$ (ここで、 CH_2 基は、式 I の「A 部」分または「Ar」部分のいずれかに結合している) であるか、片方の L^4 は $-O-$ であり、他方の L^4 は $-NH-$ であるか、片方の L^4 は $-CH_2-O-$ (ここで、 CH_2 基は、式 I の「A」部分または「Ar」部分のいずれかに結合している) であり、他方の L^4 は $-NH-$ であるか、片方の L^4 は共有結合であり、他方の L^4 は置換されているかまたは置換されていないアルキレンであるか、片方の L^4 は置換アルキレンであり、他方の L^4 は置換されていないアルキレンであるか、片方の L^4 は置換されているかまたは置換されていないアルキレンであり、他方の L^4 は $-O-$ であるか、片方の L^4 は置換されているかまたは置換されていないアルキレンであり、他方の L^4 は $-CH_2-O-$ (ここで、 CH_2 基は、式 I の「A」部分または「Ar」部分のいずれかに結合している) であるか、または片方の L^4 は置換されているかまたは置換されていないアルキレンであり、他方の L^4 は $-NH-$ である。

【0155】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、各 A は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり、但し、A が H の場合、p は 0 である。任意の A がアルキルである場合、このアルキルとしては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキルが挙げられる。任意の A が置換アルキルである場合、このアルキルとしては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の 1 個以上の置換基で置換された、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキルが挙げられる。任意の A がアリールである場合、このアリールとしては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアリールが挙げられる。任意の A が置換アリールである場合、このアリールとしては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の 1 個以上の置換基で置換された、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアリールが挙げられる。任意の A がヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルとしては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のヘテロシクリルが挙げられる。任意の A が置換ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルとしては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の 1 個以上の置換基で置換された、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のヘテロシクリルが挙げられる。

【0156】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、各 A は H であり、各 p は 0 である。

【0157】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、各 A は、置換されているかまたは置換されていないアルキルであり、アルキルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキルであり、存在する場合、このアルキルの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の 1 つ以上の置換基が挙げられる。

【0158】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、各 A は、置換されているかまたは置換されていないアリールであり、アリールは、本明細書に定義されているか、または例示されてい

る任意のアリールであり、存在する場合、このアリールの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。特定の実施形態では、Aはフェニルである。

【0159】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、各Aは、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のヘテロシクリルであり、存在する場合、このヘテロシクリルの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。

【0160】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、片方のAはHであり、他方のAは、置換されているかまたは置換されていないアルキルであり、アルキルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキルであり、存在する場合、このアルキルの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。

【0161】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、片方のAはHであり、他方のAは、置換されているかまたは置換されていないアリールであり、アリールは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアリールであり、このアリールの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の置換基が挙げられる。特定の実施形態では、片方のAはフェニルである。

【0162】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、片方のAはHであり、他方のAは、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のヘテロシクリルであり、存在する場合、このヘテロシクリルの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。

【0163】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、片方のAは、置換されているかまたは置換されていないアルキルであり、他方のAは、置換されているかまたは置換されていないアリールであり、アルキルおよびアリールは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキルおよびアリールであり、存在する場合、このアルキルおよびアリールの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。

【0164】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、片方のAは、置換されているかまたは置換されていないアルキルであり、他方のAは、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、アルキルおよびヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキルおよびヘテロシクリルであり、存在する場合、このアルキルおよびヘテロシクリルの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。

【0165】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、片方のAは、置換されているかまたは置換されていないアリールであり、他方のAは、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、アリールおよびヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアリールおよびヘテロシクリルであり、存在する場合、このアリールおよびヘテロシクリルの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。

【0166】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、Z¹は、—O—または—N(R⁷)—である

10

20

30

40

50

。Z¹が-N(R⁷)-である場合、R⁷は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0167】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、Z²は、-O-または-N(R⁷)-である。Z²が-N(R⁷)-である場合、R⁷は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0168】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、Z¹およびZ²は同じであり、例えば、Z¹およびZ²は両方とも-O-であるか、またはZ¹およびZ²は両方とも-N(R⁷)-であり、R⁷は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

20

【0169】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、Z¹とZ²とは異なっており、例えば、Z¹は-O-であり、Z²は-N(R⁷)-であるか、Z¹は-N(R⁷)-であり、Z²は-O-であるか、またはZ¹およびZ²は両方とも-N(R⁷)-であるが、Z¹のR⁷とZ²のR⁷とは異なっている。Z¹またはZ²のいずれかが-N(R⁷)-である場合、R⁷は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

30

【0170】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、Yは、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態では、Yは、ヘテロシクリルアルキル（例えばチアゾリルメチル(-CH₂-チアゾリル)）である。

40

【0171】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、Xは、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態では、Xは、ヘテロシクリルアルキル（例えばチアゾリルメチル）である。

【0172】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、XとYとは異なっており、例えば、XとYとは異なるヘテロシクリルであるか、XとYとは異なるヘテロシクリルアルキルであるか、Xはヘテロシクリルであり、Yはヘテロシクリルアルキルであるか、またはXはヘテロシ

50

クリルアルキルであり、Yはヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルである。

【0173】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、XおよびYは同じである。特定の実施形態では、XおよびYは両方ともヘテロシクリルアルキル（例えばチアゾリルメチル）である。

【0174】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、各Arは、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアリールまたはヘテロアリールであり、存在する場合、このアリールまたはヘテロアリの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。

10

【0175】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、各Arは同じであり、例えば、各Arは、アリール（例えばフェニル）である。

【0176】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、各Arは異なっており、例えば、片方のArは、置換されているかまたは置換されていないアリールであり、他方のArは、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリールであるか、各Arは、異なる置換されているかまたは置換されていないアリールであるか、または各Arは、異なる置換されているかまたは置換されていないヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアリールまたはヘテロアリールであり、存在する場合、このアリールまたはヘテロアリの置換基としては、本明細書に定義されているか、または例示されている任意の1つ以上の置換基が挙げられる。

20

【0177】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、R¹、R³およびR⁵は、それぞれ独立して、H、アルキルまたは置換アルキルであり、ここで、アルキルおよび置換アルキルとしては、本明細書に定義されているか、または開示されている任意のアルキルおよび置換アルキルが挙げられる。

30

【0178】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、R¹、R³およびR⁵は、それぞれ同じである。特定の実施形態では、R¹、R³およびR⁵は、それぞれHである。別の特定の実施形態では、R¹、R³およびR⁵は、それぞれアルキル（例えば、本明細書に定義されているか、または開示されているアルキル基の1つ）である。

【0179】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、R¹、R³およびR⁵は、それぞれ異なっている。

【0180】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、R¹、R³およびR⁵のうち1つは、他の2つの基とは異なっている。

40

【0181】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、nおよびmは両方とも1であり、各R²は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、ここで、アルキル、置換アルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキル、置換アルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである。

【0182】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、nおよびmは両方とも1であり、R²はHで

50

ある。

【0183】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 n は1であり、 m は2であり、 R^2 はHである。

【0184】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 n および m は両方とも1であり、少なくとも1つの R^2 はアルキルである。特定の実施形態では、少なくとも1つの R^2 はメチルである。別の特定の実施形態では、少なくとも1つの R^2 はエチルである。別の特定の実施形態では、少なくとも1つの R^2 は*i*-プロピルである。別の特定の実施形態では、少なくとも1つの R^2 は*t*-ブチルである。別の特定の実施形態では、片方の R^2 はHであり、他方の R^2 はメチルである。別の特定の実施形態では、片方の R^2 はHであり、他方の R^2 は*i*-プロピルである。別の特定の実施形態では、片方の R^2 はHであり、他方の R^2 は*t*-ブチルである。

10

【0185】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 n および m は両方とも1であり、 R^2 は置換アルキルである。特定の実施形態では、少なくとも1つの R^2 は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{t-Bu})$ である。

【0186】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 n および m は両方とも1であり、少なくとも1つの R^2 はアリールヘテロアルキルである。特定の実施形態では、 n および m は両方とも1であり、少なくとも1つの R^2 は、H、メチル、エチル、ベンジル- $\text{O}-\text{CH}_2-$ 、*i*-プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OBn}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{tBu}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OtBu}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{P}$ （ここで、Pは、Boc、Ac、メタンスルホニルなどのような保護基である）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -モルホリン、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$ および $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ からなる群から選択される。

20

【0187】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 n および m は両方とも1であり、少なくとも1つの R^2 はアリールヘテロアルキルである。特定の実施形態では、 n および m は両方とも1であり、片方の R^2 はHであり、他方の R^2 は、H、メチル、エチル、ベンジル- $\text{O}-\text{CH}_2-$ 、*i*-プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OBn}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{tBu}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OtBu}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{P}$ （ここで、Pは、Boc、Ac、メタンスルホニルなどのような保護基である）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -モルホリン、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$ および $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ からなる群から選択される。

30

【0188】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 R^4 は、H、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルであり、ここで、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルである。特定の実施形態では、 R^4 はHである。

40

【0189】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 R^6 は、H、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルであり、ここで、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルは、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルである。特定の実施形態では、 R^6 はHである。

【0190】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 R^8 および R^9 は、それぞれ、H、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルおよび-CNからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、ここで、

50

R⁸ または R⁹ が、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである場合、このアルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルは、本明細書に定義されているか、または開示されている任意のこのような基である。

【0191】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、R⁸ および R⁹ は同じである。特定の実施形態では、R⁸ および R⁹ は両方とも H である。

【0192】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、R⁸ と R⁹ とは異なっている。特定の実施形態では、R⁸ はアルキルであり、R⁹ は H である。特定の実施形態では、R⁸ は i-プロピルであり、R⁹ は H である。

10

【0193】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、-アルキレン-アリール基であり、ここで、このアルキレン部分およびアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分およびアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0194】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、-アルキレン-アリール-アルキレン-アリール基であり、ここで、このアルキレン部分およびアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分およびアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

20

【0195】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、-アルキレン-アリール-アルキレン-ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

30

【0196】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、-アルキレン-ヘテロアリール-アルキレン-ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

40

【0197】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、-アルキレン-ヘテロアリール-アルキレン-アリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0198】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なく

50

とも1つは、 —アルキレン—アリール—アリール基 であり、ここで、このアルキレン部分およびアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分およびアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0199】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $\text{—L}^3\text{—A—(L}^4\text{—Ar)}_p$ 部分の少なくとも1つは、 $\text{—アルキレン—アリール—O—アリール基}$ であり、ここで、このアルキレン部分およびアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分およびアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはア

10

【0200】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $\text{—L}^3\text{—A—(L}^4\text{—Ar)}_p$ 部分の少なくとも1つは、 $\text{—アルキレン—アリール—CH}_2\text{—O—アリール基}$ であり、ここで、このアルキレン部分およびアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分およびアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0201】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $\text{—L}^3\text{—A—(L}^4\text{—Ar)}_p$ 部分の少なくとも1つは、 $\text{—アルキレン—アリール—OCH}_2\text{—アリール基}$ であり、ここで、このアルキレン部分およびアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分およびアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

20

【0202】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $\text{—L}^3\text{—A—(L}^4\text{—Ar)}_p$ 部分の少なくとも1つは、 $\text{—アルキレン—アリール—NH—アリール基}$ であり、ここで、このアルキレン部分およびアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分およびアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

30

【0203】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $\text{—L}^3\text{—A—(L}^4\text{—Ar)}_p$ 部分の少なくとも1つは、 $\text{—アルキレン—アリール—ヘテロシクリル基}$ であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリールおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

40

【0204】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $\text{—L}^3\text{—A—(L}^4\text{—Ar)}_p$ 部分の少なくとも1つは、 $\text{—アルキレン—アリール—O—ヘテロシクリル基}$ であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリールおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0205】

50

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-アルキレン-アリアル-CH_2-O-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0206】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-アルキレン-アリアル-OCH_2-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

10

【0207】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-アルキレン-アリアル-NH-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

20

【0208】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-アルキレン-ヘテロシクリル-アリアル$ 基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

30

【0209】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-アルキレン-ヘテロシクリル-O-アリアル$ 基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

40

【0210】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-アルキレン-ヘテロシクリル-CH_2-O-アリアル$ 基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0211】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-アルキレン-ヘテロシクリル-OCH_2-$ アリアル基であり、ここで、こ

50

のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0212】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-NH-$ アリアル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

10

【0213】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

20

【0214】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-O-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0215】

30

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-CH_2-O-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0216】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-OCH_2-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリアルおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

40

【0217】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-NH-$ ヘテロシクリル基であり、ここで、このアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリアル部分およびヘテロシクリル

50

ル部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリールおよび／またはヘテロシクリル上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0218】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ アリール $-$ ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリールおよび／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

10

【0219】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ アリール $-O-$ ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリールおよび／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

20

【0220】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ アリール $-CH_2-O-$ ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリールおよび／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0221】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ アリール $-OCH_2-$ ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリールおよび／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

30

【0222】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ アリール $-NH-$ ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレンおよび／またはアリールおよび／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換されている。

40

【0223】

式Iの化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも1つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール $-$ アリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている1つ以上の任意の置換基で置換

50

されている。

【0224】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール $-O-$ アリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0225】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール $-CH_2-O-$ アリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0226】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール $-OCH_2-$ アリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0227】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール $-NH-$ アリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0228】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-$ ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0229】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-O-$ ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0230】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、アルキレン-ヘテロシクリル- CH_2-O -ヘテロアリール基であり、ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0231】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-$ アルキレン-ヘテロアリール- OCH_2 -ヘテロアリール基であり、こ
10
ここで、このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0232】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、 $-$ アルキレン-ヘテロアリール- NH -ヘテロアリール基であり、ここで、
20
このアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分は、本明細書に定義されているか、または例示されている任意のアルキレン部分、アリール部分およびヘテロアリール部分であり、場合により、アルキレン上および／またはアリール上および／またはヘテロアリール上で、本明細書に定義されているか、または例示されている 1 つ以上の任意の置換基で置換されている。

【0233】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分の少なくとも 1 つは、アルキル基である。

【0234】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方ともアルキル基であり、ここで、アルキル基は同じかまたは異なっている。

【0235】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2$ -フェニルであり、X および Y は両方とも $-CH_2$ -ヘテロシクリルである。
30

【0236】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2$ -フェニルであり、Y は $-CH_2$ -ヘテロシクリルである。

【0237】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2$ -フェニルであり、X は $-CH_2$ -ヘテロシクリルである。

【0238】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2$ -フェニルであり、Y は $-CH_2$ -チアゾリルである。
40

【0239】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2$ -フェニルであり、X は $-CH_2$ -チアゾリルである。

【0240】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2$ -フェニルであり、X および Y は両方とも $-CH_2$ -チアゾリルである。

【0241】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2$ -フェニルであり、X および Y は両方とも $-CH_2$ -チアゾリルであり、n お
50

よび m は両方とも 1 である。

【0242】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2-$ フェニルであり、 X および Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、 n および m は両方とも 1 であり、少なくとも 1 つの R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0243】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2-$ フェニルであり、 X および Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、 n および m は両方とも 1 であり、少なくとも 1 つの R^2 は $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。

10

【0244】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2-$ フェニルであり、 X および Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、 n および m は両方とも 1 であり、少なくとも 1 つの R^2 は $C_2 \sim C_{10}$ アルコキシアルキルである。

【0245】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2-$ フェニルであり、 X および Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、 n および m は両方とも 1 であり、少なくとも 1 つの R^2 は $C_7 \sim C_{14}$ アリールアルキルオキシアルキルである。

20

【0246】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2-$ フェニルであり、 X および Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、 n および m は両方とも 1 であり、少なくとも 1 つの R^2 は $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。

【0247】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2-$ フェニルであり、 X および Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、 n および m は両方とも 1 であり、少なくとも 1 つの R^2 は、窒素上で、アシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルアシルおよびベンジルから選択されるアミン保護基で置換された $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。

30

【0248】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2-$ フェニルであり、 X および Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、 n および m は両方とも 1 であり、少なくとも 1 つの R^2 は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルアルキルである。

【0249】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は両方とも $-CH_2-$ フェニルであり、 X および Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、 n および m は両方とも 1 であり、 L^2 は $-CH_2-$ である。

【0250】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、少なくとも 1 つの $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は、 $-CH_2-$ フェニル $-CH_2-$ フェニルである。

40

【0251】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、少なくとも 1 つの $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は、 $-CH_2-$ ヘテロアリール $-CH_2-$ フェニルである。

【0252】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、少なくとも 1 つの $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分は、 $-CH_2-$ フェニル $-CH_2-$ ヘテロアリールである。

【0253】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、少なくとも 1 つの $-L^3-A-(L^4-Ar)$

50

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

【0254】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、X および Y は両方ともヘテロシクリルアルキルである。

【0255】

式 I の化合物のさらに別の実施形態では、X および Y は両方ともヘテロアリールアルキルである。

【0256】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルである。

10

【0257】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ である。

【0258】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m および n は両方とも 1 である。

【0259】

20

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H である。

【0260】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、

Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ である。

30

【0261】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、

Z^1 は $-N(CH_3)-$ である。

【0262】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、

40

Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ であり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0263】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、

Z^1 は $-N(CH_3)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0264】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L$

50

$^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、
 Z^1 は $-N$ (アルキル) $-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 Y は、置換されているかまたは置換されていない $-CH_2-4$ -チアゾールである。

【0265】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、
 Z^1 は $-N$ (アルキル) $-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2$ -アルキル -4 -チアゾール) である。

10

【0266】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、
 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr$ -4 -チアゾール) である。

【0267】

20

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、
 Z^1 は $-N$ (アルキル) $-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 Y は、置換されているかまたは置換されていない $-CH_2-4$ -チアゾールであり、 X は、置換されているかまたは置換されていない $-CH_2-5$ -チアゾールである。

【0268】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、
 Z^1 は $-N$ (アルキル) $-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 Y は、置換されているかまたは置換されていない $-CH_2-4$ -チアゾールであり、 X は、置換されていない $-CH_2-5$ -チアゾールである。

30

【0269】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、
 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr$ -4 -チアゾール) であり、 X は、置換されていない $-CH_2-5$ -チアゾールである。

40

【0270】

式 I の化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、H またはヒドロキシアルキルである。

【0271】

式 I の化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、H またはヘテロシクリルアルキルである。

【0272】

式 I の化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、H または $-CH_2$ -ヘテロシ

50

クリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、少なくとも1個の環窒素原子を有する5員環または6員環である。

【0273】

式Iの化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、Hまたは $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、少なくとも1個の環窒素原子を有する6員環である。

【0274】

式Iの化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、Hまたは $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、少なくとも1個の環窒素原子を有する6員環であり、 $-CH_2-$ 部分は、環窒素原子に結合している。

10

【0275】

式Iの化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、Hまたは $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、ピペラジル(piperadyl)、ピペラジル(piperazyl)およびモルホリニルからなる群から選択される。

【0276】

式Iの化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、Hまたは $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、ピペラジル(piperadyl)、ピペラジル(piperazyl)およびモルホリニルからなる群から選択され、 $-CH_2-$ 部分は、ヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

20

【0277】

式Iの化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、Hまたはアミノアルキルである。

【0278】

式Iの化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、Hであるか、またはアセチル、アルキルスルホニル、Boc、CbzおよびFmocから選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

【0279】

式Iの化合物の別の実施形態では、各 R^2 は、独立して、Hまたはエチルアセトアミド($-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$)である。

【0280】

式Iの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、mおよびnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、

30

Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、 R^2 は、独立して、Hまたはヒドロキシアルキルである。

【0281】

式Iの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、mおよびnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、

40

Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、片方の R^2 はHであり、他方の R^2 はヒドロキシアルキルである。

【0282】

式Iの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、mおよびnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、

50

Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、片方の R^2 は H であり、他方の R^2 はヒドロキシメチルである。

【0283】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、

Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、各 R^2 は、独立して、 H または $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、少なくとも 1 個の環窒素原子を有する 5 員環または 6 員環である。

10

【0284】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、

Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、各 R^2 は、独立して、 H または $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、ピペラジル (piperadyl)、ピペラジル (piperazyl) およびモルホリニルからなる群から選択され、 $-CH_2-$ 部分は、ヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

20

【0285】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、片方の R^2 は H であり、他方の R^2 は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、ピペラジル (piperadyl)、ピペラジル (piperazyl) およびモルホリニルからなる群から選択され、 $-CH_2-$ 部分は、ヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

30

【0286】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、

Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、各 R^2 は、独立して、 H であるか、またはアセチル、アルキルスルホニル、Boc、Cbz および Fmoc から選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

40

【0287】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、

Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、片方の R^2 は H であり、他方の R^2 は、アセチル、アルキルスルホニル、Boc、Cbz

50

および Fm o c から選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

【0288】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は、 $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、X は、置換されていない $-CH_2-5-チアゾール$ であり、片方の R^2 は H であり、他方の R^2 は、エチルアセトアミド ($-CH_2CH_2NHCO(CH_3)$) である。

10

【0289】

式 I の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は両方とも、置換されているかまたは置換されていないベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m および n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、 Z^1 は $-N(アルキル)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、Y は、置換されているかまたは置換されていない $-CH_2-チアゾール$ である。

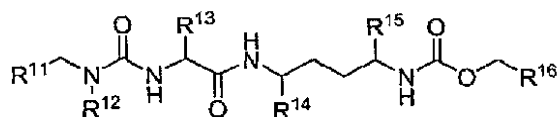
【0290】

さらに別の実施形態では、式 I の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、エステルまたは立体異性体は、式 I I A によって示される構造を有する。

20

【0291】

【化28】



式 IIA

[式中、 R^{11} および R^{16} は、それぞれ独立して、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、または $-C_{1\sim4}$ 置換アルキルである。]

30

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{13} は、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}S(O)_2R^{22}$ または $-(CH_2)_{1\sim3}-R^{23}$ であり、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、またはアリールアルキルであり、 R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、H または $-C_{1\sim3}$ アルキルであり、 R^{19} は、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキルまたはアリールアルキルであり、 R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ または $-S(O)_2R^{17}$ であるか、または R^{20} および R^{21} は、これらが結合する窒素原子とともに、N および O からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている 5~6 員環ヘテロシクリル環を形成し、 R^{22} は、H、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ または $-NR^{20}R^{21}$ であり、 R^{23} は、N および O からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている 5~6 員環ヘテロシクリル環である。

40

【0292】

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{13} は、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ または $-(CH_2)_{1\sim3}-R^{23}$ であり、ここで、 R^{20} および R^{21} は、N お

50

よびOからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～6員環ヘテロシクリル環を形成するか、または $R^{2\ 3}$ は、NおよびOからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環であり、5～6員環ヘテロシクリル環は、場合により、 $C_{1\sim 2}$ アルキルで置換されている。

【0293】

式IIAの化合物のさらに別の実施形態では、 $R^{1\ 3}$ は、 $-(CH_2)_{0\sim 1}CR^{1\ 7}R^{1\ 8}OR^{1\ 9}$ である。特定の実施形態では、 $R^{1\ 3}$ は、 $C_{1\sim 2}$ ヒドロキシアルキル基または $C_{1\sim 6}$ アルコキシアルキル基である。

【0294】

式IIAの化合物のさらに別の実施形態では、 $R^{1\ 3}$ は、 $-(CH_2)_{0\sim 3}CR^{1\ 7}R^{1\ 8}NR^{2\ 0}R^{2\ 1}$ である。特定の実施形態では、 $R^{1\ 3}$ は、 $C_{1\sim 4}$ アルキレン-N H_2 基、 $C_{1\sim 4}$ アルキレン-NHP（ここで、Pは、Boc、Fmoc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、トルエンスルホニル（toluenesulfonyl）基、ベンジルなどのような保護基である）または $C_{1\sim 4}$ アルキレン-N（アルキル） $_2$ 基である。

【0295】

式IIAの化合物のさらに別の実施形態では、 $R^{1\ 3}$ は、 $-(CH_2)_{0\sim 3}CR^{1\ 7}R^{1\ 8}NR^{1\ 7}C(O)-NR^{2\ 0}R^{2\ 1}$ である。特定の実施形態では、 $R^{1\ 3}$ は、 $C_{1\sim 4}$ アルキレン-C(O) NH_2 基または $C_{1\sim 4}$ アルキレン-C(O)N（アルキル） $_2$ 基である。

【0296】

式IIAの化合物のさらに別の実施形態では、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ および $R^{1\ 6}$ はそれぞれ独立して、以下の表に示されるものから選択される。

【0297】

10

20

【化 2 9】

R ¹¹	R ¹²	R ¹³			R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
	H						
	Me	Me					
		H			Et	Et	
		Et			Me	Me	
					H	H	

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、R¹¹ は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、R¹² はアルキルであり、R¹³ は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルアルキルであり、R¹⁴ および R¹⁵ はそれぞれ独立して、置換されているかまたは置換されていないアリールアルキルであり、R¹⁶ は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルである。

【0298】

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、R¹¹ は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、R¹² はアルキルであり、R¹³ は、置換されていないヘテロシクリルアルキルであり、R¹⁴ および R¹⁵ は両方とも置換されていないアリールアルキルであり、R¹⁶ は、置換されていないヘテロシクリルである。

【0299】

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{11} は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はヒドロキシアルキルであり、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、置換されているかまたは置換されていないアリールアルキルであり、 R^{16} は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルである。

【0300】

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{11} は置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はヒドロキシアルキルであり、 R^{14} および R^{15} は両方とも置換されていないアリールアルキルであり、 R^{16} は置換されていないヘテロシクリルである。

10

【0301】

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{11} は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は、保護されているかまたは保護されていないアミノアルキルであり、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、置換されているかまたは置換されていないアリールアルキルであり、 R^{16} は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルである。

【0302】

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{11} は置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は保護されたアミノアルキルであり、 R^{14} および R^{15} は両方とも置換されていないアリールアルキルであり、 R^{16} は置換されていないヘテロシクリルである。

20

【0303】

式 I I A の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{11} は置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はアシル化アミノアルキルであり、 R^{14} および R^{15} は両方とも置換されていないアリールアルキルであり、 R^{16} は置換されていないヘテロシクリルである。

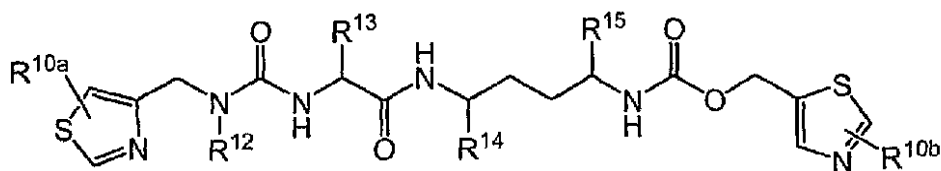
【0304】

別の実施形態では、式 I の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体および／またはエステルは、以下の構造 I I B を有する。

【0305】

30

【化30】



式 IIB

R^{10a} および R^{10b} は、それぞれ独立して、Hまたは $-C_{1\sim4}$ アルキルであり、 R^{12} はHまたは $-CH_3$ であり、 R^{13} は、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}S(O)_2R^{22}$ または $-(CH_2)_{1\sim3}-R^{23}$ であり、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキルまたはアリールアルキルであり、 R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、Hまたは $-C_{1\sim3}$ アルキルであり、 R^{19} は、H、 $-C_{1\sim4}$ アルキルまたはアリールアルキルであり、 R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、H、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ または $-S(O)_2R^{17}$ であるか、または R^{20} および R^{21} は、これらが結合する窒素原子とともに、NおよびOからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する、置換

40

50

されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環を形成し、 R^{22} は、 H 、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ または $-NR^{20}R^{21}$ であり、 R^{23} は、 N および O からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環である。

【0306】

式IIBの化合物のさらに別の実施形態では、 R^{13} は、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ または $-(CH_2)_{1\sim3}-R^{23}$ であり、ここで、 R^{20} および R^{21} は、 N および O からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～6員環ヘテロシクリル環を形成するか、または R^{23} は、 N および O からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環であり、5～6員環ヘテロシクリル環は、場合により、 $C_{1\sim2}$ アルキルで置換されている。

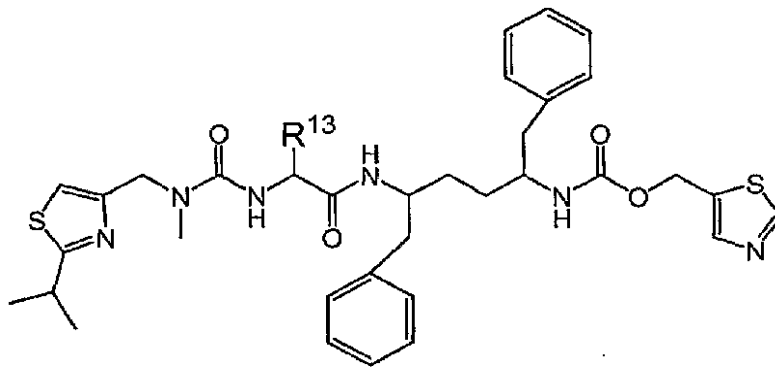
10

【0307】

別の実施形態では、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体および／またはエステルは、以下の構造IICを有する。

【0308】

【化31】



式 IIC

20

〔式中、 R^{13} は、 H 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1\sim3}C(O)R^{22}$ または $-(CH_2)_{1\sim3}-R^{23}$ であり、 R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 H または $-C_{1\sim3}$ アルキルであり、 R^{19} は、 H 、 $-C_{1\sim4}$ アルキルまたはアリールアルキルであり、 R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、 H 、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ または $-S(O)_2R^{17}$ であるか、または R^{20} および R^{21} は、これらが結合する窒素原子とともに、 N および O からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～6員環ヘテロシクリル環を形成し、 R^{22} は、 H 、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ または $-NR^{20}R^{21}$ であり、 R^{23} は、 N および O からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～6員環ヘテロシクリル環である。〕

30

40

式IICの化合物のさらに別の実施形態では、 R^{13} は、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ または $-(CH_2)_{1\sim3}-R^{23}$ であり、ここで、 R^{20} および R^{21} は、 N および O からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～6員環ヘテロシクリル環を形成するか、または R^{23} は、 N および O からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する、置換されていないかまたは置換されている5～6員環ヘテロシクリル環であり、5～6員環ヘテロシクリル環は、場合により、 $C_{1\sim2}$ アルキルで置換されている。

50

【0309】

式 I I C の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{13} は、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態では、 R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキレン-N H_2 基、 $C_1 \sim 4$ アルキレン-NHP（ここで、P は、Boc、Fmoc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、トルエンスルホニル（toluenesulfonyl）基、ベンジルなどのような保護基である）または $C_1 \sim 4$ アルキレン-N（アルキル） $_2$ 基である。

【0310】

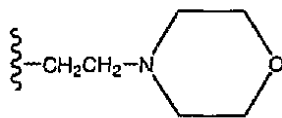
式 I I C の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{13} は、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態では、 R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキレン- $C(O)NH_2$ 基または $C_1 \sim 4$ アルキレン- $C(O)N$ （アルキル） $_2$ 基である。

【0311】

式 I I C の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{13} は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ または

【0312】

【化32】



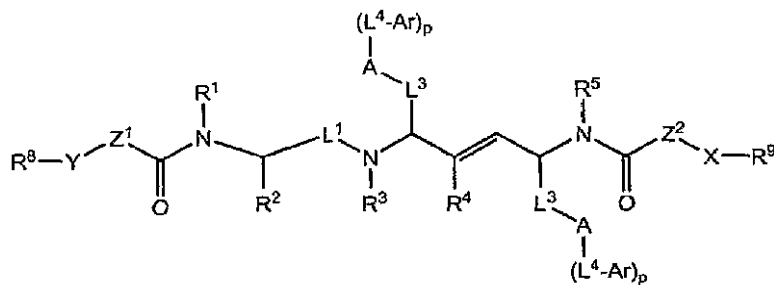
である。

【0313】

別の実施形態では、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体および／またはエステルは、以下の構造 I I D を有する。

【0314】

【化33】



式 IID

〔式中、 L^1 は、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ および $-O-C(O)-$ からなる群から選択され、

各 L^3 は、独立して、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり、

各 L^4 は、独立して、共有結合、アルキレン、置換アルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ および $-NH-$ からなる群から選択され、

各 A は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

但し、A が H の場合、p は 0 であり、

Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、 $-O-$ または $-N(R^7)-$ であり、

Y および X は、独立して、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、

10

20

30

40

50

各 A_r は、独立して、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R^1 、 R^3 および R^5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリールアルキルおよび置換アリールアルキルからなる群から選択され、

R^2 は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールヘテロアルキル、置換アリールヘテロアルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})$ アミノ、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ からなる群から選択され、

10

R^4 および R^6 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から選択され、

各 R^7 は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^8 および R^9 はそれぞれ、H、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルおよび $-\text{CN}$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、

各 p は、独立して、0 または 1 である。]

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ である。

20

【0315】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-\text{CH}_2-$ である。

【0316】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、各 L^3 はアルキレンである。

【0317】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、各 L^3 は $-\text{CH}_2-$ である。

【0318】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、各 A はアリールまたは置換アリールである。

【0319】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、各 A はフェニルまたは置換フェニルである。

30

【0320】

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

【0321】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 X はチアゾリルメチルである。

【0322】

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

【0323】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Y はチアゾリルメチルである。

【0324】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-\text{N}(\text{R}^7)-$ である。

40

【0325】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-\text{NH}-$ である。

【0326】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-\text{N}(\text{アルキル})-$ である。

【0327】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である。

【0328】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^2 は $-\text{O}-$ である。

【0329】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ であり、 X および Y は

50

ヘテロシクリルアルキルである。

【0330】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、XおよびYはヘテロシクリルアルキルである。

【0331】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、XおよびYはチアゾリルメチルである。

【0332】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ であり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

10

【0333】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

【0334】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 Z^1 は $-NH-$ である。

【0335】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ である。

【0336】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 Z^1 は $-N(CH_3)-$ である。

20

【0337】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ であり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0338】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、各 L^3 はアルキレンであり、各Aはアリールまたは置換アリールである。

【0339】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、各 L^3 は $-CH_2-$ であり、各Aはアリールまたは置換アリールである。

30

【0340】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、各 L^3-A はベンジルまたは置換ベンジルである。

【0341】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、XおよびYはヘテロシクリルアルキルであり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

【0342】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、XおよびYはチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

40

【0343】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、XおよびYはチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ である。

【0344】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、XおよびYはチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-N(CH_3)-$ である。

【0345】

式I I Dの化合物の別の実施形態では、XおよびYはチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-NH-$ である。

【0346】

50

式 I I D の化合物の別の実施形態では、X および Y はヘテロシクリルアルキルであり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0347】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、X および Y はチアゾリルメチルであり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0348】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-N(R^7)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0349】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ であり、 Z^2 は $-O-$ である。 10

【0350】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-N(CH_3)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0351】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 Z^1 は $-NH-$ であり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0352】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ であり、X および Y はヘテロシクリルアルキルであり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。 20

【0353】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、X および Y はヘテロシクリルアルキルであり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

【0354】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、X および Y はチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

【0355】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、X および Y はチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ である。

【0356】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、X および Y はチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-N(CH_3)-$ である。 30

【0357】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、X および Y はチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-NH-$ である。

【0358】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ であり、X および Y はヘテロシクリルアルキルであり； Z^2 は $-O-$ である。

【0359】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、X および Y はヘテロシクリルアルキルであり、 Z^2 は $-O-$ である。 40

【0360】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、X および Y はチアゾリルメチルであり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0361】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ であり、各 L^3 はアルキレンであり、各 A はアリールまたは置換アリールであり、X および Y はヘテロシクリルアルキルであり、 Z^1 は $-N(R^7)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ である。

【0362】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、各 L^3-A はベンジルまたは置換ベンジルであり；X および Y はチアゾリルメチルであり、 Z^1 は $-N(CH$ 50

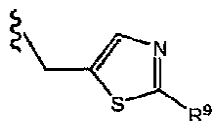
₃) ーであり、Z² はーOーである。

【0363】

式 I I D の化合物の別の実施形態では、L¹ はーCH₂ーであり、各 L³ーA はベンジルまたは置換ベンジルであり、Z¹ はーN(CH₃)ーであり、Z² はーOーであり、X は

【0364】

【化34】

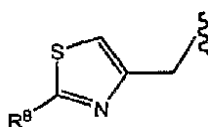


10

であり、Y は

【0365】

【化35】



20

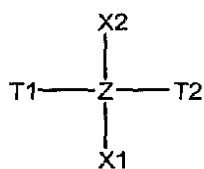
である。

【0366】

さらに別の実施形態では、式 I の化合物は、一般式 I I の化合物として、表形式（表 6）で以下に命名されている。

【0367】

【化36】



式 II.

30

一般式 I I の化合物は、4つの部分 T 1、T 2、X 1 および X 2 で置換された「コア」構造（Z）として示されている。コア構造 Z を表 1 に示す。T 1、T 2、X 1 および X 2 の結合点を、表 1 に示したそれぞれのコア構造に示している。表 2～5 はそれぞれ、T 1 部分、T 2 部分、X 1 部分および X 2 部分の構造を示している。コア構造 Z の結合点を、T 1、T 2、X 1 および X 2 の構造にそれぞれ示している。表 1、各置換基 T 1、T 2、X 1 および X 2 および表 2～5 の各コア構造 Z は、文字および数を含む「コード」によってあらわされている。式 I I の各化合物の構造は、Z、T 1、T 2、X 1、X 2 という構造を用い、各構造部分をあらわす「コード」を組み合わせ、表形式で示することができる。したがって、例えば、Z 1、T 1 A、T 2 B、X 1 A、X 2 A は、以下の構造をあらわす。

【0368】

40

【化 3 7】

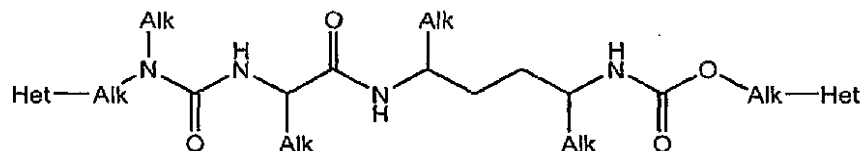


表 1 ～ 5 に示す構造において、用語「A l k」は、置換されているかまたは置換されていないアルキル基、シクロアルキル基またはアルキレン基を意味し、用語「アルキル」、
 「シクロアルキル」および「アルキレン」は、本明細書に定義されたとおりである。「A
 l k」は、一価で示されている場合にはアルキル基またはシクロアルキル基を意味し、二
 価で示されている場合にはアルキレン基を意味する。「H e t」は、置換されているかま
 たは置換されていないヘテロシクリル基またはヘテロシクリレン基であり、用語「ヘテ
 ロシクリル」は、本明細書に定義されたとおりであり、用語「ヘテロシクリレン」は、本
 明細書に定義されるヘテロシクリル基で、水素原子が空の価数（open valence）と交換
 されたものを意味し（アルキレンと似ている）、二価のヘテロシクリルを定義するも
 のである。「H e t」は、一価で示されている場合にはヘテロシクリルであり、二価で
 示されている場合にはヘテロシクリレンである。「A r」は、置換されているかまたは
 置換されていないアリール基またはアリーレン基であり、用語「アリール」は、本明細
 書で定義されたとおりであり、用語「アリーレン」は、本明細書に定義されるアリール
 基で、水素原子が空の価数（open valence）と交換されたものを意味し（アルキ
 レンと似ている）、二価のアリールを定義するものである。「A r」は、一価で示され
 ている場合にはアリールであり、二価で示されている場合にはアリーレンである。置換さ
 れている場合、「A l k」、「N e t」および「A r」は、本明細書に定義されるか、また
 は例示される任意の置換基で置換されていてもよい。例えば、「A l k」の置換基として
 は、エーテル、ハロゲン、－OH、アミド、アミンなどを挙げることができる。「H e t」
 の置換基としては、アルキル、アリール、カルボニル、－OH、ハロゲンなどを挙げ
 ることができる。但し、得られた構造が化学的に合理的なものであり、医薬的に許容さ
 れる組成物中に配合するのに十分に安定な化合物に限る。以下の表に示す構造または副次的
 な構造が、2 個以上の「A l k」基、「N e t」基または「A r」基を含有している場合
 、これらの基は独立して選択され、同じであっても異なってもよい。そのため、例え
 ば、構造 T 1 A の「A l k」基は、それぞれ独立して選択され、同じであっても異なっ
 てもよい。

【0 3 6 9】

表 1：コア構造

【0 3 7 0】

【表 1】

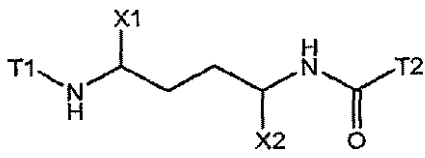
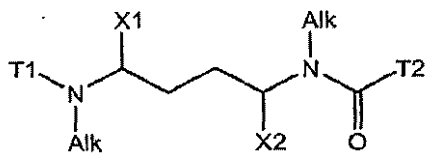
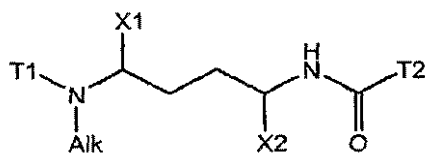
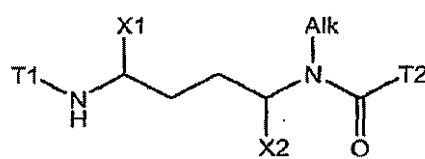
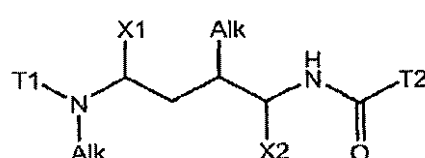
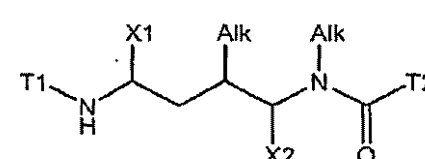
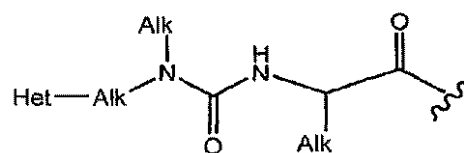
コード	コア構造	
Z1		
Z2		10
Z3		
Z4		20
Z5		
Z6		30

表 2 : T 1 構造

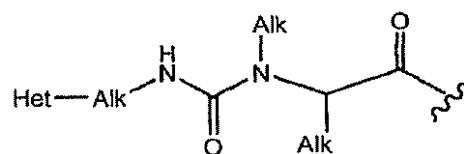
【表 2】

コード T1 構造

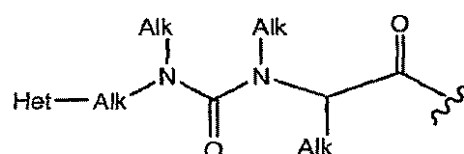
T1A



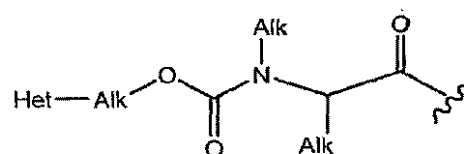
T1B



T1C



T1D



【 0 3 7 1 】

表 3 : T 2 構造

【 0 3 7 2 】

【表 3】

コード T2 構造

T2A -O-Alk-Het

T2B -NH-Alk-Het

T2C -N(Alk)-Alk-Het

T2D -N(Alk)-Het

表 4 : X 1 構造

【 0 3 7 3 】

【表 4】

コード X1 構造

X1A -Alk

X1B -Alk-Ar

X1C -Alk-Het

X1D -Alk-Ar-O-Alk-Ar

X1E -Alk-Ar-O-Alk-Het

表 5 : X 2 構造

【 0 3 7 4 】

【表 5】

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

10

表 6：式 I I の化合物構造のリスト

【 0 3 7 5 】

【表 6－1】

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

20

30

【 0 3 7 6 】

【表 6 - 2】

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

10

20

30

40

【 0 3 7 7 】

【表 6 - 3】

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

10

20

30

40

【 0 3 7 8 】

【表 6 - 4】

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

10

20

30

40

【 0 3 7 9 】

【表 6 - 5】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 0 】

【表 6 - 6】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 1】

【表 6 - 7】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 2 】

【表 6 - 8】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 3 】

【表 6 - 9】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 4】

【表 6 - 1 0】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 5】

【表 6 - 1 1】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 6】

【表 6 - 1 2】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 7 】

【表 6 - 1 3】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 8 】

【表 6 - 1 4】

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

10

20

30

40

【 0 3 8 9】

【表 6 - 1 5】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 0】

【表 6 - 1 6】

Z1.T1B.T2C.X1C.X2C, Z2.T1B.T2C.X1C.X2C, Z3.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2C, Z5.T1B.T2C.X1C.X2C, Z6.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2C, Z2.T1C.T2C.X1C.X2C, Z3.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2C, Z5.T1C.T2C.X1C.X2C, Z6.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2C, Z2.T1D.T2C.X1C.X2C, Z3.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2C, Z5.T1D.T2C.X1C.X2C, Z6.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2C, Z2.T1A.T2D.X1C.X2C, Z3.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2C, Z5.T1A.T2D.X1C.X2C, Z6.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2C, Z2.T1B.T2D.X1C.X2C, Z3.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2C, Z5.T1B.T2D.X1C.X2C, Z6.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2C, Z2.T1C.T2D.X1C.X2C, Z3.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2C, Z5.T1C.T2D.X1C.X2C, Z6.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2C, Z2.T1D.T2D.X1C.X2C, Z3.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2C, Z5.T1D.T2D.X1C.X2C, Z6.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2C, Z2.T1A.T2A.X1D.X2C, Z3.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2C, Z5.T1A.T2A.X1D.X2C, Z6.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2C, Z2.T1B.T2A.X1D.X2C, Z3.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2C, Z5.T1B.T2A.X1D.X2C, Z6.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2C, Z2.T1C.T2A.X1D.X2C, Z3.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2C, Z5.T1C.T2A.X1D.X2C, Z6.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2C, Z2.T1D.T2A.X1D.X2C, Z3.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2C, Z5.T1D.T2A.X1D.X2C, Z6.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2C, Z2.T1A.T2B.X1D.X2C, Z3.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2C, Z5.T1A.T2B.X1D.X2C, Z6.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2C, Z2.T1B.T2B.X1D.X2C, Z3.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2C, Z5.T1B.T2B.X1D.X2C, Z6.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2C, Z2.T1C.T2B.X1D.X2C, Z3.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2C, Z5.T1C.T2B.X1D.X2C, Z6.T1C.T2B.X1D.X2C,

10

20

30

40

【 0 3 9 1】

【表 6 - 1 7】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 2】

【表 6 - 1 8】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 3】

【表 6 - 1 9】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 4】

【表 6 - 2 0】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 5】

【表 6 - 2 1】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 6】

【表 6 - 2 2】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 7】

【表 6 - 2 3】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 8 】

【表 6 - 2 4】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 9 】

【表 6 - 2 5】

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

10

20

30

40

【 0 4 0 0】

【表 6 - 2 6】

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

10

20

30

40

【 0 4 0 1】

【表 6 - 2 7】

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

10

20

30

40

【 0 4 0 2】

【表 6 - 2 8】

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

10

20

30

40

【 0 4 0 3】

【表 6 - 2 9】

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

10

20

30

40

【 0 4 0 4】

【表 6 - 3 0】

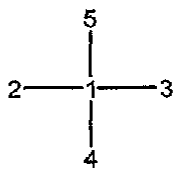
Z1.T1B.T2D.X1E.X2E, Z2.T1B.T2D.X1E.X2E, Z3.T1B.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2E, Z5.T1B.T2D.X1E.X2E, Z6.T1B.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2E, Z2.T1C.T2D.X1E.X2E, Z3.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2E, Z5.T1C.T2D.X1E.X2E, Z6.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2E, Z2.T1D.T2D.X1E.X2E, Z3.T1D.T2D.X1E.X2E,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

10

さらに別の実施形態では、式 I の化合物の中で厳選された化合物は、一般式 I I I の化合物として、表形式（表 1 2）で以下に命名されている。

【0 4 0 5】

【化 3 8】



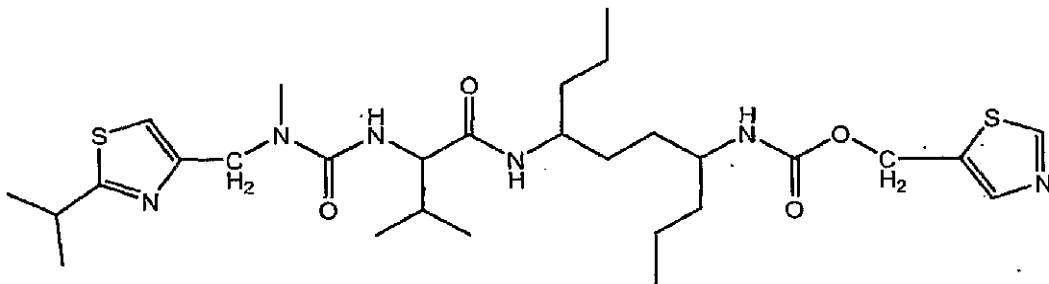
式 III

20

式中、1、2、3、4および5は、以下の表 7 ~ 1 1 で定義している。各化合物の構造は、1. 2. 3. 4. 5という構造を用い、各構造部分をあらわす「コード」を組み合わせ、表形式で示することができる。したがって、例えば、1 a. 2 a. 3 a. 4 a. 5 aは、以下の構造をあらわす。

【0 4 0 6】

【化 3 9】



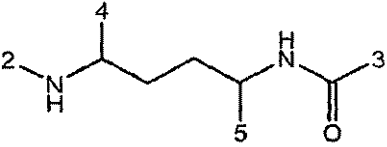
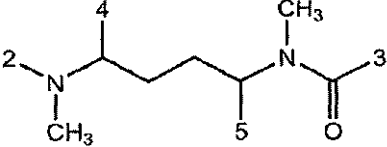
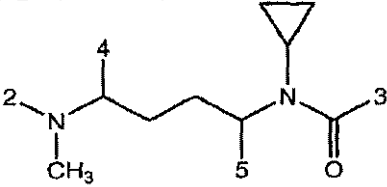
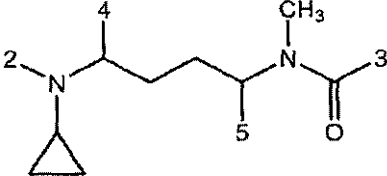
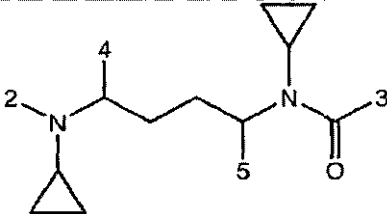
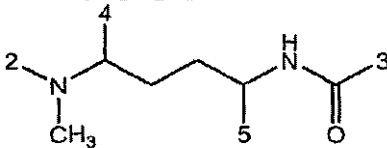
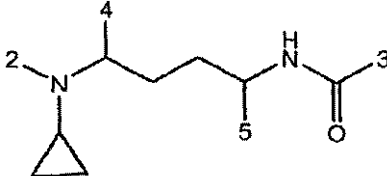
30

表 7 : 「1」構造

【0 4 0 7】

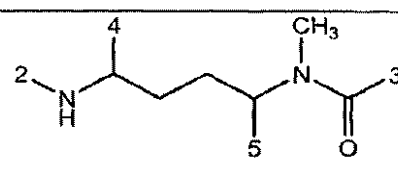
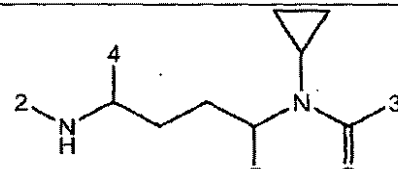
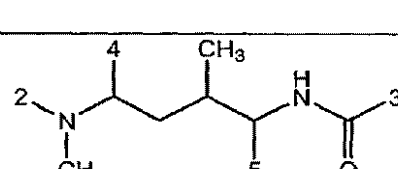
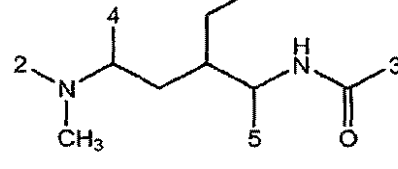
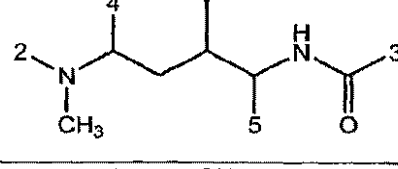
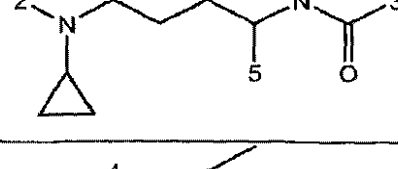
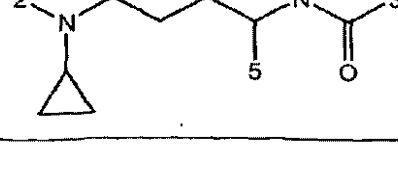
40

【表 7 - 1】

コード	"1" 構造
1a	
1b	
1c	
1d	
1e	
1f	
1g	

【 0 4 0 8 】

【表 7 - 2】

コード	"1" 構造
1h	
1i	
1j	
1k	
1l	
1m	
1n	

【 0 4 0 9 】

10

20

30

40

【表 7 - 3】

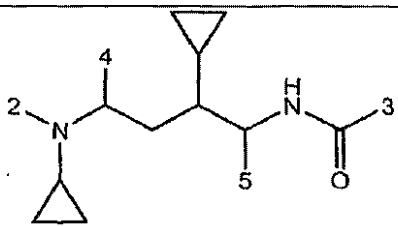
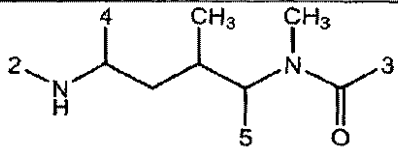
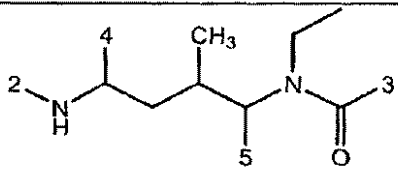
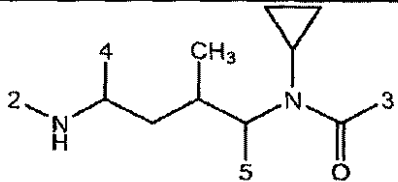
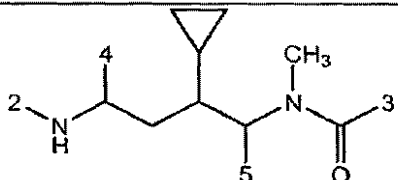
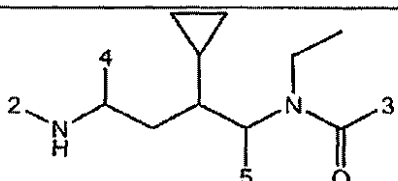
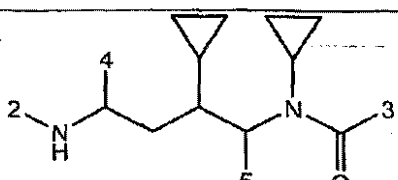
コード	"1" 構造
1o	
1p	
1q	
1r	
1s	
1t	
1u	

表 8 : 「2」 構造
【0 4 1 0】

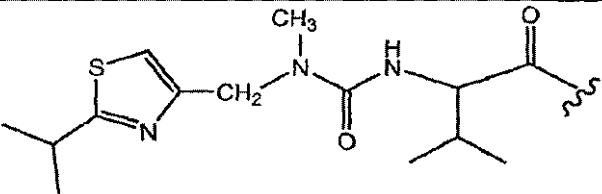
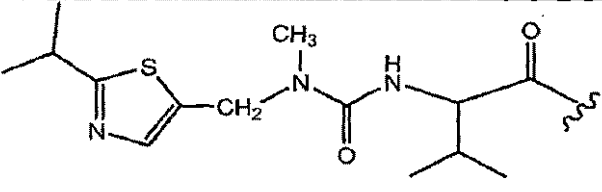
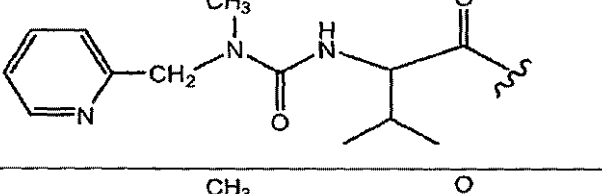
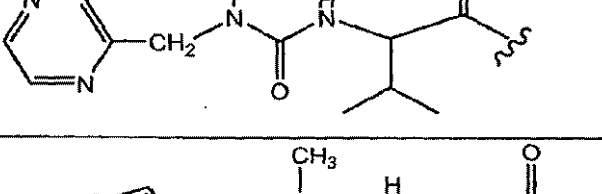
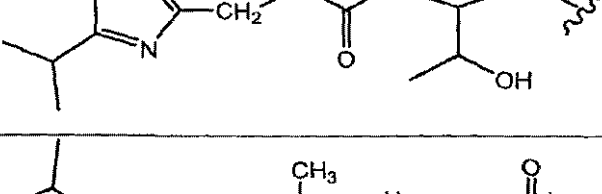
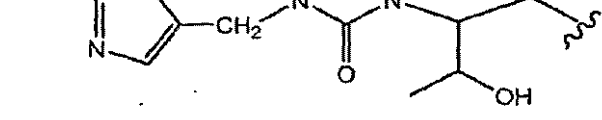
10

20

30

40

【表 8-1】

コード	"2" 構造
2a	
2b	
2c	
2d	
2e	
2f	

10

20

30

【 0 4 1 1 】

【表 8-2】

コード	"2" 構造
2g	
2h	
2i	
2j	
2k	
2l	

10

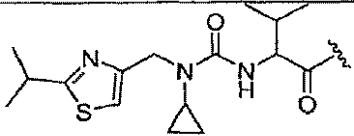
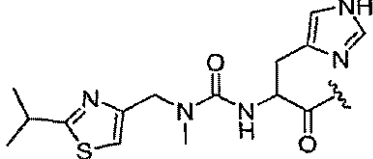
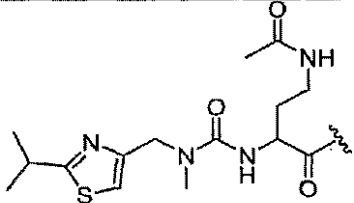
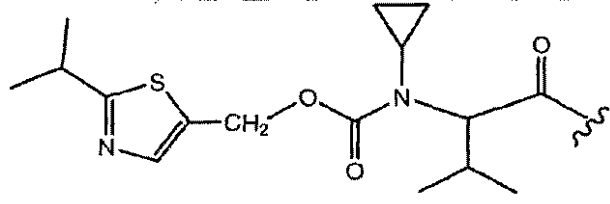
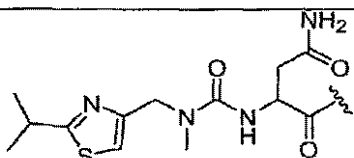
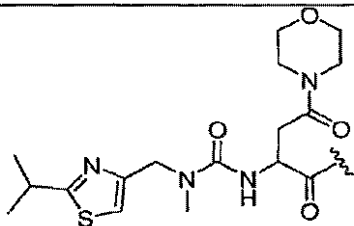
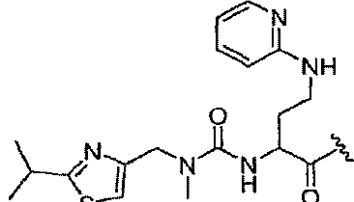
20

30

40

【 0 4 1 2 】

【表 8 - 4】

コード	"2" 構造
2s	
2t	
2u	
2v	
2w	
2x	
2y	

10

20

30

40

表 9 : 「3」 構造
【 0 4 1 4 】

【表 9】

コード	"3" 構造
3a	-O-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3b	-O-CH ₂ -(3-ピリジル)
3c	-NH-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3d	-NH-CH ₂ -(3-ピリジル)
3e	-N(CH ₃)-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3f	-N(CH ₃)-CH ₂ -(3-ピリジル)
3g	-N(CH ₃)-(5-チアゾリル)
3h	-N(CH ₃)-(3-ピリジル)

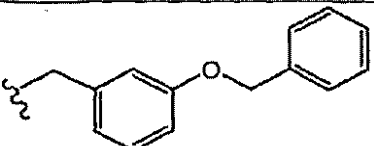
10

表 10 : 「4」 構造

【 0 4 1 5 】

【表 10 - 1】

20

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

30

40

【 0 4 1 6 】

【表 10-2】

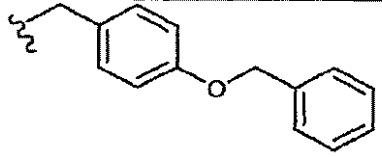
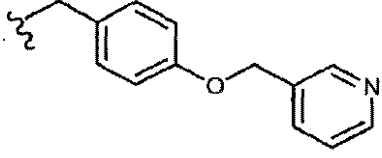
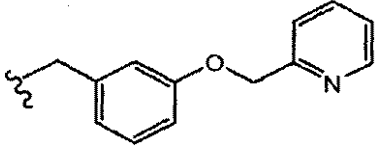
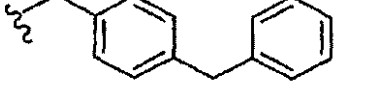
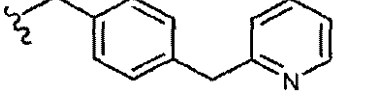
コード	"4" 構造
4l	
4m	
4n	
4o	
4p	

表 11 : 「5」 構造

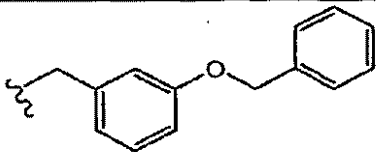
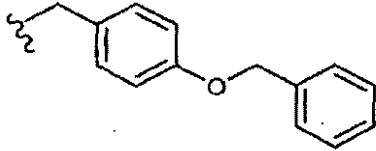
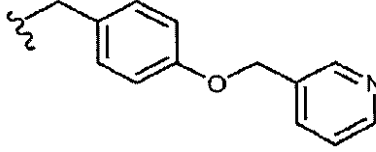
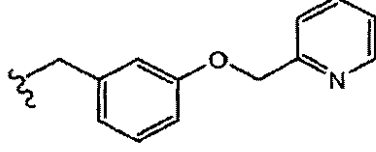
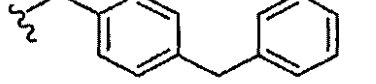
【0417】

【表 11-1】

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

【0418】

【表 1 1 - 2】

コード	"5" 構造
5j	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-モルホリニル})$
5k	
5l	
5m	
5n	
5o	

10

20

表 1 2 : 式 I I の化合物構造のリスト

【 0 4 1 9 】

30

【表 1 2 - 1】

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

40

【 0 4 2 0 】

[illegible]

【 0 4 2 8 】

[illegible]

【 0 4 2 9 】

[illegible]

【 0 4 3 1 】

[illegible]

【 0 4 3 2 】

【表 1 2 - 1 4】

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

10

20

30

40

【 0 4 3 3 】

[illegible]

【 0 4 3 4 】

[illegible]

【 0 4 3 5 】

[illegible]

【 0 4 3 6 】

[illegible]

【 0 4 4 0 】

[illegible]

【 0 4 4 2 】

[illegible]

【 0 4 4 4 】

[illegible]

【 0 4 4 7 】

[illegible]

【 0 4 4 8 】

【表 1 2 - 3 3】

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

10

20

30

40

【 0 4 5 2 】

[illegible]

【 0 4 5 3 】

[illegible]

【 0 4 5 4 】

[illegible]

【 0 4 5 5 】

[illegible]

【 0 4 5 6 】

【表 1 2 - 3 9】

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

10

20

30

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、P 4 5 0 に対し、約 2 0 0 0 nM 未満、約 1 5 0 0 nM 未満、約 1 0 0 0 nM 未満、約 9 0 0 nM 未満、約 8 0 0 nM 未満、約 7 0 0 nM 未満、約 6 5 0 nM 未満、約 6 0 0 nM 未満、約 5 5 0 nM 未満、約 5 0 0 nM 未満、約 4 0 0 nM 未満、約 3 5 0 nM 未満、約 3 0 0 nM 未満、約 2 5 0 nM 未満、約 2 0 0 nM 未満、約 1 0 0 nM 未満または約 5 0 nM 未満の IC_{50} であらわされる化合物の阻害活性と同等の活性を有するか、またはそれよりよい活性を有する。

【0 4 5 8】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、 IC_{50} が約 2 0 0 0 nM ~ 約 1 0 0 nM、約 1 0 0 0 nM ~ 約 1 0 0 nM、約 9 0 0 nM ~ 約 2 0 0 nM、約 8 0 0 nM ~ 約 3 0 0 nM、約 7 0 0 nM ~ 約 2 0 0 nM、約 6 0 0 nM ~ 約 2 0 0 nM、約 5 0 0 nM ~ 約 2 0 0 nM、約 7 0 0 nM ~ 約 3 0 0 nM、約 6 0 0 nM ~ 約 3 0 0 nM、約 7 0 0 nM ~ 約 4 0 0 nM、約 6 0 0 nM ~ 約 4 0 0 nM、約 4 0 0 nM ~ 約 1 0 0 nM、約 3 0 0 nM ~ 約 1 0 0 nM、または約 6 0 0 nM ~ 約 1 5 0 nM であらわされる範囲で、P 4 5 0 のアイソザイム（例えば 3 A）に対し、阻害活性を有する。

40

【0 4 5 9】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、P 4 5 0 に対し、約 2 0 0 0 nM 未満、約 1 5 0 0 nM 未満、約 1 0 0 0 nM 未満、約 9 0 0 nM 未満、約 8 0 0 nM 未満、約 7 0 0 nM 未満、約 6 5 0 nM 未満、約 6 0 0 nM 未満、約 5 5 0 nM 未満、約 5 0 0 nM 未満、約 4 0 0 nM 未満、約 3 5 0 nM 未満、約 3 0 0 nM 未満、約 2 5 0 nM 未満、約 2 0 0 nM 未満、約 1 0 0 nM 未満または約 5 0 nM 未満の IC_{50} であらわされる化合

50

物の阻害活性と同等の活性を有するか、またはそれよりよい活性を有する。但し、この化合物は、P 4 5 0 に対する阻害活性以外の生体活性を実質的に示さない。例えば、本発明の化合物は、プロテアーゼ阻害活性（限定されないが、H I V E C₅₀ によって）が、約 1 0 0 0 nM より大きいレベルで、約 9 0 0 nM より大きいレベルで、約 8 0 0 nM より大きいレベルで、約 7 0 0 nM より大きいレベルで、約 6 0 0 nM より大きいレベルで、約 5 0 0 nM より大きいレベルで、約 4 0 0 nM より大きいレベルで、約 3 0 0 nM より大きいレベルで、約 2 0 0 nM より大きいレベルで、約 1 0 0 nM より大きいレベルで、約 5 0 nM より大きいレベルで、約 4 0 nM より大きいレベルで、約 3 0 nM より大きいレベルで、約 2 0 nM より大きいレベルで、約 1 0 nM より大きいレベルで、約 5 nM より大きいレベルで、または約 1 nM より大きいレベルであらわされる、低いまたは顕著でない阻害活性を有し得る。

10

【0 4 6 0】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、限定されないが、1 A 2、2 B 6、2 C 8、2 C 1 9、2 C 9、2 D 6、2 E 1 および 3 A 4、5、7 などの 1 つ以上の P 4 5 0 アイソザイムに対し、特異的な阻害活性を有する。

【0 4 6 1】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、抗ウイルス薬物（例えば、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルなど）の代謝に関与する P 4 5 0 アイソザイムに対し、特異的な阻害活性を有する。

【0 4 6 2】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、1 つ以上の P 4 5 0 アイソザイムに対し特異的な阻害活性を有し、他のものに対してはそのような阻害活性を有さない。例えば、本発明の化合物は、P 4 5 0 3 A に対して特異的な阻害活性を有するが、P 4 5 0 の別のアイソザイム（例えば、P 4 5 0 2 C 9）に対する阻害活性が低い、実質的には存在しない、または阻害活性が最小限であってもよい。

20

【0 4 6 3】

（医薬処方物）

本発明の化合物は、通常の方法で選択される従来の担体および賦形剤とともに配合される。錠剤は、賦形剤、流動促進剤、フィラー、バインダーなどを含有する。水性処方物は、滅菌形態で調製され、経口投与以外の送達が意図される場合には、一般的に等張性である。あらゆる処方物は、場合により、Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)（本明細書に内容全体が参考として組み込まれる）に記載されるような賦形剤を含有する。賦形剤としては、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、キレート化剤（例えば EDTA）、炭水化物（例えばデキストリン）、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。処方物の pH は、約 3 ～ 約 11 の範囲であるが、通常は約 7 ～ 10 である。

30

【0 4 6 4】

活性成分を単独で投与することも可能であるが、医薬処方物として存在することが好ましい場合もある。本発明の処方物（動物用またはヒト用）は、少なくとも 1 つの活性成分（例えば、本発明の化合物）を、1 つ以上の許容される担体とともに含み、場合により、他の治療成分も含む。担体は、処方物の他の成分と適合性であり、受容者に生理学的に無害であるという観点から、「許容される」ものでなければならない。

40

【0 4 6 5】

処方物としては、上述の投与経路に適したものが挙げられる。処方物は、簡便には、単位投薬形態で存在してもよく、薬学分野で周知のいずれかの方法によって調製されてもよい。技術および処方物は、一般的に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)（本明細書に内容全体が参考として組み込まれる）に記載されている。この方法は、活性成分を、1 つ以上の副成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般的に、

50

処方物は、均一に調製され、活性成分を液体担体または精密に分割した固体担体または液体担体および固体担体の両方と密に会合させ、必要な場合には、生成物に成形することによって調製される。

【0466】

経口投与に適した本発明の処方物は、それぞれ所定量の活性成分を含有する別個の単位（例えば、カプセル、葉包または錠剤）として、粉末または顆粒として、水系液体または非水系液体の溶液または懸濁物として、または水中油液体エマルションまたは油中水液体エマルションとして与えられてもよい。活性成分は、ボーラス、舐剤またはペーストとして投与されてもよい。

【0467】

10

錠剤は、場合により、1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって製造される。圧縮錠剤は、活性成分を粉末または顆粒のような自由に流動する形態で、場合により、バインダー、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤または分散剤と混合し、適切な機械で圧縮することによって調製されてもよい。成形錠剤は、粉状にした活性成分を不活性液体希釈剤で湿らせた混合物を適切な機械で成形することによって製造されてもよい。錠剤は、場合により、コーティングされるかまたは刻み目をつけられてもよく、場合により、活性成分の放出が徐放性となるかまたは制御されるように配合されてもよい。

【0468】

目または他の外組織（例えば、口および皮膚）に投与するために、処方物は、好ましくは、活性成分を例えば、0.075～20%（w/w）（増分0.1%、例えば、0.6%（w/w）、0.7%（w/w）などで0.1%～20%の範囲の活性成分を含む）、好ましくは、0.2～15%（w/w）、最も好ましくは、0.5～10%（w/w）の量で含有する局所用軟膏またはクリームとして適用される。軟膏に配合される場合、活性成分は、パラフィン混和性または水混和性の軟膏基剤とともに使用されてもよい。あるいは、活性成分は、水中油クリーム基剤とともにクリームに配合されてもよい。

20

【0469】

必要に応じ、クリーム基剤の水相としては、例えば、少なくとも30%（w/w）の多価アルコール（すなわち、2個以上のヒドロキシル基を有するアルコール）、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG400を含む）およびこれらの混合物を挙げることができる。局所処方物としては、望ましくは、皮膚または他の罹患領域への活性成分の吸収性または浸透性を高める化合物を挙げることができる。このような皮膚浸透性向上剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連するアナログが挙げられる。

30

【0470】

本発明のエマルションの油相は、既知の成分から既知の様式で構成されてもよい。この相は、単に乳化剤（エマルジェント（emulgent）としても知られる）のみを含んでもよいが、望ましくは、脂肪または油または脂肪および油の両方と、少なくとも1つの乳化剤との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤とともに含まれる。油および脂肪の両方を含むことも好ましい。それとともに、安定化剤を含むかまたは含まない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを形成し、ワックスは、油および脂肪とともに、いわゆるクリーム処方物の油性分散相を形成する乳化軟膏基剤を形成する。

40

【0471】

本発明の処方物に適したエマルジェントおよび乳化安定剤としては、Tween（R）60、Span（R）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0472】

処方物の適切な油または脂肪の選択は、望ましい化粧品性能を得ることに基づく。クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器から漏れるのを防ぐために、適切な稠度を

50

有し、脂っぽくなく、染みがなく、洗浄可能な製品であるべきである。直鎖または分枝鎖の一塩基性アルキルエステルまたは二塩基性アルキルエステル（例えば、ジーイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル）またはCrodamol CAPとして知られる分枝鎖エステルのブレンドを使用してもよく、後半の3種が好ましいエステルである。これらは、必要な性能に基づいて、単独または組み合わせて使用してもよい。あるいは、高融点の脂質（例えば、白色軟質パラフィンおよび／または液体パラフィン）または他の鉱物脂を使用する。

【0473】

本発明の医薬処方物は、1つ以上の本発明の化合物を、1つ以上の医薬的に許容される担体または賦形剤とともに含み、場合により、他の治療成分も含む。活性成分を含有する医薬処方物は、目的の投与方法に適した任意の形態であってよい。経口用途で使用される場合、例えば、錠剤、トローチ、薬用ドロップ、水性懸濁物または油性懸濁物、分散性の粉末または顆粒、エマルション、硬質カプセルまたは軟質カプセル、シロップまたはエリキシルを調製してもよい。経口用途を目的とした組成物は、医薬組成物の製造分野で既知の任意の方法にしたがって調製されてもよく、このような組成物は、口あたりのよい製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および防腐剤を含む1つ以上の薬剤を含有してもよい。錠剤の製造に適した非毒性の医薬的に許容される賦形剤と混合した状態で活性成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース-水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）、顆粒化剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸）、結合剤（例えば、セルロース、微晶質セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であってもよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または胃腸管での崩壊および吸収を遅らせ、長期間にわたって持続的に作用させるために、マイクロカプセル化を含む既知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、遅延性材料（例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル）は、単独で使用してもよく、またはワックスと共に使用してもよい。

【0474】

経口用途の処方物は、活性成分を不活性固体希釈剤（例えば、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合した硬質ゼラチンカプセルとして、または活性成分を水または油媒体（例えば、ピーナツ脂、液体パラフィンまたはオリーブ油）と混合した軟質ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【0475】

本発明の水性懸濁物は、水性懸濁物を製造するのに適した賦形剤と混合した状態で、活性物質を含有する。このような賦形剤としては、懸濁剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム塩、ポリビニルピロリドン、トラガcantゴムおよびアカシアゴム）および分散剤または湿潤剤（例えば、天然に存在するホスファチド（例えばレシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えばポリエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。水性懸濁物は、1つ以上の防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル）、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤および1つ以上の甘味剤（例えばショ糖またはサッカリン）を含有してもよい。

【0476】

油性懸濁物は、活性成分を、植物油（例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油または

10

20

30

40

50

ココナツ油)に懸濁させるか、または鉱物脂(例えば液体パラフィン)に懸濁させることによって配合してもよい。経口懸濁物は、増粘剤(例えば、蜜ロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコール)を含有してもよい。口あたりのよい経口製剤を提供するために、甘味剤(例えば、本明細書に記載されるもの)および香味剤を添加してもよい。これらの組成物は、酸化防止剤(例えばアスコルビン酸)を添加することによって保存性を高めてもよい。

【0477】

水を加えることによって水性懸濁物の調製に適した本発明の分散性の粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1つ以上の防腐剤と混合した状態で、活性成分を与える。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上に開示した物質によって例示される。追加の賦形剤(例えば、甘味剤、香味剤および着色剤)が存在してもよい。

10

【0478】

本発明の医薬組成物は、水中油エマルションの形態であってもよい。油相は、植物油(例えば、オリーブ油またはラッカセイ油)、鉱物油(例えば液体パラフィン)または植物油と鉱物油との混合物であってもよい。適切な乳化剤としては、天然に存在するゴム(例えば、アカシアゴムおよびトラガcantゴム)、天然に存在するホスファチド(例えば、大豆レシチン、脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル(例えば、モノオレイン酸ソルビタン)およびこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられる。エマルションは、甘味剤および香味剤を含有してもよい。シロップおよびエリキシルは、甘味剤(例えば、グリセロール、ソルビトールまたはショ糖)とともに配合されてもよい。このような処方物は、鎮痛薬、防腐剤、香味剤または着色剤を含有してもよい。

20

【0479】

本発明の医薬組成物は、滅菌注射用製剤の形態(例えば、滅菌注射用の水性懸濁物または油性懸濁物)であってもよい。この懸濁物は、本明細書で述べた適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用い、当該技術分野にしたがって配合してもよい。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒の滅菌注射溶液または懸濁物(例えば、1, 3-ブタナジオール溶液)であってもよく、または凍結乾燥した粉末として調製されてもよい。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒は、特に、水、Ringer溶液および等張性塩化ナトリウム溶液である。それに加え、滅菌固定化油は、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の商品名の固定化油を使用してもよい。それに加え、オレイン酸のような脂肪酸も、注射用製剤で同様に使用してもよい。

30

【0480】

担体材料と組み合わせて単一投薬形態を製造することが可能な活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与態様によって変わる。例えば、ヒトに経口投与することが意図された徐放性処方物は、活性物質を約1~1000mgと、組成物全体の約5~約95%(重量:重量)で変動する適切で簡便な量の担体材料とを含有してもよい。医薬組成物は、容易に測定可能な投与量で提供するように調製することができる。例えば、静脈内注入することが意図された水溶液は、速度約30mL/時間で適切な容積を注入できるように、溶液1mLあたり活性成分を約3~500μg含有してもよい。

40

【0481】

目に投与するのに適した処方物としては、活性成分を適切な担体(特に、活性成分用の水系溶媒)に溶解または懸濁させた点眼薬が挙げられる。活性成分は、好ましくは、この処方物に、0.5~20%(w/w)の濃度で、有利には0.5~10%(w/w)の濃度で、特に1.5%(w/w)の濃度で存在する。

【0482】

口に局所投与するのに適した処方物としては、フレーバー(通常はショ糖およびアカシアまたはトラガcant)基剤中に活性成分を含む薬用ドロップ、ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシアのような不活性基剤中に活性成分を含む芳香錠、および適

50

切な液体担体中に活性成分を含むうがい薬が挙げられる。

【0483】

直腸投与用処方物は、例えばココアバターまたはサリチレートを含む適切な基剤を含む坐剤として提供されしてもよい。

【0484】

肺投与または経鼻投与に適した処方物は、例えば、0.1～500 μm（例えば、0.5 μm、1 μm、30 μm、35 μmなどの増分範囲で、0.1 μm～500 μmの粒径を含む）の粒径を有し、鼻腔から迅速に吸入するか、または肺胞嚢に到達するように経口で吸入することによって投与される。適切な処方物としては、活性成分の水溶液または油性溶液が挙げられる。エアロゾルまたは乾燥粉末で投与するのに適した処方物は、従来の方法によって調製してもよく、本明細書に記載の感染の治療または予防に使用される従来の化合物のような他の治療薬剤とともに送達されてもよい。

10

【0485】

膣投与に適した処方物は、活性成分に加え、適切な当該技術分野で既知の担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡状物またはスプレー処方物として提供されてもよい。

【0486】

非経口投与に適した処方物としては、酸化防止剤、バッファー、静菌剤および対象となる受容者の血液と等張性にするための溶質を含有してもよい水系および非水系の滅菌注射用溶液、および懸濁剤および増粘剤を含んでもよい水系および非水系の滅菌懸濁物が挙げられる。

20

【0487】

処方物は、単位投薬形態または複数回投与形態の容器（例えば、滅菌アンプルおよびバイアル）内に提供され、使用直前に滅菌液体担体（例えば、注射用水）のみを加えることが必要なフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してもよい。その場で調製する注射溶液および注射懸濁物は、以前に記載された種類の滅菌の粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位投薬処方物は、本明細書で上に引用されるように、1日分の活性成分投薬量を含有するものまたは1日の投薬量の一部を含有するものであるか、またはその適切な一部分である。

【0488】

本発明で提供される成分に加え、本発明の処方物は、本処方物の種類に関して当該技術分野で従来から存在する他の薬剤を含んでもよいことが理解される。例えば、経口投与に適した処方物は、香味剤を含んでもよい。

30

【0489】

本発明はさらに、少なくとも1つの活性成分（例えば本発明の化合物）とともに、動物用担体を含む動物用組成物を提供する。

【0490】

動物用担体は、組成物を投与するために有用な物質であり、獣医学分野で不活性であるか、または許容されたもので、活性成分と適合性の固体材料、液体材料または気体材料であってもよい。これらの動物用組成物は、経口、非経口で投与されるか、または任意の他の望ましい経路で投与される。

40

【0491】

本発明の化合物は、活性成分の放出を制御し、投薬回数を減らすか、または活性成分の薬物動態プロファイルまたは毒性プロファイルを改良するように配合することができる。したがって、本発明は、徐放性を有するかまたは放出を制御するように配合された本発明の1つ以上の化合物を含む組成物も提供する。

【0492】

活性成分の有効投薬量は、少なくとも治療する状態の性質、毒性に依存し、化合物が予防的に（低用量で）使用されるか、または有効な疾患または状態に対して使用されるかに関わらず、送達方法および医薬組成に依存し、通常の用量漸増試験試験によって医師によ

50

って決定される。有効投薬量は、1日あたり約0.0001～約100mg/kg体重であると推測される。典型的には、1日あたり約0.01～約10mg/kg体重である。さらに典型的には、1日あたり約0.01～約5mg/kg体重である。さらに典型的には、1日あたり約0.05～約0.5mg/kg体重である。例えば、体重約70kgの成人男性の1日の投薬量候補は、1mg～1000mgまたは5mg～500mgであり、単回投与の形で摂取されても複数回投与の形で摂取されてもよい。

【0493】

さらに別の実施形態では、本出願は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルと、医薬的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を開示する。

10

【0494】

さらに別の実施形態では、本出願は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルと、少なくとも1つの追加の治療薬剤と、医薬的に許容される担体または賦形剤とを組み合わせる含む医薬組成物を開示する。

【0495】

本発明によれば、本発明の化合物と組み合わせる使用される治療薬剤は、本発明の化合物と組み合わせる使用した場合に治療効果を有する任意の薬剤であってよい。例えば、本発明の化合物と組み合わせる使用される治療薬剤は、シトクロムP450酵素（特に、シトクロムP450モノオキシゲナーゼ、例えば、1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、3A4、5、7など）によって酸化的に代謝されやすい任意の薬剤であってよい。

20

【0496】

別の例では、本発明の化合物と組み合わせる使用される治療薬剤は、任意の抗ウイルス剤（例えば、抗HIV剤、抗HCV剤など）、抗菌剤、抗真菌剤、免疫調整剤（例えば免疫抑制剤）、抗新生物剤、化学療法剤、心血管状態や神経状態の治療に有用な薬剤などであってよい。

【0497】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物と組み合わせる使用される治療薬剤は、任意のプロトンポンプ阻害剤、抗てんかん剤、NSAID、経口血糖降下剤、アンジオテンシンII、スルホニルウレア、βブロッカー、抗鬱剤、抗精神病剤または麻酔剤またはこれらの組み合わせであってよい。

30

【0498】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物と組み合わせる使用される治療薬剤は、任意の（1）マクロライド抗生物質、例えば、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、テリスロマイシン、（2）抗不整脈剤、例えば、キニジン⇒3-OH、（3）ベンゾジアゼピン、例えば、アルプラゾラム、ジアゼパム⇒3-OH、ミダゾラム、トリアゾラム、（4）免疫調整剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス（FK506）、（5）抗HIVウイルス剤、例えば、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、（6）運動促進剤、例えば、シサプリド、（7）抗ヒスタミン剤、例えば、アステミゾール、クロルフェニラミン、テルフェニジン（terfenidine）、（8）カルシウムチャンネルブロッカー、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、レルカニジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、（9）HMG CoAレダクターゼ阻害剤、例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、または（10）ステロイド6β-OH、例えば、エストラジオール、ヒドロコルチゾン、プロゲステロン、テストステロンであってよい。

40

【0499】

さらに別の例では、本発明の化合物と組み合わせる使用される治療薬剤は、任意のアルフェentanil、アプレピタント、アリピプラゾール、ブスピロン、カフェルゴット、カフェイン、TMU、シロスタゾール、コカイン、コデイン-N-脱メチル化物、ダブソン、デキストロメトルファン、ドセタキセル、ドンペリドン、エプレレノン、フェンタニル、

50

フィナステライド、グリーベック、ハロペリドール、イリノテカン、L A A M、リドカイ
ン、メタドン、ナテグリニド、オンダンセトロン、ピモジド、プロプラノロール、クエチ
アピン、キニーネ、サルメテロール、シルデナフィル、シロリムス、タモキシフェン、タ
キソール、テルフェナジン、トラゾドン、ピンクリスチン、ザレプロンまたはゾルピデム
またはこれらの組み合わせであってもよい。

【0500】

一実施形態では、本出願は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒
和物および／またはエステルと、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非
ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I V
ヌクレオチド系阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H C V非ヌクレオシド系阻害剤、
C C R 5阻害剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの追
加の治療薬剤と、医薬的に許容される担体または賦形剤とを組み合わせる含む医薬組成物
を開示する。

10

【0501】

別の実施形態では、本出願は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶
媒和物および／またはエステルと、アンプレナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル
、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル
、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル (DMP-
450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、ROO334649、
KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、カブラビル
、エミビル、デラビルジン (delaviridine)、エファビレンツ、ネビラピ
ン、(+)カラノライドA、エトラビル、GW5634、DPC-083、DPC-9
61、DPC-963、MIV-150、TMC-120、ジドブジン、エムトリシタビ
ン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビ
ル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル (racivir) (±
FTC)、D-d4FC、AVX754、フマル酸テノホビルジソプロキシル、アデホビ
ル、クルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3, 5-ジカフェオイル
キナ酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリント
リカルボン酸誘導体、カフェ酸フェネチルエステル、カフェ酸フェネチルエステル誘導体
、チロホスチン、チロホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、
ジンテビル (zintevir) (AR-177)、L-870812およびL-870
810、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジジン誘導体、フェニ
ルアラニン誘導体、アプラビロック、ピクリビロックおよびマラビロック、シクロスポリ
ン、FK-506、ラパマイシン、タキソール、タキソテル、クラリスロマイシン、A-
77003、A-80987、MK-639、サキナビル、VX-478、AG134
3、DMP-323、XM-450、BILA 2011 BS、BILA 1096
BS、BILA 2185 BS、BMS 186, 318、LB71262、SC-5
2151、SC-629 (N, N-ジメチルグリシル-N-(2-ヒドロキシ-3-((
(4-メトキシフェニル)スルオニル)(2-メチルプロピル)アミノ)-1-(フェニ
ルメチル)プロピル)-3-メチル-L-バリンアミド)、KNI-272、CGP 5
3437、CGP 57813およびU-103017からなる群から選択される少なく
とも1つの追加の治療薬剤と、医薬的に許容される担体または賦形剤とを組み合わせる含む
医薬組成物を提供する。

20

30

40

【0502】

さらに別の実施形態では、本出願は、

(a) 本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエス
テルを含む第1の医薬組成物と、

(b) H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド系阻害剤、
逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド系阻害剤、
H I Vインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、

50

CCR5阻害剤、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCV非ヌクレオシド系阻害剤および他のHCV治療薬物およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの追加の活性薬剤を含む第2の医薬組成物とを含む、組み合わせ医薬品を提供する。

【0503】

(投与経路)

本発明の1つ以上の化合物(本明細書では活性成分と称する)は、治療対象の状態に適した任意の経路で投与される。適切な経路としては、経口、直腸、経鼻、局所(口腔および舌下を含む)、膺および非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内、くも膜下および硬膜外を含む)などが挙げられる。好ましい経路は、例えば受容者の状態によって変わることが理解されるであろう。本発明の化合物の利点は、経口摂取可能であり、経口投薬可能であることである。

10

【0504】

(組み合わせ治療)

一実施形態では、本発明の化合物は、例えば、シトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害するために単独で 사용할 ことができる。別の実施形態では、本発明の化合物は、他の活性治療成分または活性治療薬剤と組み合わせて使用される。好ましくは、他の活性治療成分または活性治療薬剤は、シトクロムP450酵素(例えば、1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、3A4、5、7などのようなモノオキシゲナーゼ酵素)によって代謝されるか、または酸化的に代謝されやすい。

20

【0505】

本発明の化合物の組み合わせは、典型的には、治療対象の状態、成分の相互反応性および組み合わせた場合の薬物の性質に依存して選択される。例えば、感染(例えば、HIVまたはHCV)を治療する場合、本発明の組成物は、抗感染剤(例えば、本明細書に記載されているもの)と組み合わせられる。

【0506】

一実施形態では、適切な組み合わせの非限定例としては、1つ以上の本発明の化合物と、1つ以上の抗ウイルス剤(例えば、抗HIV剤、抗HCV剤など)、抗菌剤、抗真菌剤、免疫調整剤(例えば免疫抑制剤)、抗新生物剤、化学療法剤、心血管状態や神経状態の治療に有用な薬剤などとの組み合わせが挙げられる。

30

【0507】

別の実施形態では、適切な組み合わせの非限定例としては、1つ以上の本発明の化合物と、1つ以上のプロトンポンプ阻害剤、抗てんかん剤、NSAID、経口血糖降下剤、アンジオテンシンII、スルホニルウレア、 β ブロッカー、抗鬱剤、抗精神病剤または麻酔剤またはこれらの組み合わせとの組み合わせが挙げられる。

【0508】

さらに別の実施形態では、適切な組み合わせの非限定例としては、1つ以上の本発明の化合物と、1つ以上の(1)マクロライド抗生物質、例えば、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、テリスロマイシン、(2)抗不整脈剤、例えば、キニジン $\Rightarrow$ 3-OH、(3)ベンゾジアゼピン、例えば、アルプラゾラム、ジアゼパム $\Rightarrow$ 3-OH、ミダゾラム、トリアゾラム、(4)免疫調整剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス(FK506)、(5)抗HIVウイルス剤、例えば、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、(6)運動促進剤、例えば、シサブリド、(7)抗ヒスタミン剤、例えば、アステミゾール、クロルフェニラミン、テルフェニジン(terfenidine)、(8)カルシウムチャンネルブロッカー、例えば、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、レルカニジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、(9)HMG CoAレダクターゼ阻害剤、例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、または(10)ステロイド6 β -OH、例えば、エストラジオール、ヒドロコルチゾン、プロゲステロン、テストステロンとの組み合わせが挙げられる。

40

50

【0509】

さらに別の実施形態では、適切な組み合わせの非限定例としては、1つ以上の本発明の化合物と、アルフェンタニル、アプレピタント、アリピプラゾール、ブスピロン、カフェルゴット、カフェイン⇒TMU、シロスタゾール、コカイン、コデイン-N-脱メチル化物、ダブソン、デキストロメトルフアン、ドセタキセル、ドンペリドン、エプレレノン、フェンタニル、フィナステライド、グリーベック、ハロペリドール、イリノテカン、L A A M、リドカイン、メタドン、ナテグリニド、オンダンセトロン、ピモジド、プロプラノロール、クエチアピン、キニーネ、サルメテロール、シルデナフィル、シロリムス、タモキシフェン、タキソール、テルフェナジン、トラゾドン、ビンクリスチン、ザレプロンまたはゾルピデムまたはこれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の化合物との組み合わせが挙げられる。

10

【0510】

さらに別の実施形態では、適切な組み合わせの非限定例としては、1つ以上の本発明の化合物と、1つ以上のH I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド系阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤および他のH I V治療薬物、インターフェロン、リバビリンアナログ、H C V N S 3プロテアーゼ阻害剤、α-グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、H C Vヌクレオシド系阻害剤またはH C Vヌクレオチド阻害剤、H C V非ヌクレオシド阻害剤および他のH C V治療薬物との組み合わせが挙げられる。

20

【0511】

より特定的には、本発明の1つ以上の化合物を、(1) アンプレナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル(DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、ROO334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、GS-8374、PPL-100、DG35およびAG1859、(2) 逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド系阻害剤、例えば、カブラビリン、エミビリン、デラビルジン(delaviridine)、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノライドA、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150およびTMC-120、TMC-278(リルピビリン(rilpivirene))、エファビレンツ、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453061およびRDEA806、(3) 逆転写酵素のH I Vヌクレオシド系阻害剤、例えば

30

、ジドブジン、エムトリシタビン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル(racivir)(±FTC)、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド(phosphazide)、フォジブジンチドキシル(fozivudine tidoxil)、アプリシタビン(apricitibine)(AVX754)、GS-7340、KP-1461およびフォサルブジンチドキシル(fosaltudine tidoxil)(以前はHDP 99.0003)、(4) 逆転写酵素のH I Vヌクレオチド系阻害剤、例えば、テノホビルおよびアデホビル、(5) H I Vインテグラーゼ阻害剤、例えば、クルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3, 5-ジカフェオイルキナ酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェ酸フェネチルエステル、カフェ酸フェネチルエステル誘導体、チロホスチン、チロホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル(zintevir)(AR-177)、エルビテグラビル、L-870812およびL-870810、MK-0518(ラルテグラビル)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048およびBA 011、(6) g p 4 1阻害剤、例えば、エンフビルチド、シフビルチド(sifuv

40

50

ir tide)、FB006MおよびTRI-1144、(7) CXCR4阻害剤、例えば、AMD-070、(8) 侵入阻害剤、例えば、SP01A、(9) gp120阻害剤、例えば、BMS-488043またはBlockAide/CR、(10) G6PDおよびNADHオキシダーゼ阻害剤、例えば、イムニチン (immunitin)、(11) CCR5阻害剤、例えば、アプラビロック、ビクリビロック、マラビロック、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer) およびCCR5mAb004、(12) 他のHIV治療薬物、例えば、BAS-100、SPI-452、REP-9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベビリマット (bevirimat))、Ampligen、HRG214、Cytolin、VGX-410、KD-247、AMZ-0026、CYT-99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY-50-4798、MDX010 (イピリムマブ)、PBS-119、ALG-889およびPA-1050040 (PA-040)、(13) インターフェロン、例えば、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN- α (インフェルゲン (infergen))、フェロン、リアフェロン (reaferon)、インターマックスアルファ (intermax alpha)、r-IFN- β 、インフェルゲン (infergen) + アクティミューン、DUROS含有IFN- ω 、アルブフェロン、ロクテロン、Albupheron、Rebif、Oral interferon alpha、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-Infergenおよびペグ化IFN- β 、(14) リバビリナアナログ、例えば、レボトール、コベガスおよびビラミジン (viramidine) (タリバビルン)、(15) NS5bポリメラーゼ阻害剤、例えば、NM-283、バロピシタビン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB-1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128 (R4048)、VCH-759、PF-868554およびGSK625433、(16) NS3プロテアーゼ阻害剤、例えば、SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191、(17) α -グルコシダーゼ1阻害剤、例えば、MX-3253 (セルゴシビル) およびUT-231B、(18) 肝保護剤、例えば、IDN-6556、ME-3738、LB-84451およびMittoQ、(19) HCV非ヌクレオシド系阻害剤、例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A-831、GS-9190、およびA-689、および(20) 他のHCV治療薬物、例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド (alinea)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、アクチロン (actilon) (CPC-10101)、KRN-7000、シバシル (civacir)、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA-971、NOV-205、タルバシン (tarvacin)、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI-4065、Bavituximab、OglufanideおよびVX-497 (メリメポジブ) からなる群から選択される1つ以上の化合物と組み合わせてもよい。

【0512】

本発明の化合物を、シトクロムP450モノオキシゲナーゼ酵素 (例えば、シトクロムP450モノオキシゲナーゼ3A) によって感知されるほどに代謝される任意の他の活性治療薬剤または活性治療成分とともに使用し、他の活性治療薬剤または活性治療成分の代謝量を減らすかまたは代謝速度を下げ、他の活性治療薬剤または活性治療成分の薬物動態を改良することができることも想定範囲内である。このような改良としては、他の治療薬剤または成分の血漿濃度を上げること、または他の治療薬剤または成分を、本発明の化合物を投与しない場合の他の治療薬剤または成分の血漿濃度よりも治療的に有効な血漿濃度に維持することを挙げることができる。

【0513】

本発明の任意の化合物と、1つ以上の他の活性治療薬剤とを単一投薬形態に組み合わせ、患者に同時投与または連続投与することも可能である。組み合わせ治療は、同時または連続した投薬計画で投与してもよい。連続して投与される場合、上述の組み合わせは、2回以上にわけて投与されてもよい。

【0514】

本発明の化合物と1つ以上の他の活性治療薬剤とを共に投与することは、一般的に、本発明の化合物および1つ以上の他の活性治療薬剤が、患者の体内に両方とも治療的に有効量で存在するように、本発明の化合物および1つ以上の他の活性治療薬剤を同時投与することまたは連続投与することを指す。

【0515】

共に投与することは、本発明の化合物を1回投薬する前後に、1つ以上の他の活性治療薬剤を1回投与することを含み、例えば、1つ以上の他の活性治療薬剤を投与して数秒以内、数分以内または数時間以内に本発明の化合物を投与することを含む。例えば、最初に本発明の化合物を1回投与し、次いで、数秒以内または数分以内に1つ以上の他の活性治療薬剤を1回投与することもできる。あるいは、最初に1つ以上の他の活性治療薬剤を1回投与し、次いで、数秒以内または数分以内に本発明の化合物を1回投与することもできる。いくつかの場合には、最初に本発明の化合物を1回投与し、次いで、数時間後（例えば1～12時間後）に1つ以上の他の活性治療薬剤を1回投与することが望ましい場合もある。他の場合では、最初に1つ以上の他の活性治療薬剤を1回投与し、次いで、数時間後（例えば1～12時間後）に本発明の化合物を1回投与することが望ましい場合もある。

【0516】

組み合わせ治療は、「シナジー」および「相乗効果」を与えることがあり、「シナジー」および「相乗効果」とは、活性成分を共に使用した場合の効果が、別個にこれらの化合物を使用して得られる効果の合計よりも大きいことをいう。相乗効果は、活性成分が、（1）共に配合し、組み合わせた配合物で同時に投与または送達される場合、（2）別個の処方物として交互または並行して送達される場合、または（3）いくつかの他の投薬計画による場合に、起こることがある。交互の治療で送達される場合、相乗効果は、化合物が連続して（例えば、別個の錠剤、丸薬またはカプセルで）投与または送達される場合、または別個のシリンジで別個に注射することによって投与または送達される場合に起こることがある。一般的に、交互に治療している間には、有効投薬量の各活性成分を順次（すなわち連続して）投与し、組み合わせ治療では、有効投薬量の2つ以上の活性成分を共に投与する。

【0517】

さらに別の実施形態では、本出願は、薬物で治療される患者に、治療的に有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含む、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改良する方法を提供する。

【0518】

さらに別の実施形態では、本出願は、薬物で治療される患者に、薬物と、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルとを含む治療的に有効量の組み合わせを投与する工程を含む、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改良する方法を提供する。

【0519】

さらに別の実施形態では、本出願は、薬物で治療される患者に、治療的に有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含む、シトクロムP450モノオキシゲナーゼ3Aによって代謝される薬物の薬物動態を改良する方法を提供する。

【0520】

さらに別の実施形態では、本出願は、薬物で治療される患者に、治療的に有効量の本発

10

20

30

40

50

明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含む、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿濃度を上げる方法を提供する。

【0521】

さらに別の実施形態では、本出願は、薬物で治療される患者に、薬物と、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルとを含む治療的に有効量の組み合わせを投与する工程を含む、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿濃度を上げる方法を提供する。

【0522】

さらに別の実施形態では、本出願は、薬物で治療される患者に、治療的に有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含む、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A によって代謝される薬物の血漿濃度を上げる方法を提供する。

10

【0523】

さらに別の実施形態では、本出願は、薬物で治療される患者に、治療的に有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを投与する工程を含み、投与される本発明の化合物の量が、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量である、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿濃度を上げる方法を提供する。

【0524】

20

さらに別の実施形態では、本出願は、治療に必要な患者に、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するのに有効な量で投与する工程を含む、患者においてシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する方法を提供する。

【0525】

さらに別の実施形態では、本出願は、治療に必要な患者に、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するのに有効な量で投与する工程を含む、患者においてシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害する方法を提供する。

【0526】

30

さらに別の実施形態では、本出願は、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼと、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼの阻害に有効な量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルとを接触させる工程を含む、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する方法を提供する。

【0527】

さらに別の実施形態では、本出願は、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A と、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A の阻害に有効な量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルとを接触させる工程を含む、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害する方法を提供する。

【0528】

40

さらに別の実施形態では、本出願は、治療に必要な患者に、治療的に有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド系阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド系阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤および C C R 5 阻害剤からなる群から選択される、治療的に有効量の 1 つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を含む、H I V 感染を治療する方法を提供する。

【0529】

さらに別の実施形態では、本出願は、治療に必要な患者に、治療的に有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、アンブレ

50

ナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684およびGW640385X、DG17、PPL-100、DG35、AG1859、カブラビリン、エミビリン、デラビルジン (delaviridine)、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノライドA、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150およびTMC-120、TMC-278 (リルピビリン (rilpivirene))、エファビレンツ、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453061、RDEA806、ジドブジン、エムトリシタビン、ディダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル (racivir) (±-FTC)、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド (phosphazide)、フォジブジンチドキシル (fozivudine tidoxil)、アプリシタビン (apricitibine) (AVX754)、アムドキシビル、KP-1461、フォサルブジンチドキシル (fosalvudine tidoxil) (以前はHDP 99.0003)、テノホビル、アデホビル、クルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3, 5-ジカフェオイルキナ酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェ酸フェネチルエステル、カフェ酸フェネチルエステル誘導体、チロホスチン、チロホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル (zintevir) (AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518 (ラルテグラビル)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048およびBA 011、エンフビルチド、シフビルチド (sifuvirtide)、FB006MおよびTRI-1144、AMD-070、侵入阻害剤、SP01A、BMS-488043、BlockAide/CR、G6PDおよびNADHオキシダーゼ阻害剤、イムニチン (immunitin)、アプラビロック、ピクリビロック、マラビロック、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer)、CCR5mAb004、BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベビリマット (bevrimat))、Ampligen、HRG214、Cytolin、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010 (イピリムマブ)、PBS 119、ALG 889およびPA-1050040 (PA-040) からなる群から選択される、治療的に有効量の1つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を含む、HIV感染を治療する方法を提供する。

【0530】

さらに別の実施形態では、本出願は、治療に必要な患者に、治療的に有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルを、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN- α (インフェルゲン (infergen))、フェロン、リアフェロン (reaferon)、インターマックスアルファ (intermax alpha)、r-IFN- β 、インフェルゲン (infergen) + アクティミューン、DUROS 含有IFN- ω 、ロクテロン、アルブフェロン、Rebif、Oral interferon alpha、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-Infergenおよびペグ化IFN- β 、レベトール、コペガスおよびビラミジン (viramidine) (タリバビリン)、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128 (R4048)、VCH-759、PF-868554、GSK625433、SCH-503034 (SCH-7)、VX-

10

20

30

40

50

950 (テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339、ITMN-191、MX-3253 (セルゴシビル)、UT-231B、IDN-6556、ME 3738、LB-84451、MitoQ、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A-831、A-689、ザダキシ、ニタゾキサニド (alinea)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、アクチロン (actilon) (CPG-10101)、KRN-7000、シバシル (civacir)、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン (tarvacin)、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、Bavituximab、Oglufanide および VX-497 (メリメポジブ) からなる群から選択される、治療的に有効量の1つ以上の追加の治療薬剤と組み合わせて投与する工程を含む、HCV感染を治療する方法を提供する。

10

【0531】

さらに別の実施形態では、本出願は、患者においてシトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害する医薬を調製するための、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルの使用を提供する。

【0532】

さらに別の実施形態では、本出願は、HIV感染を治療する医薬を調製するための、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルの使用

20

【0533】

さらに別の実施形態では、本出願は、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の血漿濃度を上げる医薬を調製するための、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルの使用を提供する。

【0534】

さらに別の実施形態では、本出願は、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される薬物の薬物動態を改良する医薬を調製するための、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物および／またはエステルの使用を提供する。

【実施例】

30

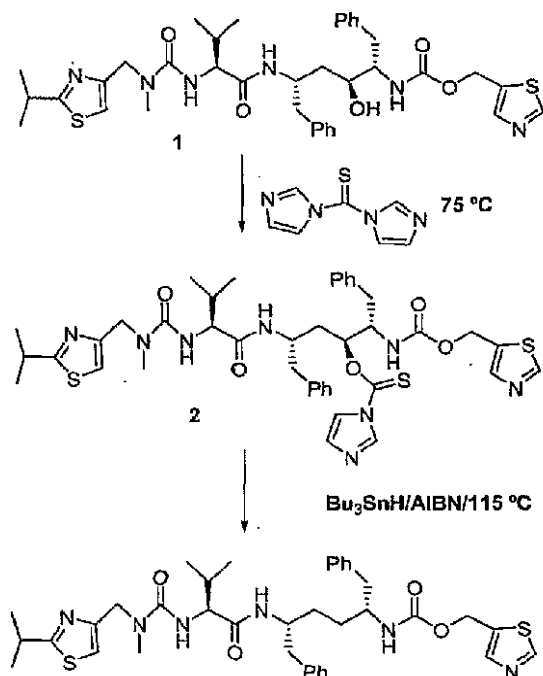
【0535】

(実施例Aの準備)

スキーム1

【0536】

【化 4 0】



実施例 A

(化合物 2)

化合物 1 (リトナビル) (1.8 g、2.5 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (15 mL) 溶液に、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (890 mg、5.0 mmol) を加えた。混合物を 75 °C で 6 時間加熱し、25 °C まで冷却した。減圧下で蒸発させ、白色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相：シリカゲル；溶出液：EtOAc) によって精製し、化合物 2 (1.6 g) を得た。m/z : 831.1 (M+H)⁺。

【0537】

(実施例 A)

水素化トリブチルスズ (0.78 mL、2.9 mmol) のトルエン (130 mL) 溶液を還流させ、これに化合物 2 (1.6 g、1.9 mmol) および 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (31 mg、0.19 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を 30 分間かけて加えた。混合物を 115 °C で 6 時間加熱し、25 °C まで冷却した。トルエンを減圧下で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相：シリカゲル；溶出液：ヘキサン/EtOAc 1/10) によって精製し、実施例 A (560 mg) を得た。m/z : 705.2 (M+H)⁺。

【0538】

【化 4 1】

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

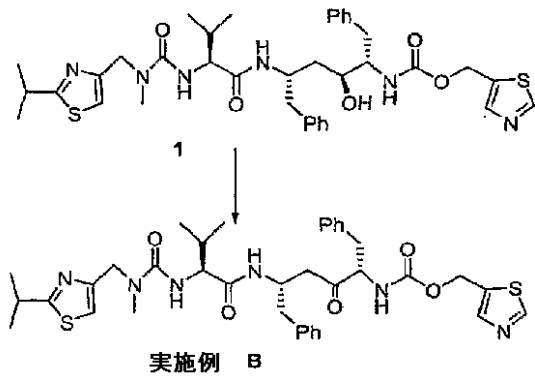
(10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.28 (1 H, m), 6.03 (1 H, m), 5.27 (1 H, m), 5.23 (2 H, s),

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

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

(実施例 B の準備)

スキーム 2
【0539】
【化42】



10

(実施例 B)

化合物 1 (リトナビル) (98 mg、0.136 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (61 mg、0.143 mmol) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで、混合物をジクロロメタンと塩水とに分配し、ジクロロメタン層を分離し、乾かし、乾燥するまで蒸発させた。CombiFlash (R) (固定相：シリカゲル；溶出液：40–80% EtOAc/ヘキサン勾配) で精製し、実施例 B を白色固体として得た。実施例 B を MeOH/ヘキサンを用いて微粉化することによってさらに精製し、白色固体 83 mg を得た。m/z : 719 (M+H)⁺。

20

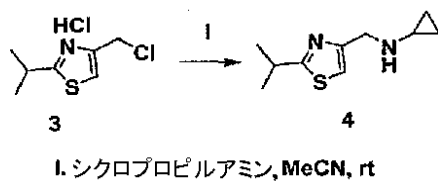
【0540】

(実施例 C の準備)

スキーム 3

【0541】

【化43】



30

(化合物 3)

J. Med. Chem. 1998, 41, 602 (あらゆる目的のために、本明細書に内容全体が参考として組み込まれる) の手順にしたがって化合物 3 を調製した。

【0542】

(化合物 4)

室温で、フラスコにシクロプロピルアミン (8.2 mL、117.8 mmol) を入れた。化合物 3 (1 g、4.71 mmol) の MeCN (8.5 mL) 溶液を 5 分間かけて滴下すると透明黄色溶液になり、これを室温で一晩放置した。真空下で揮発物質を除去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出液、0–50% EtOAc/ヘキサン) で精製し、4 を黄色液体として 0.65 g (70%) 得た (LC/MS m/z 197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺)。

40

【0543】

スキーム 4

【0544】

50

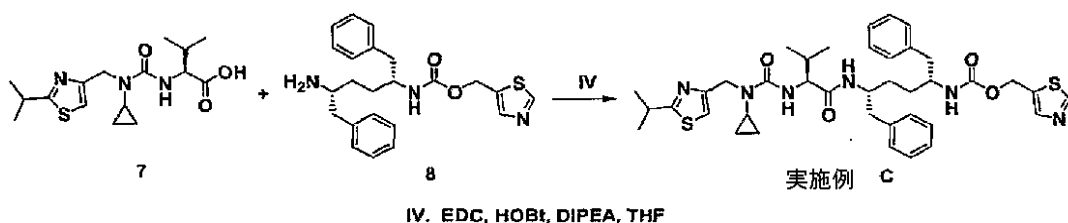
II. rt, DCM; III. 1M LiOH, THF/H₂O

化合物5をAldrichから購入するか、またはJ. Org. Chem. 1994, 59, 1937（あらゆる目的のために、本明細書に内容全体が参考として組み込まれる）の手順にしたがって調製した。

化合物 4 の D C M (3 m L) 溶液に、室温で 5 (0 . 1 m L , 0 . 6 9 5 m m o l) を加えた。得られた透明溶液を室温で 2 時間放置した。真空下で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出液、0 - 5 0 % E t O A c / ヘキサン) で直接精製し、6 を無色ガラス状物として 0 . 2 1 8 g (8 9 %) 得た (L C / M S m / z 3 5 4 (M + H) ⁺ ; 7 2 9 (2 M + N a) ⁺) 。

化合物 6 を室温で THF (5 mL) に入れ、LiOH (H₂O 中 1 M) を加えた。得られた反応混合物を 1.5 時間激しく攪拌した。反応混合物を 1 M HCl で pH 3 になるまで酸性にした (pH 試験紙を用いて変化を追った)。酸性になった反応混合物を EtOAc で数回抽出した。有機相を合わせ、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮し、7 を無色膜状物として 0.20 g (定量的な収率) で得た (LC/MS m/z 340 (M+H)⁺)。この物質をさらに精製することなく使用した。

【化 4 5】



化合物 7 (0.034 g、0.100 mmol) および化合物 8 (0.034 g、0.083 mmol) を室温で THF (2 mL) で希釈した。得られた溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.022 mL、0.125 mmol)、EDC (0.018 mL、0.099 mmol) および HOBt (0.013 g、0.099 mmol) を加えた。次いで、溶液を室温で一晩放置した。真空下で溶媒を除去し、残渣を MeCN (0.5 mL) に入れ、Acrodisc LC13 PVDF フィルター (0.45 μm) に通した後、分取 HPLC で精製し、実施例 C を綿毛状白色固体として 0.043 g (71%) 得た。

【 0 5 4 9 】

【化 4 6】

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

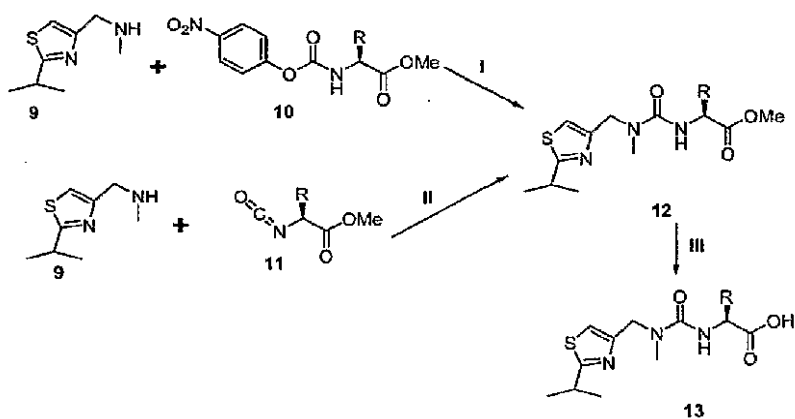
10

(実施例 D - I の準備)

スキーム 6

【 0 5 5 0】

【化 4 7】



20

I. Et₃N/DMAP/THF/65 °C; II. CH₂Cl₂/25 °C; III. a. NaOH/ジオキサン /H₂O; b. HCl
 a: R = H
 b: R = CH₃
 c: R = CH₂CH₃
 d: R = CH₂OBn
 e: R = CH(O-t-Bu)CH₃
 f: R = CH(OH)CH₃

30

(化合物 9)

J. Med. Chem. 1998, 41, 602 の手順にしたがって化合物 9 を調製した。

【 0 5 5 1】

(化合物 10)

J. Med. Chem. 1998, 41, 602 の手順にしたがって化合物構造 10 を調製した。

40

【 0 5 5 2】

(化合物 11)

化合物構造 11 を Aldrich から購入するか、または J. Org. Chem. 1994, 59, 1937 の手順にしたがって調製した。

【 0 5 5 3】

(化合物 12)

方法 1: 化合物 9 (0.8 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、化合物 10 のカルバメート (0.6 mmol) を加え、次いで DMAP (16 mg) およびトリエチルアミン (0.25 mL) を加えた。得られた混合物を 70 °C で 2 時間加熱し、EtOAc で希釈

50

した。有機相を分離し、飽和 Na_2CO_3 水溶液、水および塩水で順に洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1／1－1／3 ヘキサン／EtOAc の勾配）で精製し、化合物構造 12 を得た。

【0554】

方法 2：化合物 9（2.4 mmol）の CH_2Cl_2 （2 mL）溶液に、化合物 11 のイソシアネート（2 mmol）を加えた。得られた混合物を 4 時間攪拌し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc 1／1－1／3）で精製し、化合物構造 12 を得た。

【0555】

（化合物 13）

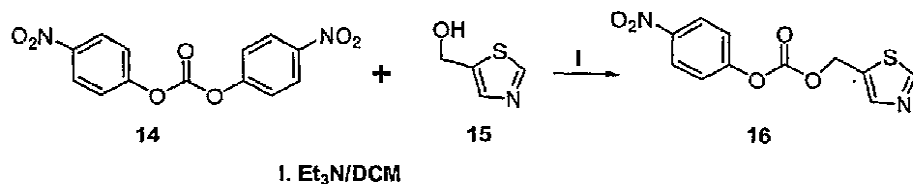
化合物構造 12（1.8 mmol）をジオキサン（8 mL）および水（8 mL）に溶かし、これに水酸化ナトリウム（3.6 mmol）を加えた。得られた反応混合物を 1 時間攪拌し、HCl ジオキサン溶液（3.6 mmol）で酸性にした。反応混合物を EtOAc で抽出し、有機相を無水 MgSO_4 で乾燥させた。乾燥した有機相を濃縮し、化合物構造 13 を得た。

【0556】

スキーム 7

【0557】

【化 48】



（化合物 16）

化合物 15（Molekula から購入）（17 mmol）の DCM（40 mL）溶液に、化合物 14（19 mmol）を加え、次いでトリエチルアミン（26 mmol）を加えた。得られた反応混合物を 12 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。減圧下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：ヘキサン／EtOAc = 1／1）で精製し、化合物 16（4.7 g）を得た。

【0558】

スキーム 8

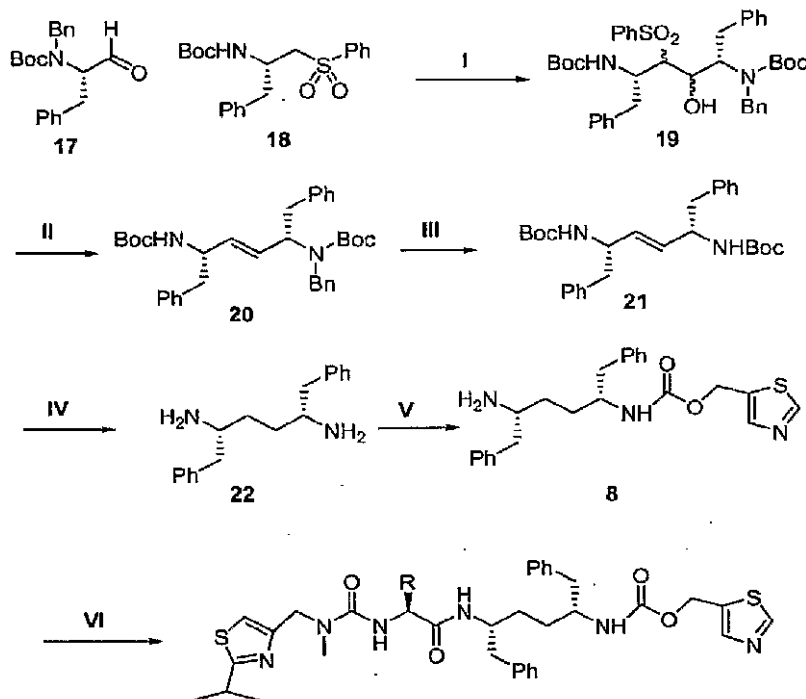
【0559】

10

20

30

【化 4 9】



実施例

D: R = H
 E: R = CH₃
 F: R = CH₂CH₃
 G: R = CH₂OBn
 H: R = CH(O-t-Bu)CH₃
 I: R = CH(OH)CH₃

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

(化合物 17)

Tetrahedron 1997, 53, 4769 (あらゆる目的のために、本明細書に内容全体が参考として組み込まれる) の手順にしたがって化合物 17 を調製した。

【0560】

(化合物 18)

J. Org. Chem. 1987, 52, 3759 (あらゆる目的のために、本明細書に内容全体が参考として組み込まれる) の手順にしたがって化合物 18 を調製した。

【0561】

(化合物 19)

化合物 18 (7.4 mmol) の THF (200 mL) 懸濁物を、透明溶液が得られるまで還流下で加熱した。この溶液を -78 °C まで冷却し、n-ブチルリチウム (14.8 mmol) を滴下し、スルホン 18 のジアニオン溶液を得た。

【0562】

DIBAL-H 溶液 (7.8 mmol) に、0 °C で MeOH (7.8 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加えた。混合物を 5 分間攪拌し -78 °C まで冷却した。この DIBAL-H/MeOH 溶液に、化合物 17 (6.6 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加え、得られた反応混合物をさらに 5 分間攪拌した。得られたアルデヒド錯体溶液を、スルホン 18 のジアニオン溶液に移した。得られた混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、NH₄Cl 水溶液でクエンチし、25 °C まで加温した。次いで、この混合物を EtOAc で抽出し、濃縮し、化合物 19 をジアステレオマー混合物として得た (m/z 737.3 (M+Na)⁺)。

【0563】

(実施例 20)

10

20

30

40

50

化合物 19 の DCM (20 mL) 溶液に Ac_2O (1.5 mL) を加え、次いでピリジン (3 mL) を加えた。得られた混合物を 12 時間攪拌し、濃縮した。濃縮物を MeOH (30 mL) に溶解し、0℃まで冷却した。この溶液に NaH_2PO_4 (4.9 g) を加え、次いで新しく調製した Na-Hg (6%、6 g) を加えた。得られた混合物を 25℃まで加温し、12 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物を濾過し、濃縮した。濃縮物を EtOAc で希釈し、塩水で洗浄した。有機相を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液：ヘキサン/EtOAc = 10/1) で精製し、化合物 20 (1.4 g) を得た。

【0564】

(化合物 21)

10

液体アンモニア (25 mL) に、-33℃で、化合物 20 (1.4 g) の THF (2.5 mL) 溶液を加えた。溶液の青色が消えなくなるまで、ナトリウムをゆっくりと加えた。得られた混合物を 1 時間攪拌した。固体 NH_4Cl (6 g) をゆっくりと加え、混合物を 25℃まで加温し、アンモニアを蒸発させた。混合物を EtOAc で希釈し、水および塩水で順に洗浄した。減圧下で溶媒を除去した。残った残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液：ヘキサン/EtOAc = 5/1) で精製し、化合物 21 (1.15 g) を得た。

【0565】

(化合物 22)

MeOH (20 mL) 中の化合物 21 (1.15 g) および 10% Pd/C (160 mg) の混合物を 12 時間水素化した。CELITE を加え、得られた混合物を 5 分間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濃縮し、中間体 (1 g) を得た。中間体 (700 mg) を DCM (20 mL) および TFA (4 mL) に溶解し、得られた混合物を 4 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。濃縮した混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。洗浄した EtOAc 混合物を濃縮し、化合物 22 (420 mg) を得た。

20

【0566】

(化合物 8)

化合物 22 (1.57 mmol) の CH_3CN (16 mL) 溶液に化合物 16 (1.57 mmol) を加え、次いでジイソプロピルエチルアミン (3.14 mmol) を加えた。得られた混合物を 12 時間攪拌した。次いで、混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (R) Comb-HTS カラム、溶出液：25% - 100% CH_3CN 水溶液) で精製し、化合物 8 (460 mg) を得た。

30

【0567】

(実施例 D)

化合物 13a ($\text{R}=\text{H}$; 0.08 mmol) および化合物 8 (0.06 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、HOBt (15 mg)、EDC (26 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL) を加えた。混合物を 12 時間攪拌し、濃縮した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (R) Comb-HTS カラム、溶出液：25% - 100% CH_3CN 水溶液) で精製し、実施例 D (27 mg) を得た。m/z 663.1 (M+H)⁺。

40

【0568】

【化 5 0】

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

(実施例 E)

10

実施例 D の手順にしたがって、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 b を使用し、実施例 E を調製した (30 mg)。 m/z 677.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 5 6 9】

(実施例 F)

実施例 D の手順にしたがって、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 c を使用し、化合物 F を調製した。 m/z 691.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 5 7 0】

【化 5 1】

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

20

(実施例 G)

実施例 D の手順にしたがって、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 d を使用し、実施例 G を調製した (84 mg)。 m/z 783.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 5 7 1】

30

(実施例 H)

実施例 D の手順にしたがって、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 e を使用し、実施例 H を調製した (90 mg)。 m/z 763.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 5 7 2】

(実施例 I)

実施例 H (24 mg) を TFA (2 mL) に溶解し、混合物を 12 時間攪拌し、次いで濃縮した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (R) Comb-H T S カラム、溶出液: 25% - 100% CH_3CN 水溶液) で精製し、実施例 I (14 mg) を得た。 m/z 707.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 5 7 3】

40

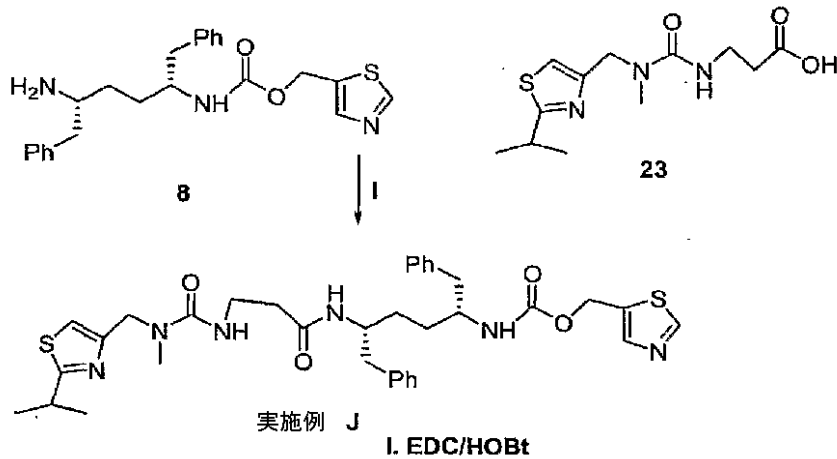
【化 5 2】

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

(実施例 I の準備)

50

スキーム 9
 【0574】
 【化53】



(実施例 J)
 化合物 13 の手順にしたがって、但し、化合物 11 の代わりにメチル 3-イソシアナートプロピオネートを使用し、化合物 23 を調製した。

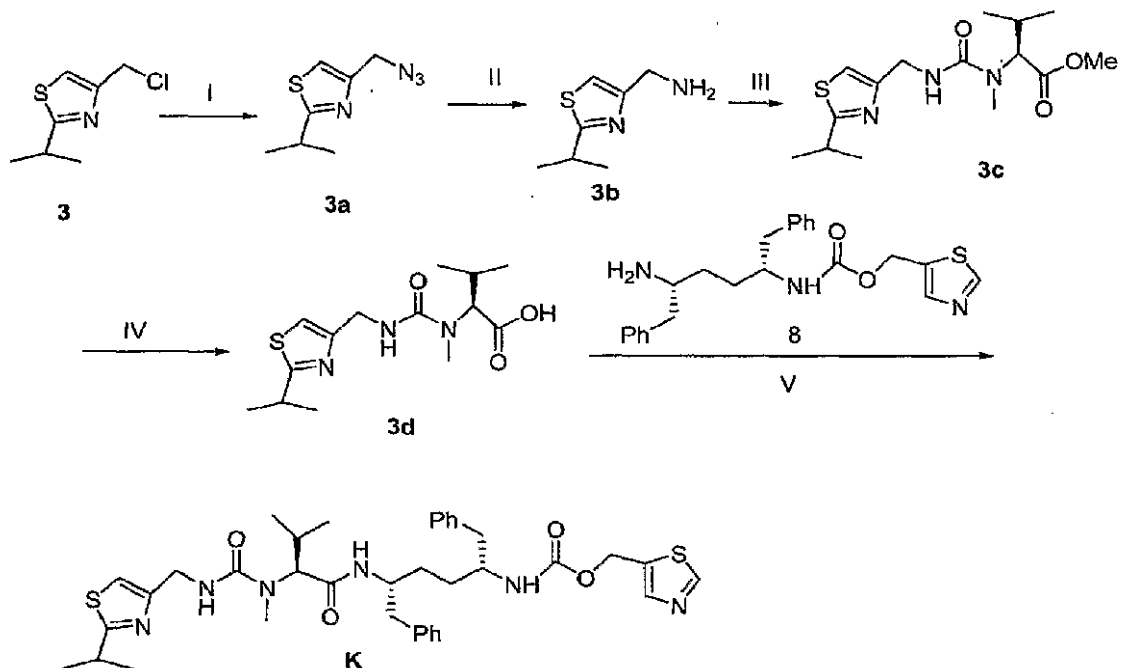
【0575】

実施例 D の手順にしたがって、但し、化合物 13a の代わりに化合物 23 を使用し、実施例 J を調製した (37 mg)。m/z 677.2 (M+H)⁺。

【0576】

(実施例 K の準備)

スキーム 10
 【0577】
 【化54】



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

(実施例 K)

(化合物 5 a)

Synthesis 823, 1976 (あらゆる目的のために、本明細書に内容全体が参考として組み込まれる) の文献の手順にしたがって化合物 5 a を調製した。

【0578】

(化合物 5 b)

化合物 5 a (700 mg、3.9 mmol) の THF (10 mL) 溶液に水 (69 μ L、3.9 mmol) を加え、次いでトリフェニルホスフィン (1.06 g、4.0 mmol) を加えた。混合物を 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、混合物を乾燥させ、化合物 5 b を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用了。

【0579】

10

(化合物 5 c)

トリホスゲン (110 mg、0.37 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に、0 $^\circ\text{C}$ で、化合物 5 b (1 mmol) および iPrNEt_2 (0.38 mL、2.2 mmol) の CH_2Cl_2 (3.5 mL) 溶液を 30 分間かけて加えた。混合物を 30 分間攪拌し、アミノ N-メチルロイシンメチルエステル HCl 塩 (182 mg、1 mmol) および iPrNEt_2 (0.34 mL、2.2 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を加えた。混合物を 12 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。この溶液を飽和 Na_2CO_3 で洗浄し (2 回)、水で洗浄し (2 回)、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムで精製し、化合物 5 c (300 mg) を得た。

【0580】

20

(化合物 5 d)

化合物 13 の手順にしたがって、但し、化合物 12 の代わりに化合物 5 c を使用し、化合物 5 d を調製した。

【0581】

(実施例 K)

実施例 D の手順にしたがって、但し、化合物 13 a の代わりに化合物 5 d を使用し、実施例 K を調製した (7 mg)。m/z 705.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0582】

【化 55】

30

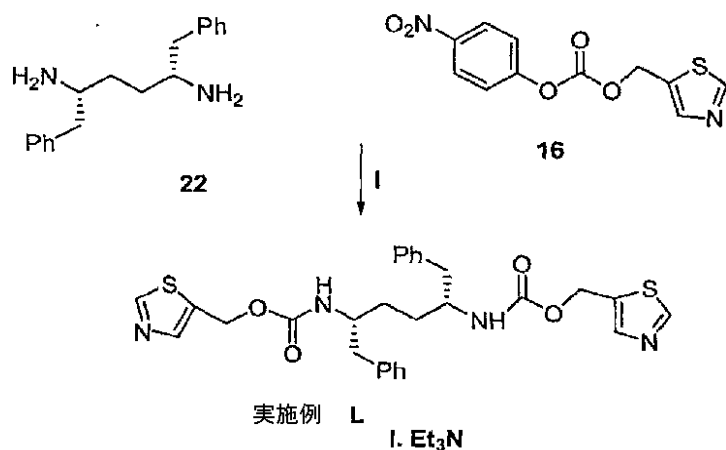
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.8 (1 H, m), 7.86 (1 H, s), 7.26-6.8 (11 H, m), 6.10 (1 H, m), 5.5-5.10 (4 H, m), 4.46 (2 H, m), 4.2-3.75 (3 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.82/2.4 (3 H), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.17 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.8 (6 H, m).

(実施例 L の準備)

スキーム 11

【0583】

【化 5 6】



10

(実施例 L)

化合物 22 (1.57 mmol) の CH₃CN (16 mL) 溶液に化合物 16 (3.14 mmol) を加え、次いでトリエチルアミン (4.71 mmol) を加えた。得られた混合物を 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。減圧下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液：ヘキサン/EtOAc = 1/1) で精製し、実施例 L (460 mg) を得た。m/z 551.2 (M+H)⁺。

20

【0584】

【化 5 7】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.81 (2 H, s), 7.85

(2 H, s), 7.26-7.0 (10 H, m), 5.24 (4 H, s), 4.50 (2 H, m), 3.87 (2 H, m), 2.73 (4 H, m),

1.4-1.2 (4 H, m).

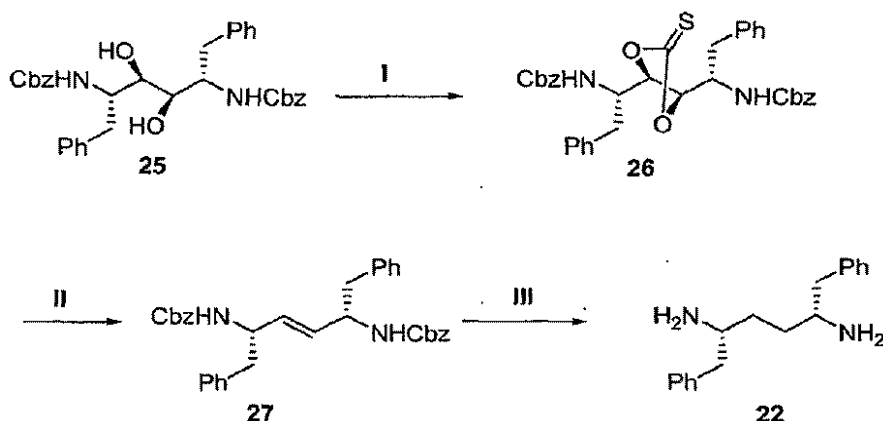
(化合物 22 の代替的な調製法)

スキーム 12

30

【0585】

【化 5 8】



40

I. TCDI/THF/65 °C; II. P(OEt)₃/160 °C; III. 10%Pd/C/i-PrOH/EtOAc

(化合物 25)

J. Org. Chem. 1996, 61, 444 (あらゆる目的のために、本明細書に内容全体が参考として組み込まれる) に記載される文献の手順にしたがって、但し、D 異性体の代わりに L 異性体を調製し、化合物 25 を調製した。

50

【0586】

(化合物26)

THF (260 mL) 中の化合物25 (7.4 g) および1, 1'-チオカルボニルジイミダキソール (4.5 g) の混合物を、65℃で54時間加熱した。減圧下で混合物から溶媒を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc = 1/1) で精製し、化合物26 (7.33 g) を得た。

【0587】

(化合物27)

化合物26 (7.3 g) およびトリエチルホスファイト (100 mL) の混合物を160℃で4時間加熱した。過剰の試薬を減圧下で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc = 3/1) で精製し、化合物27 (5 g) を得た。

【0588】

(化合物22)

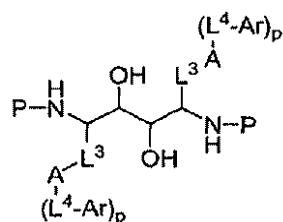
i-PrOH/EtOAc (5 mL/5 mL) 中の化合物27 (250 mg) の混合物を10% Pd/C (75 mg) 存在下で14時間水素化した。混合物にCELITEを加え、混合物を5分間攪拌した。濾過し、溶媒を蒸発させ、化合物22 (116 mg) を得た。

【0589】

スキーム12に概略を記載した手順を用い、化合物22に類似の種々の1, 4-置換1, 4-ジアミンを調製することができることを当業者は理解するであろう。例えば、化合物25に類似のアミン保護された2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ジアミンを調製することができる。

【0590】

【化59】

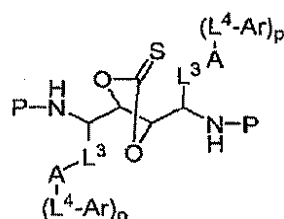


化合物25の類似体

式中、L³、A、ArおよびPは本明細書に定義されるとおりであり、保護基「P」は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) (あらゆる目的のために、本明細書に内容全体が参考として組み込まれる) に記載の任意のアミン保護基である。次いで、化合物25の類似体を、スキーム12に概略を記載した方法にしたがって変換し、化合物26の類似体、

【0591】

【化60】



化合物26の類似体

10

20

30

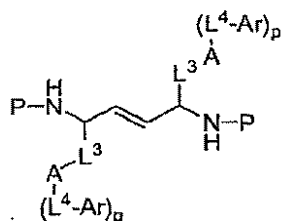
40

50

化合物 27 の類似体、

【0592】

【化61】



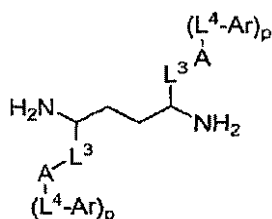
化合物27の類似体

10

および化合物 22 の類似体

【0593】

【化62】



化合物22の類似体

20

を合成することができる。

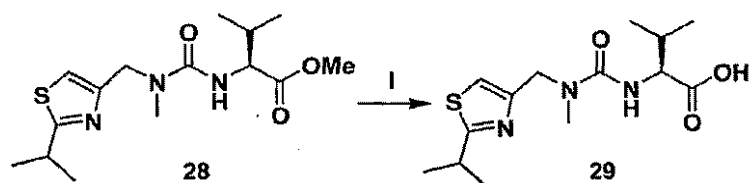
【0594】

(実施例MおよびNの準備)

スキーム13

【0595】

【化63】



I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

30

(化合物 29)

実施例 6 を調製するのに使用した手順 (スキーム 4 に記載) と類似の手順にしたがって、但し、化合物 4 の代わりに化合物 9 を使用し、化合物 28 を調製した。

40

【0596】

化合物 28 (0.757 g, 2.31 mmol) の THF (9 mL) 溶液に、室温で、新しく調製した 1M LiOH (4.6 mL, 4.6 mmol) を加えた。1.5 時間後、1M HCl (7 mL, 7 mmol) を加え、反応混合物を EtOAc (5 × 1.5 mL) で十分に抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、揮発物質を真空中で除去し、化合物 29 を無色ガラス状固体として 0.677 g (93%) 得て (LC/MS m/z 314.0 (M+H)⁺)、これをさらに精製することなく以下の手順で使用了。

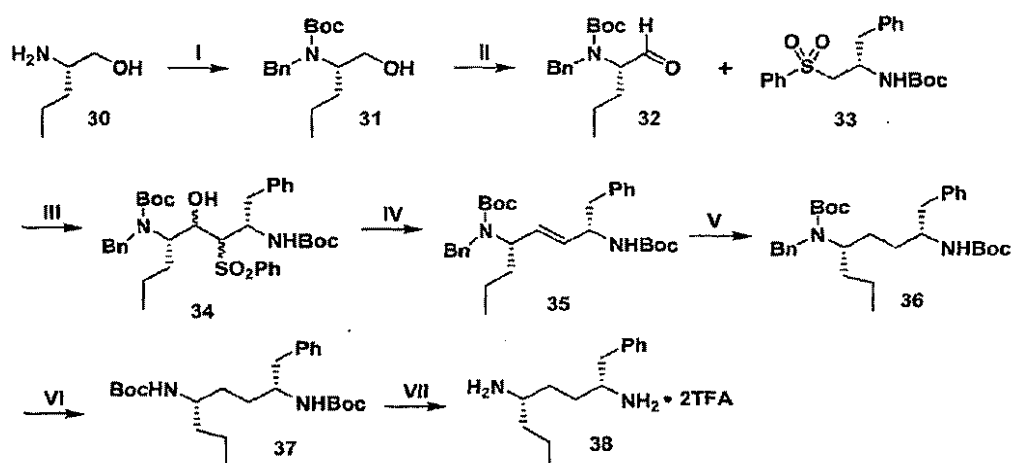
【0597】

スキーム14

50

【0598】

【化64】



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

(化合物 30)

化合物 30 を Aldrich Chemical Co. から購入し、さらに精製することなく使用した。

【0599】

(化合物 31)

化合物 30 (8.25 g, 80 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、ベンズアルデヒド (8.1 mL, 80 mmol) を加え、得られた溶液を室温で攪拌した。2 時間後、反応混合物を 0 °C まで冷却し、NaBH₄ (3.33 g, 88 mmol) を何回かにわけて加えた。反応混合物を室温まで 2 時間かけて加温した後、氷酢酸 (2 mL) を加えた。得られた粘性溶液を真空下で濃縮した。EtOAc および H₂O (各 50 mL) を加え、水相を EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた物質を室温で THF (25 mL) および H₂O (25 mL) に入れ、Boc₂O (15.1 g, 69.2 mmol) を加えると不透明懸濁物が得られ、これを室温で 2 時間激しく攪拌した。THF を真空下で除去し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。SiO₂ クロマトグラフィー (3/1 Hex/EtOAc) で精製し、化合物 31 を無色油状物として 18.5 g (79%) 得た (LC/MS m/z 293.9 (M+H)⁺)。

【0600】

(化合物 32)

化合物 31 (5.95 g, 20.3 mmol) および Et₃N (9.9 mL, 71 mmol) を DMSO (65 mL) で希釈し、室温で 30 分間熟成させた後、0 °C まで冷却した。ピリジン・SO₃ を一度に加え、凍結を防ぐために、反応混合物を 5 °C に維持した。45 分後、反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃、H₂O で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮し (浴温 25 °C)、化合物 32 を透明な黄色油状物として 4.39 g (74%) 得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0601】

【化 6 5】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (主要な回転異性体) 9.36(br s, 1H); 5.01 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.12 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).(少量の回転異性体) 9.46 (br s, 1H); 4.71 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.20 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

10

(化合物 3 4)

化合物 3 3 (6.23 g、16.6 mmol) の THF (500 mL) 懸濁物を、均一溶液が得られるまで還流下で加熱した。この溶液を -78 °C まで冷却し、1.6 M *n*-BuLi (19.7 mL、31.5 mmol) を入れると、透明黄色溶液が得られた。その間に、DIBAL-H (ヘキサン中 1 M、18.1 mL、18.1 mmol) を THF (8 mL) で希釈し、0 °C に冷却した後に MeOH (0.73 mL、18.1 mmol) を加えることによって DIBAL-OMe を調製した。この溶液を熟成させている間に、化合物 3 2 (4.39 g、15.1 mmol) を THF (15 mL) で希釈し、-78 °C まで冷却した。化合物 3 2 の溶液に、DIBAL-OMe 溶液をカニューレで加え、5 分間熟成した後、硫黄ジアニオン溶液にカニューレで加えた。得られた透明黄色溶液を -78 °C で 1 時間熟成させた。飽和 NH₄Cl (100 mL) を -78 °C で加えて反応をクエンチし、室温まで加温した。析出した固体が全て溶解するまで水を加え、層を分離した。THF 層を真空下で濃縮し、その間に水層を EtOAc で抽出した。有機層を再び合わせ、塩水で洗浄し、得られたエマルションを、均一な二層が得られるまで固体 NaOH で処理した。水層を EtOAc で抽出し、有機物を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。真空下で濃縮し、化合物 3 4 をアモルファス白色固体として 9.57 g (95%) 得て (LC/MS m/z : 689.3 (M+Na)⁺)、これをさらに精製することなく以下の手順で使用した。

20

【0602】

30

(化合物 3 5)

粗化合物 3 4 を CH₂Cl₂ (65 mL) に懸濁させ、次いでピリジン (6.7 mL、83 mmol) および無水酢酸 (3.5 mL、36.5 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で一晩熟成させた。MeOH (6 mL) を加え、10 分後に、反応物を塩水に注いだ。水を加えると二層になり、この層を分離し、水相を CH₂Cl₂ で繰り返し抽出した。有機層を合わせ、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮し、白色固体 8.95 g (88%) を得て、これをすぐに MeOH (100 mL) に入れた。Na₂HPO₄ (11.4 g、80.3 mmol) を加え、得られたスラリーを 0 °C まで冷却した後、Na-Hg (6%, 14.5 g、37.8 mmol) を何回かに分けて加えた。室温で一晩熟成させた後、H₂O (30 mL) を加え、反応物をセライトパッドで濾過した。MeOH を真空下で除去し、水性残渣を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して黄色油状物を得て、これを SiO₂ クロマトグラフィー (0-15% EtOAc/ヘキサン) で精製し、化合物 3 5 を無色油状物として 2.14 g (34%) 得た (LC/MS m/z : 531.2 (M+Na)⁺)。

40

【0603】

(化合物 3 6)

化合物 3 5 (1.73 g、3.4 mmol) を MeOH (7.5 mL) で希釈し、10% Pd/C (0.36 g、0.34 mmol) を加えた。雰囲気 H₂ 風船で交換し、反応混合物を室温で熟成した。2 時間後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を MeOH で数回洗浄し、有機層を合わせ、真空下で濃縮し、化合物 3 6 を無色油状物として

50

1. 45 g (83%) 得て (LC/MS m/z : 533.2 ($M+Na$)⁺)、これをさらに精製することなく以下の手順で使用した。

【0604】

(化合物37)

化合物36 (0.528 g、1.03 mmol) を THF (3 mL) で希釈し、液化アンモニア (約 20 mL) に -35°C で加えた。青色が消えなくなるまで、Na 小片を加えた。1.5 時間後、残った Na が分解するまで固体 NH_4Cl を何度かに分けて加え、アンモニアを周囲温度で逃がした。水および EtOAc (各 20 mL) を加え、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮し、化合物37をアモルファス白色固体として 0.395 g (91%) 得て、これをさらに精製することなく、以下の手順で使用した (LC/MS m/z : 421.1 ($M+H$)⁺; 443.2 ($M+Na$)⁺)。

10

【0605】

(化合物38)

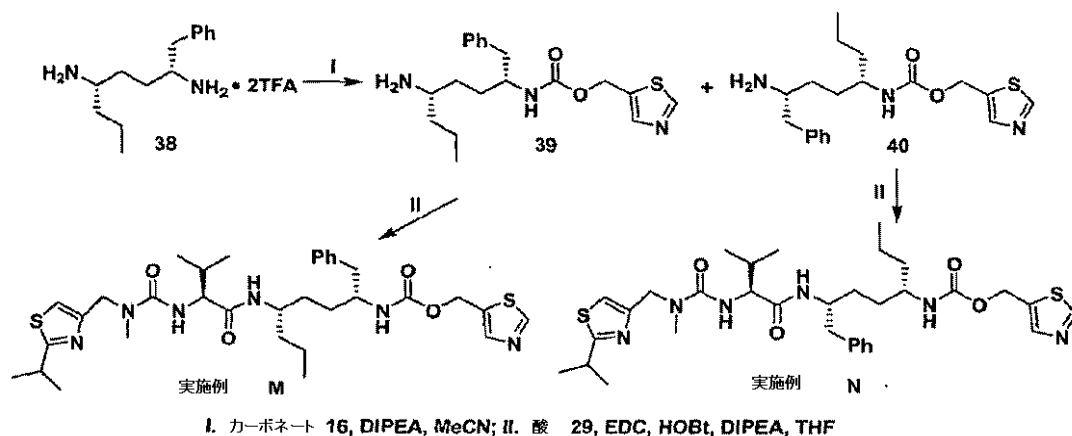
化合物37 (0.362 g、0.861 mmol) を CH_2Cl_2 (3.2 mL) で希釈した。トリフルオロ酢酸 (0.8 mL) を加え、透明溶液を一晩熟成させた。真空下で濃縮した後、残渣をトルエンと数回共沸させ、残った TFA を除去した。化合物38のジストリフルオロ酢酸塩 0.382 g (99%) を無色油状物として集め、さらに精製することなく使用した (LC/MS m/z : 221.1 ($M+H$)⁺)。

【0606】

スキーム15

【0607】

【化66】



30

(化合物39および化合物40)

化合物38 (0.382 g、0.852 mmol) を MeCN (10 mL) で希釈し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.60 mL、3.41 mmol) を加え、次いで、化合物16の MeCN 溶液 (1.5 mL) を加えた。この透明黄色溶液を室温で4時間熟成させ、揮発物質を真空下で除去した。残渣を CHCl_3 / IPA 3/1 (v/v、13 mL) に入れ、飽和 Na_2CO_3 (3 mL) で処理した。得られた懸濁物を H_2O (3 mL) で希釈し、水相を CHCl_3 / IPA 3/1 で十分に抽出した。有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 / 無水 Na_2CO_3 の 3/2 (w/w) 混合物で乾燥させ、真空下で濃縮した。SiO₂ クロマトグラフィー (0-20% MeOH/ CH_2Cl_2) で精製し、化合物39を無色膜状物として 0.043 g (14%) (LC/MS m/z : 362.1 ($M+H$)⁺)、化合物40を無色膜状物として 0.105 g (34%) (LC/MS m/z : 362.1 ($M+H$)⁺) 得た。

40

【0608】

(実施例M)

50

フラスコに化合物 39 (0.048 g、0.133 mmol) を入れ、化合物 29 を 0.2 M THF 溶液として加えた (0.8 mL、0.160 mmol)。THF (1 mL) を加え、次いで DIPEA (0.026 mL、0.145 mmol)、HOBT (0.022 g、0.160 mmol) を加え、最後に EDC (0.028 mL、0.160 mmol) を加えた。この透明無色溶液を一晩熟成した。揮発物質を真空下で除去し、残渣を SiO₂ クロマトグラフィー (0-20% MeOH/CH₂Cl₂) で精製した。所望の化合物を含有する画分を真空下で濃縮し、分取 LC/MS で精製し、実施例 M を無色膜状物として 0.018 g (20%) 得た。LC/MS m/z: 657.2 (M+H)⁺;

【0609】

10

【化67】

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

20

(実施例 N)

以下の試薬を用い、実施例 M を調製するのに使用した手順と同様の手順を用いて実施例 N を調製した。化合物 40 (0.055 g、0.152 mmol); 化合物 29 (0.2 M THF 溶液 0.92 mL、0.183 mmol); THF (1 mL); DIPEA (0.040 mL、0.228 mmol); HOBT (0.025 g、0.182 mmol); EDC (0.032 mL、0.182 mmol)。実施例 N 0.087 g (87%) を無色膜状物として単離した (LC/MS m/z: 657.2 (M+H)⁺);

【0610】

【化68】

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

30

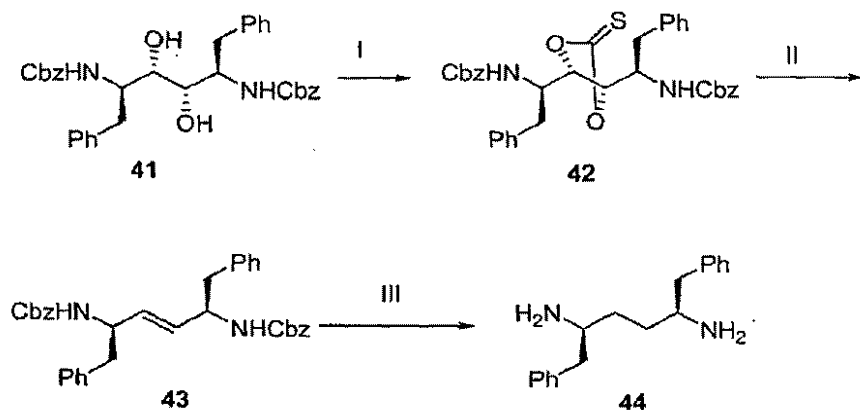
(実施例 O および P の準備)

スキーム 16

40

【0611】

【化 6 9】

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

(化合物 4 1)

J. Org. Chem. 1996, 61, 444-450 の手順にしたがって化合物 4 1 を調製した。

【0612】

(化合物 4 2)

THF (60 mL) 中の化合物 4 1 (1.73 g, 3 mmol) および 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (1.14 g, 6.1 mmol) の混合物を 65 °C で 72 時間加熱した。減圧下で溶媒を除去した。混合物を EtOAc で希釈し、1 N HCl、水および塩水で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc = 1/1) で精製し、化合物 4 2 (980 mg) を得た。m/z : 611.1 (M+H)⁺。

【0613】

(化合物 4 3)

化合物 4 2 (980 mg) およびトリエチルホスファイト (10 mL) の混合物を 160 °C で 14 時間加熱した。過剰の試薬を減圧下で除去した。ヘキサン (11 mL) および EtOAc (3.6 mL) の混合物から再結晶させ、化合物 5 7 (580 mg) を得た。m/z : 557.3 (M+Na)⁺。

【0614】

(化合物 4 4)

i-PrOH/EtOAc (12 mL/12 mL) 中の化合物 4 3 (580 mg) の混合物を 10% Pd/C (200 mg) 存在下、高圧下 (100 psi) で 24 時間水素化した。Celite を加え、混合物を 5 分間攪拌した。濾過し、蒸発させ、化合物 4 4 (285 mg) を得た。m/z : 269.1 (M+H)⁺。

【0615】

スキーム 16 に概略を記載した手順を用い、化合物 4 4 に類似の種々の 1, 4-置換 1, 4-ジアミンを調製することができることを当業者は理解するであろう。例えば、化合物 4 1 に類似のアミン保護された 2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ジアミンを調製することができる。

【0616】

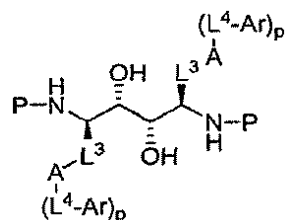
10

20

30

40

【化 7 0】



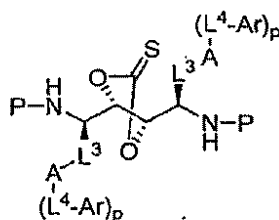
化合物41の類似体

10

式中、 L^3 、 A 、 Ar および P は本明細書に定義されるとおりであり、保護基「 P 」は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John. Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9)に記載の任意のアミン保護基である。次いで、化合物41の類似体を、スキーム16に概略を記載した方法にしたがって変換し、化合物42の類似体

【0617】

【化 7 1】



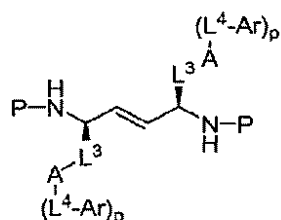
化合物42の類似体

20

化合物43の類似体、

【0618】

【化 7 2】



化合物43の類似体

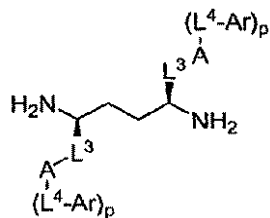
30

および化合物44の類似体

【0619】

40

【化 7 3】



化合物44の類似体

10

を合成することができる。

【0 6 2 0】

ここに示されたもの以外の立体化学配置（すなわちエナンチオマーまたはジアステレオマー）は、キラル中心で適切な立体化学配置を有する化合物 4 1 の類似体を選択することによって調製することができることも、理解されるであろう。

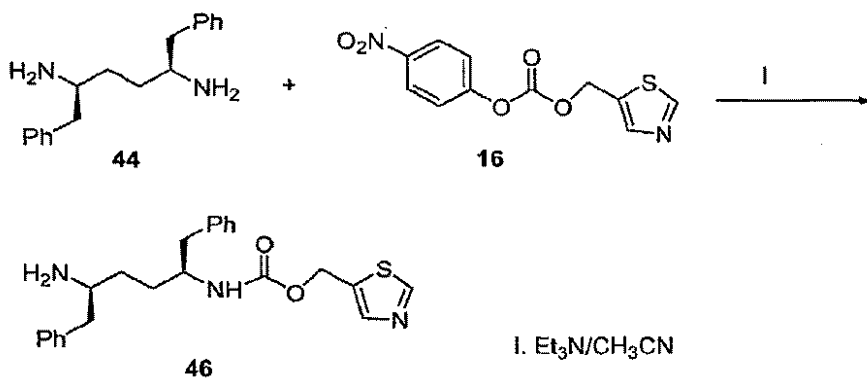
【0 6 2 1】

スキーム 1 7

【0 6 2 2】

【化 7 4】

20



30

(化合物 4 6)

化合物 4 5 (950 mg、3.5 mmol) の CH₃CN (36 mL) 溶液に、0℃で化合物 1 6 (892 mg、3.2 mmol) を加え、次いでジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL、7 mmol) を加えた。混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na₂CO₃、水および塩水で順に洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100% EtOAc から CH₂Cl₂/MeOH = 4/1) で精製し、化合物 4 6 (770 mg) を得た。m/z : 410.1 (M+H)⁺。

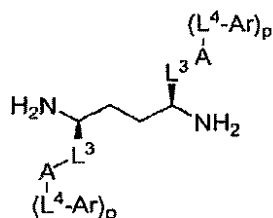
【0 6 2 3】

スキーム 1 7 に概略を記載した手順を用い、化合物 4 6 に類似の種々の化合物を調製することができることを当業者は理解する。例えば、化合物 4 4 に類似の 1, 4-ジアミンを上述のように調製することができるであろう。

40

【0 6 2 4】

【化 7 5】



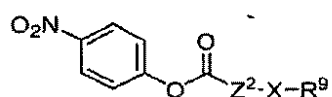
化合物44の類似体

10

次いで、化合物 4 4 の類似体を、化合物 1 6 の類似体

【 0 6 2 5】

【化 7 6】



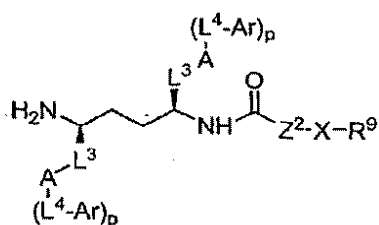
化合物16の類似体

(式中、 Z^2 、 X および R^9 は本明細書に定義されるとおりである)
と反応させ、化合物 4 6 の類似体

20

【 0 6 2 6】

【化 7 7】



30

を合成することができる。

【 0 6 2 7】

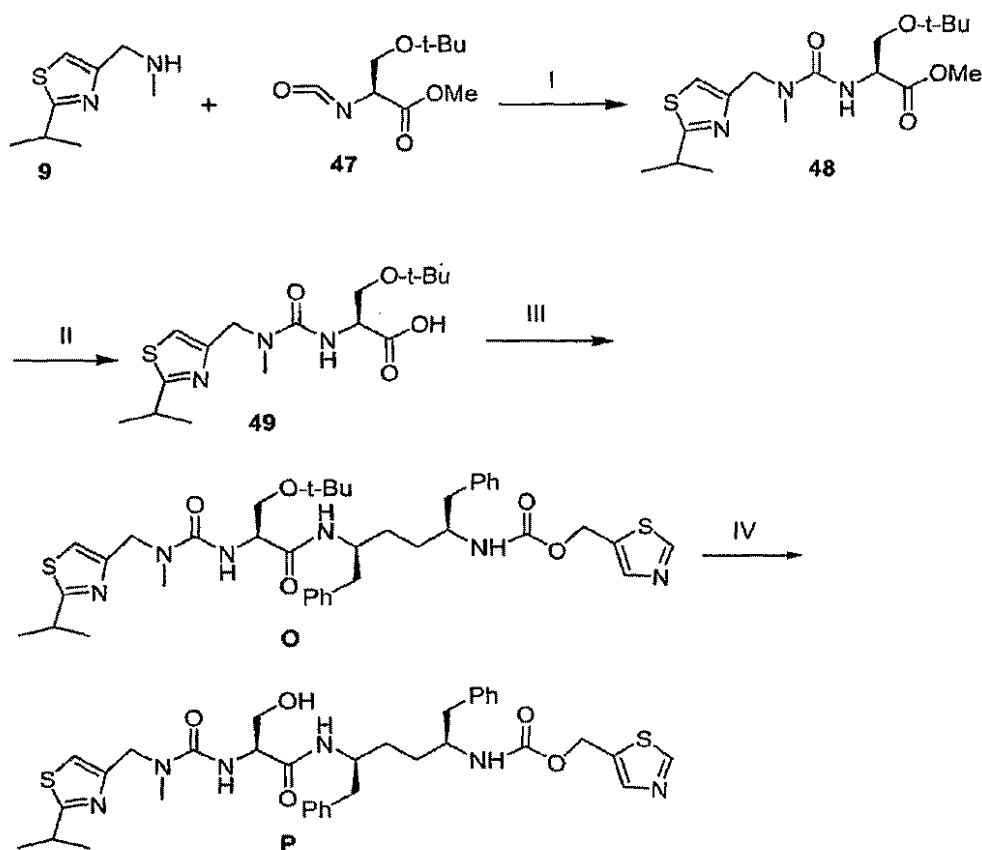
ここに示されたもの以外の立体化学配置（すなわちエナンチオマーまたはジアステレオマー）は、キラル中心で適切な立体化学配置を有する化合物 4 4 の類似体を選択することによって調製することができることも、理解される。

【 0 6 2 8】

スキーム 1 8

【 0 6 2 9】

【化 7 8】



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

(化合物 47)

化合物 47 は T C I から市販されている。

【0630】

(化合物 48)

化合物 9 (500 mg、3 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に、化合物 47 (500 mg、2.5 mmol) を加えた。混合物を 14 時間攪拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc = 1/1.5) で精製し、化合物 48 (242 mg) を得た。m/z : 372.1 (M+H)⁺。

【0631】

(化合物 49)

化合物 48 (240 mg、0.65 mmol) をジオキサン (4 mL) および水 (4 mL) に溶かし、これに水酸化ナトリウム (40 mg、1 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、4 N HCl ジオキサン溶液 (0.25 mL、1 mmol) で酸性にした。混合物を EtOAc で抽出し、有機相を MgSO_4 で乾燥させた。濃縮し、化合物 49 (200 mg) を得た。m/z : 356.2 (M+H)⁺。

【0632】

(実施例 O)

対応する酸 49 (30 mg、0.08 mmol) および化合物 46 (22 mg、0.05 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、HOBt (15 mg、0.11 mmol)、EDC (20 μL 、0.11 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL) を加えた。混合物を 12 時間攪拌し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc = 1/5 から 0/100) で精製し、実施例 O (17 mg) を得た。m/z : 749.3 (M+H)⁺。

【0633】

(実施例P)

実施例O (17 mg) にTFA (2 mL) を加えた。混合物を3時間攪拌し、濃縮した。混合物をTHF (2 mL) で希釈し、pHが11になるまで1.0 N NaOH溶液を加えた。混合物を10分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機相を水および塩水で洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、実施例P (12 mg) を得た。

【0634】

【化79】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, broad), 5.42 (1 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m); m/z : 693.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

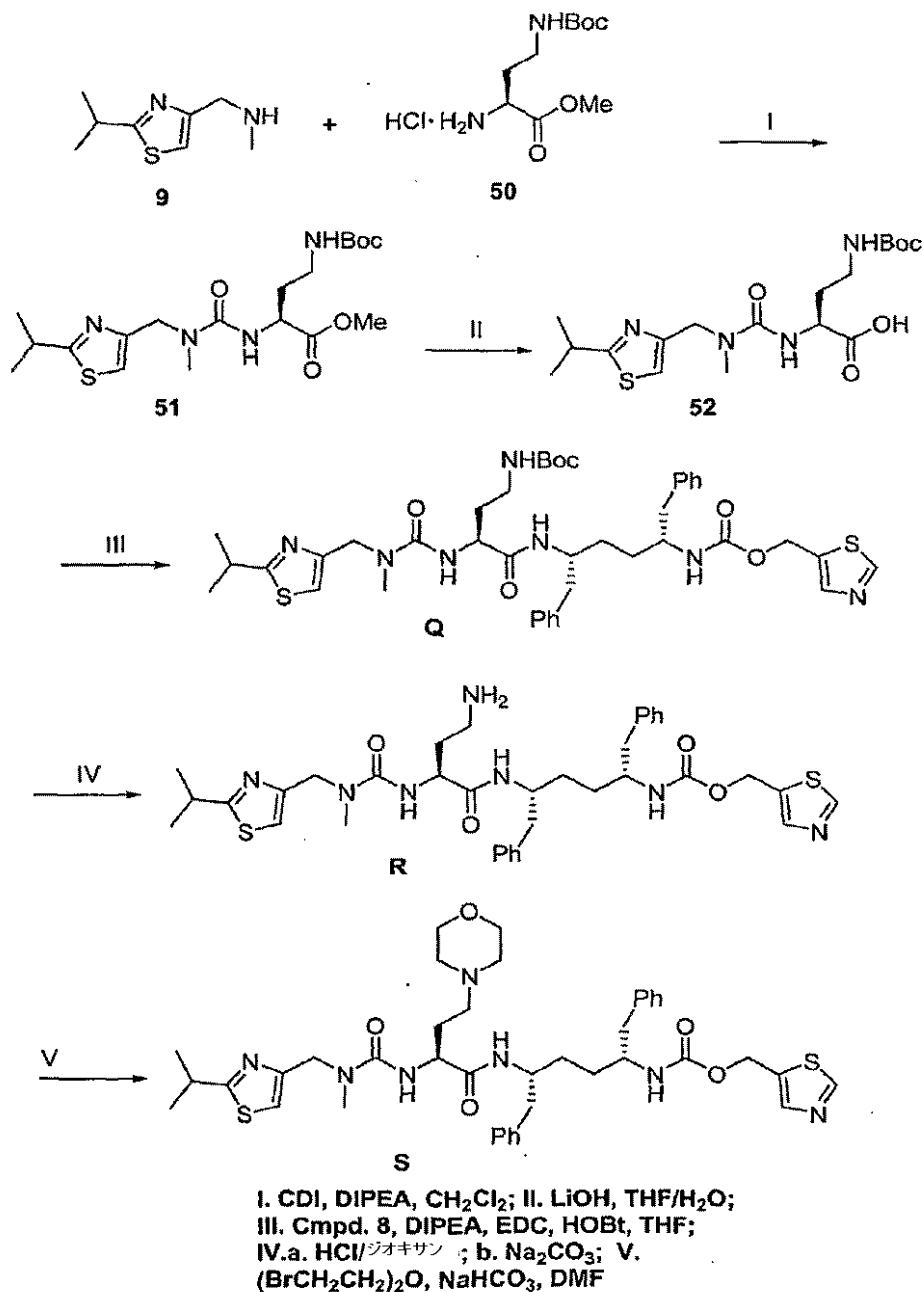
(実施例Q、RおよびSの準備)

スキーム19

【0635】

20

【化 8 0】



(化合物 50)

化合物 50 は Chem Impex International から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【0636】

(化合物 51)

化合物 50 (7.0 g、26.0 mmol) を CH₂Cl₂ (330 mL) に溶解し、1, 1-カルボニルジイミダゾール (4.22 g、26.0 mmol) を加え、次いで i-Pr₂NEt (19 mL、104 mmol) を加えた。この溶液を 25℃ で 12 時間攪拌した。化合物 9 (4.44 g、26.0 mmol) を CH₂Cl₂ 20 mL に溶解し、これを反応混合物に加えた。この溶液を 25℃ で 7 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。CombiFlash (R) (固定相：シリカゲル；溶出液：66-100% EtOAc/ヘキサン勾配) で精製し、化合物 51 (7.34 g) を得た。m/z: 429.0 (M+H)⁺。

【0637】

(化合物52)

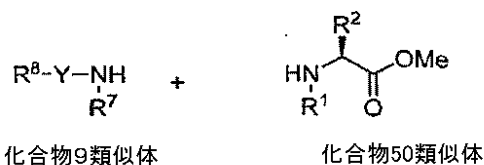
化合物51 (7.34 g、17.13 mmol) を THF (90 mL) に溶解し、1 M LiOH 水溶液 (35 mL) を加えた。混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌した。1 M HCl (51 mL) で反応をクエンチし、混合物の pH を 2 に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、化合物52 (7.00 g) を得た。回収した化合物52 をさらに精製することなく、次の工程で使用した。m/z : 415.0 (M+H)⁺。

【0638】

スキーム19に概略を記載した手順を用い、化合物51および52に類似の種々の化合物を調製することができることを当業者は理解する。例えば、化合物9に類似のアミンを、化合物50に類似の適切なアミノエステルと反応させ、

【0639】

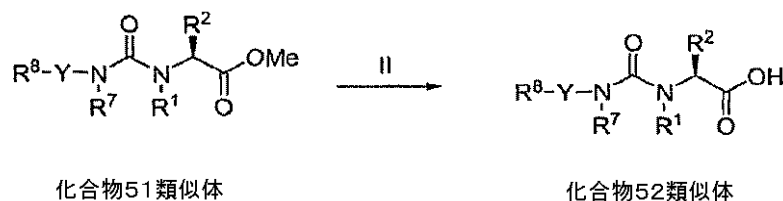
【化81】



化合物51に類似の化合物を得ることができ、これをさらに反応させ、化合物52に類似の化合物を得ることができる。

【0640】

【化82】



(式中、R¹、R²、R⁷、R⁸ および Y は本明細書で定義されるとおりである。)

ここに示されたもの以外の立体化学配置 (すなわちエナンチオマーまたはジアステロマー) は、キラル中心で適切な立体化学配置を有する化合物50の類似体を選択することによって調製することができることも、理解されるであろう。

【0641】

(実施例Q)

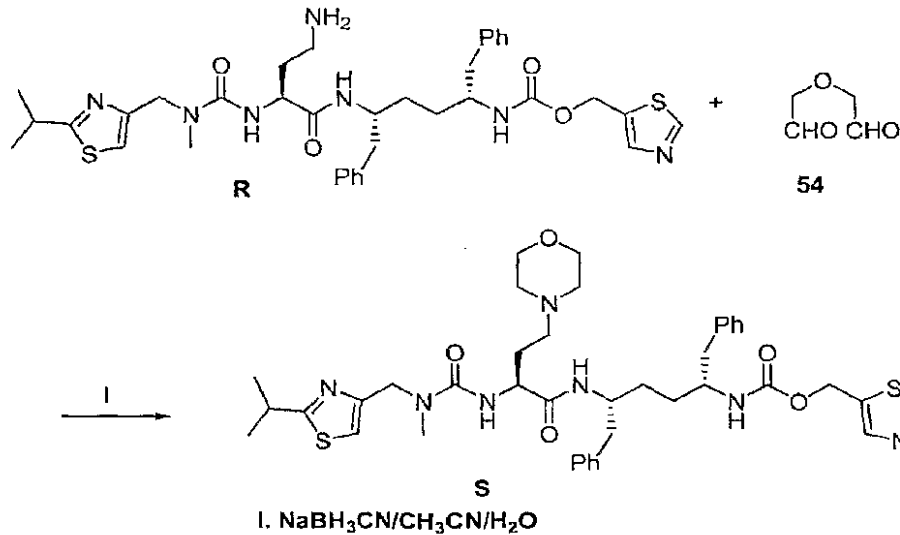
化合物52 (2.57 g、6.21 mmol) を THF (67 mL) に溶解した。化合物8 (2.10 g、5.13 mmol) を加え、次いで、HOBt (1.04 g、7.70 mmol)、i-Pr₂NEt (3.67 mL、20.52 mmol) および EDC (1.82 mL、10.26 mmol) を加えた。混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶出液: 5% i-PrOH/CH₂Cl₂) で精製し、実施例Q (3.02 g) を得た。m/z : 806.2 (M+H)⁺。

【0642】

(実施例R)

実施例Q (3.02 g、3.74 mmol) を 4.0 N HCl/ジオキサン溶液 (30 mL) に懸濁させ、25 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、Et₂O を反応混合物に注いだ。得られた懸濁物を 1.5 時間激しく攪拌した。固体を放置し、エーテル

スキーム 2 1
 【0648】
 【化85】



10

(実施例 S)

20

実施例 R (70 mg、0.1 mmol) の CH_3CN (5 mL) 溶液に、水 (5 mL) 中のシアノホウ化水素ナトリウム (50 mg) を加えた。この混合物に、ジアルデヒド化合物 54 (0.6 mmol) の $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4 mL/1 mL) 溶液を加えた。混合物を 12 時間攪拌し、飽和 Na_2CO_3 溶液で塩基性にした。混合物を EtOAc で抽出し、有機相を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (R) Comb-HTS カラム) で精製し、実施例 S (57 mg) を得た。

【0649】

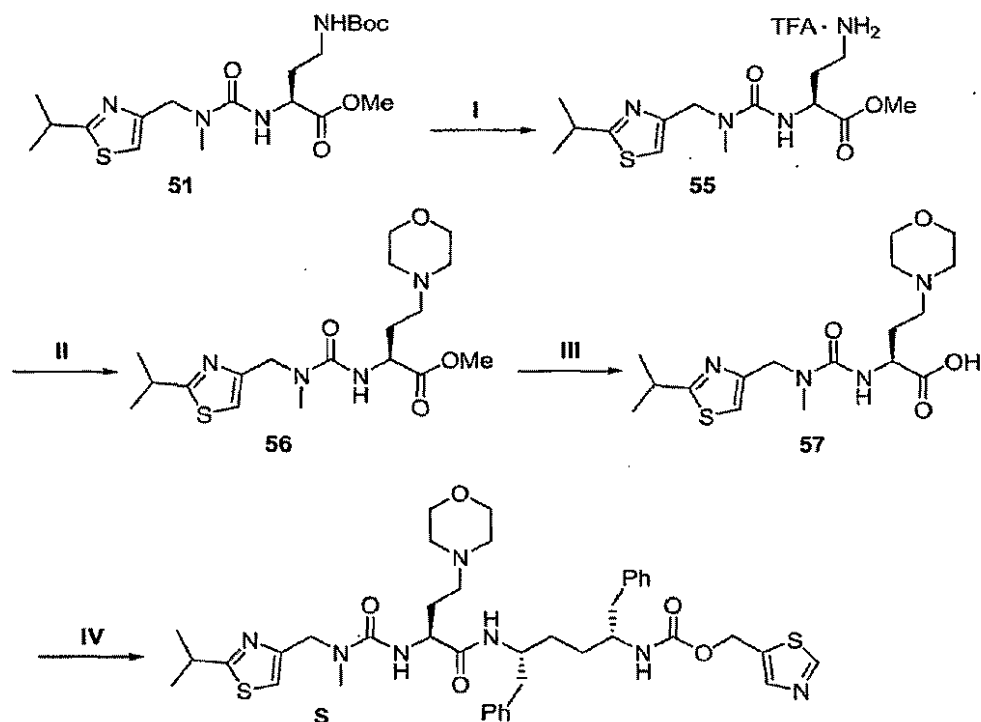
方法 I I I

スキーム 2 2

【0650】

30

【化 8 6】



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

(化合物 55)

化合物 51 (0.28 g, 0.66 mmol) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解し、TFA (1 mL) を滴下した。反応物を 25°C で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、化合物 55 (0.39 g) を得た。 m/z : 329.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0651】

(化合物 56)

化合物 55 (0.39 g, 0.89 mmol) の CH_3CN (45 mL) 溶液に、 NaBH_3CN (0.45 g, 7.12 mmol) および H_2O (45 mL) を加えた。化合物 54 (0.55 g, 5.34 mmol) の $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (40 mL) 溶液を加えた。混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液で塩基性にし、酢酸エチルおよびジクロロメタンで順に抽出した。有機層を合わせ、 H_2O および塩水で順に洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。CombiFlash (R) (固定相: シリカゲル; 溶出液: 0–10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配) で精製し、化合物 56 (0.17 g) を得た。 m/z : 399.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0652】

(化合物 57)

化合物 56 (377 mg, 0.95 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、1 M LiOH 水溶液 (1.90 mL) を加えた。混合物を 25°C で 1 時間攪拌した。1 M HCl で反応物を中和した。減圧下で THF を除去し、水溶液を凍結乾燥させ、化合物 57 (365 mg) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。 m/z : 385.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0653】

(実施例 S)

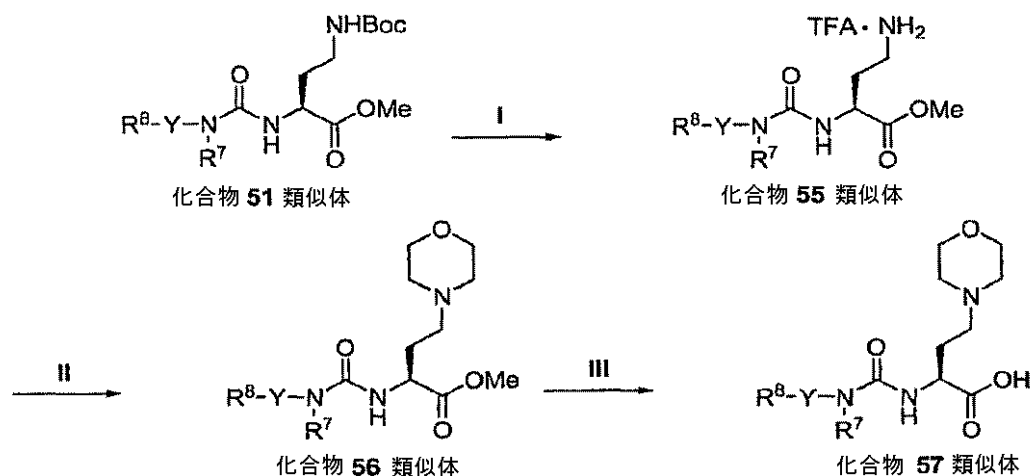
実施例 S (185 mg, 57%) を実施例 Q と同じ手順にしたがって、但し、化合物 52 の代わりに化合物 57 (160 mg, 0.42 mmol) を使用して調製した。質量 m/z : 776.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0654】

スキーム22に概略を記載した手順を用い、化合物55～57に類似の種々の化合物を調製することができることを当業者は理解するであろう。

【0655】

【化87】



I. TFA, CH_2Cl_2 ; II. Ex. R, NaBH_3CN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; III. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$

(式中、 R^7 、 R^8 および Y は本明細書に定義されるとおりである)

ここに示されたもの以外の立体化学配置 (すなわちエナンチオマーまたはジアステレオマー) は、キラル中心で適切な立体化学配置を有する化合物 51 の類似体を選択することによって調製することができることも、理解されるであろう。

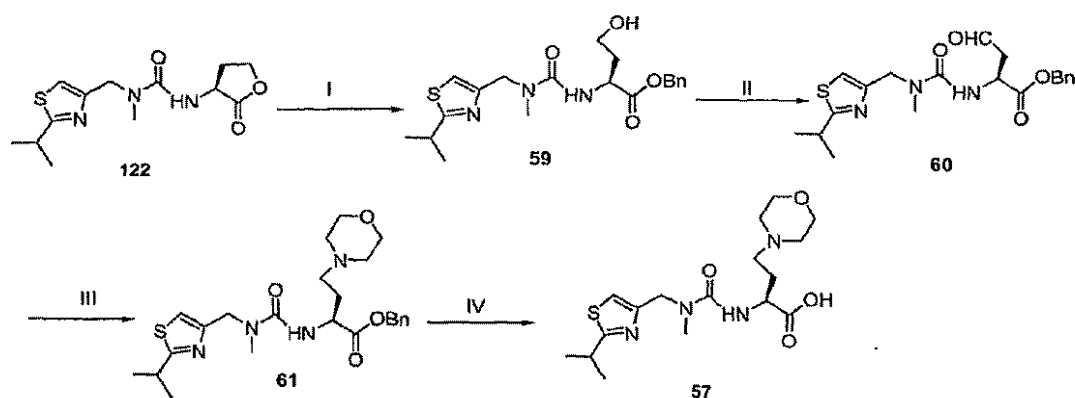
【0656】

(方法 I V)

スキーム23

【0657】

【化88】



I. a. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$; b. BnBr ; II. SO_3 /ピリジン; III. モルホリン / $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; IV. a. NaOH ; b. HCl

(化合物 59)

化合物 122 (33 g、112 mmol) (スキーム 69 参照) のエタノール (366 mL) 溶液に、0℃で、水酸化ナトリウム (4.7 g、117 mmol) の水 (62 mL) 溶液を加えた。混合物を 25℃で 1 時間攪拌し、減圧下で溶媒を除去した。混合物をエタノールと共沸させ (3×400 mL)、高真空下 60℃で 2 時間乾燥させ、白色固体を得た。この固体の DMF (180 mL) 溶液に、臭化ベンジル (16.2 mL、136 mmol) を加えた。暗室で混合物を 16 時間攪拌し、水 (300 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (4×300 mL) で抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し (5 回)、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮して化合物 59 (48 g) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

10

【0658】

(化合物 60)

DMSO (225 mL) および Et₃N (36 mL) 中の化合物 59 (33 g、74 mmol) の混合物を 30 分間攪拌した。混合物を 0～10℃まで冷却し、SO₃-ピリジン (45 g) を加え、60 分間攪拌を続けた。水 (300 g) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。EtOAc (300 mL) を加え、pH が 9～10 になるまで飽和 Na₂CO₃ を加えた。水相と有機相とを分離し、水相を EtOAc (2×300 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和 Na₂CO₃ で洗浄し (2 回)、水で洗浄し (3 回)、塩水で洗浄した。混合物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して化合物 60 (32 g) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0659】

(化合物 61)

反応容器を水浴に入れ、化合物 60 (32 g) の CH₃CN (325 mL) 溶液にモルホリン (12.9 mL、148 mmol) を加え、次いで、HOAc (8.9 mL、148 mmol) および NaBH(OAc)₃ (47 g、222 mmol) を加えた。混合物を 12 時間攪拌した。CH₃CN を減圧下で除去し、混合物を EtOAc (300 mL) で希釈した。pH が 9～10 になるまで飽和 Na₂CO₃ を加えた。有機相と水相とを分離し、水相を EtOAc で抽出した (2×300 mL)。有機相を合わせ、飽和 Na₂CO₃ で洗浄し (2 回)、水で洗浄し (1 回)、塩水で洗浄した (1 回)。混合物を Na₂SO₄ で乾燥させた。得られた残渣を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc から DCM/iPrOH = 10/1) で精製し、化合物 61 (30 g) を得た。

30

【0660】

(化合物 57)

化合物 61 (26.5 g、56 mmol) のエタノール (160 mL) 溶液に、0℃で、水酸化ナトリウム (2.5 g、62 mmol) の水 (30 mL) 溶液を加えた。混合物を 25℃で 1 時間攪拌し、減圧下で溶媒を除去した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (6×100 mL) で洗浄した。水相を 12N HCl (5.2 mL) で酸性にし、減圧下で乾燥させ、化合物 57 (22 g) を得た。

【0661】

(実施例 S)

上述の方法 III に記載の手順を用いて、化合物 57 を実施例 S に変換した。

40

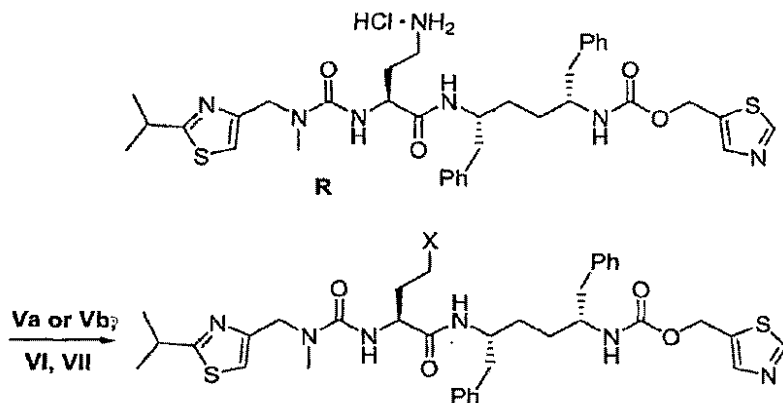
【0662】

(化合物 T および U の準備)

スキーム 24

【0663】

【化 8 9】



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

化合物

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

10

(実施例 T)

(方法 I)

実施例 R の塩酸塩 (100 mg、0.13 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) に懸濁させ、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μL) を加えて溶解させた。塩化アセチル (11 μL) を滴下し、混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 4 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶出液: 8% $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製し、実施例 T (39 mg、40%) を得た。m/z: 748.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

【0664】

【化 90】

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

7.87 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 13H); 6.45 (br s, 1H); 5.70 (m, 1H); 5.32, 5.22

30

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

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

(方法 II)

実施例 R の塩酸塩 (3.18 g、3.46 mmol) に、攪拌しながら飽和 Na_2CO_3 水溶液を加え、固体が溶解するまで攪拌した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、実施例 R を黄色泡状物として得た (2.44 g、81%)。この物質をさらに精製することなく次の工程で使用了。m/z: 706.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

【0665】

実施例 R (300 mg、0.43 mmol) を THF (55 mL) に溶解した。酢酸 (37 μL 、0.64 mmol) を加え、次いで HOBT (85 mg、0.64 mmol)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (304 μL 、1.70 mmol) および EDC (151 μL 、0.85 mmol) を加えた。反応混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 12 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を EtOAc で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。Combiflash (R) (固定相: シリカゲル; 溶出液: 10% MeOH/ CHCl_3) で精製し、実施例 T (249 mg、77%) を得た。m/z: 748.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0666】

50

(実施例 U)

実施例 R (100 mg、0.13 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) に懸濁させ、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μL) を加えて溶解した。塩化メタンシルホニル (12 μL) を滴下し、混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶出液: 8% $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製し、実施例 U (55 mg、54%) を得た。 m/z : 784.2 ($M+H$)⁺。

【0667】

【化91】

¹H NMR (CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H); 7.88

10

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

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

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

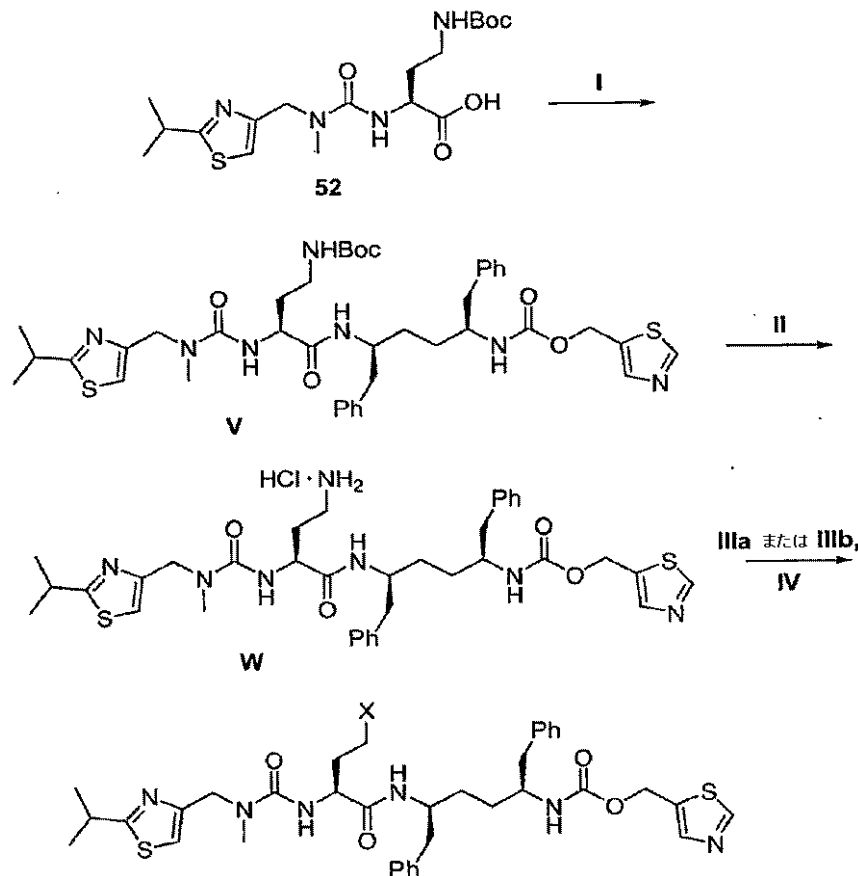
(実施例 V、W、X および Y の準備)

スキーム 25

【0668】

【化92】

20



30

40

I. **Compd. 46**, DIPEA, EDC, HOBT, THF;
 II. $\text{HCl}/\text{ジオキサン}$; IIIa. CH_3COCl , DIPEA,
 CH_2Cl_2 ; IIIb. CH_3COOH , DIPEA, EDC,
 HOBT, THF; IV. MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2

化合物

Ex. X: X=NHAc

Ex. Y: X=NHMs

(実施例 V)

実施例 Q を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 8 の代わり

50

に化合物 46 を使用して、実施例 V (692 mg) を調製した。m/z : 806.2 (M+H)⁺。

【0669】

(実施例 W)

実施例 R を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、実施例 Q の代わりに実施例 V を使用して、実施例 W (770 mg、定量的な収率) を調製した。m/z : 706.2 (M+H)⁺。

【0670】

【化93】

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

10

(化合物 59)

(方法 I)

実施例 T の方法 I の手順にしたがって、但し、実施例 R の代わりに実施例 W を使用して、実施例 X (107 mg、55%) を調製した。m/z : 748.2 (M+H)⁺。

20

【0671】

【化94】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.38-7.00 (m, 10H); 6.94 (s, 1H); 6.30 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 5.30, 5.23 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.54, 4.46 (d_{AB}, J=8 Hz, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.74 (br s, 1H); 3.46 (br s, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.83 (m, 3H); 2.72 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.05-1.20 (m, 15H).

30

(方法 I I)

実施例 T の方法 I I の手順にしたがって、但し、実施例 R の代わりに実施例 W を使用して、実施例 X (205 mg、65%) を調製した。m/z : 748.2 (M+H)⁺。

【0672】

(実施例 Y)

実施例 U と同じ手順にしたがって、但し、実施例 R の代わりに実施例 W を使用して、実施例 Y (106 mg、50%) を調製した。m/z : 748.2 (M+H)⁺。

【0673】

【化95】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40-7.05 (m, 10H); 6.98 (s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.78 (s, 1H); 5.25 (m, 4H); 4.29 (m, 2H); 4.33 (br s, 1H); 4.12 (br s, 1H); 3.77 (br s, 1H); 3.10 (br s, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00-1.20 (m, 12H).

40

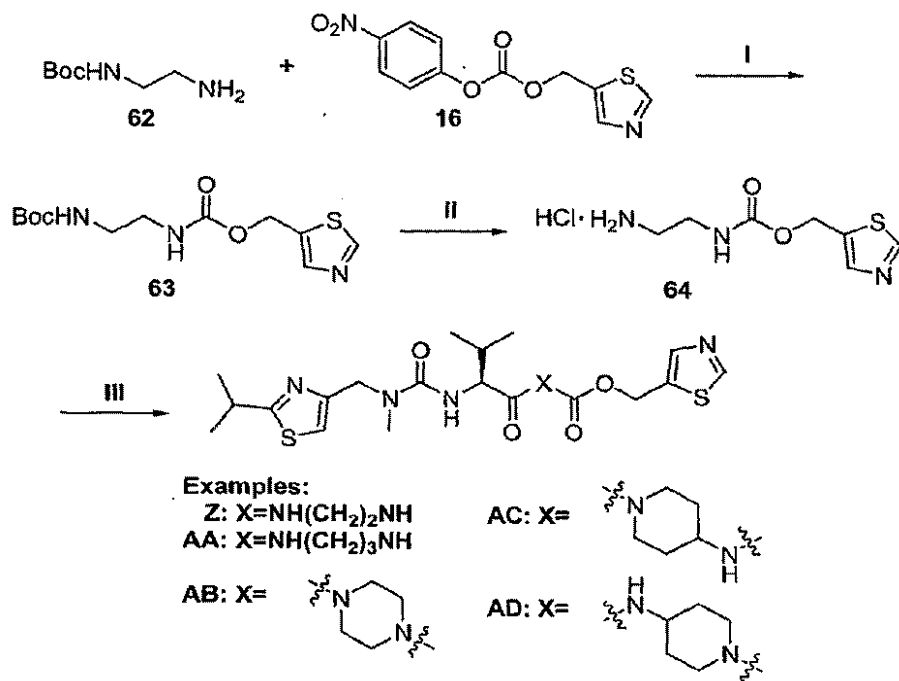
(実施例 Z ~ A D の準備)

スキーム 26

【0674】

50

【化 9 6】



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

(化合物 6 2)

tert-ブチル 2-アミノエチルカルバメート (6 2) は Aldrich から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【0 6 7 5】

(化合物 6 3)

化合物 6 2 (2.0 mmol) の CH₃CN (15 mL) 溶液に、化合物 1 6 (1.82 mmol) を加え、次いで N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.61 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。CombiFlash (R) (固定相: シリカゲル; 溶出液: 25-100% EtOAc/ヘキサンの勾配) で精製し、化合物 6 3 を得た。m/z: 301.9 (M+H)⁺。

【0 6 7 6】

(化合物 6 4)

化合物 6 3 (1.05 mmol) の EtOAc (3 mL) 溶液に、4N HCl/ジオキサン溶液 (1.1 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、化合物を 6 4 を白色粉末として得た。この物質をさらに精製することなく、次の工程で使用した。m/z: 216.0 (M+H)⁺。

【0 6 7 7】

(実施例 Z)

化合物 6 4 (70 mg, 0.29 mmol) を THF (2.2 mL) に溶解した。化合物 2 9 (91 mg, 0.29 mmol) を 1.0 M THF 溶液として反応フラスコに加え、次いで、HOBt (59 mg, 0.44 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (207 μL, 1.16 mmol) および EDC (103 μL, 0.58 mmol) を加えた。反応物を 25℃ で 12 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。CombiFlash (R) (固定相: シリカゲル; 溶出液: 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ の勾配) で精製し、実施例 Z (54 mg、

38%)を得た。 m/z : 497.1 ($M+H$)⁺。

【0678】

【化97】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 6.99 (s, 1H); 6.80 (br s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.87 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.97 (m, 1H); 3.34 (m, 4H); 2.95 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 1.38 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0.97 (d, $J=7$ Hz, 6H).

10

(実施例AA)

実施例Zの工程I~IIIの手順(スキーム20)にしたがって、但し、tert-ブチル 2-アミノエチルカルバメート(化合物62)の代わりにtert-ブチル 3-アミノプロピルカルバメートを使用し、実施例AAを調製した。CombiFlash(R)で精製した後、実施例AAを38mg(34%)得た。 m/z : 511.1 ($M+H$)⁺。

【0679】

【化98】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 6.96 (s, 2H); 6.17 (br s, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.26 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.40-3.10 (m, 5H); 2.97 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.36 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0.96 (d, $J=7$ Hz, 6H).

20

(実施例AB)

実施例Zの工程I~IIIの手順(スキーム20)にしたがって、但し、tert-ブチル 2-アミノエチルカルバメート(化合物62)の代わりにtert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレートを使用し、実施例ABを調製した。CombiFlash(R)で精製した後、実施例ABを64mg(45%)得た。 m/z : 523.1 ($M+H$)⁺。

【0680】

【化99】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 5.93 (br s, 1H); 5.35 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 3.80-3.40 (m, 8H); 3.34 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.97 (m, 1H); 1.40 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0.96, 0.93 (d, $J=7$ Hz, 6H).

40

(実施例AC)

実施例Zの工程I~IIIの手順(スキーム20)にしたがって、但し、tert-ブチル 2-アミノエチルカルバメート(化合物62)の代わりにtert-ブチル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシレートを使用し、実施例ACを調製した。CombiFlash(R)で精製した後、実施例ADを60mg(44%)得た。 m/z : 537.1 ($M+H$)⁺。

【0681】

【化 1 0 0】

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

(実施例 A D)

10

実施例 Z の工程 I ~ I I I の手順にしたがって、但し、tert-ブチル 2-アミノエチルカルバメート（化合物 6 2）の代わりに tert-ブチル 4-ピペリジニルカルバメートを使用し、実施例 A D を調製した。CombiFlash (R) で精製した後、実施例 A C を 49 mg (36%) 得た。m/z : 537.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0 6 8 2】

【化 1 0 1】

 ^1H

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

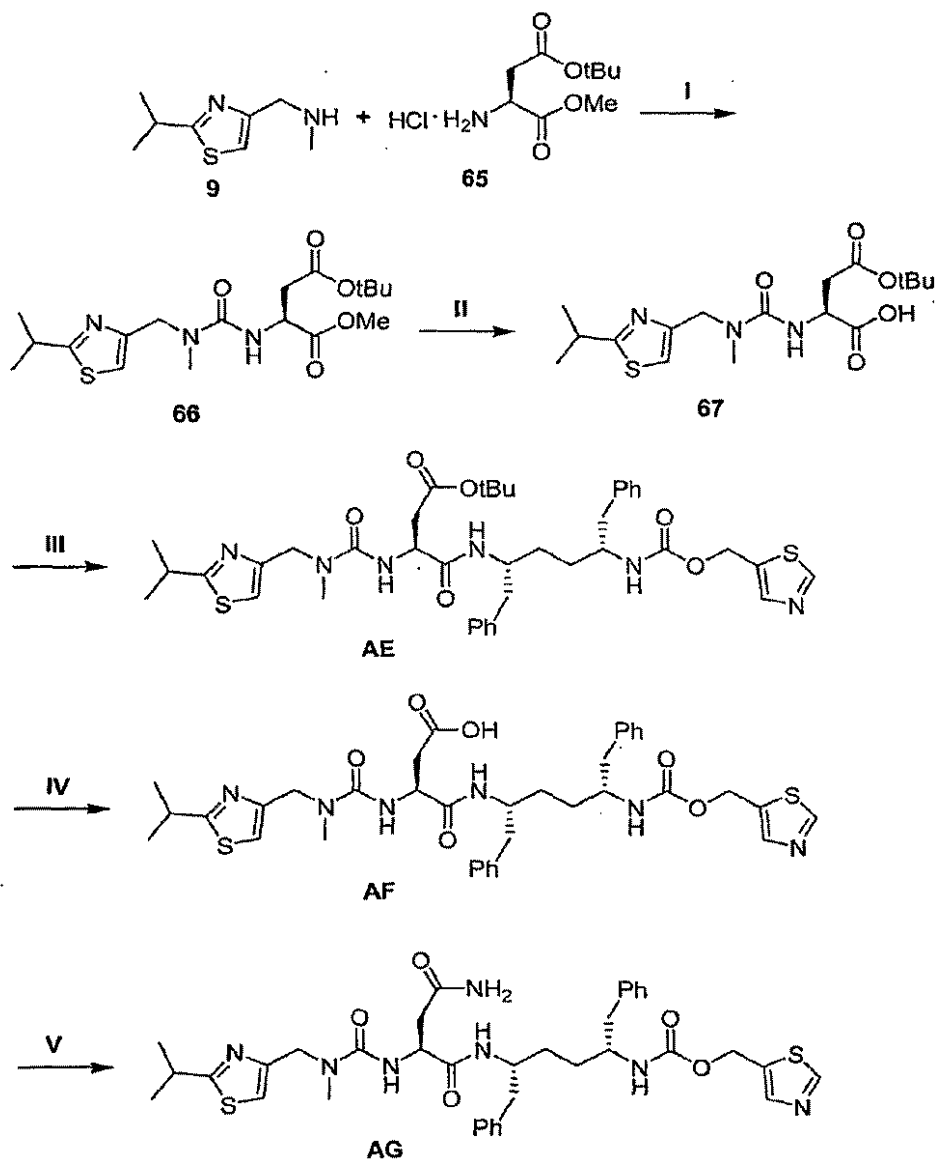
20

(実施例 A E ~ A G の準備)

スキーム 27

【0 6 8 3】

【化 1 0 2】



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. NaOH, THF/H₂O; III. Cmpd. 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV. ニート TFA; V. (Boc)₂O, NH₄HCO₃, ピリジン、ジオキサン、DMF

(化合物 6 5)

化合物 6 5 は、Chem Impex International から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【0 6 8 4】

(化合物 6 6)

化合物 6 5 (956 mg、4.0 mmol) を CH₂Cl₂ (45 mL) に溶解し、1, 1-カルボニルジイミダゾール (648 mg、4.0 mmol) を加え、次いで i-Pr₂NEt (2.8 mL、16 mmol) を加えた。この溶液を 25℃ で 12 時間攪拌した。化合物 9 (679 mg、4.0 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解し、これを反応物に加えた。混合物を 5 時間攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、セライト濾過した。次いで、減圧下で酢酸エチルを除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相：シリカゲル；溶出液：EtOAc) で精製し、化合物 6 6 (841 mg) を得た。m/z : 400.0 (M+H)⁺。

【0 6 8 5】

10

20

30

40

50

(化合物 67)

化合物 66 (841 mg、2.11 mmol) を THF (9 mL) に溶解し、2 N NaOH 水溶液を加えた。この溶液を 25 °C で 2 時間攪拌した。1 N HCl で反応物の pH を 2 に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。化合物 67 (772 mg) をさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。m/z : 386.0 (M+H)⁺。

【0686】

(実施例 A E)

化合物 67 (569 mg、1.48 mmol) を THF (17 mL) に溶解した。化合物 8 (970 mg、2.37 mmol) を加え、次いで、HOBt (300 mg、2.22 mmol)、i-Pr₂NEt (1.06 mL、5.92 mmol) および EDC (0.52 mL、2.96 mmol) を加えた。混合物を 25 °C で 36 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相：シリカゲル；溶出液：8% i-PrOH/CH₂Cl₂) で精製し、実施例 A E (3.02 g) を得た。m/z : 777.2 (M+H)⁺。

【0687】

(実施例 A F)

実施例 A E (100 mg、0.13 mmol) をニート TFA (3 mL) に溶解した。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (R) Comb-HTS カラム、溶出液：5-95% CH₃CN/H₂O の勾配) で精製し、実施例 A F (20 mg、21%) を得た。m/z : 721.2 (M+H)⁺。

【0688】

【化 103】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.40-

7.00 (m, 11H); 6.41 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.40-5.00 (m, 3H); 4.70-4.50 (m, 3H);

4.05 (br s, 1H); 3.81 (br s, 1H); 3.51 (br s, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 1.41

(d, J=7 Hz, 10H).

(実施例 A G)

実施例 A F (70 mg、0.10 mmol) をジオキサン (0.5 mL) に溶解した。DMF (83 μL)、ピリジン (25 μL、0.29 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (27 mg、0.13 mmol) および炭酸水素アンモニウム (15 mg、0.19 mmol) を加えた。混合物を 25 °C で 48 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水および塩水で順に洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (R) Comb-HTS カラム、溶出液：5-95% CH₃CN/H₂O の勾配) で精製し、実施例 A G (35 mg、50%) を得た。

【0689】

【化 1 0 4】

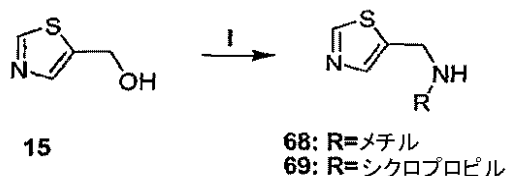
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 7.08 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.60-4.40 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.45 (m, 1H); 1.70-1.20 (m, 10H).

(化合物 6 8 および 6 9 の準備)

スキーム 2 8

【0 6 9 0】

【化 1 0 5】



I. a. MsCl , TEA, CH_3CN ; b. $\text{MeNH}_2/\text{H}_2\text{O}$; c. シクロプロピルアミン

(化合物 1 5)

化合物 1 5 は、M o l e k u l a から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【0 6 9 1】

(化合物 6 8)

化合物 1 5 (6. 8 1 g、5 9. 1 m m o l) を CH_3CN (3 4 0 m L) に溶解し、塩化メタンスルホニル (7. 0 3 m L、6 5. 1 m m o l) を加え、次いで、トリエチルアミン (9. 0 3 m L、6 5. 1 m m o l) を加えた。混合物を 2 0 分間攪拌した後、反応混合物に 4 0 w t % メチルアミン／水 (5 1 6 m L) を加えた。溶液を 2 5 $^{\circ}\text{C}$ で 1 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を飽和 Na_2CO_3 水溶液と CH_2Cl_2 とに分配した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (固定相：シリカゲル；溶出液：0 - 1 0 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配) で精製し、化合物 6 8 (5. 0 7 g) を得た。m/z : 1 2 8. 9 (M+H)⁺。

【0 6 9 2】

(化合物 6 9)

化合物 1 5 (1 0. 0 g、8 0 m m o l) を CH_3CN (5 0 0 m L) に溶解し、塩化メタンスルホニル (7. 0 m L、8 8 m m o l) を加え、次いでトリエチルアミン (1 2. 3 m L、8 8 m m o l) を加えた。混合物を 2 時間攪拌した後、この反応混合物に CH_3CN (5 0 0 m L) 中のシクロプロピルアミン (1 4 0 m L、2 0 0 0 m m o l) を加えた。この溶液を 2 5 $^{\circ}\text{C}$ で 3 6 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、スラリーを飽和 Na_2CO_3 水溶液と CH_2Cl_2 : i - P r O H 3 : 1 とに分配した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。化合物 6 9 (1 2. 8 1 g) をさらに精製することなく、次の工程で使用した。m/z : 1 5 5. 0 (M+H)⁺。

【0 6 9 3】

(実施例 A H および A I の準備)

スキーム 2 9

【0 6 9 4】

10

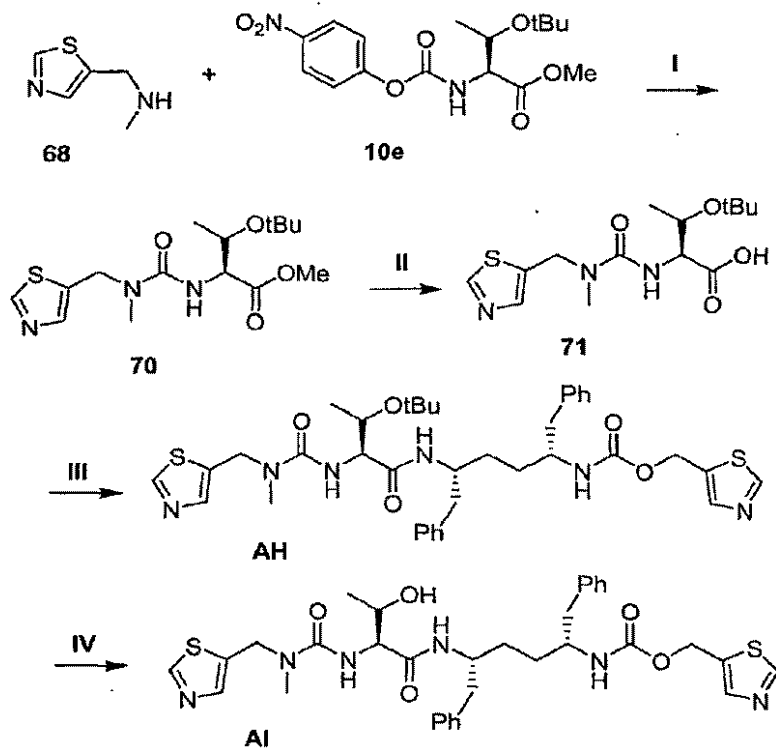
20

30

40

50

【化 106】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. Compd. 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. H^+ TFA; b. NaOH, THF, H_2O

(化合物 70)

化合物 68 (1.00 g、7.80 mmol) を THF (25 mL) に溶解し、化合物 10e (2.51 g、7.09 mmol) を加え、次いで、N,N-ジメチルアミノピリジン (200 mg、1.63 mmol) およびトリエチルアミン (4.34 mL、31.2 mmol) を加えた。混合物を 60℃ で 6 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液、 H_2O および塩水で順に洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。得られた残渣を Combiflash (R) (固定相：シリカゲル；溶出液：20–100% EtOAc/ヘキサンの勾配) で精製し、化合物 70 (2.14 g) を得た。m/z : 343.9 (M+H)⁺。

【0695】

(化合物 71)

化合物 70 (2.14 g、6.23 mmol) を THF (25 mL) に溶解し、1 M LiOH 水溶液 (12.5 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。1 M HCl (15 mL) で反応をクエンチし、混合物の pH を 2 に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、化合物 71 (1.96 g) を得た。この物質をさらに精製することなく、次の工程で使用した。m/z : 330.0 (M+H)⁺。

【0696】

(実施例 AH)

化合物 71 (43 mg、0.13 mmol) を THF (1.5 mL) に溶解した。化合物 8 (50 mg、0.12 mmol) を加え、次いで、HOBT (24 mg、0.18 mmol)、iPr₂NEt (86 μL、0.48 mmol) および EDC (42 μL、0.24 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュカラムクロ

マトグラフィー（固定相：シリカゲル；溶出液：1－10% MeOH/CH₂Cl₂の勾配）で精製し、実施例AH（66mg）を得た。 m/z ：721.2 (M+H)⁺。

【0697】

（化合物AI）

実施例AH（66mg、0.09mmol）をTFAに溶解し、25℃で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をTHF（3mL）で希釈し、pH12になるまで2N NaOH水溶液を加えた。混合物を20分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機層を水および塩水で順に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（固定相：シリカゲル；溶出液：0－20% i-PrOH/CH₂Cl₂の勾配）で精製し、実施例AI（71mg、97%）を得た。 m/z ：665.2 (M+H)⁺。

【0698】

【化107】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H); 8.80 (s, 1H);

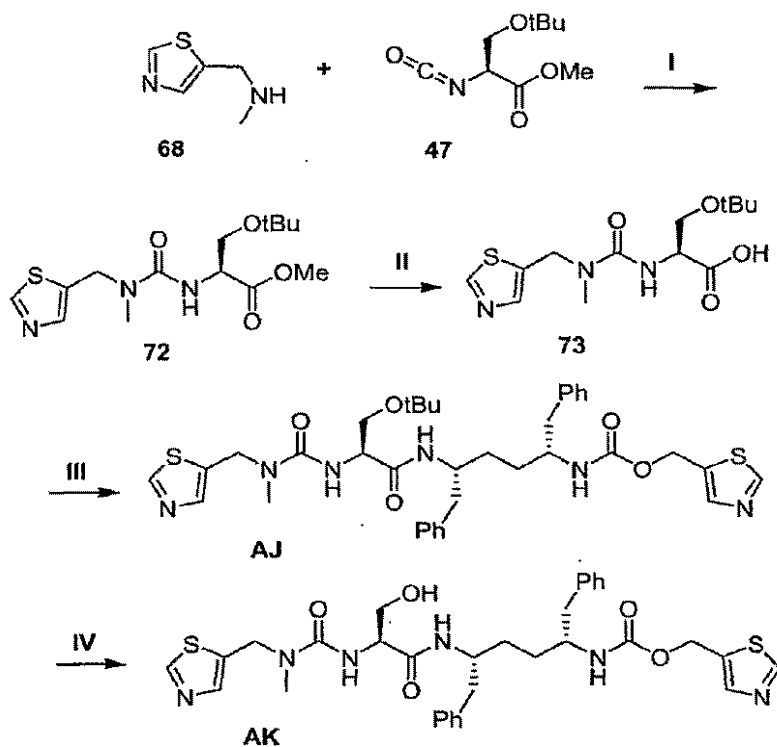
7.85 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.69 (m, 1H); 5.34 (m, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.86 (m, 2H); 4.73, 4.59 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.30 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.86 (br s, 1H); 2.88 (s, 3H); 2.85-2.60 (m, 4H); 2.01 (s, 1H); 1.58 (s, 2H); 1.44 (s, 2H); 1.09 (d, J=6 Hz, 3H).

（実施例AJおよびAKの準備）

スキーム30

【0699】

【化108】



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
III. Compd. 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
IV. a. TFA; b. NaOH, THF, H₂O

(化合物 47)

化合物 47 は、T C I A m e r i c a から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【0700】

(化合物 72)

化合物 48 の手順 (方法 I I) にしたがって、但し、化合物 9 の代わりに化合物 68 を使用して、化合物 72 を調製した。

【0701】

(化合物 73)

化合物 49 の手順にしたがって、但し、化合物 48 の代わりに化合物 72 を使用して、
化合物 73 を調製した。 10

【0702】

(実施例 A J)

実施例 A H を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 71 の代わりに化合物 73 (41 mg、0.13 mmol) を使用し、実施例 A J (70 mg) を調製した。m/z : 707.2 (M+H)⁺。

【0703】

(実施例 A K)

実施例 A I を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、実施例 A H の代わりに実施例 A J (70 g、0.10 mmol) を使用し、実施例 A K (43 mg、67
%) を調製した。m/z : 651.2 (M+H)⁺。 20

【0704】

【化109】

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.83 (s, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.65 (br s, 1H); 5.47 (br s, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.82-4.50 (m, 2H); 4.30-4.00 (m, 3H); 3.84 (br s, 1H); 3.49 (m, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.75 (br s, 5H); 1.60-1.20 (m, 4H).

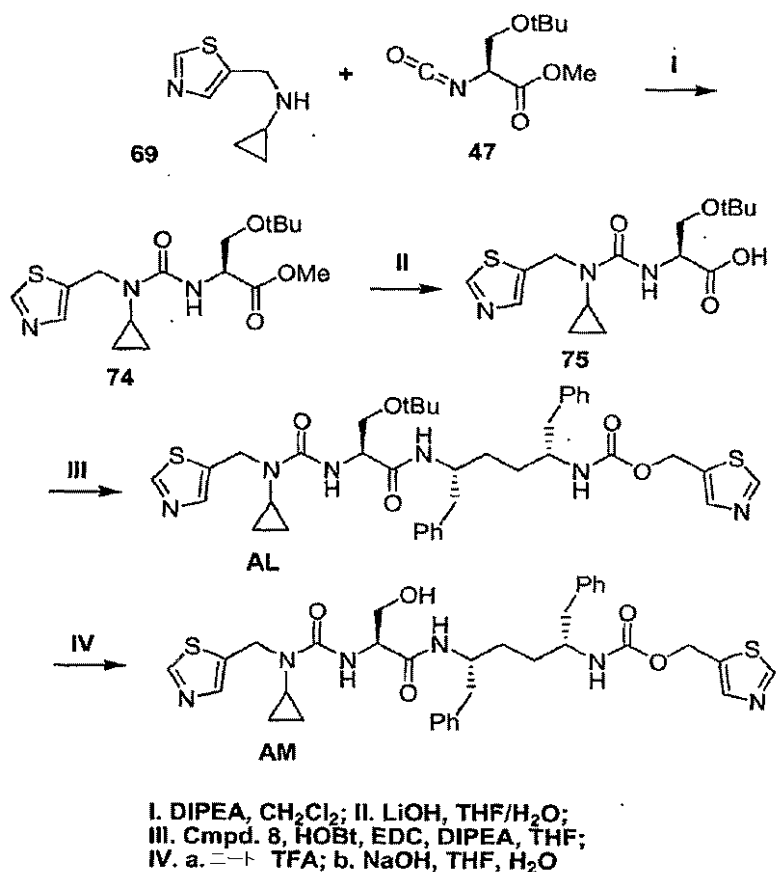
30

(実施例 A L および A M の準備)

スキーム 31

【0705】

【化 1 1 0】



(化合物 7 4)

化合物 6 9 (1. 5 6 g、1 0. 1 m m o l) を CH₂Cl₂ (1 0 f) に溶解した。CH₂Cl₂ (2 0 m L) 中の化合物 4 7 (1. 7 g、8. 5 m m o l) を加え、次いで、i Pr₂NEt (3. 0 2 m L、1 6. 9 m m o l) を加えた。反応物を 2 5℃で 1 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で順に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。Combi flash (R) (固定相：シリカゲル；溶出液：5 0 - 1 0 0 % EtOAc/ヘキサンの勾配) で精製し、化合物 7 4 (2. 9 2 g) を得た。m/z : 3 5 6. 0 (M+H)⁺。

【0 7 0 6】

(化合物 7 5)

化合物 7 4 (0. 9 7 m m o l) を THF (3 m L) に入れ、新しく調製した 1 M LiOH (2 m m o l) で処理し、1 時間激しく攪拌した。1 M HCl (2. 5 m m o l) で反応をクエンチし、EtOAcで抽出した (3 × 1 5 m L)。有機物を合わせ、塩水 (2 5 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮し、化合物 7 5 を無色膜状物として 0. 3 3 1 g (定量的) 得た (m/z : 3 4 2. 0 (M+H)⁺)。

【0 7 0 7】

(実施例 A L)

実施例 A H を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 7 1 の代わりに化合物 7 5 (2. 0 0 g、4. 8 8 m m o l) を使用し、実施例 A L (2. 2 0 g) を調製した。m/z : 7 3 3. 2 (M+H)⁺。

【0 7 0 8】

(実施例 A M)

実施例 A I を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、実施例 A H の代わりに実施例 A L (2. 2 0 g、3. 0 1 m m o l) を使用し、実施例 A M (1. 8 8 g

、92%)を調製した。 m/z : 677.2 ($M+H$)⁺。

【0709】

【化111】

¹H NMR (CDCl₃) δ

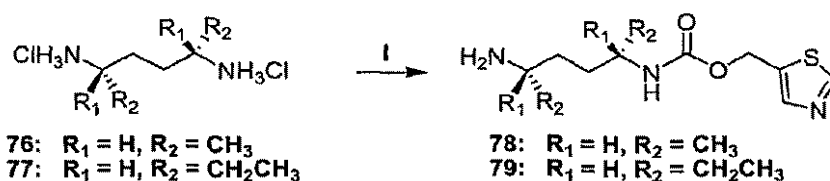
8.79 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.59 (m, 1H);
6.31 (m, 1H); 5.23 (s, 2H); 5.00 (m, 1H); 4.72, 4.60 (d_{AB}, $J=15$ Hz, 2H); 4.18 (s, 2H);
4.03 (m, 1H); 3.84 (br s, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.85-2.60 (m, 4H); 2.37 (br s, 2H); 1.58 (s,
2H); 1.41 (s, 2H); 0.93 (m, 2H); 0.76 (m, 2H).

10

スキーム 3 2

【0710】

【化112】



20

I. 化合物 16, DIPEA, MeCN

(化合物 76)

化合物 25 を調製するのに使用した手順 (スキーム 7 に記載) と同様の手順を用い、但し、CBZ-D-フェニルアリニノールの代わりに CBZ-L-アリニノールを使用し、工程 III を 1 M HCl を加えて行い、化合物 76 (ジアミンの m/z 117.0 ($M+H$)⁺) を調製した。

【0711】

30

(化合物 77)

化合物 76 を調製するのに使用した手順と同様の手順を用い、但し、CBZ-D-フェニルアリニノールの代わりに (S)-(+)-2-CBZ-アミノ-1-ブタノールを使用し、化合物 77 (ジアミンの m/z 145.0 ($M+H$)⁺) を調製した。

【0712】

(化合物 78)

NaOH (16.7 mmol) の H₂O (5 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、MeCN (40 mL) で希釈し、そこに化合物 76 (7.93 mmol) を加える。DIPEA (2.1 mL, 11.9 mmol) を加える。化合物 16 (7.9 mmol) を MeCN (40 mL) に溶解させ、これを反応溶液へ滴下漏斗で 1 時間かけて滴下して加える。得られた溶液を室温まで一晩かけて加温する。溶媒を真空下で除去し、残渣を CHCl₃/IPA 3/1 (50 mL) に溶解させる。得られた溶液を飽和 Na₂CO₃ (50 mL) で洗浄し、水層が均一になるまで水を加える。水層を CHCl₃/IPA 3/1 で抽出する (3 × 25 mL)。有機物を合わせ、飽和 Na₂CO₃ (50 mL)、水 (50 mL) および塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させる。真空下で溶媒を除去し、残渣を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (100% EtOAc、次いで 0-20% MeOH/DCM) で精製し、78 をオフホワイト色固体として 0.63 g (31%) 得る (m/z 258.0 ($M+H$)⁺)。

40

【0713】

(化合物 79)

50

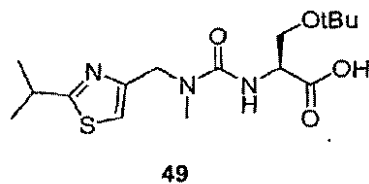
化合物 78 の手順にしたがって、但し、化合物 76 の代わりに化合物 77 を使用し、化合物 79 (m/z 286.1 ($M+H$)⁺) を調製した。

【0714】

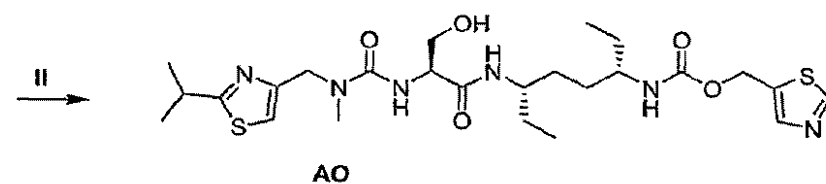
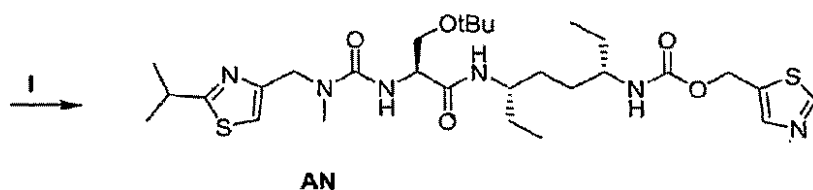
スキーム 33

【0715】

【化113】



10



20

I. **Cmpd. 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;**
II. a. **tert-TFA; b. NaOH, THF, H₂O**

(実施例 AN)

実施例 AH を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 71 の代わりに化合物 49 (68 mg、0.19 mmol) を使用し、化合物 8 の代わりに化合物 79 (50 mg、0.18 mmol) を使用し、実施例 AN (68 mg) を調製した。 m/z : 625.2 ($M+H$)⁺。

30

【0716】

(実施例 AO)

実施例 AI を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、実施例 AH の代わりに実施例 AN (43 mg、0.13 mmol) を使用し、実施例 AO (66 mg、76%) を調製した。 m/z : 569.2 ($M+H$)⁺。

【0717】

【化114】

40

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.85 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.81 (m, 1H); 5.29 (s, 2H); 4.87 (m, 1H); 4.63, 4.48 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.76 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.02 (m, 4H); 1.60-1.20 (m, 14H); 1.00-0.70 (m, 6H).

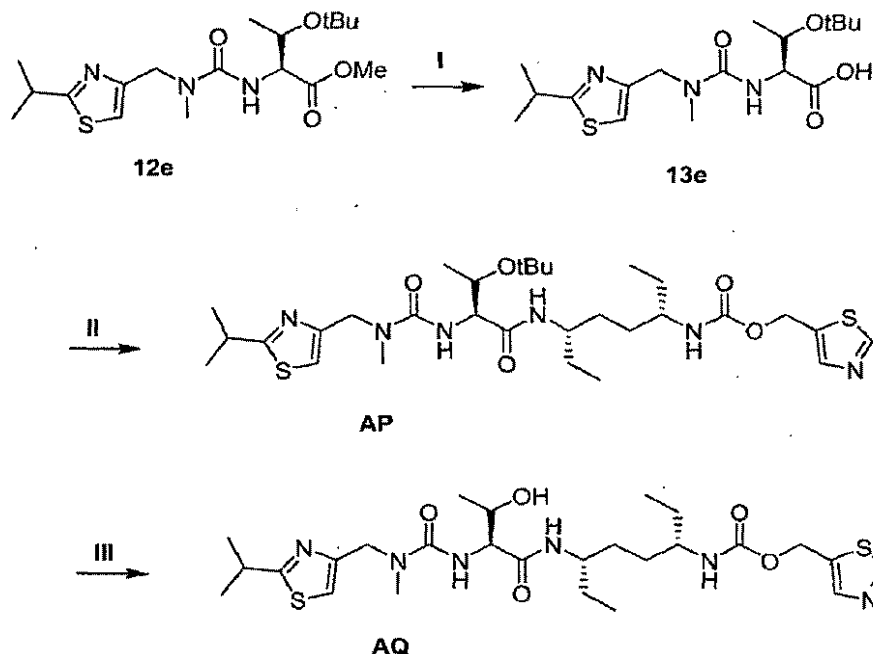
(実施例 AP および AO の準備)

スキーム 34

【0718】

50

【化 1 1 5】



I. LiOH, THF/H₂O; II. Compd. 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 III. a. ーTFA; b. NaOH, THF, H₂O

(化合物 1 3 d)

化合物 7 1 を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 7 0 の代わりに化合物 1 2 e (1. 53 g、3. 97 mmol) を使用し、化合物 1 3 e (1. 39 g) を調製した。m/z : 372. 0 (M+H)⁺。

【0 7 1 9】

(実施例 A P)

実施例 A H を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 7 1 の代わりに化合物 1 3 e (71 mg、0. 19 mmol) を使用し、化合物 8 の代わりに化合物 7 9 (50 mg、0. 18 mmol) を使用し、実施例 A P (87 mg) を調製した。m/z : 639. 2 (M+H)⁺。

【0 7 2 0】

(化合物 A Q)

実施例 A I を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、実施例 A H の代わりに実施例 A P (87 mg、0. 14 mmol) を使用し、実施例 A Q (61 mg、76%) を調製した。m/z : 583. 2 (M+H)⁺。

【0 7 2 1】

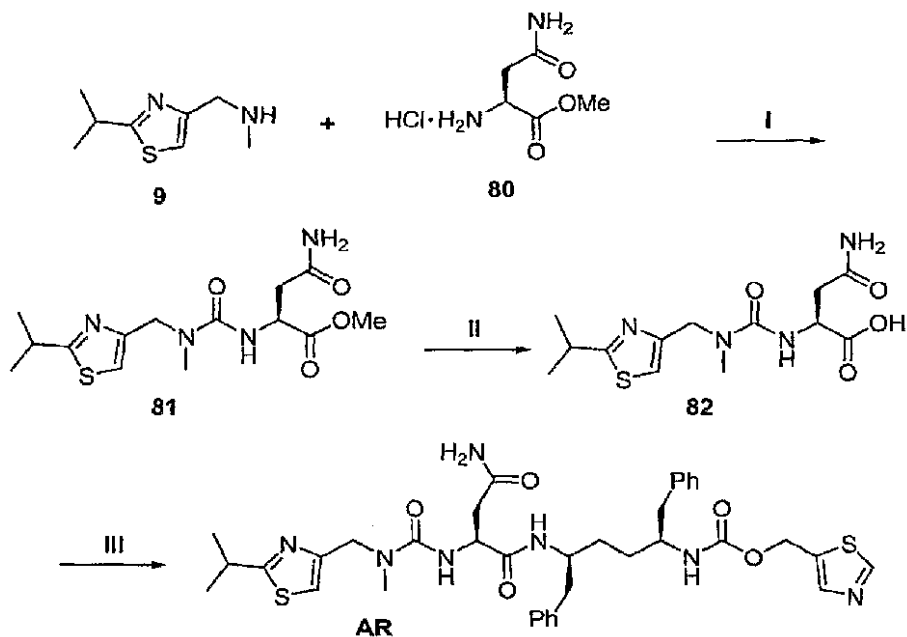
【化 1 1 6】

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.81 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.52 (s, 1H); 5.28 (m, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.59, 4.43 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.17 (br s, 1H); 3.75 (br s, 1H); 3.52 (br s, 1H); 3.35 (br s, 1H); 3.01 (m, 3H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.10 (m, 17H); 1.00-0.70 (m, 6H).

(実施例 A R の準備)

スキーム 35
 【0722】
 【化117】



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Cmpd. 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF

(化合物 80)

化合物 80 は、Chem Impex International から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【0723】

(化合物 81)

化合物 80 (2.0 g, 11.0 mmol) を CH₂Cl₂ (170 mL) に溶解し、1, 1-カルボニルジイミダゾール (1.78 g, 11.0 mmol) を加え、次いで iPr₂NEt (7.83 mL, 43.8 mmol) を加えた。この溶液を 25℃ で 12 時間攪拌した。化合物 9 (1.86 g, 11.0 mmol) を CH₂Cl₂ 20 mL に溶解し、これを反応混合物に加えた。この溶液を 25℃ で 12 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。CombiFlash (R) (固定相：シリカゲル；溶出液：66-100% EtOAc/ヘキサンの勾配) で精製し、化合物 81 (0.252 mg) を得た。m/z : 343.0 (M+H)⁺。

【0724】

(化合物 82)

化合物 82 (0.252 g, 0.74 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、1 M LiOH 水溶液 (1.48 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。1 M HCl (2 mL) で反応をクエンチし、混合物の pH を 2 に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、化合物 82 (0.18 g) を得た。この物質をさらに精製することなく、次の工程で使用した。m/z : 329.1 (M+H)⁺。

【0725】

(実施例 AR)

化合物 82 (182 mg, 0.55 mmol) を THF (7.15 mL) に溶解した。化合物 46 (225 mg, 0.55 mmol) を加え、次いで、HOBT (112 mg、

0.83 mmol)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (393 μL 、2.20 mmol) および EDC (194 μL 、1.10 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液、水および塩水で順に洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶出液: 5–10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配) で精製し、実施例 AR (208 mg、53%) を得た。 m/z : 720.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0726】

【化118】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H);

7.40–7.00 (m, 10H); 6.97 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (br s, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.40–5.10

(m, 4H); 4.52 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90–

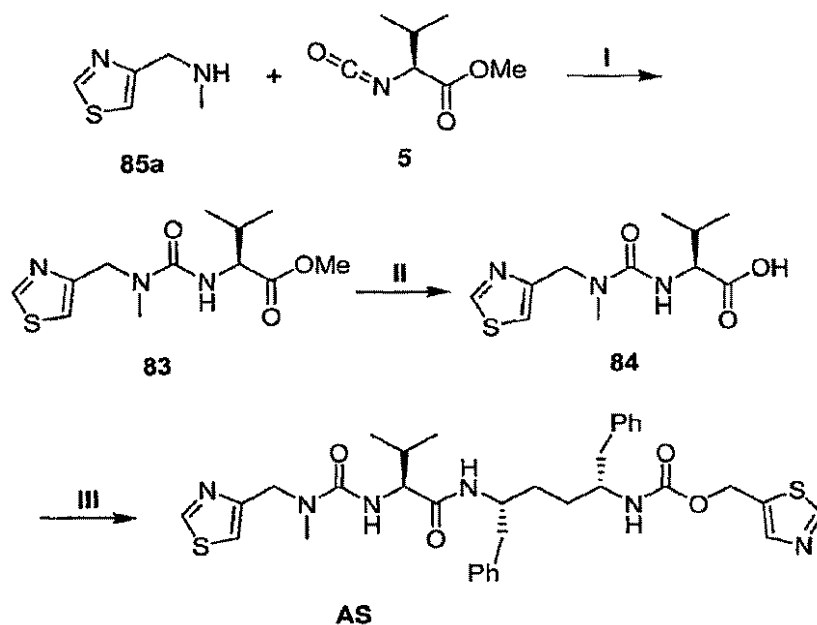
2.60 (m, 5H); 2.50–2.40 (br s, 1H); 1.80–1.20 (m, 10H).

(実施例 AS の準備)

スキーム 36

【0727】

【化119】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ; III. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

(化合物 85a)

化合物 4 と同じ手順にしたがって、但し、化合物 3 の代わりに 4-クロロメチルチアゾール (TCI America から購入) を使用し、イソプロピルアミンの代わりにメチルアミンを使用し、化合物 85a を調製した。

【0728】

(化合物 83)

CH_2Cl_2 (9 mL) 中の化合物 85a (0.40 g、3.12 mmol) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.04 mL、5.85 mmol) を加え、次いで化合物 5 (280 μL 、1.95 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃ で 3.5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。Combiflash (R) (固定相: シリカゲル;

10

20

30

40

50

溶出液：90－100% EtOAc／ヘキサンの勾配）で精製し、化合物83（0.51g）を得た。 m/z ：286.0（M+H）⁺。

【0729】

（化合物84）

化合物83（0.51g、1.77mmol）をTHF（10mL）に溶解し、1MLiOH水溶液（3.54mL）を加えた。この混合物を25℃で2時間攪拌した。1MHCl（4.8mL）で反応をクエンチし、混合物のpHを2に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、化合物84（0.430g）を得た。この物質をさらに精製することなく、次の工程で使用した。 m/z ：272.0（M+H）⁺。

10

【0730】

（実施例AS）

化合物84（150mg、0.55mmol）をTHF（7.15mL）に溶解した。化合物8（225mg、0.55mmol）を加え、次いで、HOBt（112mg、0.83mmol）、iPr₂NEt（393μL、2.20mmol）およびEDC（198μL、1.11mmol）を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。減圧下で溶

媒を除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液、水および塩水で順に洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（固定相：シリカゲル；溶出液：7% i-PrOH／CH₂Cl₂）で精製し、実施例AS（219mg、60%）を得た。 m/z ：663.1（M+H）⁺。

20

【0731】

【化120】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.22 (br s, 1H); 5.73 (br s, 1H); 5.22 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 4.16 (br s, 1H); 4.05 (br s, 1H); 3.75 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 5H); 2.90 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 6H).

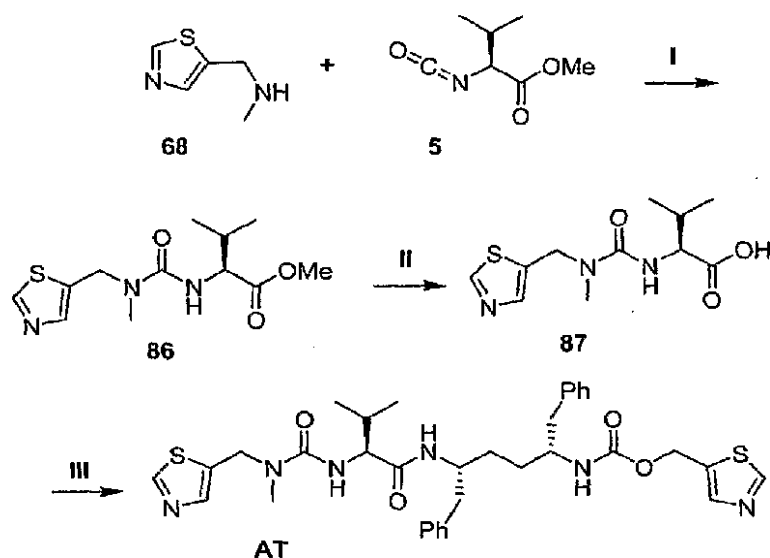
30

（実施例ATの準備）

スキーム37

【0732】

【化 1 2 1】



10

20

化合物 8

(化合物 8 7)

化合物 6 から化合物 7 を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 4 の代わりに化合物 68 を使用し、化合物 86 から化合物 87 (386 mg) を調製した。 m/z 286.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0 7 3 3】

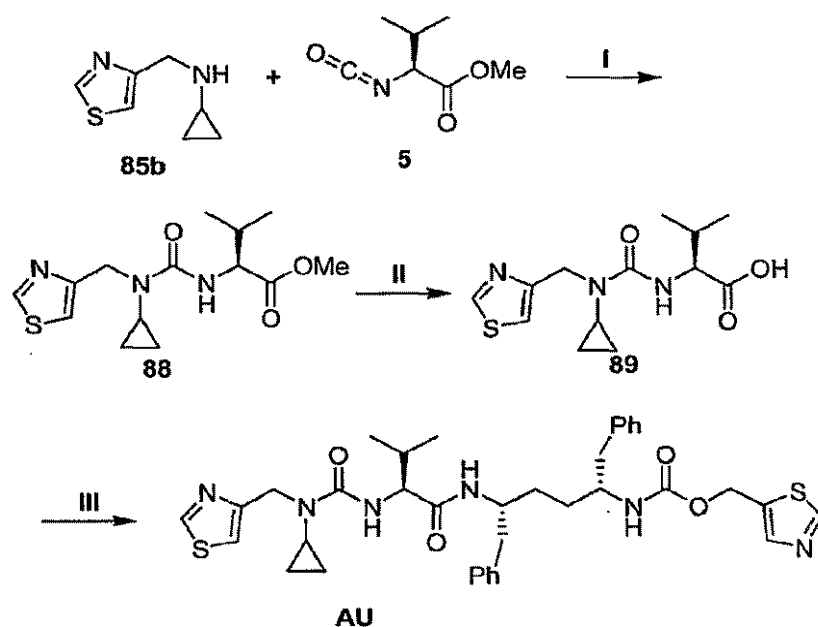
(実施例 A U の準備)

スキーム 3 8

【0 7 3 4】

30

【化 1 2 2】



40

50

(化合物 85b)

化合物 4 と同じ手順にしたがって、但し、化合物 3 の代わりに 4-クロロメチルチアゾール (TCI America から得た) を用い、化合物 85b を調製した。

【0735】

(化合物 88)

化合物 83 を調製するのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 68 の代わりに化合物 85b (300mg、1.95mmol) を使用し、化合物 88 (341mg) を調製した。 m/z : 312.0 ($M+H$)⁺。

【0736】

10

(化合物 89)

84 と同じ手順にしたがって、但し、化合物 83 の代わりに化合物 88 (293mg、0.99mmol) を使用し、化合物 89 (341mg) を調製した。 m/z : 298.0 ($M+H$)⁺。

【0737】

(実施例 AU)

実施例 AS を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 84 の代わりに化合物 89 (150mg、0.51mmol) を使用し、実施例 AU (226mg、64%) を調製した。 m/z : 689.1 ($M+H$)⁺。

【0738】

20

【化123】

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.87 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.21 (m, 1H); 5.73 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 4.88 (d, J=16 Hz, 1H); 4.47 (d, J=16 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.75 (br s, 1H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.51 (br s, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 10H).

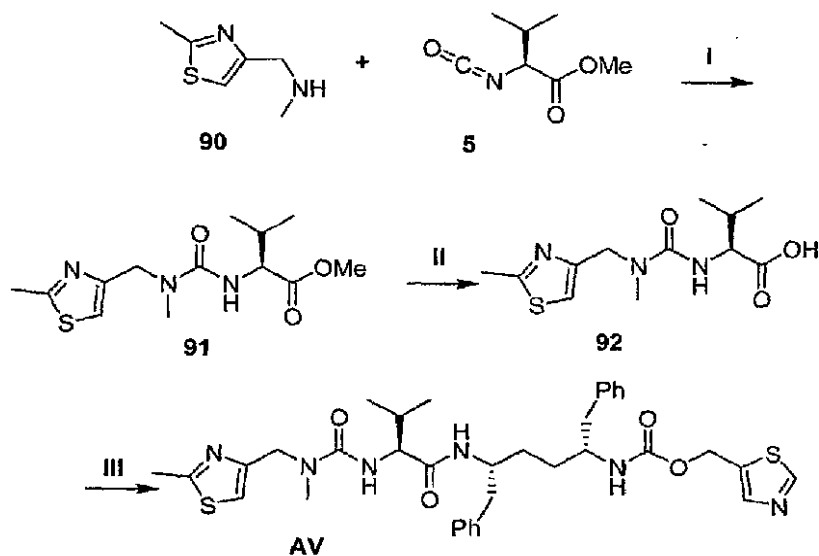
30

(実施例 AV の準備)

スキーム 39

【0739】

【化 1 2 4】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. Cmpd. 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

(化合物 9 0)

化合物 4 を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 3 の代わりに 4-クロロメチル)-2-メチルチアゾールを使用し、化合物 9 0 (190 mg) を調製した。 m/z 141.1 ($M-H$)。

【0 7 4 0】

(化合物 9 1)

化合物 6 を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 4 の代わりに化合物 9 0 を使用し、化合物 9 1 (400 mg) を調製した。 m/z 300.0 ($M+H$)⁺。

【0 7 4 1】

(化合物 9 2)

化合物 7 と同じ手順にしたがって、但し、化合物 6 の代わりに化合物 9 1 を使用し、化合物 9 2 (188 mg) を調製した。 m/z 284.0 ($M-H$)⁻。

【0 7 4 2】

(実施例 A V)

実施例 C を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 9 2 を使用し、実施例 A V (107 mg) を調製した。

【0 7 4 3】

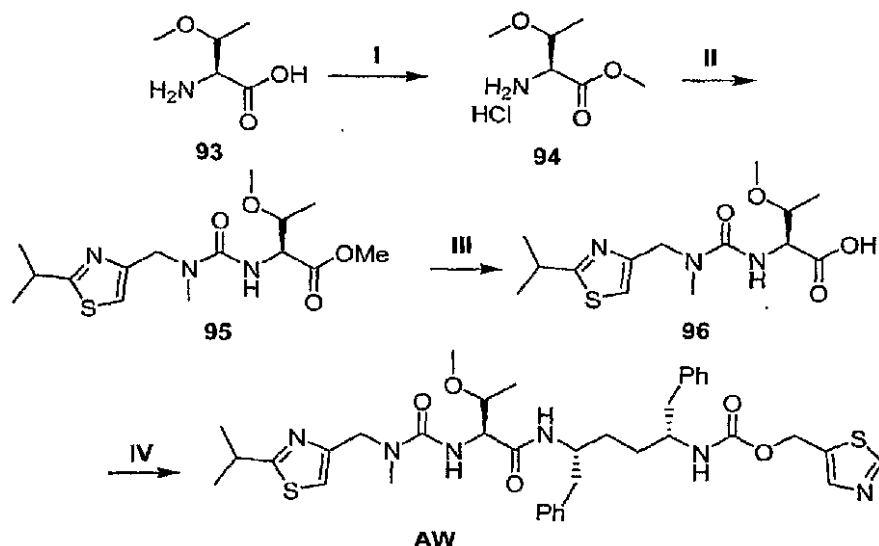
【化 1 2 5】

¹H

NMR (CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27-7.07 (m, 10H), 6.93 (s, 1H), 6.25 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.65 (br s, 7H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 4H), 0.82 (m, 6H): m/z 677.2 ($M+H$)⁺

(実施例 A W の準備)

スキーム 40
 【0744】
 【化126】



I. SOCl₂/MeOH; II. DIPEA, CH₂Cl₂; III. LiOH, THF/H₂O;
 IV. Cmpd 8, HOBt, EDC, IPEA, THF

(化合物 93)

化合物 93 は、T C I から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【0745】

(化合物 94)

化合物 93 (500 mg、3.76 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.5 mL、6.6 mmol) を滴下した。混合物を 60 °C で 20 分間攪拌し、真空下で濃縮し、化合物 94 を得た。

【0746】

(化合物 95)

化合物 94 (3.7 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL、8.3 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を攪拌し、これに CDI (609 mg、3.7 mmol) を加えた。混合物を 12 時間攪拌した。化合物 9 を加え、混合物をさらに 12 時間攪拌した。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0-100% : EtOAc/ヘキサン) で精製し、化合物 95 (100 mg) を得た。m/z 344.3 (M+H)⁺。

【0747】

(化合物 96)

化合物 7 を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 6 の代わりに化合物 95 を使用し、化合物 96 (39 mg) を調製した。m/z 328.3 (M-H)⁻。

【0748】

(実施例 AW)

実施例 C の手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 96 を使用し、実施例 AW (107 mg) を調製した。

【0749】

10

20

30

40

【化 1 2 7】

¹H NMR (CDCl₃)

δ 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 4.45 (m, 2 H), 4.35-4.0 (m, 3 H), 3.8 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3 H), 2.8-2.6 (m, 4 H), 2.0-1.4 (m, 4 H), 1.25 (m, 4 H), 1.05 (m, 4H): m/z 721.3 (M+H)⁺

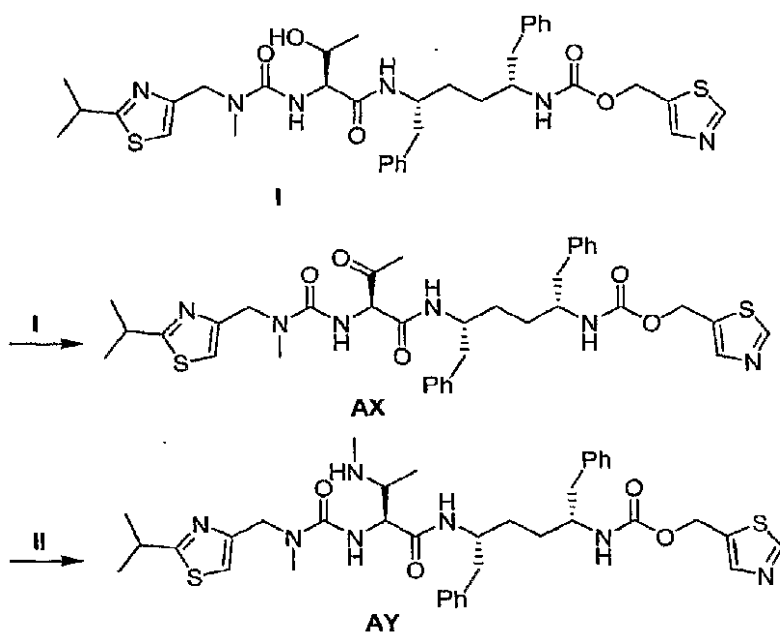
10

(実施例 A X および A Y の準備)

スキーム 4 1

【0 7 5 0】

【化 1 2 8】



20

I. DMSO, Et₃N, SO₃ ピリジン
II. NaBH(OAc)₃, AcOH, メチルアミン /MeOH

30

(実施例 A X)

実施例 I (650 mg、1.00 mmol) の DMSO (3.5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.5 mL) を加えた。混合物を 30 分間攪拌した。この混合物に 5℃ でピリジン SO₃ を加え、60 分間攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ、30 分間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水、飽和 NaHCO₃ および塩水で洗浄した。濃縮し、実施例 AX を得た。m/z 705.2 (M+H)⁺。

40

【0 7 5 1】

(実施例 A Y)

実施例 AX (70 mg、0.099 mmol) およびメチルアミン (1.5 mL、2 M) の MeOH (1.5 mL) 溶液を攪拌し、これに AcOH (119 mg、1.99 mmol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (94 mg) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。濃縮し、分取 HPLC によって精製し、実施例 AY (30 mg) を得た。

【0 7 5 2】

【化 1 2 9】

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H),
 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 2 H), 4.45 (m, 1
 H), 4.35-4.0 (m, 4 H), 3.8 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.93 (s,
 3H), 2.8-2.6 (m, 4 H), 2.0-1.4 (m, 4 H), 1.25 (m, 4 H), 1.05 (m, 4H): m/z 720.3
 (M+H) $^+$

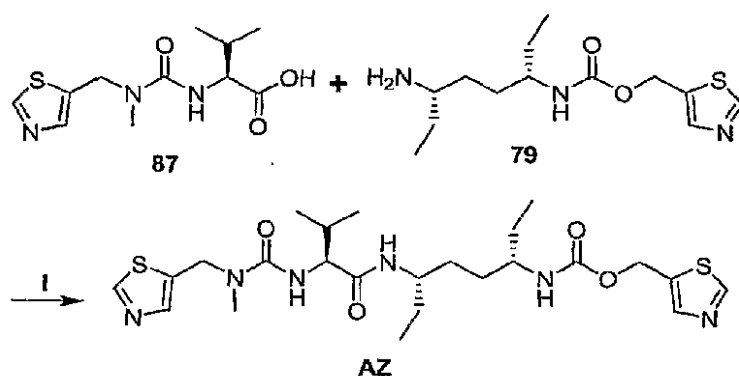
10

(実施例 A Z の準備)

スキーム 4 2

【 0 7 5 3】

【化 1 3 0】



I. HOBT, EDC, DIPEA, THF

20

(実施例 A Z)

実施例 C の手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 8 7 を使用し、化合物
 8 の代わりに化合物 7 9 を使用し、化合物 A Z (6 1 m g) を調製した。

30

【 0 7 5 4】

【化 1 3 1】

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H),
 8.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.28-5.24 (m, 2H), 4.85 (d, 1H),
 4.71-4.57 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H),
 2.33 (br s, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 8H), 0.93-0.80 (m, 12 H): m/z 539.2
 (M+H) $^+$

40

(実施例 B A および B B の準備)

スキーム 4 3

【 0 7 5 5】

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound BB from compound 97 through a series of four steps:

- Step I:** Compound 97, which features a 2-amino-6-(4-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methoxy-1,3-dioxane-5-carboxamide hydrochloride moiety, reacts with compound 98 (a thiazole derivative) to form intermediate 99.
- Step II:** Intermediate 99, which now has a carboxylic acid group, reacts with compound BA (a bis-phenyl compound) to form intermediate BB.
- Step III:** Intermediate BB is further modified to form compound BB.
- Step IV:** Compound BB is converted to the final product BB.

Reaction Conditions:

- I. a.** CDI/ IPr_2NET ; **b.** 化合物 98
- II. a.** $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; **b.** HCl
- III.** $\text{Cmpd 8}/\text{EDC}/\text{HOBt}$, IPEA , THF
- IV.** Et_3SiH , TFA

化合物 97 は、TCI から市販されており、受け取ったままの状態で使用した。

(化合物 98)

化合物 97 (1 g、2.2 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.6 mL、8.9 mmol) のジクロロメタン (26 mL) 溶液を攪拌し、これに C D I (362 mg、2.2 mmol) を加えた。この混合物を 12 時間攪拌した。化合物 9 を加え、この混合物をさらに 12 時間攪拌した。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0–8 % : MeOH / DCM) で精製し、化合物 98 (1.2 g) を得た。m/z 608.1 (M+H)⁺。

(化合物 99)

化合物 67 を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 66 の代わりに化合物 98 を使用し、化合物 99 (1.2 g) を調製した。m/z 592.2 (M-H)⁻。

(实施例 B A)

実施例Cを調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物7の代わりに化合物99を使用し、実施例BA(111mg)を調製した。 m/z 986.1 ($M+H$)⁺。

(実施例 B B)

実施例BA（111mg、0.113mmol）およびTEA（1.4mL）の溶液を攪拌し、これにEt₃SiH（0.1mL）を加えた。この混合物を60分間攪拌し、次

いで、濃縮し、EtOAcと飽和NaHCO₃とに分配し、次いでEtOAcで抽出し（2回）、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（0-15%：MeOH/DCM）で精製し、実施例BB（50mg）を得た。

【0760】

【化133】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6H), 3.65-2.58 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 8H); m/z 743.2 (M+H)⁺

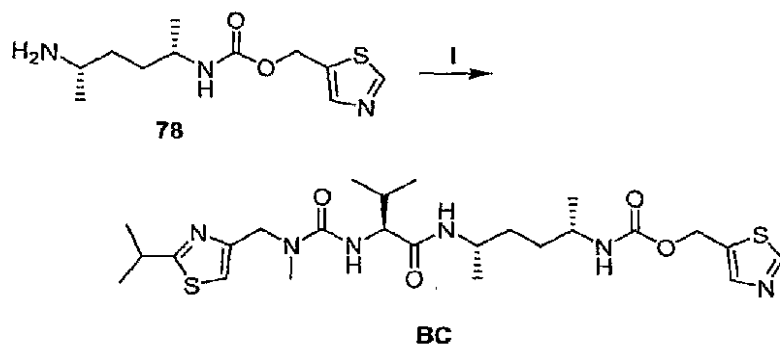
10

（実施例BCの準備）

スキーム44

【0761】

【化134】



20

I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, Cmpd 29

30

（実施例BC）

実施例Cを調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物7の代わりに化合物29を使用し、化合物8の代わりに化合物78を使用し、実施例BC（95mg）を調製した。

【0762】

【化135】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 3H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 10H), 1.09-1.01 (m, 6H), 0.94-0.86 (m, 6H); m/z 553.1 (M+H)⁺

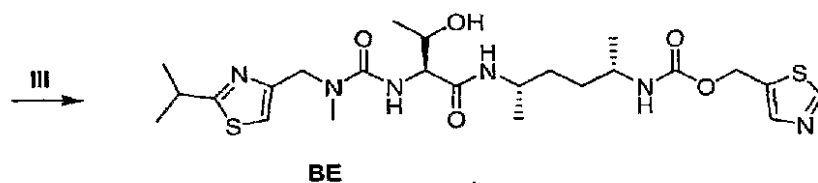
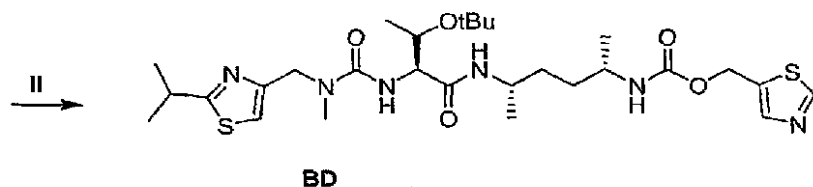
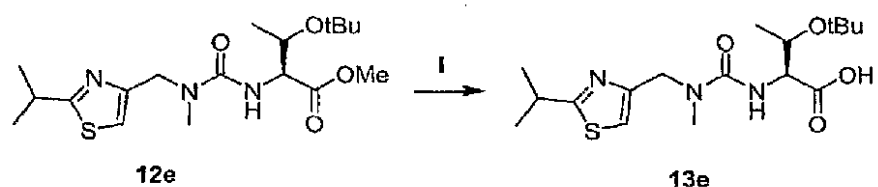
40

（実施例BDおよびBEの準備）

スキーム45

【0763】

【化 1 3 6】



I. LiOH, THF/H₂O; II. Cmpd. 78, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
III. a. ニート TFA; b. NaOH, THF, H₂O

(実施例 B D)

実施例 C を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 13 e を使用し、アミン 8 の代わりに化合物 7 8 を使用し、実施例 B D (148 mg) を調製した。m/z 611.1 (M+H)⁺。

【0764】

(実施例 B E)

実施例 B D (148 mg、0.242 mmol) を TFA (3 mL) に溶解し、25℃で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を THF (3 mL) で希釈し、pH 10 になるまで 2 N NaOH 水溶液を加えた。混合物を 20 分間攪拌し、EtOAc で抽出した。有機層を水および塩水で順に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) で精製し、実施例 B E (109 mg) を得た。

【0765】

【化 1 3 7】

¹H NMR

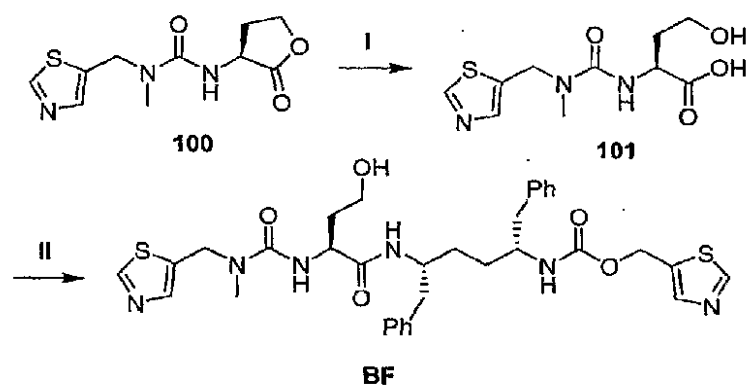
(CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97-6.94 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.26-5.22 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 10H), 1.13-1.00 (m, 9H). m/z: 555.1 (M+H)⁺.

(実施例 B F の準備)

スキーム 46

【0766】

【化 1 3 8】



I. LiOH, THF/H₂O; II. Cmpd. 8, HOBT,
EDC, DIPEA, THF

(化合物 1 0 0)

化合物 1 2 2 を調製するのに使用したのと同じ方法を用い、但し、化合物 9 の代わりに化合物 6 8 を使用し、化合物 1 0 0 を調製した (スキーム 7 0 を参照)。

【0 7 6 7】

(化合物 1 0 1)

化合物 1 0 0 (1 0 8 m g、0. 4 2 3 m m o l) を T H F (2 m L) に溶解し、次いで 1 M L i O H / H₂ O 8 4 7 μ L を加えた。一晩攪拌した後、1 N H C l 8 4 3 μ l を加えた。濃縮し、化合物 1 0 1 を得た。

【0 7 6 8】

(実施例 B F)

実施例 C を調製するのに使用したのと同じ手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 1 0 1 を使用し、実施例 B F (2 4 m g) を調製した。

【0 7 6 9】

【化 1 3 9】

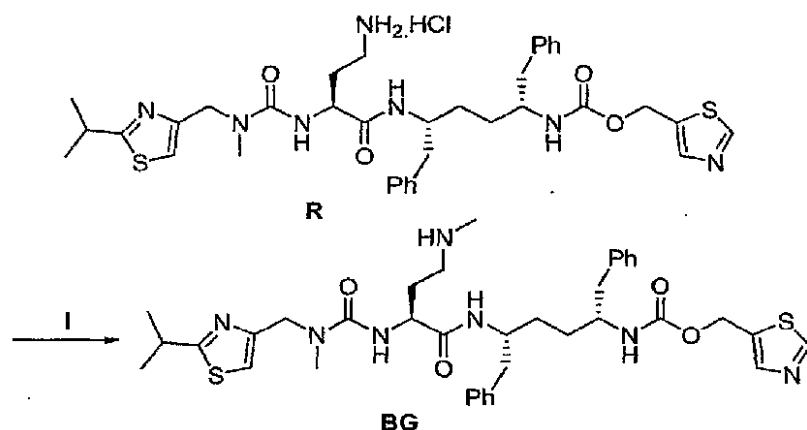
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27-7.10 (m, 10H), 6.55-6.52 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.21-5.19 (m, 3H), 4.77-4.53 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.81-1.72 (m, 5H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.66-1.37 (m, 6H); m/z 665.2 (M+H)⁺

(実施例 B G の準備)

スキーム 4 7

【0 7 7 0】

【化 1 4 0】



I. トリフルオロ酢酸エチル, MeI, Cs₂CO₃, THF

(実施例 BG)

実施例 R (102 mg、0.137 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸エチル 2 mL を加えた。次いで、1.3 当量の MeI および過剰量の Cs₂CO₃ を加えた。1 日攪拌したあと、混合物を EtOAc と飽和 Na₂CO₃ とに分配し、EtOAc で抽出し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (0-20% MeOH/CH₂Cl₂) で精製し、実施例 BG7 (6.5 mg) を得た。

【0 7 7 1】

【化 1 4 1】

¹H NMR

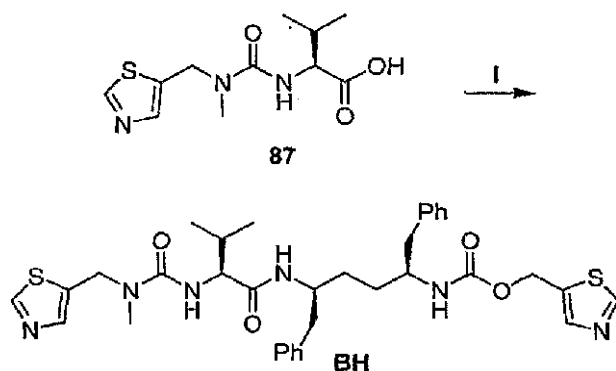
(CD₃OD) δ 9.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 5.29, 5.17 (d 2H), 4.72 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 10H). m/z: 720.2 (M+H)⁺.

(実施例 BH の準備)

スキーム 48

【0 7 7 2】

【化 1 4 2】



I. アミン 59, HOBt, EDC, DIPEA, THF

(実施例 B H)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 8 7 を使用し、化合物 8 の代わりに化合物 4 6 を使用し、実施例 B H (78 mg) を調製した。

【0773】

【化143】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.73 (s,

1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 10H), 6.26 (m, 1H), 5.76

10

(m, 1H), 5.22-5.18 (m, 4H), 4.71-4.65 (d, 1H), 4.46-4.40 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H),

3.81 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.76-2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.51-

1.37 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 6 H) m/z 663.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

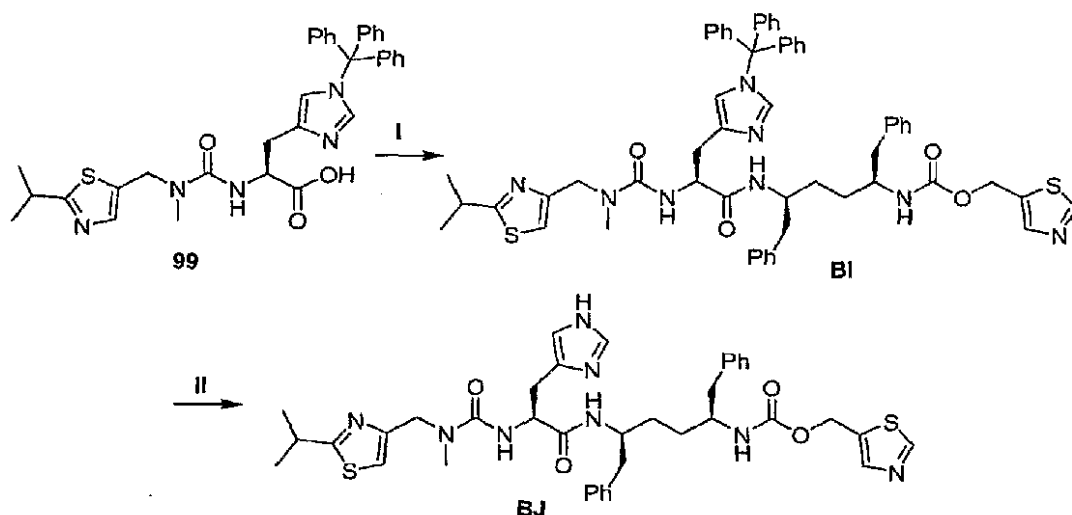
(実施例 B I および B J の準備)

スキーム 4 9

【0774】

【化144】

20



30

I. $\text{Cmpd. 46/EDC/HOBt, IPEA, THF}$; II. $\text{Et}_3\text{SiH, TFA}$

(実施例 B I)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 9 9 を使用し、化合物 8 の代わりに化合物 4 6 を使用し、実施例 B I (1.78 g) を調製した。 m/z 986.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

40

【0775】

(実施例 B J)

実施例 B B を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、実施例 B A の代わりに実施例 B I を使用し、実施例 B J (728 mg) を調製した。

【0776】

【化 1 4 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1 H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.74 (br s 1 H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6 H), 3.65-2.58 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.36-1.20 (m, 8 H); m/z 743.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

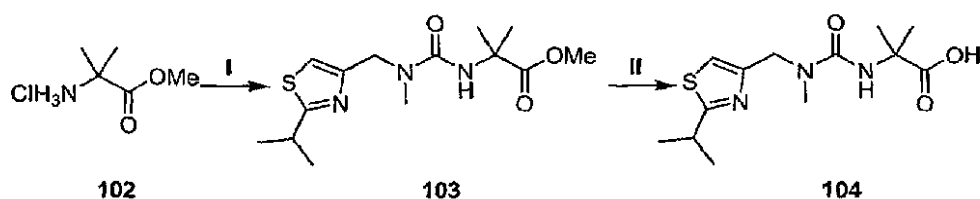
10

(化合物 1 0 4 ~ 1 1 5 の準備)

スキーム 5 0

【 0 7 7 7 】

【化 1 4 6】



I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. Compd. 9, MeCN. II. 1M LiOH, THF.

20

(化合物 1 0 2)

化合物 1 0 2 は、Aldrich Chemical Co. から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【 0 7 7 8 】

(化合物 1 0 3)

化合物 1 0 2 (5.5 mmol) を MeCN (55 mL) に懸濁させ、DIPEA (8.25 mmol) を加えた。カルボニルジイミダゾール (5.5 mmol) を MeCN (20 mL) で希釈し、反応混合物にこの溶液を 45 分間かけてゆっくりと加えた。得られた混合物を一晩熟成させた。化合物 9 (5.5 mmol) を MeCN (10 mL) で希釈し、DIPEA (8.25 mmol) で処理した後、反応混合物に加え、一晩熟成させた。揮発物質を真空中で除去し、残渣を EtOAc (50 mL) に入れ、1M HCl (50 mL) で洗浄した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。有機層を合わせ、洗浄液の pH が約 8 になるまで飽和 Na_2CO_3 で洗浄した。塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させた。減圧下で濃縮した後、残渣を SiO_2 (0-65% EtOAc/ヘキサン) で精製し、化合物 1 0 3 をアモルファス白色固体として 0.340 g (20%) 得た (m/z 314.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$)。

30

【 0 7 7 9 】

(化合物 1 0 4)

化合物 1 0 3 (1.1 mmol) を THF (5 mL) で希釈し、新しく調製した 1M LiOH (2.2 mmol) で処理した。二相反応物を 2 時間激しく攪拌した後、1M HCl (3 mmol) でクエンチした。反応物を EtOAc で抽出し (5 × 15 mL)、有機物を合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、化合物 1 0 4 をアモルファス白色粉末として 0.282 g (86%) 得て、これをさらに精製することなく使用した。

40

【 0 7 8 0 】

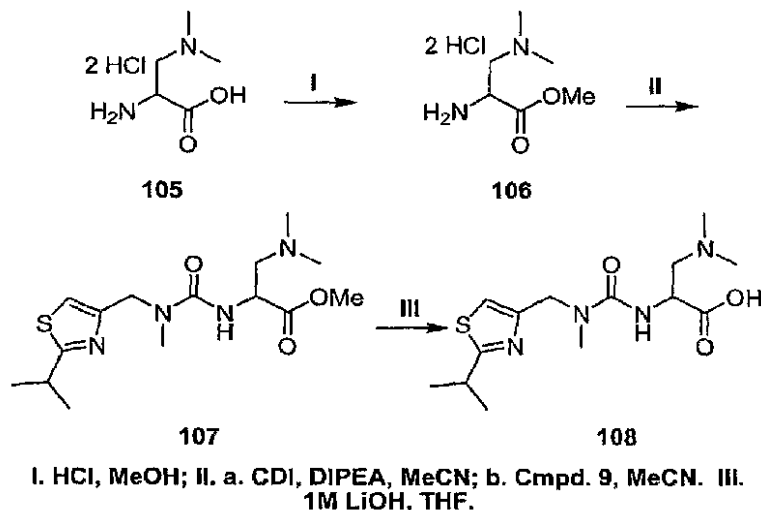
【化 1 4 7】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.06 (s, 1H); 4.37 (s, 1H);3.28 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.62 (s, 6H); 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

スキーム 5 1

【 0 7 8 1】

【化 1 4 8】



10

20

(化合物 1 0 5)

化合物 1 0 5 は、Aldrich Chemical Co. から市販されており、さらに精製することなく使用した。

【 0 7 8 2】

(化合物 1 0 6)

ラセミ体化合物 1 0 5 (12.2 mmol) を MeOH (100 mL) で希釈した。HCl/ジオキサン溶液 (4 M、25 mmol) を加え、この溶液を一晚還流させた。揮発物質を真空下で除去し、化合物 1 0 6 をラセミ体混合物として 2.60 g (97%) 得た。泡状白色固体をさらに精製することなく使用した (*m/z* 147.0 (*M*+H)⁺)。

30

【 0 7 8 3】

(化合物 1 0 7)

化合物 1 0 6 (5 mmol) を MeCN (65 mL) で希釈し、DIPEA (25 mmol) で処理した。得られた溶液を、滴下漏斗で CDI (5 mmol) の MeCN (30 mL) 溶液にゆっくりと加え、一晚熟成させた。この反応溶液に化合物 9 (5 mmol) および DIPEA (3 mmol) を加え、一晚熟成させた。揮発物質を真空下で除去し、残渣を EtOAc および飽和 Na₂CO₃ (各 30 mL) に入れた。水層を EtOAc で抽出し (3 × 25 mL)、有機物を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させた。減圧下で濃縮した後、SiO₂ カラムクロマトグラフィー (0–10% MeOH/DCM) で精製し、ラセミ体化合物 1 0 7 を黄色油状物として 0.36 g (21%) 得た (*m/z* 343.1 (*M*+H)⁺)。

40

【 0 7 8 4】

(化合物 1 0 8)

化合物 1 0 7 (1.05 mmol) を THF (5 mL) に入れ、新しく調製した 1 M LiOH 溶液 (2.1 mmol) で処理した。この溶液を 2 時間激しく攪拌し、1 M HCl (2.1 mmol) でクエンチした。揮発物質を真空下で除去し、得られた油状物を、定量的な収率のラセミ体化合物 1 0 7 がアモルファス白色固体として生成されるまでトルエンと共沸させ、さらに精製することなく使用した (*m/z* 329.1 (*M*+H)⁺)。

50

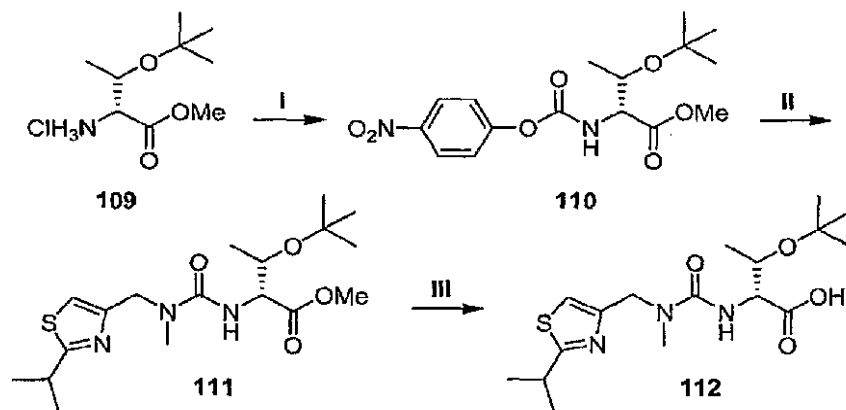
)。

【0785】

スキーム52

【0786】

【化149】



I. $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$, NMM, DCM, 0 °C to rt; II. Compd. 9, Et_3N , DMAP, THF, 70 °C; III. 1M LiOH, THF

(化合物109)

化合物109は、Bachemから市販されており、受け取ったままの状態で使用した。

【0787】

(化合物110)

化合物109 (4.1 mmol) をDCM (5 mL) で希釈し、N-メチルモルホリン (8.2 mmol) で処理した。この溶液を、4-ニトロフェニルクロロホルメート (4.1 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に0 °Cでゆっくりと加えた。次いで、この反応物を室温まで一晩かけて加温した。揮発物質を真空下で除去し、残渣をEtOAcおよび飽和 Na_2CO_3 に入れた。水層をEtOAc (3×10 mL) で抽出し、有機物を合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。真空下で濃縮した後、残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (0–25% EtOAc/ヘキサン) で精製し、化合物110をアモルファス白色固体として0.75 g (51%) 得た (m/z 354.8 ($\text{M}+\text{H})^+$)。

【0788】

(化合物111)

化合物110 (1.1 mmol) をTHF (3.5 mL) で希釈した。化合物9 (1.4 mmol) をTHF (3 mL) で希釈し、 Et_3N (2.8 mmol) で処理し、反応溶液に移した。DMAP (0.11 mmol) を加え、反応物を70 °Cで2時間加熱した。室温まで冷却した後、EtOAc (10 mL) および飽和 Na_2CO_3 を加えた。水相をEtOAc (3×10 mL) で抽出し、有機物を合わせ、飽和 Na_2CO_3 、 H_2O および塩水 (各15 mL) で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥させた後、揮発物質を真空下で除去し、残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (0–50% EA/ヘキサン) で精製し、化合物111を0.346 g (82%) 得た (m/z 386.0 ($\text{M}+\text{H})^+$)。

【0789】

(化合物112)

化合物111 (0.88 mmol) をTHF (4 mL) に入れ、新しく調製した1M LiOH (1.8 mmol) で処理した。反応混合物を1.5時間激しく攪拌し、1M HCl (2.5 mmol) でクエンチした。反応混合物をEtOAcで抽出し (3×10

10

20

30

40

50

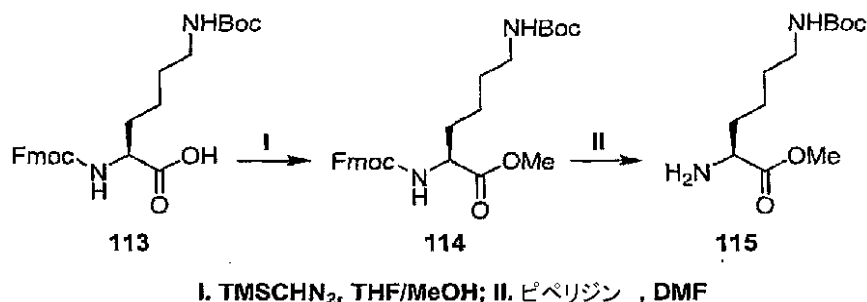
mL)、有機物を合わせ、塩水(30 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。真空下で濃縮し、化合物112を無色膜状物として0.300 g(92%)得て、これをさらに精製することなく使用した(m/z 372.0 ($\text{M}+\text{H}^+$))。

【0790】

スキーム53

【0791】

【化150】



10

(化合物113)

化合物113は、Chem-Impexから市販されており、さらに精製することなく使用した。

20

【0792】

(化合物114)

化合物113(3.2 mmol)をTHF(15 mL)で希釈した。 TMSCHN_2 (3.2 mmol)をゆっくりと加え、次いでMeOH(5 mL)を加えた。この溶液は速やかに無色になり、大量のガスの発生が観察された。一晩熟成させた後、揮発物質を真空下で除去し、残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー(0-50% EtOAc/ヘキサン)で精製し、化合物114を0.805 g(52%)得た(m/z 505.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$))。

【0793】

(化合物115)

30

化合物114(1.7 mmol)をDMF(4 mL)で希釈し、ピペリジン(1 mL)を加えた。30分後、揮発物質を真空下で除去し、残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー(0-5% MeOH/DCM)で精製し、化合物115をアモルファス白色固体として0.414 g(94%)得た(m/z 261.0 ($\text{M}+\text{H}^+$))。

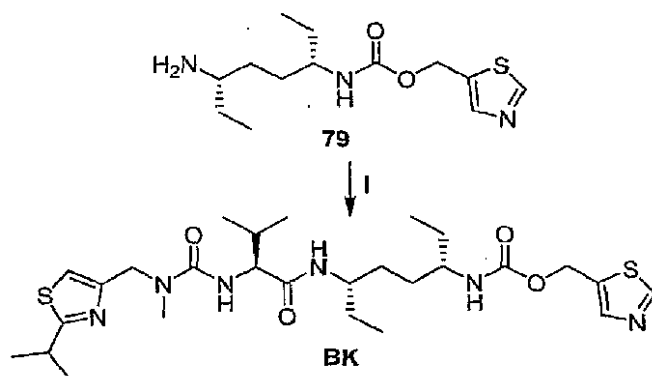
【0794】

(実施例BKの準備)

スキーム54

【0795】

【化 1 5 1】



I. Cmpd. 29/EDC/HOBT/DIPEA/THF.

(化合物 BK)

化合物 79 (0.70 mmol) および化合物 29 (0.91 mmol) を THF (7 mL) と混合した。HOBT (0.91 mmol)、DIPEA (1.05 mmol) および EDC (0.91 mmol) を室温で連続して加え、反応物を一晩熟成させた。真空下で揮発物質を除去し、残渣を CHCl_3 / IPA 3 / 1 および飽和 Na_2CO_3 (各 15 mL) に入れた。水層を CHCl_3 / IPA 3 / 1 (3 × 10 mL) で抽出し、有機物を合わせ、飽和 Na_2CO_3 、水および塩水 (各 15 mL) で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥させた後、真空下で揮発物質を除去し、残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (0–10% MeOH / DCM) で精製し、化合物 BK を 8.5 mg (2%) 得た。 m/z 581.2 ($M+H$)⁺。

【0796】

【化 1 5 2】

¹H-NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.91 (s, 1H); 7.89 (s,1H); 7.15 (s, 1H); 6.52–6.0 (br m, 2H); 5.26 (s, 2H); 5.18 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 4.55

(s, 2H); 4.06 (br s, 1H); 3.79 (br s, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.09 (s, 3H, 少量の回転異性体);

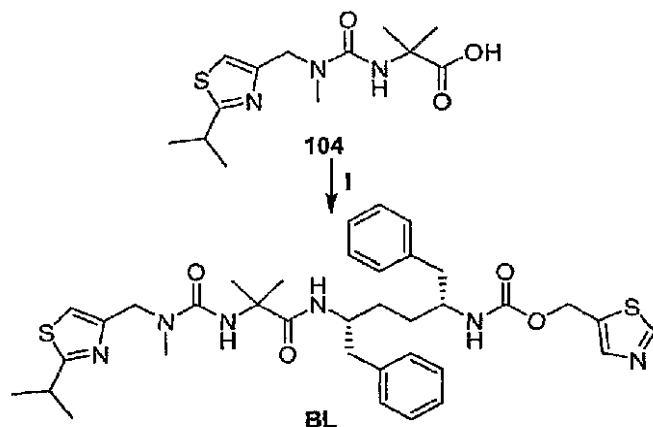
3.01 (s, 3H, 主要な回転異性体); 2.34 (m, 1H); 1.60–1.30 (m, 8H); 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz,6H); 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); 0.86 (m, 6H).

(実施例 BL の準備)

スキーム 55

【0797】

【化 1 5 3】



I. Cmpd. 8/EDC/HOBT/DIPEA/THF.

(実施例 B L)

実施例 B Kと同様の様式で、化合物 1 0 4 (0 . 2 6 m m o l) および化合物 8 (0 . 2 9 m m o l) を用い、実施例 B Lを調製し、実施例 B Lをアモルファス白色固体として 0 . 0 8 7 g (6 4 %) 得た。m/z 6 9 1 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 7 9 8 】

【化 1 5 4】

¹H-NMR

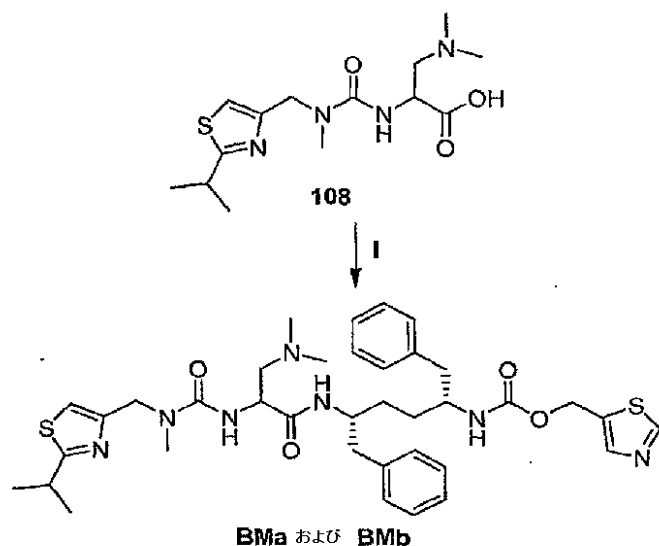
(CDCl₃, 300 MHz): 8.82 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.30-7.10 (m, 11H); 7.06 (s, 1H); 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 5.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 5.22 (s, 1H); 5.07 (m, 1H); 4.45 (AB d, J = 16.5 Hz, 1H); 4.37 (AB d, J = 15.6 Hz, 1H); 4.07 (m, 1 H); 3.68 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 3H, 少量の回転異性体); 2.89 (s, 3H, 主要な回転異性体); 2.90-2.54 (m, 4H); 1.60-1.25 (m, 16H).

(実施例 B M a および B M b の準備)

スキーム 5 6

【 0 7 9 9 】

【化 1 5 5】



I. Cmpd. 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

(実施例 BMa および BMb)

化合物 BK と同様の様式で、ラセミ体化合物 108 (0.36 mmol) および化合物 8 (0.28 mmol) を用い、実施例 BMa および BMb を調製した。エナンチオマー生成物を分取 HPLC (Chiralcel OD-H (250 × 4.6 mm、ヘプタン / IPA 70 : 30、30 分) で分離し、エナンチオマー BMa を 0.008 g (4 %) 得た (HPLC $R_T = 11.71$ 分)。 m/z 720.3 ($M+H$)⁺。

【0800】

【化 1 5 6】

¹H-NMR (CDCl₃, 300

MHz): 8.73 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.41 (br s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.94 (s, 1H); 5.40 (br s, 1H); 5.18 (br s, 2H); 4.56 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.48 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.39 (br s, 1H); 4.05 (br s, 1H); 3.73 (br s, 1H); 3.25 (s, 3H, 少量の回転異性体); 3.23 (m, 1H); 2.98 (s, 3H, 主要な回転異性体); 2.82-2.30 (m, 10H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.32 (d, $J = 7$ Hz, 6H)

および 0.010 g (5 %) の BMb (HPLC $R_T = 15.41$ 分) のエナンチオマー。

【0801】

【化 1 5 7】

(m/z 720.3 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.38 (br d, $J = 8$ Hz, 1H); 7.30-7.705 (m, 11H); 7.02 (s, 1H); 5.52 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 5.25 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.21 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.85-4.62 (m, 2H); 4.44 (d, $J = 16$ Hz, 1H); 3.99 (br s, 1H); 3.78 (br s, 1H); 3.37 (br s, 3H, 少量の回転異性体); 3.26 (m, 1H); 3.07 (s, 3H, 主要な回転異性体); 2.77 (s, 6H); 2.86-2.60 (m, 4H); 1.6-1.3 (m, 6H); 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

10

20

30

40

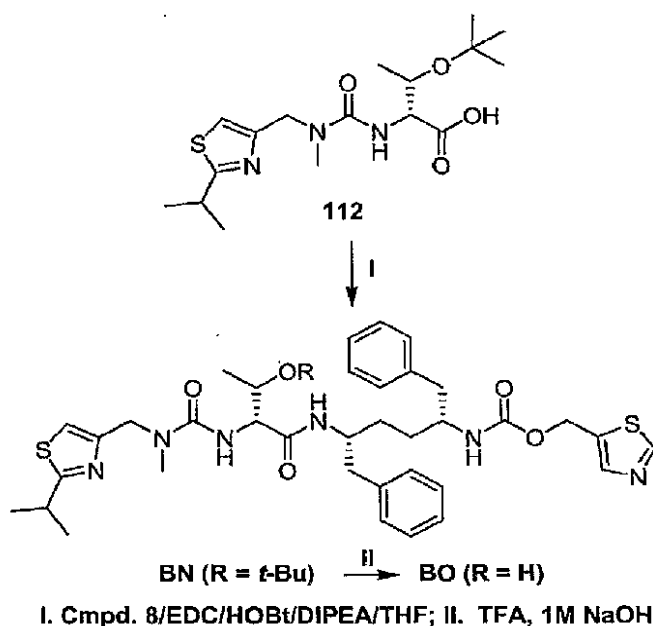
50

(実施例 B N および B O の準備)

スキーム 5 7

【0802】

【化158】



10

20

(実施例 B P)

実施例 B K と同様の様式で、化合物 112 (0.78 mmol) および化合物 8 (0.60 mmol) を用い、実施例 B N を調製し、化合物 B N を無色膜状物として 0.227 g (50%) 得た (m/z 763.3 ($M+H$)⁺)。

【0803】

(実施例 B O)

実施例 A M と同様の様式で、実施例 B N (0.29 mmol) を用い、実施例 B O を調製し、実施例 B O をアモルファス白色固体として 0.149 g (72%) 得た (m/z 707.3 ($M+H$)⁺)。

【0804】

【化159】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.82 (s,

1H); 7.84 (s, 1H); 7.26-7.03 (m, 11H); 6.99 (s, 1H); 6.69 (d, $J = 9.6$, 1H); 6.42 (br s, 1H); 5.47 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 5.27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.22 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.55 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.43 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 3.72 (br s, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.84-2.60 (m, 3H); 2.54-2.42 (m, 1H); 1.64-1.12 (m, 4H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1.11 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

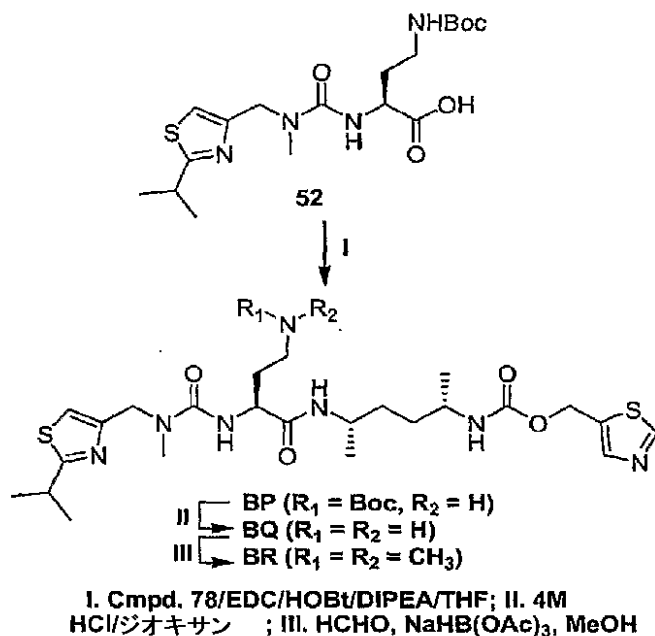
40

(実施例 B P ~ B R の準備)

スキーム 5 8

【0805】

【化 1 6 0】



10

20

(実施例 B P)

実施例 B Kと同様の様式で、化合物 5 2 (0.22 mmol) および化合物 7 8 (0.20 mmol) を用いて実施例 B Pを調製し、実施例 B Pを無色膜状物として0.091 g (71%) 得た (m/z 654.2 ($M+H$)⁺)。

【0806】

(実施例 B Q)

実施例 B Q (0.14 mmol) を4M HCl ジオキサン溶液 (2 mL) で処理すると、5分以内に白色沈殿が生成した。溶媒を除去し、固体をMeOHに入れた。真空下で濃縮し、実施例 B QのHCl塩を無色膜状物として0.083 g (99%) 得た (m/z 554.1 ($M+H$)⁺)。

30

【0807】

【化 1 6 1】

¹H-NMR

(CD₃OD, 300 MHz): 10.03 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 5.48 (s, 2H, 少量の回転

異性体); 5.35 (s, 2H, 主要な回転異性体); 4.74 (s, 2H); 4.34 (br s, 1H); 3.90 (br s, 1H); 3.78-3.54 (m, 2H); 3.20-2.98 (m, 5H); 2.20 (br s, 1H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.4 (m, 10H); 1.12 (m, 6H).

40

(実施例 B R)

実施例 B Q (0.11 mmol) をMeOH (1.5 mL) に入れた。ホルムアルデヒド (37% H₂O 溶液、13.4 mmol) を加え、10分間熟成させた。NaHB(OAc)₃ (0.324 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩熟成させた。ホルムアルデヒド (13.4 mmol) およびNaHB(OAc)₃ (0.324 mmol) をさらに加え、室温でさらに6時間熟成させた。真空下で溶媒を除去し、生成物を分取HPLCによって単離し、実施例 B RのTFA塩をアモルファス固体として0.058 g (77%) 得た。 m/z 582.3 ($M+H$)⁺。

【0808】

【化 1 6 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): 9.07 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 5.47 (s, 2H, 少量の回転異性体); 5.28 (s, 2H, 主要な回転異性体); 4.59 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.53 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.31 (dd, $J = 9.2, 5$ Hz, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.59 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.89 (br s, 6H); 2.23 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.44 (m, 4H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1.10 (m, 6H).

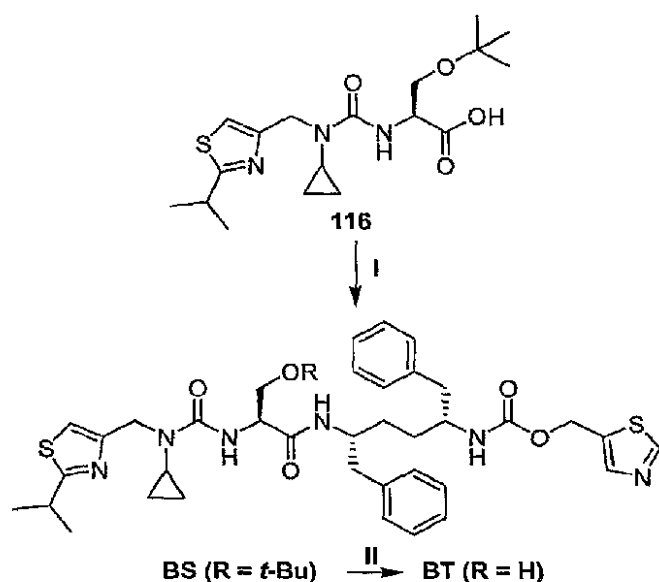
10

(実施例 B S および B T の準備)

スキーム 5 9

【0 8 0 9】

【化 1 6 3】



20

I. Cmpd. 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

30

(化合物 1 1 6)

化合物 7 5 と同様の様式で、化合物 4 (0.76 mmol) および化合物 4 7 (0.64 mmol) を用いて化合物 1 1 6 を調製し、化合物 1 1 6 を泡状白色固体として 0.218 g (90%) 得た (m/z 384.1 ($M+H$) $^+$)。

【0 8 1 0】

(実施例 B S)

実施例 B K と同様の様式で、化合物 1 1 6 (0.28 mmol) および化合物 8 (0.25 mmol) を用いて実施例 B S を調製し、実施例 B S を無色膜状物として 0.139 g (72%) 得た (m/z 775.3 ($M+H$) $^+$)。

40

【0 8 1 1】

(実施例 B T)

実施例 A M と同様の様式で、実施例 B U (0.18 mmol) を用いて実施例 B T を調製し、実施例 B T をアモルファス白色固体として 0.080 g (62%) 得た。 m/z 719.3 ($M+H$) $^+$ 。

【0 8 1 2】

【化 1 6 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.0 (m, 10H); 6.98-6.82 (m, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.44 (br s, 1H); 5.30 (s, 2H, 少量の回転異性体); 5.22 (s, 2H, 主要な回転異性体); 5.04 (br s, 1H); 4.62 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.54 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.27 (br s, 1H); 4.11 (br s, 1H); 3.97 (br d, $J = 10$ Hz, 1H); 3.82, br s, 1H); 3.57 (br s, 1H); 3.40-3.10 (m, 2H); 2.80-2.60 (m, 4H); 2.55 (m, 1H); 1.54 (m, 2H); 1.46-1.30 (m, 2H); 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 0.94-0.72 (m, 4H).

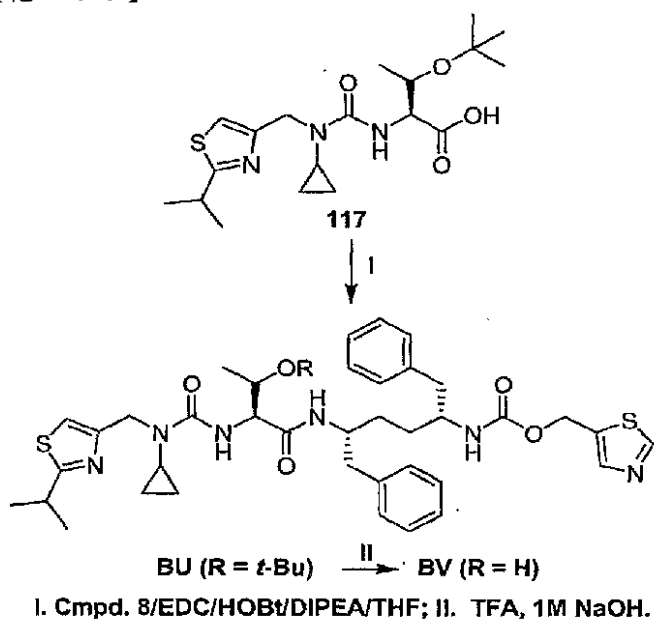
10

(実施例 BU および BV の準備)

スキーム 60

【0 8 1 3】

【化 1 6 5】



20

30

(化合物 1 1 7)

化合物 1 3 d と同様の様式で、但し、化合物 4 (1.5 mmol) および化合物 1 0 d の L-エナンチオマー (1.15 mmol) を使用して化合物 1 1 7 を調製し、最終的に、化合物 1 9 0 を泡状白色固体として 0.328 g (88%) 得た (m/z 398.1 ($M+H$)⁺).

40

【0 8 1 4】

(実施例 BU)

実施例 AL と同様の様式で、化合物 1 1 7 (0.33 mmol) および化合物 8 (0.30 mmol) を用いて実施例 BU を調製し、実施例 BU をアモルファス白色固体として 0.196 g (84%) 得た (m/z 789.3 ($M+H$)⁺).

【0 8 1 5】

(実施例 BV)

実施例 AM と同様の様式で、実施例 BU (0.29 mmol) を用いて実施例 BV を調製し、実施例 BV をアモルファス白色固体として 0.140 g (77%) 得た。 m/z 733.3 ($M+H$)⁺.

50

【 0 8 1 6 】

【 化 1 6 6 】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.70-6.10 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.20 (br d, *J* = 7 Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.81 (br d, *J* = 7 Hz, 1H); 4.82 (s, 2H); 4.34 (br d, *J* = 7 Hz, 1H); 4.16 (br s, 1H); 4.07 (br d, *J* = 6 Hz, 1H); 3.86 (br s, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.69 (m, 6H); 1.62-1.50 (m, 2H); 1.50-1.34 (m, 2H); 1.38 (m, 6H); 1.13 (d, *J* = 6 Hz, 3H); 0.98-0.76 (m, 4H).

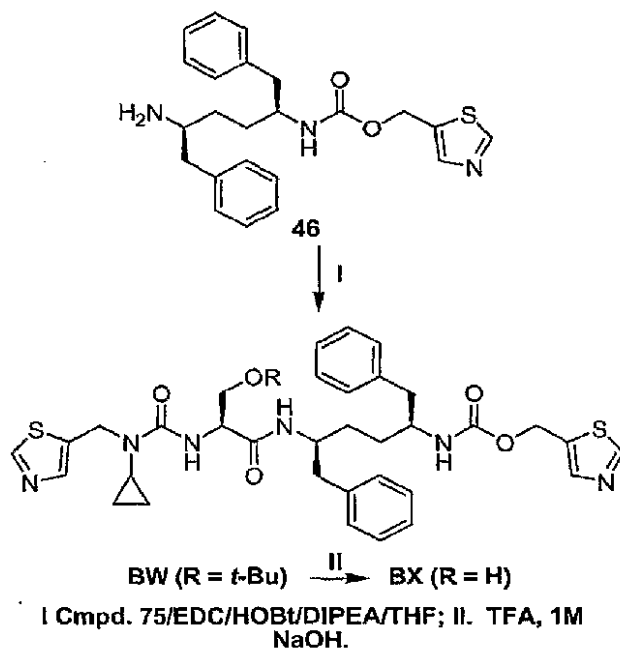
10

(実施例 BW および BX の準備)

スキーム 6 1

【 0 8 1 7 】

【 化 1 6 7 】



20

30

(実施例 BW)

実施例 BK と同様の様式で、化合物 75 (0.27 mmol) および化合物 46 (0.24 mmol) を用いて実施例 BW を調製し、実施例 BW をアモルファス白色固体として 0.154 g (86%) 得た (*m/z* 733.3 (*M*+H)⁺)。

【 0 8 1 8 】

(実施例 BX)

実施例 AM と同様の様式で、実施例 BW (0.21 mmol) を用いて実施例 BX を調製し、実施例 BX の TFA 塩をアモルファス白色固体として 0.091 g (98%) 得た。*m/z* 677.5 (*M*+H)⁺。

【 0 8 1 9 】

40

【化 1 6 8】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.83

(s, 1H); 8.77 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.27-7.00 (m, 10H); 6.62 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 6.44 (d, *J* = 6 Hz, 1H); 5.35 (d, *J* = 10 Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.69 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.62 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4.14 (br m, 2H); 3.96-3.78 (m, 2H); 3.51 (dd, *J* = 11, 4.5 Hz, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.82-2.58 (m, 4H); 2.41 (m, 1H); 1.70-1.24 (m, 4H); 1.20-0.88 (m, 2H); 0.88-0.54 (m, 2H).

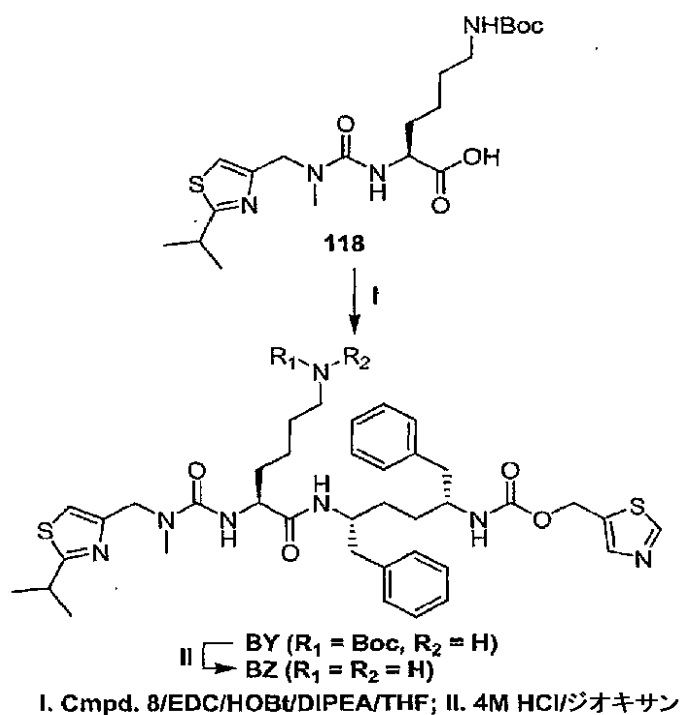
10

(実施例 B Y および B Z の準備)

スキーム 6 2

【0 8 2 0】

【化 1 6 9】



20

30

(化合物 1 1 8)

化合物 1 0 4 と同様の様式で、化合物 1 0 2 の代わりに化合物 1 1 5 (0.40 mmol) を使用し、化合物 9 (0.48 mmol) と反応させて化合物 1 1 8 を調製し、最終的に、化合物 1 1 8 を泡状白色固体として 0.075 g (89%) 得た (*m/z* 443.4 (*M*+*H*)⁺).

40

【0 8 2 1】

(実施例 B Y)

実施例 B M と同様の様式で、化合物 1 1 8 (0.17 mmol) および化合物 8 (0.15 mmol) を用いて実施例 B Y を調製し、実施例 B Y をアモルファス白色固体として 0.079 g (62%) 得た (*m/z* 834.3 (*M*+*H*)⁺).

【0 8 2 2】

(実施例 B Z)

実施例 B Q と同様の様式で、実施例 B Y (0.095 mmol) を用いて実施例 B Z を調製し、実施例 B Z の HCl 塩をアモルファス白色固体として 0.082 g (99%) 得

50

た。m/z 734.2 (M+H)⁺。

【0823】

【化170】

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

8.08 (s, 1H); 7.86 (br m, 3H); 7.58 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 7.25-7.00 (m, 11H); 6.32 (br s, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.99 (br m, 4H); 4.48 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.43 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.22 (hep, *J* = 7 Hz, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.76-2.56 (m, 4H); 1.58-1.15 (m, 10H); 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

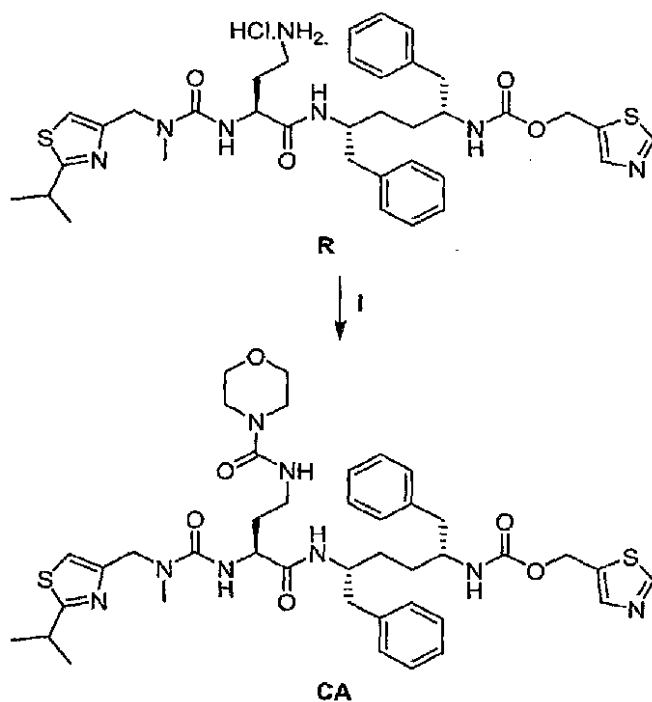
10

(実施例CAの準備)

スキーム63

【0824】

【化171】



I. 4-モルホリンカルボニルクロリド, DIPEA, DCM

(実施例CA)

実施例R (0.11 mmol) を DCM (1 mL) で希釈し、4-モルホリンカルボニルクロリド (0.13 mmol) および DIPEA (0.16 mmol) で処理した。2時間後、揮発物質を真空下で除去し、残渣を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (0-20% MeOH/DCM) で精製し、実施例CAをアモルファス白色固体として0.068 g (76%) 得た。m/z 819.1 (M+H)⁺。

【0825】

40

【化 1 7 2】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

8.82 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.27-7.07 (m, 12H); 6.94 (s, 1H); 6.26 (br s, 1H); 5.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 5.28 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5.22 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4.50 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4.44 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 3.98 (br s, 1H) 3.76 (br s, 1H); 3.68 (br s, 1H); 3.60 (m, 4H); 3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 4H); 2.97 (s, 3H); 2.87 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 2H); 2.73, (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.37 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

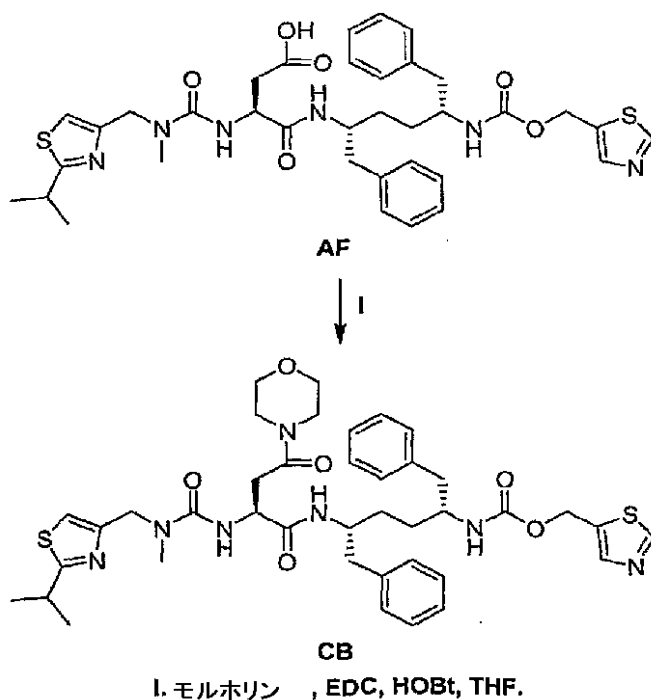
10

(化合物 C B の準備)

スキーム 6 4

【0 8 2 6】

【化 1 7 3】



20

30

(実施例 C B)

実施例 A F (0.15 mmol) を THF (1 mL) で希釈し、モルホリン (0.61 mmol)、HOBT (0.18 mmol) で処理し、最後に EDC (0.18 mmol) で処理した。反応混合物を一晩熟成させた。次いで、反応混合物を EtOAc および飽和 Na₂CO₃ で希釈した。水層を EtOAc で抽出し、有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC で精製し、実施例 C B をアモルファス白色固体として 0.024 g (20%) 得た。m/z 790.4 (M+H)⁺。

40

【0 8 2 7】

【化 1 7 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.81 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 6.67 (s, 1H); 5.36 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 5.27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.20 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.51 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.80-3.30 (m, 10H); 2.98 (s, 3H); 2.90-2.45 (m, 6H); 1.52 (m, 2H); 1.39 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1.32 (m, 2H).

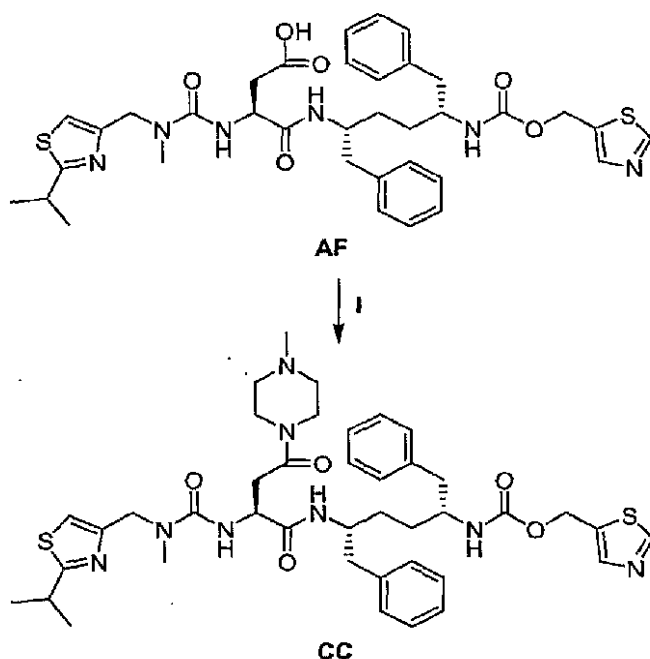
10

(化合物 C C の準備)

スキーム 6 5

【 0 8 2 8 】

【化 1 7 5】



20

I. N-メチルピペラジン , EDC, HOBT, DIPEA, THF.

30

(実施例 C C)

実施例 C B と同様の様式で、但し、N-メチルピペラジン (0.16 mmol) を、モルホリンの代わりに化合物 A F (0.10 mmol) と反応させ、D I P E A (0.19 mmol) を加えて実施例 C C を調製し、実施例 C C をアモルファス白色固体として 0.009 g (11%) 得た。m/z 803.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 8 2 9 】

40

【化 1 7 6】

 $^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3 , 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 11H); 6.91 (s, 1H); 6.78 (m, 2H); 5.27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.21 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.49 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.44 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.01 (m, 1H); 3.90-3.40 (m, 4H); 3.27 (hep, $J = 7$ Hz, 1H); 3.10-2.90 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.30 (m, 11H); 1.60-1.25 (m, 6H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

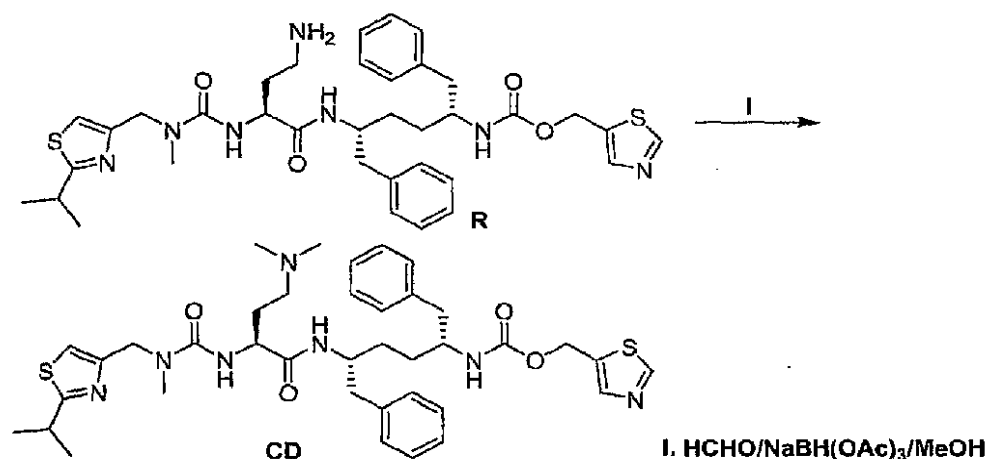
50

(実施例 C D の準備)

スキーム 6 6

【0830】

【化177】



10

20

(実施例 C D)

実施例 R (30.5 mg、0.043 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液に、ホルムアルデヒド (1 mL、37% H₂O 溶液) を加えた。10 分間攪拌した後、NaBH(OAc)₃ (49 mg、0.23 mmol) を加え、得られた混合物を 10 時間攪拌した。LC/MS で反応を追跡した。LC/MS によって出発物質である実施例 R が消失したことが示されたら、反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、綿プラグで濾過した。粗生成物を CombiFlash (10% MeOH/CH₂Cl₂) で精製し、実施例 CD を 29.7 mg 得た。

【0831】

【化178】

30

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.12-7.22 (m, 10H); 6.85 (s, 1H); 5.83 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.23 (d_{AB}, 2H, J = 13.1 Hz); 4.49 (d_{AB}, 2H, J = 16.5 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.87 (dd, 1H, J₁ = 5.5 Hz, J₂ = 13.5 Hz); 2.72 (m, 2H); 2.66 (dd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 13.3 Hz); 2.47 (br s, 1H); 2.36 (br s, 1H); 2.23 (s, 6H); 1.91 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 1.40 (d, 6H, J = 6.8 Hz). m/z 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺;

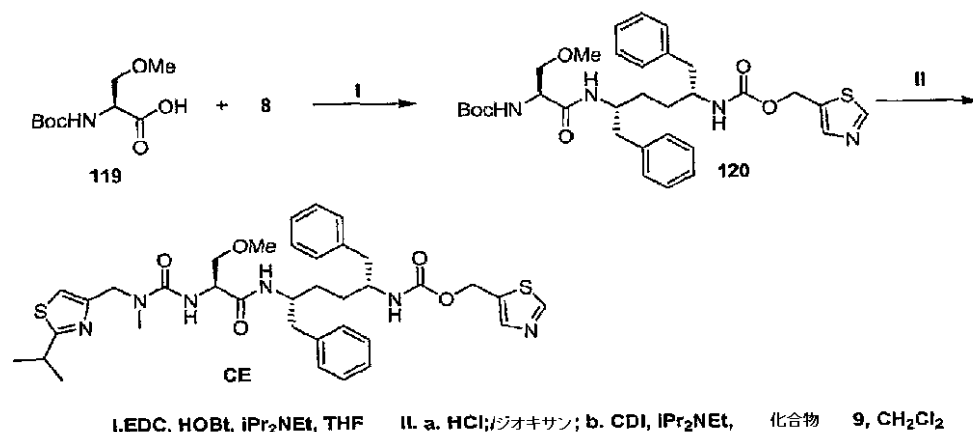
40

(実施例 C E の準備)

スキーム 6 7

【0832】

【化 1 7 9】



10

(化合物 1 1 9)

化合物 1 1 9 は Aldrich から市販されており、受け取ったままの状態で使用した。

【0 8 3 3】

(化合物 1 2 0)

THF 中の化合物 1 1 9 (200 mg、0.91 mmol)、化合物 8 (373.7 mg、0.91 mmol)、EDC (212 mg、1.37 mmol)、HOBT (160.3 mg、1.19 mmol) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (794.7 μL 、4.56 mmol) の混合物を、室温で 10 時間攪拌した。次いで、混合物を少量になるまで蒸発させ、CombiFlash (1–10% MeOH/ CH_2Cl_2 で溶出) で精製した。標的化合物を含有する画分を集め、CombiFlash (40–100% EtOAc/ヘキサン) で再び精製し、化合物 1 2 0 を油状物として 449 mg 得た (m/z 611.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺)。

20

【0 8 3 4】

(実施例 CE)

化合物 1 2 0 (449 mg、0.74 mmol) を HCl/ジオキサン (3 mL) で処理した。得られた混合物を乾燥するまで蒸発させ、凍結乾燥させ、白色固体 373.6 mg を得た。

30

【0 8 3 5】

上述の白色化合物 (52.5 mg、0.096 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、化合物 9 (19.8 mg、0.096 mmol)、CDI (15.6 mg、0.096 mmol) を加え、次いで $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (33.4 μL 、0.192 mmol) を加えた。混合物を 20 時間攪拌した後、乾燥するまで蒸発させた。この混合物を CH_2Cl_2 に加え、綿プラグで濾過した。濾液を乾燥するまで蒸発させ、CombiFlash で精製した。実施例 CE を有する画分を集め、TLC で再び精製し、実施例 CE を 15.1 mg 得た。

40

【0 8 3 6】

【化 1 8 0】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.09-7.27 (m, 10H), 6.94 (s, 1H); 6.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz);
 5.23 (s, 2H); 5.17 (br s, 1H); 4.43 (d_{AB} , 2H, $J = 16.5$ Hz); 4.29 (m, 1H); 4.13 (m, 1H),
 3.76 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.29 (s, 3H); 3.25 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.65-2.82 (m,
 4H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (d, 5H, $J = 6.9$ Hz). m/z 707 ($M+H$) $^+$; 729
 ($M+Na$) $^+$.

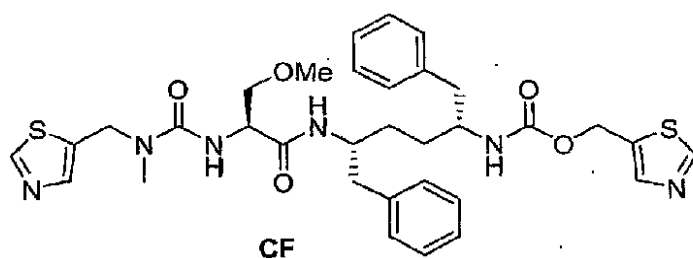
10

(実施例 C F の準備)

スキーム 6 8

【0 8 3 7】

【化 1 8 1】



20

(実施例 C F)

実施例 C E と同じ方法を用い、但し、化合物 9 の代わりに化合物 6 8 を用い、実施例 C F を調製した。

【0 8 3 8】

【化 1 8 2】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

8.79 (s, 1H); 8.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.15 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz); 5.21 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.64 (d_{AB} , 2H, $J = 15.5$ Hz); 4.28 (m, 1H); 4.134 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 2.87 (s, 3H); 2.72 (m, 4H); 1.57 (m, 2H); 1.50 (m, 2H). (m/z 665.2 ($M+H$) $^+$; 687.3 ($M+Na$) $^+$).

30

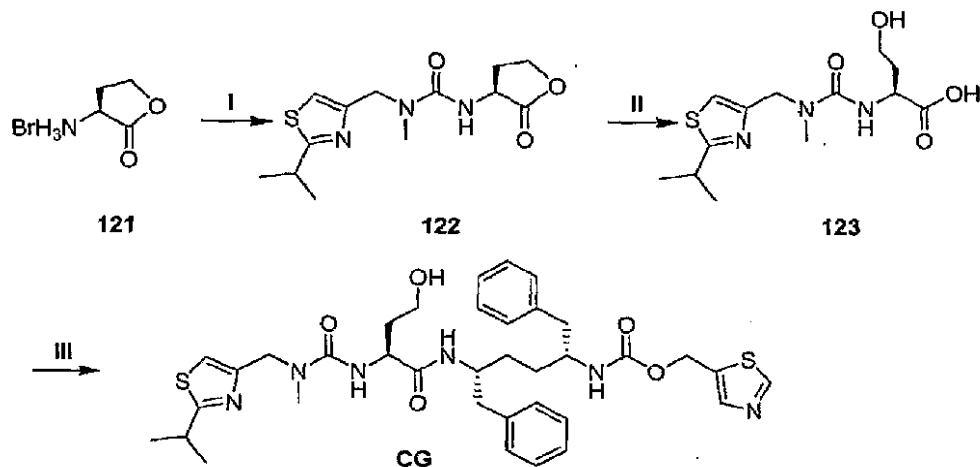
(化合物 C G の準備)

スキーム 6 9

【0 8 3 9】

40

【化 1 8 3】



I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. 化合物 9, MeCN. II. 1M LiOH, THF.
 III. EDCI, HOBT, iPr₂NEt, 化合物 8

(化合物 1 2 1)

化合物 1 2 1 は Aldrich から市販されており、受け取ったままの状態で使用した

10

【0 8 4 0】

(化合物 1 2 2)

化合物 1 2 1 (2.05 g、11.3 mmol) の CH₂Cl₂ (40 mL) 懸濁物に、iPr₂NEt (5.87 mL、33.9 mmol) を加え、次いで、CDI (1.86 g、11.3 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、化合物 9 (2.33 g、11.3 mmol) を加えた。得られた混合物をさらに 10 時間攪拌した後、乾燥するまで蒸発させた。混合物を CH₂Cl₂ に再び溶解し、濾過によって固体を除去した。濾液を乾燥するまで蒸発させ、CombiFlash (20–80% EtOAc / ヘキサン) で精製し、化合物 2 0 7 を淡黄色油状物として 3.2 g 得た。m/z 298.0 (M+H)⁺。

30

【0 8 4 1】

(化合物 1 2 3)

化合物 1 2 2 (3.2 g、10.8 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、新しく調製した 1M LiOH (10.8 mmol) を加えた。二相反応物を室温で 16 時間激しく攪拌した後、1M HCl でクエンチした。混合物の pH を 2.5～3 に調整し、少量になるまで蒸発させた。混合物を CH₂Cl₂ と塩水 (50 mL) とに分配し、水層を分離し、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。CH₂Cl₂ 層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、化合物 1 2 3 を淡黄色油状物として 3.37 g 得て、これをさらに精製することなく使用した。m/z 316.0 (M+H)⁺、338 (M+Na)⁺。

40

【0 8 4 2】

(実施例 CG)

実施例 C と同じ手順にしたがって、化合物 7 の代わりに化合物 1 2 3 を使用し、実施例 CG を調製した。

【0 8 4 3】

【化 1 8 4】

¹H-NMR (CDCl₃,

500 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.83 (s, 1H), 7.11-7.26 (m, 10H), 6.96 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.52 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.44 (d_{AB}, 2H, J = 15.5 Hz), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (sep, 1H, J = 7.0 Hz); 2.94 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H, J₁ = 6.1 Hz, J₂ = 13.4 Hz); 2.71 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (d, 6H, J = 7.0 Hz) 1.37 (m, 1H). (·⁺); *m/z* 707.3 (M+H)⁺, 729.2 (M+Na)⁺.

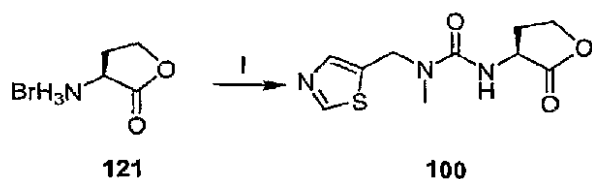
10

(化合物 1 0 0 の準備)

スキーム 7 0

【 0 8 4 4】

【化 1 8 5】



20

I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

化合物 1 2 2 を調製するのに使用したのと同じ方法を用い、但し、化合物 9 を化合物 6 8 と交換し、化合物 1 0 0 を調製した。

【 0 8 4 5】

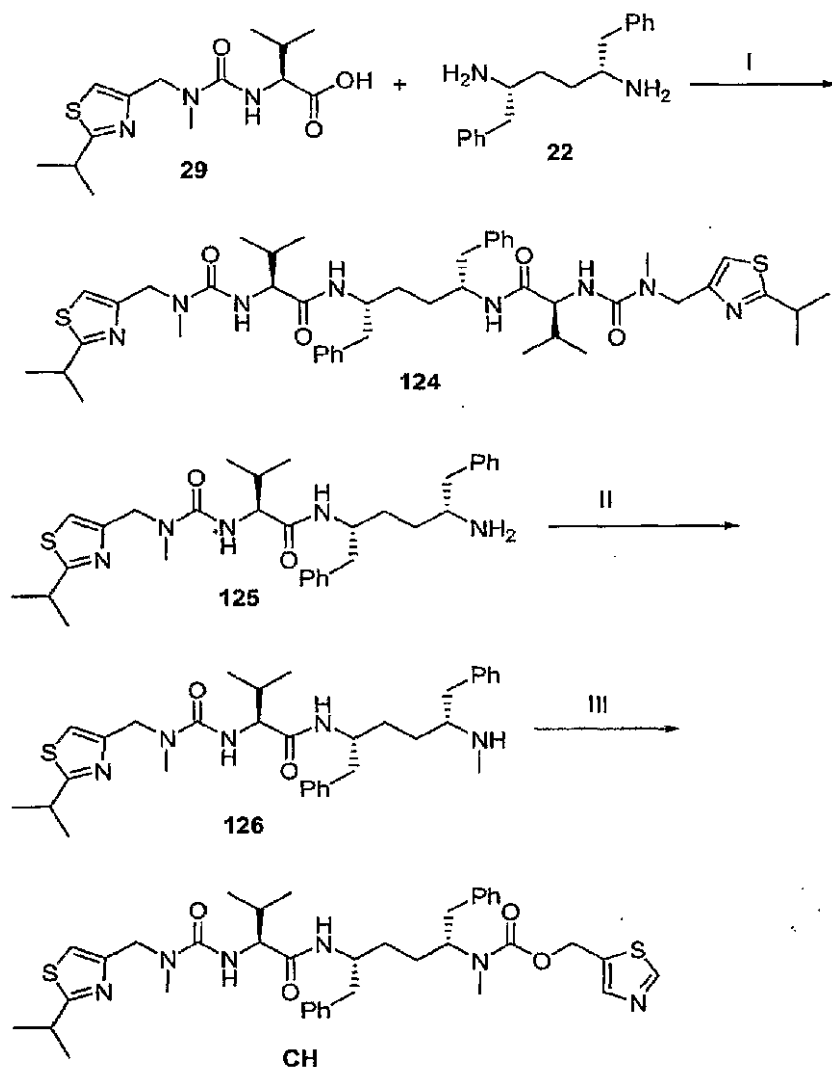
(実施例 C H の準備)

スキーム 7 1

【 0 8 4 6】

30

【化 1 8 6】



I. EDCI/HOBt/*i*Pr₂NEt/THF; II. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN;
 III. Cmpd. 16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN

(化合物 1 2 4 および 1 2 5)

化合物 2 9 (1 3 5 m g、0 . 4 3 m m o l) および化合物 2 2 (1 1 6 m g、0 . 4 3 m m o l) の T H F (5 m L) 溶液に、H O B t (7 0 m g、0 5 2 m m o l)、E D C (9 4 μ L、0 . 5 2 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 5 0 μ L、0 . 8 3 m m o l) を加えた。混合物を 1 2 時間攪拌し、濃縮した。逆相 H P L C で精製し、化合物 1 2 4 (7 0 m g) および化合物 1 2 5 (1 2 0 m g) を得た。

【0 8 4 7】

【化 1 8 7 - 1】

化合物 124: ¹H-NMR

(CDCl₃) δ 7.2-7.1 (10 H, m), 7.0 (2 H, s), 6.45 (2 H, m), 6.15 (2 H, m), 4.45 (4 H, s), 4.1 (2 H, m), 3.96 (2 H, m), 3.3 (2 H, m), 2.98 (6 H, s), 2.7 (4 H, m), 2.1 (2 H, m), 1.6-1.3 (16 H, m), 0.90 (12 H, m). m/z 859.3 (M+H)⁺; 化合物 125: m/z 564.3 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

(化合物 126)

化合物 125 (120 mg、0.21 mmol) の CH_3CN (1 mL) 溶液に、37%ホルムアルデヒド溶液 (17 μL 、0.23 mmol) を加え、次いで HOAc (24 μL 、0.42 mmol) を加えた。混合物を2時間攪拌し、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg、0.63 mmol) を加えた。混合物をさらに2時間攪拌し、 EtOAc で希釈した。有機相を飽和 Na_2CO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮して化合物 126 を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。 m/z 578.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0848】

10

(実施例 CH)

実施例 L を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 22 の代わりに化合物 126 を使用し、実施例 CH (26 mg) を調製した。

【0849】

【化187-2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.91 (1 H, m), 7.82 (1 H, m), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.2 (1 H, m), 5.23-5.05 (2 H, m), 4.44 (2 H, s), 4.44 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.8-2.5 (7 H, m), 2.15 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.88 (6 H, m). m/z 719.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

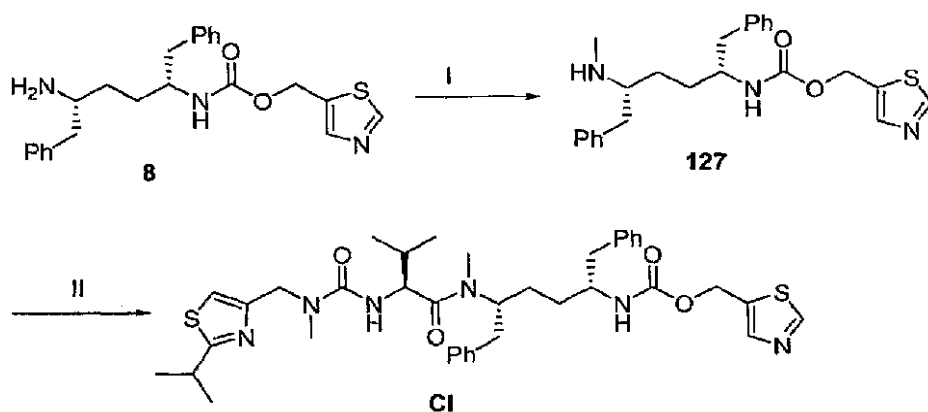
20

(実施例 CI の準備)

スキーム 72

【0850】

【化188】



30

I. $\text{HCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. $\text{Compd. 29}/\text{EDCI}/\text{HOBT}/i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{THF}$

40

(化合物 127)

化合物 126 を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 125 の代わりに化合物 8 を使用し、化合物 127 (110 mg) を調製した。 m/z 424.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0851】

(実施例 CI)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 8 および 7 の代わりに化合物 127 および 29 を使用し、実施例 CI (7 mg) を調製した。

【0852】

50

【化 1 8 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.0 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 7.4-7.0 (11 H, m), 5.25 (2 H, m), 4.6-4.0 (5 H, m), 3.4 (1 H, m), 3.1-2.6 (10 H, m), 1.9 (1 H, m), 1.8 (10 H, m), 0.9 (6 H, m); m/z 719.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

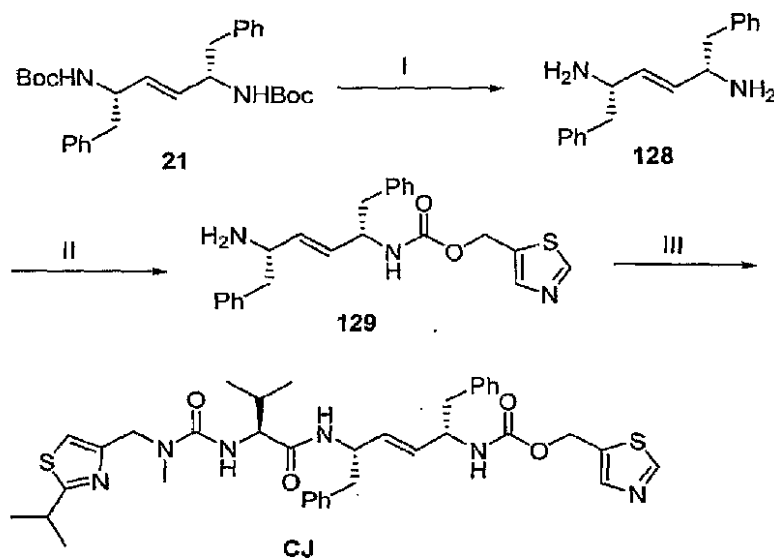
(化合物 C I の準備)

スキーム 7 3

【0 8 5 3】

10

【化 1 9 0】



20

I. a. $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; b. Na_2CO_3 ; II. $\text{Cmpd. 16}/i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{CH}_3\text{CN}$;
III. $\text{Cmpd. 29}/\text{EDCI}/\text{HOBt}/i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{THF}$

30

(化合物 1 2 8)

化合物 2 1 (100 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を加えた。混合物を 3 時間攪拌し、過剰の試薬を蒸発させた。この油状物を EtOAc で希釈し、次いで、飽和 Na_2CO_3 溶液で洗浄し (2 回)、水で洗浄し (2 回)、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮し、化合物 1 2 8 (46 mg) を得た。 m/z 267.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0 8 5 4】

(化合物 1 2 9)

化合物 8 の手順にしたがって、但し、化合物 2 2 の代わりに化合物 1 2 8 を使用し、化合物 1 2 9 (44 mg) を調製した。 m/z 408.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

40

【0 8 5 5】

(実施例 C J)

実施例 C の手順にしたがって、但し、化合物 8 および 7 の代わりに化合物 1 2 9 および 2 9 を使用し、実施例 C J (55 mg) を調製した。

【0 8 5 6】

【化 1 9 1】

¹H-

NMR (CDCl₃) δ 8.81 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.12 (1 H, m), 5.44 (2 H, m), 5.26 (2 H, s), 4.85 (1 H, m), 4.70 (1 H, m), 4.4 (3 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.78 (4 H, m), 2.21 (1 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z 703.2 (M+H)⁺

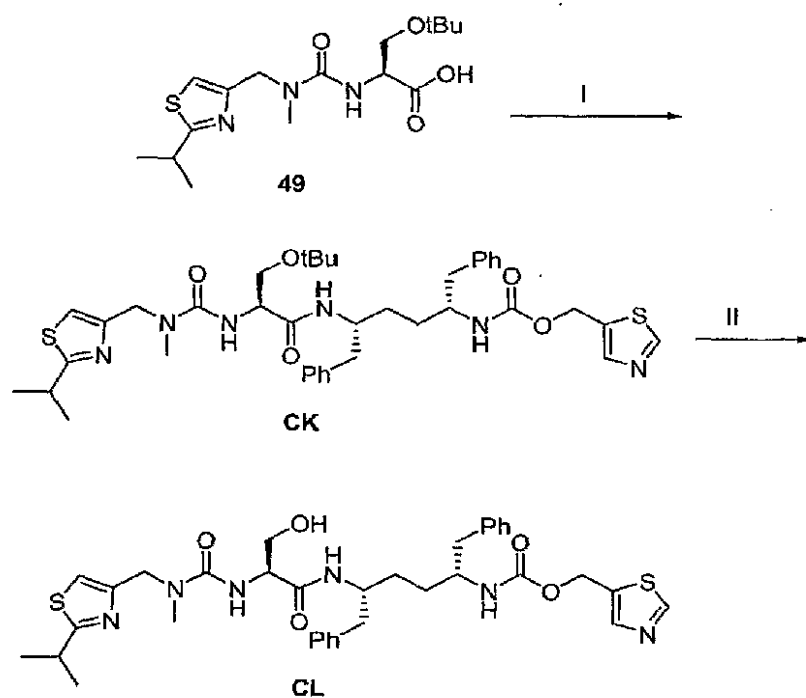
10

(化合物 C K および C L の準備)

スキーム 7 4

【0 8 5 7】

【化 1 9 2】



20

30

I. *Compd 8*/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF

(実施例 C K)

実施例 C の手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 4 9 を使用し、実施例 C K (88 mg) を調製した。m/z 749.2 (M+H)⁺。

【0 8 5 8】

(実施例 C L)

実施例 C K (85 mg) および TFA (5 mL) の混合物を 3 時間攪拌した。過剰量の TFA を蒸発させ、混合物を高減圧下で乾燥させた。この混合物を THF (5 mL) に溶解し、pH が 1.1 になるまで 1.0 N 水酸化ナトリウム溶液を加えた。この溶液を 10 分間攪拌し、EtOAc で抽出した。有機相を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、実施例 C L (66 mg) を得た。

【0 8 5 9】

40

【化 1 9 3】

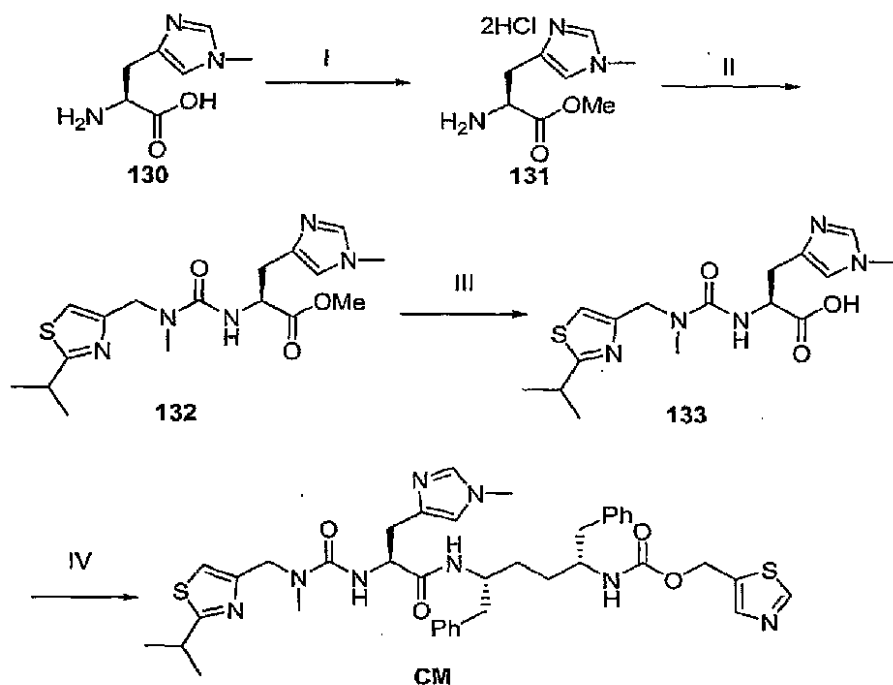
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.81 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 7.30-6.96 (11 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.90 (1 H, m), 4.45 (1 H, m), 4.35-4.0 (4 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.6 (1 H, m), 3.21 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.0-1.4 (4 H, m), 1.25 (6H, m).
 m/z 693.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(実施例 C M の準備)

スキーム 7 5

【0 8 6 0】

【化 1 9 4】



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. Cmpd. 9; III. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
 IV. Cmpd. 8/ EDC/HOBt ;

(化合物 1 3 0)

化合物 1 3 0 は市販されており (T C I)、受け取ったままの状態で使用した。

【0 8 6 1】

(化合物 1 3 1)

化合物 1 3 0 (510 mg、3 mmol) のメタノール (12 mL) 溶液に、0 °C で塩化チオニル (0.5 mL、6.6 mmol) を滴下した。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、3 時間還流させた。濃縮し、化合物 1 3 1 を白色固体として得た。

【0 8 6 2】

(化合物 1 3 2)

化合物 1 3 1 (3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2 mL、12 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液を攪拌し、これに CDI (486 mg、3 mmol) を加えた。この混合物を 12 時間攪拌した。化合物 9 を加え、混合物をさらに 12 時間攪拌した。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH} = 10/1$) で精製し、化合物 1 3 2 (414 mg) を得た。 m/z 380.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0 8 6 3】

10

20

30

40

50

(化合物 1 3 3)

化合物 6 7 の手順にしたがって、但し、化合物 6 6 の代わりに化合物 1 3 2 を使用し、化合物 1 3 3 を調製した。m/z 364.0 (M-H)⁻。

【0864】

(実施例 C M)

実施例 C の手順にしたがって、但し、化合物 7 の代わりに化合物 1 3 3 を使用し、実施例 C M (600 mg) を調製した。

【0865】

【化 1 9 5】

¹H-NMR (CDCl₃) δ

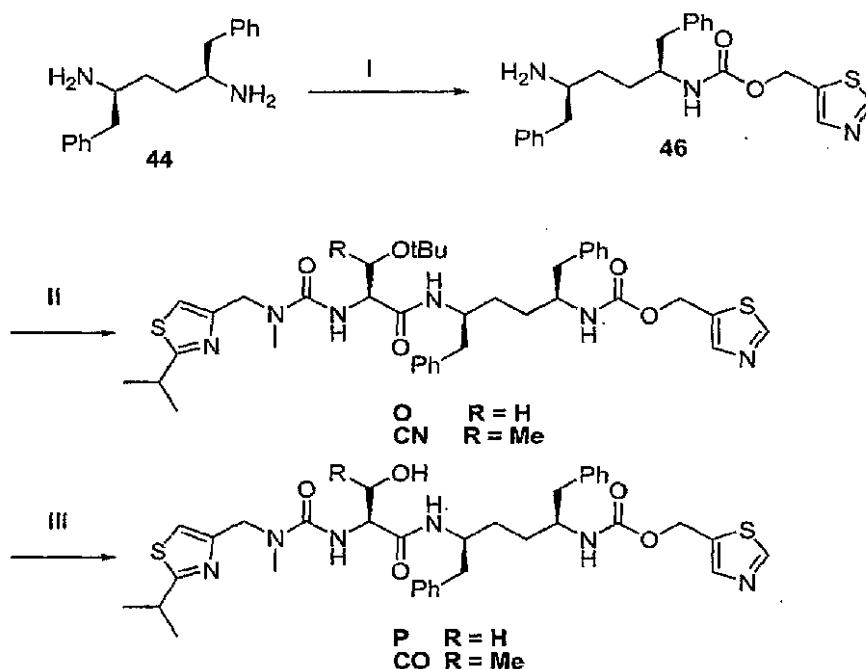
9.18 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.6 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 5.22 (2 H, m), 4.70 (1 H, m), 4.50 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.80 (2 H, m), 3.55 (1 H, m), 3.10 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.45 (10 H, m); m/z 757.3 (M+H)⁺

(実施例 O、P、CN および CO の準備)

スキーム 7 6

【0866】

【化 1 9 6】



I. Cmpd. 16/iPr₂NEt; II. Cmpd. 13d または Cmpd. 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

(実施例 O)

実施例 C の手順にしたがって、但し、化合物 8 および 7 の代わりに化合物 4 6 および 4 9 を使用し、実施例 O (17 mg) を調製した。m/z 749.3 (M+H)⁺。

【0867】

(実施例 C N)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 8 および 7 の代わりに化合物 4 6 および 1 3 e を使用し、実施例 C N (22 mg) を調製した。m/z 763.2 (M+H)⁺。

【 0 8 6 8 】

(実施例 P)

実施例 C M を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、実施例 C L の代わりに実施例 O を使用し、実施例 P (1 2 m g) を調製した。

【 0 8 6 9 】

【 化 1 9 7 】

 $^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3) δ 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, broad), 5.42 (1 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m);
m/z: 693.2 (M+H) $^+$.

10

(化合物 C O)

実施例 C L を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 C K の代わりに実施例 C N を使用し、実施例 C O (1 3 m g) を調製した。

【 0 8 7 0 】

【 化 1 9 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.85 (1H, m), 7.88 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.55 (1 H, m), 6.24 (1 H, m), 5.45 (1 H, m), 5.23 (2 H, m), 4.6 (2 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.0 (2 H, m), 3.7 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.6-1.0 (13 H, m); m/z: 707.3 (M+H) $^+$.

20

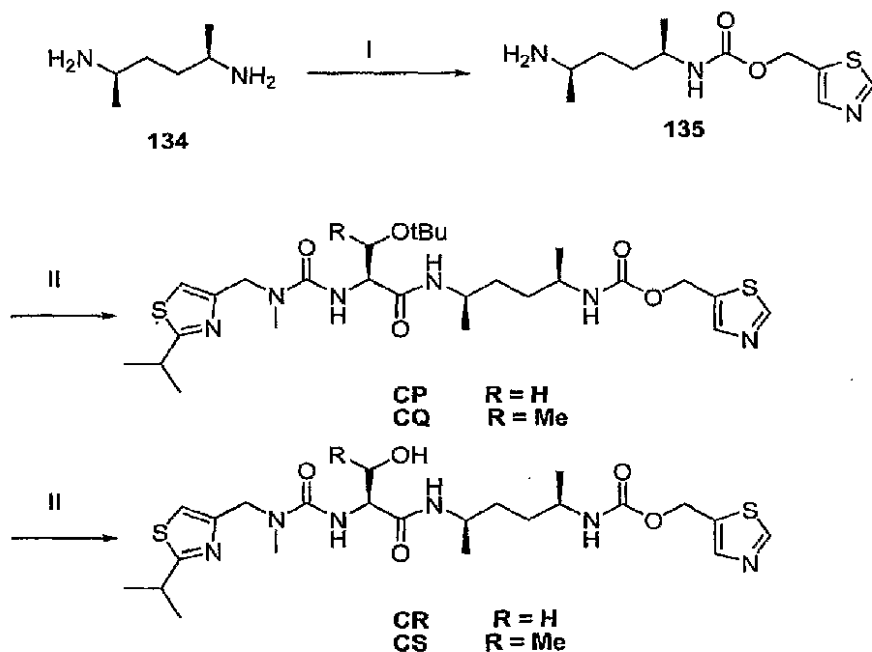
(実施例 C P ~ C S の準備)

スキーム 7 7

【 0 8 7 1 】

30

【化 1 9 9】



10

I. Compd. 16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; II. Compd. 13d または 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

20

(化合物 1 3 4)

化合物 7 6 について記載の手順を用い、但し、C B Z-L-アラニノールの代わりに C B Z-D-アラニノールを用い、化合物 1 3 4 を調製した。

【0 8 7 2】

(化合物 1 3 5)

化合物 8 を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 2 2 の代わりに化合物 1 3 4 を使用し、化合物 1 3 5 を調製した。

【0 8 7 3】

(実施例 C P)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 8 および 7 の代わりに化合物 1 3 5 および 4 9 を用い、実施例 C P (1 2 m g) を調製した。 m/z 5 9 7 2 ($M+H$)⁺。

30

【0 8 7 4】

(実施例 C Q)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 8 および 7 の代わりに化合物 1 3 5 および 1 3 d を用い、実施例 C Q (1 1 m g) を調製した。 m/z 6 1 1 . 2 ($M+H$)⁺。

【0 8 7 5】

(実施例 C R)

実施例 P を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、実施例 O の代わりに実施例 C P を用い、実施例 C R (7 m g) を調製した。

40

【0 8 7 6】

【化 2 0 0】

¹H-

NMR (CDCl₃) δ 8.82 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.02 (1 H, s), 6.92 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.10 (1 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.15 (2 H, m), 3.88 (1 H, m), 3.8-3.5 (2 H, m), 3.35 (1 H, m), 3.0 (3 H, s), 1.5-1.0 (16 H, m); m/z: 541.1 (M+H)⁺.

(実施例 C S)

10

実施例 C O を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、実施例 C N の代わりに実施例 C Q を用い、実施例 C S (8 mg) を調製した。

【0 8 7 7】

【化 2 0 1】

¹H-

NMR (CDCl₃) δ 8.83 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 6.98 (1 H, s), 6.81 (1 H, m), 6.58 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.18 (1 H, m), 4.4-4.3 (2 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.58 (2 H, m), 3.3 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 1.5-0.98 (19 H, m); m/z: 555.2 (M+H)⁺.

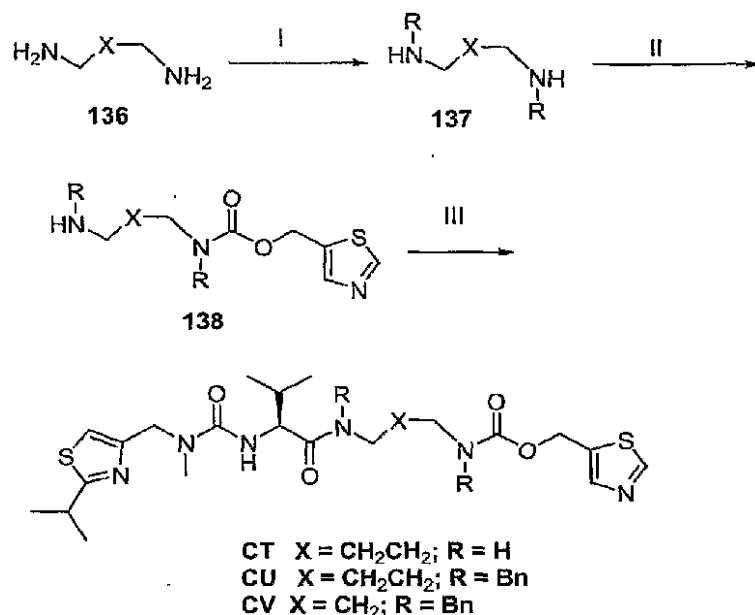
20

(実施例 C T ~ C V の準備)

スキーム 7 8

【0 8 7 8】

【化 2 0 2】



30

40

I. PhCHO/NaBH₄; II. Cmpd 16/iPr₂NEt; III. Cmpd 13d/EDC/HOBt;

(化合物 1 3 6)

化合物 1 3 6 a ~ 1 3 6 c は市販されている (Sigma-Aldrich)。

【0 8 7 9】

(化合物 1 3 7)

化合物 1 3 6 (20 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液に、ベンズアルデヒド (

50

40 mmol) を滴下した。混合物を2時間攪拌し、0℃まで冷却した。ホウ化水素ナトリウム (44 mmol) を何回かにわけて加えた。混合物を25℃まで加温し、2時間攪拌した。酢酸 (10 mL) を加え、混合物を10分間攪拌した。メタノールを除去し、混合物を EtOAc と 3N NaOH 溶液とに分配した。有機層を分離し、水相を EtOAc で抽出した (2回)。有機層を合わせ、水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮し、化合物 137 を得た。

【0880】

(化合物 138)

化合物 8 を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 22 の代わりに化合物 137 を使用し、化合物 138 を調製した。

10

【0881】

(実施例 C T)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 13a および 8 の代わりに化合物 29 および 138a を使用し、実施例 C T (70 mg) を調製した。

【0882】

【化 203】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.79 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 6.97 (1 H, s), 6.49 (1 H, m), 6.15 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.20 (1 H, m), 4.44 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.25 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.24 (1 H, m), 1.8-1.45 (4 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.97 (6 H, m); m/z: 525.2 (M+H)⁺.

20

(実施例 C U)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 13a および 8 の代わりに化合物 29 および 138b を使用し、実施例 C U (140 mg) を調製した。

【0883】

【化 204】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1 H, s), 7.85 (1 H, m), 7.4-7.05 (10 H, m), 6.93 (1 H, s), 5.90 (1 H, m), 5.35 (2 H, s), 4.9-4.6 (2 H, m), 4.6-4.4 (4 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.4-3.05 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.0 (1 H, m), 1.8-1.3 (10 H, m), 0.90 (6 H, m); m/z: 705.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 C V)

実施例 C を調製するのに使用した手順にしたがって、但し、化合物 13a および 8 の代わりに化合物 29 および 138c を使用し、実施例 C V (145 mg) を調製した。

【0884】

【化 205】

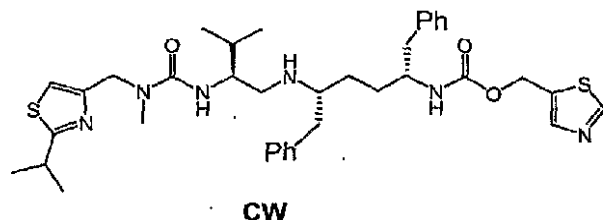
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.76 (1 H, m), 7.86 (1 H, m), 7.4-7.02 (10 H, m), 6.97 (1 H, m), 5.75 (1 H, m), 5.38 (2 H, m), 4.95-4.3 (6 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.4-3.0 (5 H, m), , 3.0 (3 H, s), 2.2-1.6 (3 H, m), 1.4 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z: 691.2(M+H)⁺.

40

(実施例 C W の準備)

【0885】

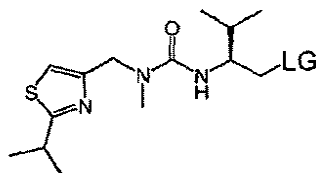
【化206-1】



例えば、化合物8と以下の構造を有する化合物とを反応させることによって、実施例C
Wを調製することができた。

【0886】

【化206-2】



式中、「LG」は、ハロゲンのような脱離基である。このような化合物は、対応するカルボン酸またはエステル（例えば化合物28または29）を、Hunsdiecker反応またはKochi反応として知られる反応または類似の反応によって、一炭素分解することによって調製することができた。

【0887】

（ヒト肝臓シトクロムP450のIC₅₀決定）

（材料および一般的な方法）

保存しておいた（ドナー数 $n \geq 15$ ）ヒト肝臓ミクロソームフラクションをBD-Gentest（マサチューセッツ州ウォバーン）から得て、さらに、ヒドロキシテルフェナジン、4'-ヒドロキシジクロフェナクおよびNADPH再生系も同じ供給元から得た。リトナビルは、市販のNorvir（R）経口溶液（イリノイ州アボットパークのAbbott Laboratories）から調製した。他の試薬は、Sigma-Aldrich（ミズーリ州セントルイス）製であり、例えば、テルフェナジン、フェキソフェナジン、BRL 15572、ジクロフェナクおよびメフェナム酸である。

【0888】

インキュベーションは、製造業者の記載の通りに使用したNADPH再生系を含む50 mM リン酸カリウムバッファー（pH 7.4）で二ッ組で行った。最終的なミクロソームタンパク質濃度は、活性について線形の範囲にあるようにあらかじめ決定しておき、一連のインキュベーションの間に、基質の消費は20%未満にとどまっていた。最終的な使用基質濃度は、同じ条件下で決定した活性の見かけKm値と等しかった。阻害剤をDMSOに溶解し、DMSOの最終濃度は、基質および阻害ビヒクルの両方から、1%（v/v）であった。インキュベーションは、振とうしながら37℃で行い、基質を加えることによって開始した。次いで、アリコートをして0分、7分および15分に取り出した。内部標準を含有するアセトニトリル、ギ酸、水（94.8% / 0.2% / 5%（v/v/v）混合物で処理することによって、サンプルをクエンチした。沈殿したタンパク質を3000 rpmで10分間遠心分離することによって除去し、上清のアリコートをLC-MS分析した。

【0889】

LC-MSシステムの構成は、二相系溶媒管理器および冷蔵（8℃）サンプル作成器およびサンプル管理器を備え、エレクトロスプレーイオン化モードで動くMicromas

10

20

30

40

50

s Quattro Premier タンデム質量分析計に接続している Waters Acquity UPLC であった。カラムは、Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2.1×50mm、孔径 1.7 μm であった。移動相は、アセトリル、ギ酸および水の混合物で構成されており、移動相 A の組成は、1% / 0.2% / 98.8% (v/v/v) であり、移動相 B の組成は 94.8% / 0.2% / 5% (v/v/v) であった。注入体積は 5 μL であり、流速は 0.8 mL / 分であった。代謝物の濃度は、同じインキュベーション条件で標準検体を用いた標準曲線を参照して決定した。

【0890】

I C₅₀ 値 (CYP3A 活性を 50% 下げる阻害剤濃度) は、Graph Pad Prism 4.0 ソフトウェアおよび S 字モデルを用いて非線形回帰によって算出した。 10

【0891】

(CYP3A 阻害アッセイ)

ヒト肝臓シトクロム P450 の CYP3A サブファミリー (特に CYP3A4) が阻害剤としての能力を有するかについて、テルフェナジンオキシダーゼおよび Ling, K.-H. J. ら、Drug Metab. Dispos. 23, 631-636, (1995) および Jurima-Romet ら、Drug Metab., Dispos. 22, 849-857, (1994) に記載される十分に特性決定された CYP3A に選択的な活性を用いて化合物を評価した。ミクロソームタンパク質およびテルフェナジン基質の最終濃度は、それぞれ 0.25 mg/mL および 3 μM であった。内部標準として 0.1 μM BRL 15572 を含有する 7 容積部のクエンチ溶液で処理することによって、代謝反応を停止させた。水 8 容積部をさらに加えた後、遠心分離し、分析用に上清のアリコートを取り出した。 20

【0892】

LC-MS 分析では、クロマトグラフィーによる溶出は、B20% から開始して 0.1 分間保持し、1.5 分間で B80% まで上昇させ、0.4 分間保持し、0.05 分間で初期状態に戻すという一連の線形勾配によって達成された。このシステムは、次の注入までに少なくとも 0.25 分間は平衡状態にしておいた。質量分析計は、陽イオンモードで操作し、以下の前駆体 ([M+H]⁺) / 生成物イオン対を追跡し、Mass Lynx 4.0 (SP4, 525) ソフトウェアを用いて定量した。ヒドロキシテルフェナジン 488.7 / 452.4、フェキソフェナジン 502.7 / 466.4 および BRL 15572 407.5 / 209.1。テルフェナジンオキシダーゼ活性は、ヒドロキシテルフェナジン代謝物およびカルボキシテルフェナジン (フェキソフェナジン) 代謝物の合計から決定した。 30

【0893】

(CYP2C9 阻害アッセイ)

ジクロフェナク 4'-ヒドロキシラーゼを用い、Leeman, T. ら、Life Sci. 52, 29-34, (1992) に記載されるこの酵素に特異的な活性について、ヒト肝臓 CYP2C9 の阻害剤としての化合物の能力を評価した。ミクロソームタンパク質およびジクロフェナク基質の最終濃度は、それぞれ 0.08 mg/mL および 4 μM であった。内部標準として 1 μM メタフェナム酸を含有する 3 容積部のクエンチ溶液で処理することによって、代謝反応を停止させた。遠心分離した後、水 4 容積部をさらに加えた。続いて上清のアリコートを LC-MS 分析に供した。 40

【0894】

LC-MS 分析では、クロマトグラフィーによる溶出は、B20% から開始して 0.3 分間保持し、1.2 分間で B99% まで上昇させ、0.5 分間保持し、0.25 分間で初期状態に戻すという一連の線形勾配によって達成された。このシステムは、次の注入までに少なくとも 0.25 分間は平衡状態にしておいた。質量分析計は、陰イオンモードで操作し、以下の前駆体 ([M-H]⁻) / 生成物イオン対を追跡し、4'-ヒドロキシジクロフェナク (312.4 / 294.2) およびメフェナム酸 (242.4 / 224.2) 50

）を定量した。

【0895】

（HIVプロテアーゼ阻害剤を特性決定するために使用する生物学的アッセイ）

（HIV-1プロテアーゼ酵素活性（ K_i ））

このアッセイは、M. V. TothおよびG. R. Marshall, Int. T. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990)（あらゆる目的のために内容全体が本明細書に参考として組み込まれる）に最初に記載されたように、所定の反応バッファー中でHIV-1プロテアーゼによって合成ヘキサペプチド基質を開裂させ、その蛍光を分析することに基づく。

【0896】

このアッセイは、基質に（2-アミノベンゾイル）Thr-Ile-Nle-（p-ニトロ）Phe-Gln-Argを使用し、酵素としてE. Coliで発現した組み換えHIV-1プロテアーゼを使用した。両試薬とも、Bachem California, Inc. から得た（カリフォルニア州トランス、カタログ番号H-2992）。この反応のバッファーは、100mM 酢酸アンモニウム（pH 5.3）、1M 塩化ナトリウム、1mM エチレンジアミン四酢酸、1mM ジチオスレイトールおよび10% ジメチルスルホキシドであった。

【0897】

阻害定数 K_i を決定するために、同じ量の酵素（1~2.5nM）と、異なる濃度の試験対象の阻害剤とを反応バッファー中に含有する一連の溶液を調製した。次いでこの溶液を白色96ウェルプレート（各190 μ l）に移し、37℃で15分間プレインキュベーションした。基質を濃度800 μ Mで100%ジメチルスルホキシドに溶解し、800 μ M基質10 μ Lを各ウェルに加え、最終基質濃度を40 μ Mにした。Gemini 96ウェルプレート蛍光計（Molecular Devices、カリフォルニア州サニーベール）を用いて、 λ （Ex）=330nmおよび λ （Em）=420nmで、リアルタイムの反応速度を37℃で測定した。異なる阻害剤濃度で初期反応速度を決定し、Ermolief J., Lin X. およびTang J., Biochemistry 36, 12364 (1997)に記載されるタイトバインディング競争阻害（tight-binding competitive inhibition）のアルゴリズムにしたがって、Enzfitterプログラム（Biosoft、英国ケンブリッジ）を用いて K_i 値（ピコモル濃度単位）を算出した。

【0898】

（HIV-1プロテアーゼ酵素アッセイ（ IC_{50} ））

上述の K_i アッセイと同様に、 IC_{50} アッセイは、M. V. TothおよびG. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990)に最初に記載されたように、所定の反応バッファー中でHIV-1プロテアーゼによって合成ヘキサペプチド基質を開裂させ、その蛍光を分析することに基づく。

【0899】

このアッセイは、基質に（2-アミノベンゾイル）Thr-Ile-Nle-（p-ニトロ）Phe-Gln-Argを使用し、酵素としてE. Coliで発現した組み換えHIV-1プロテアーゼを使用した。両試薬とも、Bachem California, Inc. から得た（カリフォルニア州トランスCA、カタログ番号はそれぞれH-2992およびH-9040）。この反応のバッファーは、100mM 酢酸アンモニウム（pH 5.5）、1M 塩化ナトリウム、1mM エチレンジアミン四酢酸、1mM ジチオスレイトールおよび10% ジメチルスルホキシドであった。

【0900】

IC_{50} 値を決定するために、反応バッファー170 μ Lを白色96ウェルマイクロタイタープレートのウェルに移した。試験対象の阻害剤をDMSOで3倍希釈した一連の溶液を調製し、得られた希釈物10 μ Lをマイクロタイタープレートのウェルに移した。20~50nMの酵素の反応バッファーストック溶液10 μ Lを96ウェルプレートの各ウ

10

20

30

40

50

エルに加え、最終酵素濃度を1～2.5 nMにした。次いで、プレートに37℃で10分間プレインキュベーションした。基質を濃度400 μMで100%ジメチルスルホキシドに溶解し、400 μM基質10 μLを各ウェルに加え、最終基質濃度を20 μMにした。Gemini 96ウェルプレート蛍光計(Molecular Devices、カリフォルニア州サンニール)を用いて、λ(Ex)=330 nmおよびλ(Em)=420 nmで、リアルタイムの反応速度を測定した。異なる阻害剤濃度で初期反応速度を決定し、GraphPad PrismTMソフトウェアを用い、非線形回帰曲線に適合させることによってIC₅₀値(ナノモル濃度単位)を算出した。

【0901】

(抗-HIV-1細胞培養アッセイ(EC₅₀))

このアッセイは、阻害剤存在下または非存在下で、ウイルス感染した細胞の生存率の比色検出によって、HIV-1と関連する細胞変性効果を定量することに基づく。HIV-1によって誘発される細胞死は、代謝基質2,3-ビス(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム-5-カルボキシアニリド(XTT)を用いて決定した。この物質は、Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RHおよびBoyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989) (あらゆる目的のために、内容全体が本明細書に参考として組み込まれる)に記載されるように、無傷の細胞によってのみ、特定の吸収特性を有する生成物に変換される。

【0902】

MT2細胞(NIH AIDS試薬プログラム、カタログ番号237)を、5%ウシ胎児血清および抗生物質を追加したRPMI-1640培地中で維持し、0.01に等しい感染多重度に対応するウイルス接種材料を用いて、野生型HIV-1株IIIB(Advanced Biotechnologies、メリーランド州コロンビア)に37℃で3時間感染させた。培地中の感染した細胞を96ウェルプレートに分配し(100 μL/ウェルに20,000細胞)、試験対象の阻害剤の段階的な5倍希釈(100 μL/ウェル)を含有する一連の溶液存在下で、37℃で5日間インキュベーションした。未処理の感染したコントロール細胞および未処理の空のベクターに感染したコントロール細胞を含むサンプルも、96ウェルプレートに分配し、同じ条件下でインキュベーションした。

【0903】

試験した阻害剤の抗ウイルス活性を決定するために、濃度2 mg/mLの基質XTTのリン酸緩衝化塩水(pH 7.4)溶液(アッセイプレートあたり6 mL)を水浴中、55℃で5分間加熱した後、XTT溶液6 mLあたり、N-メチルフェナゾニウムメタサルフェート50 μL(5 μg/mL)を加えた。アッセイプレートの各ウェルから培地100 μLを取り出した後、各ウェルにXTT基質溶液100 μLを加えた。CO₂インキュベーター中で、細胞およびXTT溶液を37℃で45～60分間インキュベーションした。ウイルスを不活化するために、各ウェルに2% Triton X-100 20 μLを加えた。生存率(産生したXTT代謝物の量によって決定される)を、分光光度法によって450 nmでの吸光度で定量した(650 nmでのバックグラウンド吸光度を引いた)。このアッセイのデータは、未処理のコントロールに対する吸光度%であらわし、50%有効濃度(EC₅₀)は、感染している化合物で処理した細胞におけるXTT代謝産物の割合が、感染していない化合物を含有しない細胞に比べて50%増加する化合物の濃度として算出した。

【0904】

(40%ヒト血清またはヒト血清タンパク質存在下での抗-HIV-1細胞培養アッセイ(EC₅₀))

このアッセイは、上述の抗-HIV-1細胞培養アッセイとほぼ同じであるが、但し、感染を、生理学的濃度の40%ヒト血清(AB型男性Cambrex 14-498E)またはヒト血清タンパク質(ヒトα酸糖タンパク質、Sigma G-9885; Hum

10

20

30

40

50

an Serum Albumin, Sigma A1653、96-99%)の存在下または非存在下で行った。HIV-1によって誘発される細胞死は、上述のように決定したが、但し、96ウェルプレートに分配した感染細胞を、培地ではなく、80%ヒト血清(2倍濃度)中または2mg/mL ヒトα酸糖タンパク質+70mg/mL HSA(2倍濃度)中でインキュベートした。

【0905】

(細胞毒性細胞培養アッセイ(CC₅₀))

このアッセイは、Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RHおよびBoyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577(1989)に記載されるように、代謝基質2, 3-ビス(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム-5-カルボキシアニリド(XTT)を用いた試験化合物の細胞毒性効果の評価に基づく。このアッセイは、上述のアッセイ(抗-HIV-1細胞培養アッセイ)とほぼ同じであるが、但し、細胞は感染していない。化合物によって誘発される細胞死(または成長の減退)は、上述のように決定した。

【0906】

MT-2細胞を、5%ウシ胎児血清および抗生物質を追加したRPMI-1640培地中で維持し、96ウェルプレートに分配し(100μL/ウェルに20,000細胞)、試験対象の阻害剤の段階的な5倍希釈物(100μL/ウェル)の存在下または非存在下で、37℃で5日間インキュベーションした。コントロールには、未処理の感染した細胞およびP4405(Podophyllotoxin, Sigmaカタログ番号P4405)1μLで保護された感染した細胞が含まれていた。

【0907】

細胞毒性を決定するために、濃度2mg/mLのXTTのリン酸緩衝化塩水(pH 7.4)溶液(アッセイプレートあたり6mL)を水浴中、55℃で5分間加熱した後、XTT溶液6mLあたり、N-メチルフェナゾニウムメタサルフェート50μL(5μg/mL)を加えた。アッセイプレートの各ウェルから培地100μLを取り出した後、各ウェルにXTT基質溶液100μLを加えた。CO₂インキュベーター中で、細胞およびXTT溶液を37℃で45~60分間インキュベーションした。ウイルスを不活化するために、各ウェルに2% Triton X-100 20μLを加えた。生存率(産生したXTT代謝物の量によって決定される)を、分光光度法によって450nmでの吸光度で定量した(650nmでのバックグラウンド吸光度を引いた)。このアッセイのデータは、未処理のコントロールに対する吸光度%であらわし、50%細胞毒性濃度(EC₅₀)は、化合物で処理した細胞における細胞成長の割合が、感染していない化合物を含有しない細胞により提供される細胞成長に比べて50%増加する化合物の濃度として算出した。

【0908】

各実施例A~C Vに基づく実験データは、本発明の式(I)の化合物が、IC₅₀が約100nM~約4700nMの範囲でCYP450 3A4阻害活性を有し、IC₅₀が約100nM~約4200nMの範囲でCYP450 2C9阻害活性を有することを示している。

【0909】

各実施例A~C Vに基づく実験データは、本発明の式(I)の化合物が、HIV EC₅₀が約140nM~約1000nMより大きい範囲でプロテアーゼ阻害活性を有し得ることを示している。

【0910】

各実施例P、SおよびTに基づく実験データによれば、IC₅₀が約80~150nMでCYP450 3A4阻害活性を有しており、IC₅₀が約1000~10,000nMでCYP450 2C9阻害活性を有しており、HIV EC₅₀が約20,000nMよりも大きな範囲でプロテアーゼ阻害活性を有している。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/18
		A 6 1 K 45/00

(31)優先権主張番号 60/819,315

(32)優先日 平成18年7月7日(2006.7.7)

(33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 デサイ, マノージ シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 2 3, プレザント ヒル, モホーク ドライブ 1 9 7 5

(72)発明者 ホン, アレン ユー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 9, サン ノゼ, ウィリアムズ ロード 4 9 5 7

(72)発明者 リュー, ホンタオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, オレンジ アベニュー 1 0 3 2 0

(72)発明者 シュー, リャンホン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ブレアー コート 9 7 0

(72)発明者 ビビアン, ランダル ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, サン マテオ, ビア ビスタ 1 4 3 0

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 特開平04-308574 (JP, A)
特表平11-508884 (JP, A)
特表平08-505844 (JP, A)
特表2009-528378 (JP, A)
国際公開第99/033792 (WO, A1)
特開2006-003701 (JP, A)
特開2005-091988 (JP, A)
特開2004-184681 (JP, A)
特開昭61-027981 (JP, A)
米国特許第03957774 (US, A)
米国特許第03882114 (US, A)
米国特許第03786058 (US, A)
米国特許第03907782 (US, A)
国際公開第06/014282 (WO, A1)
特表2008-505898 (JP, A)
特表2010-519314 (JP, A)
Akio Kobori et al., 2-Ureidoquinoline: a useful molecular element for stabilizing single cytosine and thymine bulges, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004年, Vol.14, p.3431-3433

Kurita, Keisuke et al., Synthesis and properties of polyurethanes derived from bis-N-hydroxyimides and diisocyanates, Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry Edition, 1979年, Vol.17(6), p.1619-1629

THOMAS P. JOHKSTON et al., The Synthesis of Antineoplastic Agents. XXXII. N-Nitrosoureas. I., Journal of Medicinal Chemistry, 1963年, Vol.6(6), p.669-681

Thomas Weiss et al., High-Resolution Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography Analysis of Polyamines and Their Monoacetyl Conjugates by Fluorescence Detection after Derivatization with N-Hydroxysuccinimidyl 6-QuinolinyI Carbamate, ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, 1997年, Vol.247, p.294-304

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 277/28

C07D 417/14

A61K 31/427

A61K 31/454

A61K 31/496

A61K 31/5377

A61K 45/00

A61P 31/18

A61P 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)