

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5977837号
(P5977837)

(45) 発行日 平成28年8月24日 (2016. 8. 24)

(24) 登録日 平成28年7月29日 (2016. 7. 29)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 C 311/20	(2006. 01)	C O 7 C 311/20	C S P
C O 7 D 205/04	(2006. 01)	C O 7 D 205/04	
C O 7 D 207/48	(2006. 01)	C O 7 D 207/48	
C O 7 D 211/44	(2006. 01)	C O 7 D 211/44	
C O 7 D 211/58	(2006. 01)	C O 7 D 211/58	

請求項の数 39 (全 275 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-548939 (P2014-548939)
(86) (22) 出願日	平成24年12月21日 (2012. 12. 21)
(65) 公表番号	特表2015-506927 (P2015-506927A)
(43) 公表日	平成27年3月5日 (2015. 3. 5)
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/071195
(87) 国際公開番号	W02013/096744
(87) 国際公開日	平成25年6月27日 (2013. 6. 27)
審査請求日	平成27年1月15日 (2015. 1. 15)
(31) 優先権主張番号	61/709, 331
(32) 優先日	平成24年10月3日 (2012. 10. 3)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/578, 716
(32) 優先日	平成23年12月21日 (2011. 12. 21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	514139418 ノヴィラ・セラピューティクス・インコー ポレイテッド アメリカ合衆国・ペンシルベニア・189 02・ドイルスタウン・オールド・イース トン・ロード・3805
(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

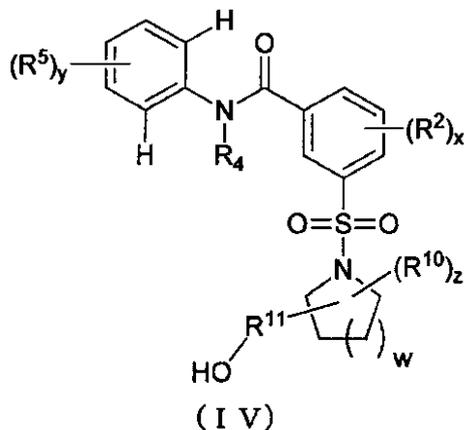
(54) 【発明の名称】 B型肝炎抗ウイルス剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I V :

【化1】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R⁴ は、HまたはC₁ - C₆アルキルであり、各R⁵ は、各出現につき、CH₃、C₁ - C₆アルコキシ、ハロ、-CN、-NO₂、

- C₁ - C₆ ハロアルキル、 - C₁ - C₆ ジハロアルキル、 および - C₁ - C₆ トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

R¹⁰ は、 OH、 ハロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ アルキル - OH、 - C₁ - C₆ クロロアルキル、 - C₁ - C₆ ジクロロアルキル、 - C₁ - C₆ トリクロロアルキル、 - C₁ - C₆ フルオロアルキル、 - C₁ - C₆ ジフルオロアルキル、 - C₁ - C₆ トリフルオロアルキル、 C₁ - C₆ ヘテロアルキル、 C₃ - C₁₀ シクロアルキル、 C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、 アリール、 ヘテロアリール、 - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₁₀ シクロアルキル)、 - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル)、 - C₁ - C₄ アルキル - (アリール)、 または - C₁ - C₄ アルキル - (ヘテロアリール) であり、 前記アルキル、 ヘテロアルキル、 シクロアルキル、 ヘテロシクロアルキル、 アリール、 またはヘテロアリール環は、 R² から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

R¹¹ は、 結合または C₁ - C₃ アルキレンであり、 前記 C₁ - C₃ アルキレンは、 R² から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており、

R² は、 各出現につき、 ハロ、 - CN、 - NO₂、 - C₁ - C₆ アルキル、 - C₁ - C₆ アルコキシ、 - C₁ - C₆ フルオロアルキル、 - C₁ - C₆ ヘテロアルキル、 C(O) - C₁ - C₆ アルキル、 および C(O) - C₁ - C₆ アルコキシからなる群から独立して選択され、

w は、 0、 1、 または 2 であり、

x の各出現は、 0、 1、 2、 3、 および 4 からなる群から独立して選択され、

y の各出現は、 1、 2、 および 3 からなる群から独立して選択され、

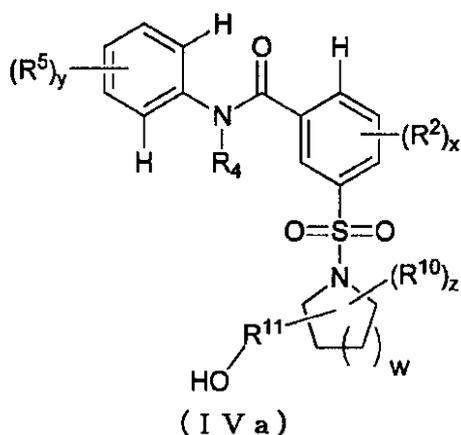
z の各出現は、 0、 1、 2、 および 3 からなる群から独立して選択され、

m の各出現は、 独立して、 0、 1、 または 2 である、 化合物。

【請求項 2】

式 IV の前記化合物は、 式 IV a :

【化 2】



の化合物、 またはその薬学的に許容される塩である、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

各 R⁵ は、 各出現につき、 CH₃、 C₁ - C₆ アルコキシ、 ハロ、 フルオロメチル、 ジフルオロメチル、 トリフルオロメチル、 クロロメチル、 ジクロロメチル、 およびトリクロロメチルからなる群から独立して選択され、

R¹⁰ は、 OH、 ハロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ アルキル - OH、 C₁ - C₆ フルオロアルキル、 C₁ - C₆ ジフルオロアルキル、 C₁ - C₆ トリフルオロアルキル、 C₁ - C₆ ヘテロアルキル、 C₃ - C₁₀ シクロアルキル、 C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、 アリール、 ヘテロアリール、 - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₁₀ シクロアルキル)、 - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル)、 - C₁ - C₄ アルキル - (アリール)、 または - C₁ - C₄ アルキル - (ヘテロアリール) であり、 前

記アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンであり、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、および $C(O) - C_1 - C_6$ アルキル、および $C(O) - C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^5 は、3 - F、3 - Cl、3 - CH_3 、3 - CH_2F 、3 - CHF_2 、4 - F、3 - CH_3 - 4 - F、3 - Cl - 4 - F、3 - Br - 4 - F、3, 4, 5 - トリフルオロ、3, 4, 5 - トリクロロ、または 3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 5】

w は、1 または 2 である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンであり、

R^{10} は、OH、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - OH、 $-C_1 - C_6$ クロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジフルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリフルオロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、またはフェニルであり、その $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、またはフェニル基は、ハロ、 $-C_1 - C_6$ アルキル、および $-C_1 - C_6$ アルコキシから選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

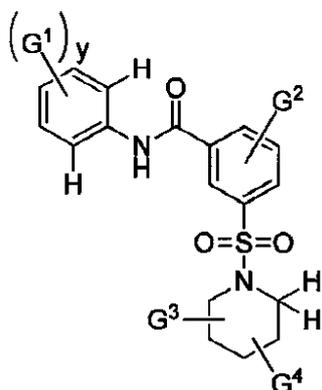
20

z は、0 または 1 である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

式 I V の前記化合物は、式 I V b :

【化 3】



30

(IVb)

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G^1 は、各出現につき、 CH_3 、 OCH_3 、ハロ、 CCl_3 、 CH_2Cl 、 CCl_2H 、 CF_2H 、 CH_2F 、および CF_3 から独立して選択され、

G^2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、またはハロであり、

G^3 は、OH、 CH_2OH 、または CH_2CH_2OH であり、

G^4 は、H、OH、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - OH、 $-C_1 - C_6$ クロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジフルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリフルオロアルキル、またはフェニルであり、そのフェニル基は任意に、ハロ、 $-C_1 - C$

50

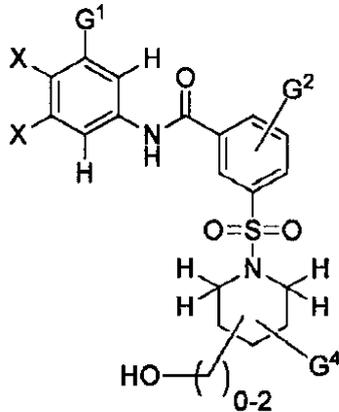
G^6 アルキル、および $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されており、

y は、1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

式 I V の前記化合物は、式 I V c :

【化 4】



(IVc)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

X は、ハロであり、

G^1 は、水素またはハロであり、

G^2 は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、またはハロであり、

G^4 は、 H 、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、または OH である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

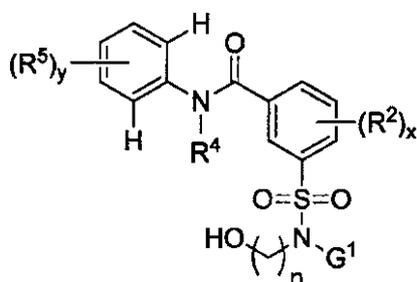
【請求項 9】

G^2 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたはハロであり、 G^2 は、前記フェニル環の 2、3、または 4 位にある、請求項 7 または 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

式 V :

【化 5】



(V)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^4 は、 H または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり、

G^1 は、 H または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、各出現につき、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、およびトリクロロメチル からなる群から独立して選択され、

10

20

30

40

50

各 R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-C_1 - C_6$ アルキル、または $-C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、

n は、1、2、3、4、5、または6であり、

x の各出現は、0、1、2、3、および4からなる群から独立して選択され、

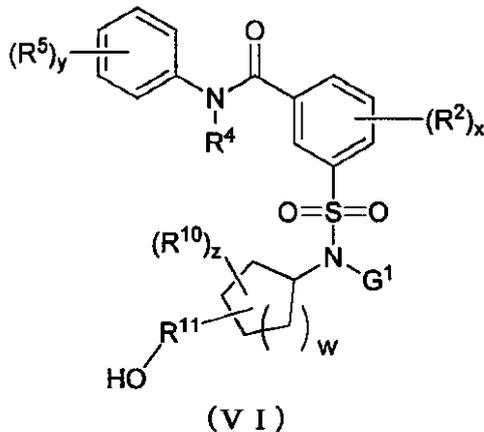
y の各出現は、1、2、および3からなる群から独立して選択され、

m の各出現は、独立して、0、1、または2である、化合物。

【請求項11】

式VI:

【化6】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

G^1 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、各出現につき、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L)_m - SR^9$ 、 $-(L)_m - S(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m - NHS(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m - C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - OC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m CO_2R^8$ 、 $-(L)_m - OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m - CH(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)OR^9$ 、 $-(L)_m - C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)_m C(NH_2)(R^8)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、および $-C_1 - C_6$ トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

L は、独立して、各出現につき、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_3 - C_7$ シクロアルキレン) $-$ 、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $_m - O - (C_1 - C_3$ アルキレン) $_m -$ 、または $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $_m - NH - (C_1 - C_3$ アルキレン) $_m -$ から選択される二価ラジカルであり、

各 R^8 は、独立して、各出現につき、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-($ アリール $)$ 、または $-C_1 - C_4$ アルキル $($ ヘテロアリール $)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^9 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル- ($C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル- ($C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル- (アリール)、または $-C_1 - C_4$ アルキル- (ヘテロアリール)であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{10} は、OH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル- ($C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル- ($C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル- (アリール)、または $-C_1 - C_4$ アルキル- (ヘテロアリール)であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンであり、その $C_1 - C_3$ アルキレンは、 R^2 から選択される1~3個の置換基で任意に置換されており、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、および $(O) - C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

wは、0、1、または2であり、

xの各出現は、0、1、2、3および4からなる群から独立して選択され、

yの各出現は、0、1、2、3、および4からなる群から独立して選択され、

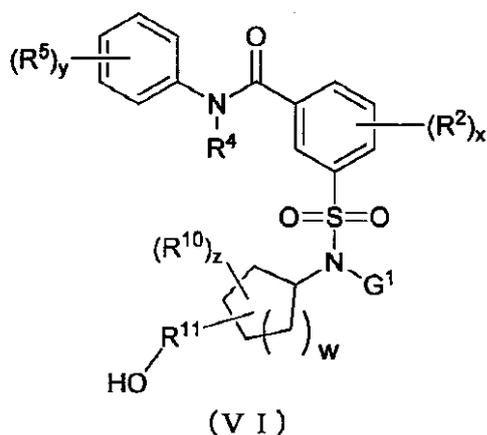
zの各出現は、0、1、2、および3からなる群から独立して選択され、

mの各出現は、独立して、0、1、または2である、化合物。

【請求項12】

式VI:

【化7】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

G^1 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、各出現につき、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、および $-C_1 - C_6$ トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、OH、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル

、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル)、
 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10})$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_4$ アルキル
 $-($ アリール)、または $-C_1-C_4$ アルキル $-($ ヘテロアリール)であり、前記アル
 キル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテ
 ロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または C_1-C_3 アルキレンであり、前記 C_1-C_3 アルキレンは、 R
 2 から選択される1~3個の置換基で任意に置換されており、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C$
 $_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C(O)$
 $-C_1-C_6$ アルキル、および $C(O)-C_1-C_6$ アルコキシからなる群から独立して
 選択され、

wは、0、1、または2であり、

xの各出現は、0、1、2、3および4からなる群から独立して選択され、

yの各出現は、0、1、2、3、および4からなる群から独立して選択され、

zの各出現は、0、1、2、および3からなる群から独立して選択され、

mの各出現は、独立して、0、1、または2である、化合物。

【請求項13】

各 R^5 は、各出現につき、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ、フルオ
 ロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、お
 よびトリクロロメチルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 C_1-C_6
 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジフルオロアルキル、 C_1-C_6 トリフルオロアルキル、
 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} ヘテロシクロアル
 キル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10})$ シクロアル
 キル)、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10})$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_4$
 アルキル $-($ アリール)、または $-C_1-C_4$ アルキル $-($ ヘテロアリール)であり、そ
 のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、また
 はヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または C_1-C_3 アルキレンであり、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C$
 $_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1-C_6$ ヘテロアルキル、および C
 $(O)-C_1-C_6$ アルキル、および $C(O)-C_1-C_6$ アルコキシからなる群から独
 立して選択される、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

R^5 は、3-F、3-Cl、3-CH₃、3-CH₂F、3-CHF₂、4-F、3-
 CH₃-4-F、3-Cl-4-F、3-Br-4-F、3,4,5-トリフルオロ、3
 ,4,5-トリクロロ、または3-クロロ-4,5-ジフルオロである、請求項11~1
 3のいずれかに記載の化合物。

【請求項15】

wは、1または2である、請求項11~14のいずれかに記載の化合物。

【請求項16】

R^{11} は、結合または C_1-C_3 アルキレンであり、

R^{10} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 $-C_1-C$
 $_6$ クロロアルキル、 $-C_1-C_6$ ジクロロアルキル、 $-C_1-C_6$ トリクロロアルキル、
 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1-C_6$ ジフルオロアルキル、 $-C_1-C_6$ トリフ
 ルオロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} ヘテロシクロアルキル、ま
 たはフェニルであり、前記 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} ヘテロシクロアル
 キル、またはフェニル基は、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル、および $-C_1-C_6$ アルコキ
 シから選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

zは、0または1である、請求項12に記載の化合物。

10

20

30

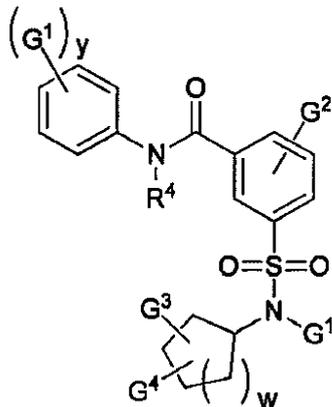
40

50

【請求項 17】

式 V I a :

【化 8】



(V I a)

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^4 は、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

G^1 は、各出現につき、 CH_3 、 OCH_3 、ハロ、 CCl_3 、 CH_2Cl 、 CCl_2H 、 CF_2H 、 CH_2F 、および CF_3 から独立して選択され、

G^2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、またはハロであり、

G^3 は、OH、 CH_2OH 、または CH_2CH_2OH であり、

G^4 は、H、OH、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $-C_1 - C_6$ クロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジフルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリフルオロアルキル、またはフェニルであり、そのフェニル基は任意に、ハロ、 $-C_1 - C_6$ アルキル、および $-C_1 - C_6$ アルコキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されており、

w は、0、1、または 2 であり、

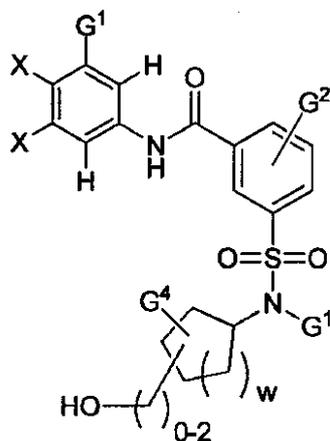
y は、1、2、または 3 である、化合物。

30

【請求項 18】

式 V I b :

【化 9】



(V I b)

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

50

X は、八口であり、

G^1 は、水素または八口であり、

G^2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、または八口であり、

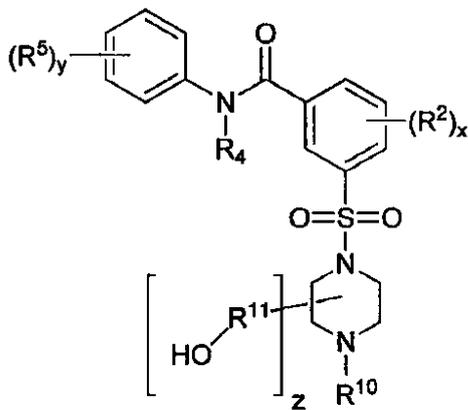
w は、0、1、または2であり、

G^4 は、H、八口、 $C_1 - C_4$ アルキル、またはOHである、化合物。

【請求項19】

式VII：

【化10】



(VII)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^5 は、各出現につき、3 - F、3 - Cl、3 - CH₃、3 - CH₂F、3 - CHF₂、4 - F、3 - CH₃ - 4 - F、3 - Cl - 4 - F、3 - Br - 4 - F、3, 4, 5 - トリフルオロ、3, 4, 5 - トリクロロ、または3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロからなる群から独立して選択され、

L は、独立して、各出現につき、-($C_1 - C_3$ アルキレン) -、-($C_3 - C_7$ シクロアルキレン) -、-($C_1 - C_3$ アルキレン)_m - O - ($C_1 - C_3$ アルキレン)_m -、または-($C_1 - C_3$ アルキレン)_m - NH - ($C_1 - C_3$ アルキレン)_m - から選択される二価ラジカルであり、

R^{10} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、-(L)_m - C(=O) $C_1 - C_6$ アルキル、-(L)_m - C(=O) $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、-(L)_m - C(=O)OC $C_1 - C_6$ アルキル、-(L)_m - C(=O)OC $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、そのアルキルまたはシクロアルキル基は、八口、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、または $-C_1 - C_6$ トリハロアルキルで任意に置換されており、

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンであり、その $C_1 - C_3$ アルキレンは、 R^2 から選択される0 ~ 3個の置換基で任意に置換されており、

R^2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、または八口であり、

xの各出現は、0、1、2、3、または4からなる群から独立して選択され、

yの各出現は、1、2、および3からなる群から独立して選択され、

zは、0または1であり、

mの各出現は、独立して、0、1、または2である、化合物。

【請求項20】

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンである、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R^{10} は、 $C(=O)C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキル基は、八口、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、または $-C_1 - C_6$ トリハロアルキルで任意に置換されている、請求項19または20に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物は、医薬品であり、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体を更に含む、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

それを必要とする個体において H B V 感染を治療する、根絶する、低減する、緩徐化する、または阻害するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

10

【請求項 2 5】

それを必要とする個体において H B V 感染に関連するウイルス負荷を低減するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 6】

それを必要とする個体において H B V 感染の再発を低減するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 7】

それを必要とする個体において H B V 感染の生理的悪影響を低減するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 8】

それを必要とする個体において H B V 感染からの肝損傷の寛解を誘導するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

20

【請求項 2 9】

それを必要とする個体において H B V 感染に対する長期抗ウイルス療法の生理的影響を低減するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 3 0】

それを必要とする H B V 潜伏感染に罹患している個体において H B V 感染を予防的に治療するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 3 1】

H B V ポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献に記載のカプシド集合調節物質、逆転写酵素阻害剤、T L R アゴニスト、および特有のまたは未知の機構の薬剤、ならびにそ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 つの追加の治療剤と併用する、請求項 2 4 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 3 2】

前記逆転写酵素阻害剤は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、d d A、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタピン、エンテカビル、アプリシタピン、アテビラピン (A t e v i r a p i n e)、リバビリン、アシクロビル (a c y c l o v i r)、ファムシクロビル、バラシクロビル (v a l a c y c l o v i r)、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラビリンのうちの少なくとも 1 つである、請求項 3 1 に記載の組成物。

40

【請求項 3 3】

前記 T L R アゴニストは、S M 3 6 0 3 2 0 (9 - ベンジル - 8 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) アデニン) および A Z D 8 8 4 8 (メチル [3 - ({ [3 - (6 - アミノ - 2 - ブトキシ - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロピル] [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] アセテート) からなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記組成物および前記少なくとも 1 つの追加の治療剤は、共製剤化される、請求項 3 1

50

に記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物および前記少なくとも1つの追加の治療剤は、共投与される、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 36】

それを必要とする個体においてHBV感染を予防的に治療する際に同様の結果を達成するのに必要とされる単独の前記少なくとも1つの追加の治療剤と比較して、前記少なくとも1つの追加の治療剤をより低い用量または頻度で投与することを可能にする、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 37】

治療上有効量の前記組成物を投与する前に、前記個体は、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、特有のカプシド集合調節物質、特有のまたは未知の機構の抗ウイルス化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物に不応性であることが知られている、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 38】

HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、特有のカプシド集合調節物質、特有のまたは未知の機構の抗ウイルス化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物と比較して、前記個体におけるウイルス負荷をより大きい程度に低減する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 39】

HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、特有のカプシド集合調節物質、特有のまたは未知の機構の抗ウイルス化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物よりも、ウイルス突然変異および/またはウイルス耐性のより低い発生率を引き起こす、請求項 31 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2011年12月21日に提出された米国仮特許出願第61/578,716号、および2012年10月3日に提出された第61/709,331号に対する優先権を主張する。これらの出願の内容全体は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

慢性B型肝炎ウイルス(HBV)感染は、重大な世界的健康問題であり、世界人口の5%超(世界中で3億5000万人超の人々および米国で125万人の個人)を侵している。

【0003】

予防的HBVワクチンが利用可能であるにもかかわらず、慢性HBV感染の負担は、発展途上世界のほとんどの地域における準最適な治療選択肢および持続的な新感染率に起因して、重大な満たされない世界的医療問題であり続ける。現在の治療は、治療を提供せず、また2つのクラスの薬剤(インターフェロンおよびウイルスポリメラーゼのヌクレオシド類似体/阻害剤)のみに限定されており、したがって薬物耐性、低い有効性、および忍容性問題がそれらの影響を限定する。HBVの低い治療率は、少なくとも部分的に、感染した肝細胞の核における共有結合閉環状DNA(cccDNA)の存在および持続に起因する。しかしながら、HBV DNAの持続的な抑制は、肝疾患進行を緩徐化し、肝細胞癌を予防する一助となる。HBV感染患者のための現在の療法目標は、血清HBV DNAを低いまたは検出不可能なレベルまで低減すること、ならびに最終的に、肝硬変および肝細胞癌の発症を低減するまたは予防することに向けられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

当該技術分野において、HBV感染を治療する、寛解させる、または予防する、新規治療剤に対する必要性が存在する。これらの治療剤をHBV感染患者に、単剤療法として、または他のHBV治療もしくは補助治療と組み合わせてのいずれかで投与することは、有意に改善された予後、縮減された疾患進行、および向上したセロコンバージョン率につながるであろう。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 5 , 1 6 9 , 6 4 5 号

10

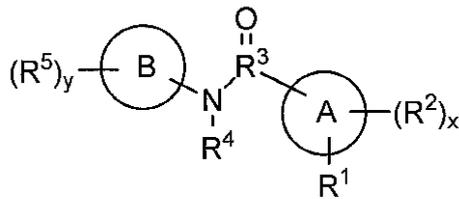
【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

人間におけるHBV感染の治療に有用な化合物が本明細書に提供される。

したがって、ある態様において、式 (I) :

【 化 1 】



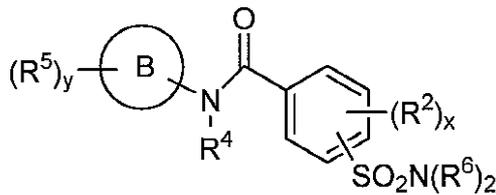
(I)

20

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくはN - オキシドが本明細書に提供される。

ある実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I I) :

【 化 2 】



(I I)

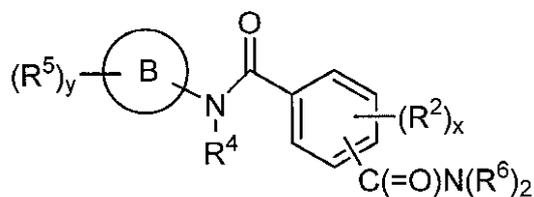
30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

ある実施形態において、式 (I I) の化合物は、式 (I I a)、(I I b)、および (I I c) の化合物である。

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I I I) :

【 化 3 】



(I I I)

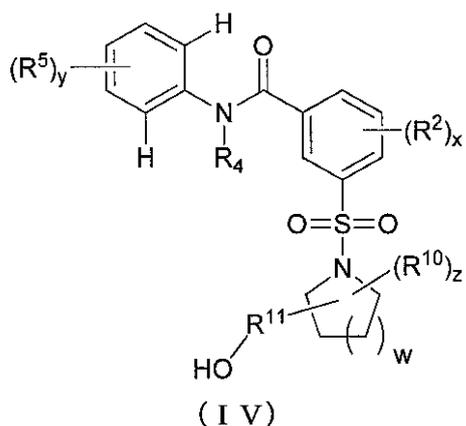
40

を有する。

別の態様において、式 I V :

50

【化 4】



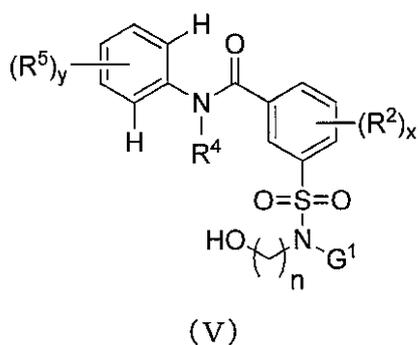
10

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

ある実施形態において、式 IV の化合物は、式 IV a、IV b、および IV c の化合物、またはそれらの化合物の薬学的に許容される塩である。

別の態様において、式 V :

【化 5】

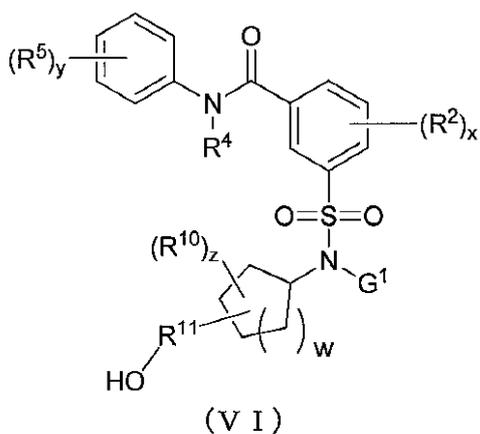


20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

依然として別の態様において、式 VI :

【化 6】



40

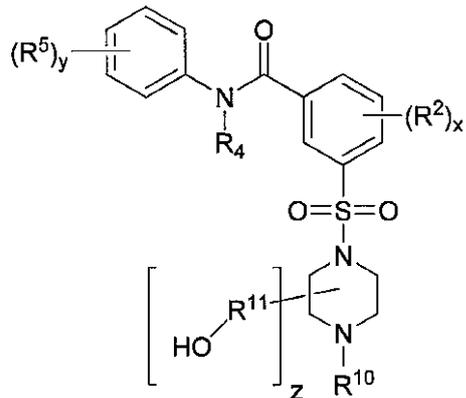
の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

ある実施形態において、式 VI の化合物は、式 VI a または VI b、またはそれらの化合物の薬学的に許容される塩を有する。

別の態様において、式 VII :

50

【化7】



(VII)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

また、本明細書に提供される化合物（本明細書で「本発明の化合物」とも称される）を含む組成物も本明細書に提供される。ある実施形態において、組成物は、医薬品であり、少なくとも1つの薬学的に許容される担体を更に含む。

【0007】

ある態様において、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する、根絶する、低減する、緩徐化する、または阻害する方法が本明細書に提供される。

【0008】

別の態様において、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染に関連するウイルス負荷を低減する方法が本明細書に提供される。

【0009】

依然として別の態様において、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染の再発を低減する方法が本明細書に提供される。

【0010】

なおも別の態様において、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染の生理的悪影響を低減する方法が本明細書に提供される。

【0011】

また、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染からの肝損傷の寛解を誘導する方法も本明細書に提供される。

別の態様において、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染に対する長期抗ウイルス療法生理的悪影響を低減する方法が本明細書に提供される。

【0012】

また、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を予防的に治療する方法も本明細書に提供され、その個体は、HBV潜伏感染に罹患している。

【0013】

いずれの上の方法においても、化合物は、追加の治療剤と組み合わせて投与することができる。ある実施形態において、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献に記載のカプシド集合調節物質、逆転写酵素阻害剤、TLRアゴニスト、および特有のまたは未知の機構の薬剤、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、追加の治療剤。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 4 】

別の実施形態において、インターフェロンアルファ2 aもしくは2 bまたはペグ化インターフェロン、アルファ2 a、アルファ2 b、ラムダ等の修飾インターフェロン等のインターフェロンクラスに属する生物学的薬剤；またはTLR - 7アゴニストもしくはTLR - 9アゴニスト等のTLR調節物質を含む、免疫調節物質または免疫刺激物質療法、あるいはウイルス侵入もしくは成熟を遮断する、またはヌクレオシドもしくはヌクレオチド等のHBVポリメラーゼを標的とする、抗ウイルス剤、または非ヌクレオシ(チ)ドポリメラーゼ阻害剤、およびHBV複製または持続に必要とされる他の必須のウイルスタンパク質(複数可)または宿主タンパク質の機能を妨害する薬剤を含む、特有のまたは未知の機構の薬剤から選択される、追加の治療剤。

10

【 0 0 1 5 】

併用療法のある実施形態において、逆転写酵素阻害剤は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ddA、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタピン、エンテカビル、アブリシタピン、アテビラピン(Atevirapine)、リバビリン、アシクロビル(acyclovir)、ファムシクロビル、バラシクロビル(valacyclovir)、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、PMPA、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラビリンのうちの少なくとも1つである。

【 0 0 1 6 】

併用療法の別の実施形態において、TLR - 7アゴニストは、SM360320(9 - ベンジル - 8 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ)アデニン)およびAZD8848(メチル[3 - ({[3 - (6 - アミノ - 2 - ブトキシ - 8 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル)プロピル][3 - (4 - モルホリニル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート)からなる群から選択される。

20

【 0 0 1 7 】

これらの併用療法のある実施形態において、化合物および追加の治療剤は、共製剤化される。別の実施形態において、化合物および追加の治療剤は、共投与される。

併用療法の別の実施形態において、本発明の化合物を投与することは、それを必要とする個体においてHBV感染予防的に治療する際に同様の結果を達成するのに必要とされる少なくとも1つの追加の治療剤を単独で投与することと比較して、追加の治療剤をより低い用量または頻度で投与することを可能にする。

30

【 0 0 1 8 】

併用療法の別の実施形態において、治療上有効量の本発明の化合物を投与する前に、個体は、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、特有のカプシド集合調節物質、特有のまたは未知の機構の抗ウイルス化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物に不応性であることが知られている。

【 0 0 1 9 】

本方法の依然として別の実施形態において、本発明の化合物を投与することは、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、特有のカプシド集合調節物質、特有のまたは未知の機構の抗ウイルス化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物を投与することと比較して、個体におけるウイルス負荷をより大きい程度に低減する。

40

【 0 0 2 0 】

別の実施形態において、本発明の化合物を投与することは、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、特有のカプシド集合調節物質、特有のまたは未知の機構の抗ウイルス化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物を投与することよりも、ウイルス突然変異および/またはウイルス耐性のより低い発生率を引き起こす。

発明を例示する目的のために、本発明のある特定の実施形態が図面に図示される。しか

50

しながら、本発明は、図面に図示される実施形態の正確な構成および手段に限定されない。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】図1は、インビトロHBV集合アッセイにおける蛍光消光を例示するスキームである。このアッセイは、全ての野生型システインがアラニンに突然変異させられているが、C末端システイン残基が保存されており、それが蛍光BODIPY-FL色素で標識されている、突然変異体C150 HBVカプシドタンパク質を利用する。HBV C150 Bタンパク質の蛍光シグナルは、カプシド集合プロセス中に減少するため、反応による蛍光を監視することは、カプシド集合の程度に関する良好な読み出しを提供する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本明細書において、人間におけるHBVの治療および予防に有用である化合物が提供される。非限定的な態様において、これらの化合物は、HBVカプシドと相互作用して、大幅に低減された毒性を有する欠陥ウイルス粒子をもたらすことによって、HBV集合を調節および/または妨害する。本発明の化合物は、強力な抗ウイルス活性を有し、好ましい代謝、組織分布、安全性、および薬学的プロファイルを示し、人間において使用するのに好適である。

【0023】

HBVカプシドタンパク質は、ウイルス生活環中に必須の機能を果たす。HBVカプシド/コアタンパク質は、細胞間通過中にウイルスゲノムを保護する準安定ウイルス粒子またはタンパク質殻を形成し、また、ゲノムカプシド形成、ゲノム複製、ならびにビリオン形態形成および放出を含む、ウイルス複製プロセスにおいても中心的役割を果たす。カプシド構造はまた、環境要因にตอบสนองして、ウイルス侵入後に脱外被を可能にする。一貫して、適切なカプシド集合が、ウイルス感染性に必要不可欠であることが見出されている。

20

【0024】

HBVカプシドタンパク質の必要不可欠な機能は、ウイルスカプシドタンパク質配列に厳格な進化上の制約を課し、観察される低い配列多様性および高い保存をもたらしている。一貫して、その集合を妨害するHBVカプシドにおける突然変異は、致死的であり、カプシド安定性を攪乱する突然変異は、ウイルス複製を大幅に衰えさせる。薬物標的が保存されればされるほど、患者によって獲得される複製能のある耐性突然変異は少なくなる。実際、慢性的に感染した患者のHBVカプシドにおける自然突然変異は、完全長タンパク質における183個の残基中、4個のみにおいて蓄積する。故に、HBVカプシド集合阻害剤は、既存のHBV抗ウイルス剤と比べてより低い薬物耐性出現を誘発し得る。更に、HBVカプシドを標的とする薬物療法は、伝統的なNA酵素活性部位を標的とする薬物と比較したとき、薬物耐性突然変異への傾向がより低い可能性がある。ウイルスカプシドを結合し、HIV、ライノウイルス、およびHBVの複製を阻害する化合物を記載する報告は、抗ウイルス薬標的としてのウイルスカプシドタンパク質についての強力な薬理学的概念実証を提供する。

30

【0025】

一態様において、本発明の化合物は、未熟または成熟粒子の正常なウイルスカプシド集合および/または分解を妨害する、加速する、低減する、遅延させる、および/または阻害し、それによって異常なカプシド形態を誘導し、ビリオン集合および/もしくは分解、ビリオン成熟、ならびに/またはウイルス放出の妨害等の抗ウイルス効果をもたらすことによって、HBV治療において有用である。一実施形態において、カプシド集合の妨害物質は、成熟または未熟ウイルスカプシドと相互作用して、カプシドの安定性を攪乱し、このようにして集合および/または分解に提供を及ぼす。別の実施形態において、カプシド集合の妨害物質は、ウイルスカプシドの安定性、機能、および/または正常な形態に必要なタンパク質折り畳みおよび/または塩橋を攪乱し、それによってカプシド集合および/または分解を妨害するおよび/または加速する。なおも別の実施形態において、本

40

50

発明の化合物は、カプシドを結合し、細胞ポリタンパク質および前駆体の代謝を変化させて、タンパク質単量体および/または低重合体および/または異常な粒子の異常な蓄積をもたらす、それが感染した細胞の細胞傷害性および細胞死を引き起こす。別の実施形態において、本発明の化合物は、最適な安定性を持つカプシドの形成不全を引き起こして、ウイルスの効率的な脱外被および/または分解(例えば、感染性中に)に提供を及ぼす。

【0026】

一実施形態において、本発明の化合物は、カプシドタンパク質が未熟であるときに、カプシド集合および/または分解を妨害するおよび/または加速する。別の実施形態において、本発明の化合物は、カプシドタンパク質が成熟しているときに、カプシド集合および/または分解を妨害するおよび/または加速する。なおも別の実施形態において、本発明の化合物は、バイアル感染性中に、カプシド集合および/または分解を妨害するおよび/または加速する。なおも別の実施形態において、カプシド集合および/または分解の妨害および/または加速は、HBVウイルス感染性を減弱するおよび/またはウイルス負荷を低減する。なおも別の実施形態において、カプシド集合および/または分解の妨害、加速、阻害、遅延、および/または低減は、ウイルスを宿主生物から根絶する。なおも別の実施形態において、HBVの宿主からの根絶は、有利に、慢性的な長期療法に対する必要性を未然に防ぐおよび/または長期療法の持続期間を低減する。

10

【0027】

一実施形態において、本明細書に記載される化合物は、単剤療法に好適であり、自然または天然HBV株に対して、および現在知られている薬物に耐性のHBV株に対して有効である。別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、併用療法において使用するのに好適である。

20

【0028】

別の実施形態において、本発明の化合物は、HBV cccDNAの活性を調節する(例えば、阻害、妨害、加速する)方法において使用することができる。なおも別の実施形態において、本発明の化合物は、HBV cccDNAの形成を縮減するまたは予防する方法において使用することができる。

【0029】

定義

本明細書で使用されるとき、次の用語の各々は、この節においてそれに関連付けられた意味を有する。

30

【0030】

別途規定されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、概して、本発明が属する技術分野の専門家によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。概して、本明細書で使用される命名ならびに細胞培養、分子遺伝学、有機化学、およびペプチド化学における検査手技は、当該技術分野で周知であり、一般的に用いられるものである。

【0031】

本明細書で使用されるとき、冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法上の目的語のうちの一つまたは一つを超えるもの(すなわち、少なくとも一つ)を指す。例として、「(an)要素」は、一つの要素または一つを超える要素を意味する。更に、「含むこと(including)」という用語、ならびに「含む(include)」、「含む(includes)」、および「含まれる(included)」等の他の形態の使用は、限定的でない。

40

【0032】

本明細書で使用されるとき、「約」という用語は、当業者によって理解され、それが使用される文脈上である程度変動するであろう。本明細書で、量、時間的な持続期間等の測定可能な値を指すときに使用されるとき、「約」という用語は、開示される方法を行うためにかかる変動が適切であるように、明記される値から±20%または±10%、より好ましくは±5%、更により好ましくは±1%、および依然としてより好ましくは±0.1

50

%の変動を包含するように意図される。

【0033】

本明細書で使用されるとき、「カプシド集合調節物質」という用語は、正常なカプシド集合（例えば、成熟中に）および/もしくは正常なカプシド分解（例えば、感染性中に）を妨害するおよび/もしくは加速するおよび/もしくは阻害するおよび/もしくは妨げるおよび/もしくは遅延させるおよび/もしくは低減するおよび/もしくは修飾する、ならびに/またはカプシド安定性を攪乱し、それによって異常なカプシド形態および機能を誘導する、化合物を指す。一実施形態において、カプシド集合調節物質は、カプシド集合および/または分解を加速し、それによって異常なカプシド形態を誘導する。別の実施形態において、カプシド集合調節物質は、主要なカプシド集合タンパク質（CA）と相互作用して（例えば、活性部位において結合する、アロステリック部位において結合する、折り畳みを修飾するおよび/または妨げる等）、それによってカプシド集合および/または分解を妨害する。なおも別の実施形態において、カプシド集合調節物質は、CAの構造および/または機能（例えば、CAが集合する、分解する、基質に結合する、好適な立体配座へと折り畳む能力等）における攪乱を引き起こし、それは、ウイルス感染性を減弱するおよび/またはウイルスに致死性である。

10

【0034】

本明細書で使用されるとき、「文献に記載のカプシド集合調節物質」という用語は、本発明の化合物でないカプシド集合調節物質を指す。

【0035】

本明細書で使用されるとき、「治療」または「治療すること」という用語は、HBV感染、HBV感染の症状、またはHBV感染を発症する可能性を治癒する、癒す、緩和する、軽減する、変化させる、治す、寛解させる、改善する、またはそれに影響を及ぼす目的で、治療剤、すなわち、本発明の化合物を（単独でまたは別の医薬品と組み合わせて）、患者に適用または投与すること、または治療剤を、HBV感染、HBV感染の症状、またはHBV感染を発症する可能性を有する患者から単離された組織または細胞株に適用または投与すること（例えば、診断またはエクスピゴ適用のために）として定義される。かかる治療は、薬理ゲノム学の分野から得られたに基づいて特異的に調整または修正されてもよい。

20

【0036】

本明細書で使用されるとき、「予防する」または「予防」という用語は、何も生じていなかった場合には障害もしくは疾患発症がないこと、または障害もしくは疾患の発症がすでに存在していた場合には更なる障害もしくは疾患発症がないことを意味する。また、予防障害または疾患に関連する症状の幾つかまたは全てを予防する能力も考慮される。

30

【0037】

本明細書で使用されるとき、「患者」、「個体」、または「対象」という用語は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物を指す。非ヒト哺乳動物は、例えば、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、およびマウス哺乳動物等の家畜およびペットを含む。好ましくは、患者、対象、または個体は、ヒトである。

【0038】

本明細書で使用されるとき、「有効量」、「薬学的有効量」、および「治療上有効量」という用語は、非毒性であるが、所望の生物学的結果を提供するのに十分な薬剤の量を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、または原因の低減および/もしくは緩和、または生体系の任意の他の所望の変化であってもよい。任意の個々の症例における適切な治療量は、当業者によって、日常的な実験を使用して決定されてもよい。

40

【0039】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性または特性を抑止せず、かつ比較的非毒性である担体または希釈剤等の物質を指し、すなわち、物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことも、それが含有される組成物の構成成分のいずれとも有害な様態で相互作用することもなく、個体に投与され得る

50

【0040】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される塩」という言語は、無機酸、有機酸、その溶媒和物、水和物、または包接化合物を含む、薬学的に許容される非毒性の酸から調製される、投与される化合物の塩を指す。かかる無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、酢酸、ヘキサフルオロリン酸、クエン酸、グルコン酸、安息香酸、プロピオン酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、アムソン酸、パモン酸、p-トルエンスルホン酸、およびメシル酸がある。適切な有機酸は、例えば、有機酸の脂肪酸、芳香族酸、カルボン酸、およびスルホン酸クラスから選択されてもよく、その例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、カンファースルホン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、イセチオン酸、乳酸、リンゴ酸、粘液酸、酒石酸、パラ-トルエンスルホン酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フロロン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン(パモ)酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン(ベシル酸塩)酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギニン酸、ガラクトロン酸等がある。更に、薬学的に許容される塩には、非限定的な例として、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウムまたはマグネシウム)、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム依存性またはカリウム)、およびアンモニウム塩が挙げられる。

10

【0041】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される担体」という用語は、本発明内で有用な化合物を、それがその意図される機能を行い得るように、患者内でまたは患者へと担持するまたは輸送することに関与する、液体または固体充填剤、安定剤、分散化剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒、またはカプセル封入物質等の、薬学的に許容される物質、組成物、または担体を意味する。典型的に、かかる構築物は、1つの臓器、または身体の部分から、別の臓器、または身体の部分へと担持または輸送される。各担体は、本発明内で有用な化合物を含む製剤の他の成分と適合性であり、かつ患者に有害でないという意味で、「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体としての役目を果たし得る物質の幾つかの例としては、乳糖、ブドウ糖、およびショ糖等の糖類；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン等のデンプン；セルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース等のその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび座剤ワックス等の賦形剤；ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油等の油；プロピレングリコール等のグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール等のポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに薬学的製剤に用いられる他の非毒性の適合性材料が挙げられる。本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される担体」はまた、本発明内で有用な化合物の活性と適合性であり、かつ患者にとって生理的に許容されるように、ありとあらゆるコーティング、抗菌剤および抗真菌薬剤、ならびに吸収遅延剤を含む。補足的な活性化化合物もまた、組成物中に組み込まれ得る。「薬学的に許容される担体」は、本発明内で有用な化合物の薬学的に許容される塩を更に含んでもよい。本発明の実施において使用される薬学的組成物に含まれ得る他の追加の成分は、当該技術分野で既知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載され、それは参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

40

【0042】

本明細書で使用されるとき、「組成物」または「薬学的組成物」という用語は、本発明内で有用な少なくとも1つの化合物と、薬学的に許容される担体との混合物を指す。薬学

50

的組成物は、化合物の、患者または対象への投与を容易にする。静脈内、経口、エアロゾル、非経口、眼内、肺、および局所投与を含むが、これらに限定されない、化合物を投与する複数の技法が当該技術分野で存在する。

【0043】

本明細書で使用されるとき、「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別途定めのない限り、表記される炭素原子の数を有する直鎖または分岐鎖炭化水素（すなわち、 $C_1 - C_6$ は、1～6個の炭素原子を意味する）を意味し、直鎖、分岐鎖、または環状置換基を含む。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、およびシクロプロピルメチルが挙げられる。最も好ましいのは、($C_1 - C_6$)アルキル、特にエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、およびシクロプロピルメチルである。

10

【0044】

本明細書で使用されるとき、「置換アルキル」という用語は、ハロゲン、-OH、アルコキシ、-NH₂、-N(CH₃)₂、-C(=O)OH、トリフルオロメチル、-CN、-C(=O)O($C_1 - C_4$)アルキル、-C(=O)NH₂、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂、および-NO₂からなる群から選択される1、2、または3個の置換基によって置換されており、好ましくは、ハロゲン、-OH、アルコキシ、-NH₂、トリフルオロメチル、-N(CH₃)₂、および-C(=O)OHから選択される、より好ましくは、ハロゲン、アルコキシおよび-OHから選択される、1個または2個の置換基を含有する、上に定義されるアルキルを意味する。置換アルキルの例としては、2,2-ジフルオロプロピル、2-カルボキシシクロペンチル、および3-クロロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0045】

安定本明細書で使用されるとき、「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、別途定めのない限り、定められる数の炭素原子と、O、N、およびSからなる群から選択される1個または2個のヘテロ原子とからなり、その窒素および硫黄原子が任意に酸化され得、窒素ヘテロ原子が任意に四級化され得る、安定な直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。ヘテロ原子（複数可）は、残りのヘテロアルキル基と、それが結合する断片との間を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置されてもよく、ならびにヘテロアルキル基における最も遠位の炭素原子に結合してもよい。例としては、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、および-CH₂CH₂-S(=O)-CH₃が挙げられる。例えば、-CH₂-NH-OCH₃、または-CH₂-CH₂-S-S-CH₃等、最大2個のヘテロ原子が連続してもよい。好ましいヘテロアルキル基は、1～10個の炭素を有する。

30

【0046】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルコキシ」という用語は、別途定めのない限り、酸素原子を介して残りの分子に結合される、上に定義される、表記される数の炭素原子を有するアルキル基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ（イソプロポキシ）、ならびに高級同族体および異性体等である。好ましいのは、($C_1 - C_3$)アルコキシ、特にエトキシおよびメトキシである。

40

【0047】

本明細書で使用されるとき、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、単独でまたは別の置換基の一部として、別途定めのない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子、好ましくは、フッ素、塩素、または臭素、より好ましくは、フッ素または塩素を意味する。

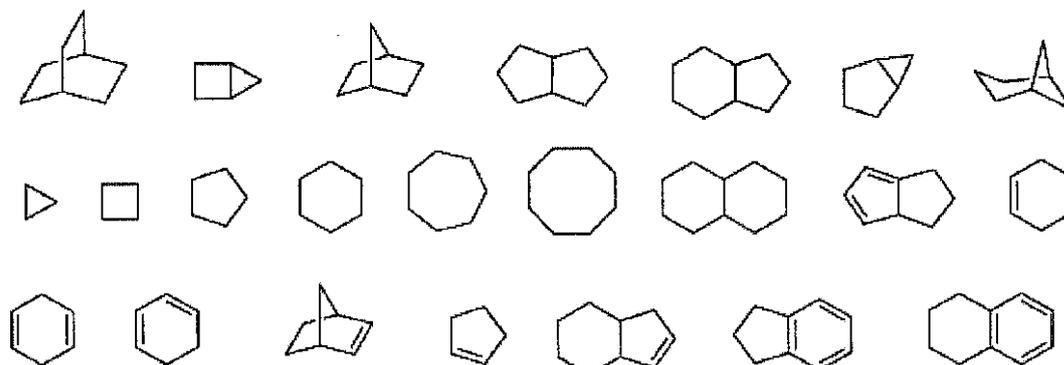
【0048】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキル」という用語は、環を形成する原子の各

50

々(すなわち、骨格原子)が炭素原子である、単環式または多環式非芳香族ラジカルを指す。一実施形態において、シクロアルキル基は、飽和または部分的に不飽和である。別の実施形態において、シクロアルキル基は、芳香族環と縮合される。シクロアルキル基には、3～10個の環原子を有する基が含まれる。シクロアルキル基の例示的な例としては、次の部分が挙げられるが、これらに限定されない：

【化8】



10

【0049】

単環式シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが含まれるが、これらに限定されない。二環式シクロアルキルには、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびテトラヒドロペンタレンが含まれるが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルには、アダマンティンおよびノルボルナンが含まれる。シクロアルキルという用語は、「不飽和非芳香族カルボシクリル」または「非芳香族不飽和カルボシクリル」基を含み、それらの両方は、少なくとも1つの炭素二重結合または1つの炭素三重結合を含有する、本明細書に定義される非芳香族炭素環を指す。

20

【0050】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」という用語は、各々がO、S、およびNから選択される1～4個の環ヘテロ原子を含有する、複素脂環式基を指す。一実施形態において、各ヘテロシクロアルキル基は、その環系中に4～10個の原子を有するが、但し、該基の環が2個の隣接するOまたはS原子を含有しないことを条件とする。別の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、芳香族環と縮合される。一実施形態において、窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されてもよく、窒素原子は、任意に四級化されてもよい。複素環系は、別途定めのない限り、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子において結合してもよい。複素環は、本質的に芳香族または非芳香族であってもよい。一実施形態において、複素環は、ヘテロアールである。

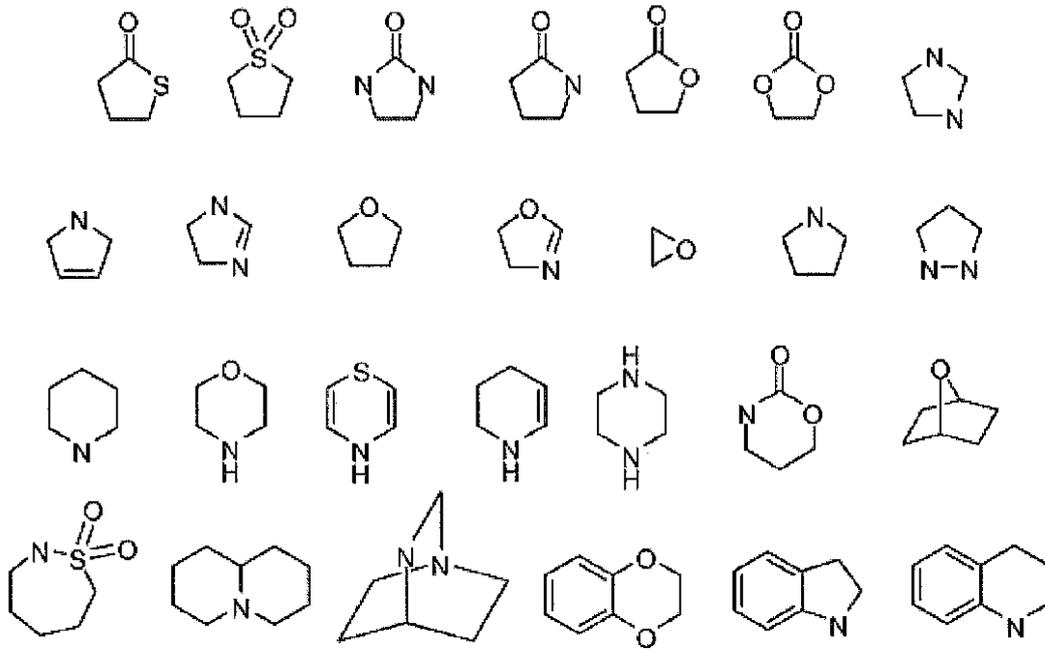
30

【0051】

3員のヘテロシクロアルキル基の例としては、アジリジンが挙げられ、かつこれらに限定されない。4員のヘテロシクロアルキル基の例としては、アゼチジンおよびベータラクタムが挙げられ、かつこれらに限定されない。5員のヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジン、オキサゾリジン、およびチアゾリジンジオンが挙げられ、かつこれらに限定されない。6員のヘテロシクロアルキル基の例としては、ピペリジン、モルホリン、およびピペラジンが挙げられ、かつこれらに限定されない。ヘテロシクロアルキル基の他の非限定的な例としては、次のものがある：

40

【化9】



10

20

【0052】

非芳香族複素環の例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、ジオキサラン、スルホラン、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン、およびヘキサメチレンオキシド等の単環式基が挙げられる。

【0053】

本明細書で使用されるとき、「芳香族」という用語は、1つ以上の多価不飽和環を含み、芳香族の特徴を有する、すなわち、 $(4n+2)$ 非局在化p()電子を有する(nは、整数である)、炭素環または複素環を指す。

【0054】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」という用語は、別途定めのない限り、1つ以上の環(典型的には1,2,または3個の環)を含有する、炭素環式芳香族系を意味し、かかる環は、ビフェニル等のようにぶら下がった(pendent)状態で一緒に結合してもよく、またはナフタレン等のように縮合されてもよい。アリール基の例としては、フェニル、アントラシル(anthracyl)、およびナフチルが挙げられる。好ましい例としては、フェニルおよびナフチルがあり、最も好ましいのは、フェニルである。

【0055】

本明細書で使用されるとき、「アリール-(C_1-C_3)アルキル」という用語は、1~3炭素アルキレン鎖がアリール基に結合している官能基を意味し、例えば、 $-CH_2CH_2-$ フェニルである。好ましいのは、アリール- CH_2- およびアリール- $CH(CH_3)-$ である。「置換アリール-(C_1-C_3)アルキル」という用語は、アリール基が置換されている、アリール-(C_1-C_3)アルキル官能基を意味する。好ましいのは、置換アリール(CH_2)-である。同様に、「ヘテロアリール-(C_1-C_3)アルキル」という用語は、1~3炭素アルキレン鎖がヘテロアリール基に結合している官能基を意味し、例えば、 $-CH_2CH_2-$ ピリジルである。好ましいのは、ヘテロアリール-(C

30

40

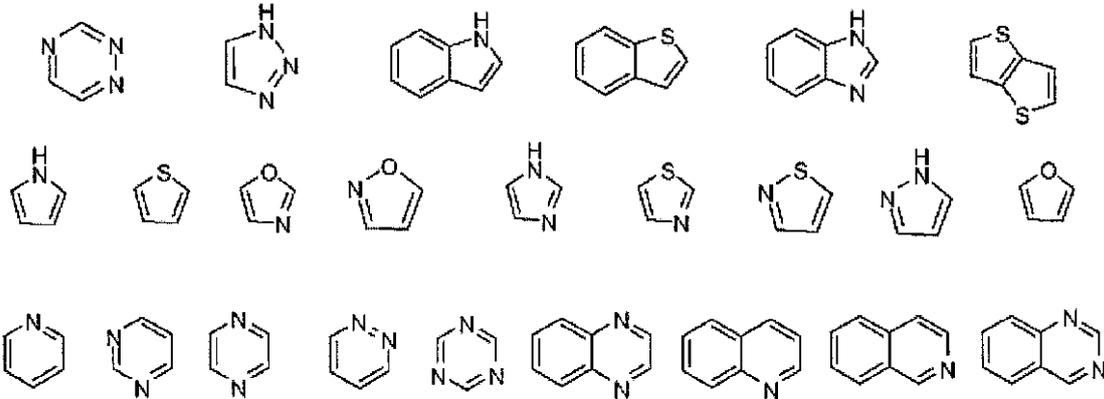
50

H₂) - である。「置換ヘテロアリール - (C₁ - C₃) アルキル」という用語は、ヘテロアリール基が置換されているヘテロアリール - (C₁ - C₃) アルキル官能基を意味する。好ましいのは、置換ヘテロアリール - (CH₂) - である。

【0056】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、芳香族の特徴を有する複素環を指す。多環式ヘテロアリールは、部分的に飽和である1つ以上の環を含んでもよい。例としては、次の部分が挙げられる：

【化10】



10

20

【0057】

ヘテロアリール基の例としてはまた、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル（特に2 - および4 - ピリミジニル）、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル（特に2 - ピロリル）、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル（特に3 - および5 - ピラゾリル）、イソチアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および1, 3, 4 - オキサジアゾリルが挙げられる。

【0058】

多環式複素環およびヘテロアリールの例としては、インドリル（特に3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、および7 - インドリル）、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル（特に1 - および5 - イソキノリル）、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル（特に2 - および5 - キノキサリニル）、キナゾリニル、フタラジニル、1, 8 - ナフチリジニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、1, 5 - ナフチリジニル、ベンゾフリル（特に3 - 、4 - 、5 - 、6 - および7 - ベンゾフリル）、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、1, 2 - ベンズイソキサゾリル、ベンゾチエニル（特に3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、および7 - ベンゾチエニル）、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル（特に2 - ベンゾチアゾリルおよび5 - ベンゾチアゾリル）、プリニル、ベンズイミダゾリル（特に2 - ベンズイミダゾリル）、ベンゾトリアゾリル、チオキササンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジジニルが挙げられる。

【0059】

本明細書で使用されるとき、「置換され」という用語は、原子または原子団が、別の団に結合した置換基として水素を置き換えていることを意味する。「置換され」という用語は更に、いずれのレベルの置換、つまり、一置換、二置換、三置換、四置換、または五置換をも、かかる置換が許容される場合に指す。置換基は、独立して選択され、かつ置換は、いずれの化学的に利用可能な位置にあってもよい。一実施形態において、置換基は、1 ~ 4 の間で数が異なる。別の実施形態において、置換基は、1 ~ 3 の間で数が異なる。なお別の実施形態において、置換基は、1 ~ 2 の間で数が異なる。

30

40

50

【0060】

本明細書で使用されるとき、「任意に置換され」という用語は、参照される群が置換されていても、置換されていないなくてもよいことを意味する。一実施形態において、参照される群は、0個の置換基で任意に置換されており、すなわち、参照される群は、置換されていない。別の実施形態において、参照される群は、本明細書に記載される群から個々にかつ独立して選択される1個以上の追加の基（複数可）で任意に置換されている。

【0061】

一実施形態において、置換基は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、アルキル（直鎖、分岐鎖、および/または不飽和アルキルを含む）、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-S-$ アルキル、 $S(=O)_2$ アルキル、

$-C(=O)NH$ [置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換フェニル]、

$-C(=O)N$ [Hまたはアルキル] $_2$ 、 $-OC(=O)N$ [置換もしくは非置換アルキル] $_2$ 、

$-NHC(=O)NH$ [置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換フェニル]、

$-NHC(=O)$ アルキル、 $-N$ [置換もしくは非置換アルキル] $C(=O)$ [置換もしくは非置換アルキル]、 $-NHC(=O)$ [置換もしくは非置換アルキル]、 $-C(OH)$ [置換もしくは非置換アルキル] $_2$ 、および $-C(NH_2)$ [置換もしくは非置換アルキル] $_2$ からなる群から独立して選択される。別の実施形態において、例として、任意の置換基は、オキソ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)-NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、および $-C(=O)OH$ から選択される。なおも1つの実施形態において、置換基は、 C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、アミノ、アセトアミド、オキソ、およびニトロからなる群から独立して選択される。なおも別の実施形態において、置換基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、アセトアミド、およびニトロからなる群から独立して選択される。本明細書で使用されるとき、置換基がアルキルまたはアルコキシ基である場合、炭素鎖は、分岐状、直鎖状、または環状であってもよく、このうち直鎖状が好ましい。

【0062】

本発明の化合物

本発明は、人間におけるHBVの治療および予防において有用である化合物の発見に関する。一態様において、本発明の化合物は、未熟または成熟粒子の正常なウイルスカプシド集合および/または分解を妨害する、加速する、低減する、遅延させる、および/または阻害し、それによって異常なカプシド形態を誘導し、ビリオン集合および/もしくは分解、ビリオン成熟、ならびに/またはウイルス放出の妨害等の抗ウイルス効果をもたらすことによって、HBV治療において有用である。

【0063】

本明細書に開示されるカプシド集合妨害物質は、人間におけるHBV感染を治療するために、単剤療法としておよび/または新規の様々なクラスの併用レジメンにおいて使用されてもよい。ウイルス生活環内の異なる工程において作用する、異なる作用機序(MOA)を示す薬物との併用療法は、相加的または相乗的抗ウイルス効果に起因して、より大きい有効性を送達し得る。臨床的に評価されたHIV治療レジメンは、併用療法がウイルス負荷低減の有効性を改善し、抗ウイルス耐性の出現を劇的に低減することを示してきた。C型肝炎(HCV)ウイルス感染の治療のための併用療法もまた、持続的な抗ウイルス応答および根絶率における有意な改善をもたらしてきた。故に、例えば、NA薬物と組み合

10

20

30

40

50

わせた、本発明のHBVカプシド集合阻害剤の使用は、現在の標準治療よりも、より顕著な抗ウイルス効果およびより大きい疾患根絶率を送達する可能性が高い。

【0064】

カプシド集合は、HBVゲノム複製において中心的役割を果たす。HBVポリメラーゼは、プレゲノムHBV RNA (pgRNA) を結合し、pgRNAカプシド形成が、DNA合成の前に生じなければならない。更に、ヌクレオシド抑制療法の存在下で慢性HBV複製の維持に関与する、cccDNA複製中間体の核蓄積が、核へのHBV DNAのシャトリングのためにカプシドを必要とするということが確立されている。したがって、本発明のHBVカプシド集合妨害物質は、単独でまたは既存のヌクレオシド薬と組み合わせて使用されるとき、ウイルスゲノム複製の相乗的または相加的抑制を通じてHBV根絶率を増加させ、cccDNAの蓄積を更に低減する可能性を有する。本発明のカプシド集合妨害物質はまた、正常なコアタンパク質分解を変化させ得、可能性として、変化したMHC-1抗原提示をもたらし、それが今度は、免疫刺激活性を通じてセロコンバージョン/根絶率を増加させ得、感染した細胞をより効果的に取り除く。

10

【0065】

一態様において、薬物耐性は、慢性HBV感染に対する現在の療法にとって大きな脅威となり、様々なクラスの併用療法は、薬物耐性株の出現を遅延させるために実績のある戦略である。本発明のカプシド集合妨害物質は、単独でまたは他のHBV療法と組み合わせて投与されるとき、向上した薬物耐性プロフィールおよび慢性HBVの改善された管理を提供することができる。

20

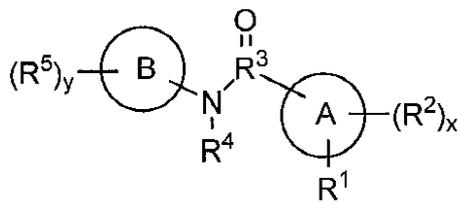
【0066】

本発明内で有用な化合物は、有機合成の技術分野で周知の技法を使用して合成されてもよい。合成に必要なとされる出発物質および中間体は、商業的供給源から入手されても、または当業者に既知の方法に従って合成されてもよい。

【0067】

一態様において、本発明の化合物は、式(I)：

【化11】



30

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくはN-オキシドであり、式中、

環Aは、単環式もしくは二環式アリールまたは単環式もしくは二環式ヘテロアリール環であり、

環Bは、単環式もしくは二環式アリールまたは単環式もしくは二環式ヘテロアリール環であり、

40

R¹は、SO₂N(R⁶)R⁷またはC(=O)N(H)R⁶であり、

R²およびR⁵は、各出現につき、ハロ、-CN、-NO₂、-(L)_m-OR⁸、-(L)_m-SR⁹、-(L)_m-S(=O)R⁹、-(L)_m-S(=O)₂R⁹、-(L)_m-NHS(=O)₂R⁹、-(L)_m-C(=O)R⁹、-(L)_m-OC(=O)R⁹、-(L)_mCO₂R⁸、-(L)_m-OCO₂R⁸、-(L)_m-CH(R⁸)₂、-(L)_m-N(R⁸)₂、-(L)_m-C(=O)N(R⁸)₂、-(L)_m-OC(=O)N(R⁸)₂、-(L)_m-NHC(=O)NH(R⁸)、-(L)_m-NHC(=O)R⁹、-(L)_m-NHC(=O)OR⁹、-(L)_m-C(OH)(R⁸)₂、-(L)_mC(NH₂)(R⁸)₂、-C₁-C₆アルキル、-C₁-C₆フルオロアルキル、および-C₁-C₆ヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、

50

R^3 は、C または S (= O) であり、

R^4 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 - C_3$ アルキル
- ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) または $-(L)_m$ - アリールであり、そのアルキル、ヘ
テロアルキル、シクロアルキル、またはアリール基は、 R^2 から選択される 0 ~ 5 個の置
換基で任意に置換されており、

R^6 および R^7 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$
 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、
アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、
10 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル
- (アリール)、または $-C_1 - C_4$ アルキル (ヘテロアリール) からなる群から独立し
て選択され、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、
アリール、またはヘテロアリール基は、 R^2 から選択される 0 ~ 5 個の置換基で任意に置
換されているか、あるいは同じ N 原子に結合した R^6 および R^7 基が、それらが結合する
N 原子と一緒にあって、任意に置換された $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル環を形成し
、その環は、O、C = O、S (O)_m、NR⁴ S (O)_m、NR⁴ (C = O)、または N
- R^4 から選択される部分を任意に含み、そのシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキ
ル環は、 R^2 から選択される 0 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

各 R^8 は、独立して、各出現につき、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロア
ルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロ
シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_{10}$ シ
20 $C_3 - C_{10}$ シ
クロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル - (アリール)、または $-C_1 - C_4$ アルキル (ヘテロアリール) であ
り、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール
、およびヘテロアリールは、 R^2 から選択される 0 ~ 5 個の置換基で任意に置換されてい
るか、あるいは同じ N または C 原子に結合した 2 個の R^8 基が、それらが結合する N また
は C 原子と一緒にあって、任意に置換された $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルまたは $C_3 - C_{10}$
ヘテロシクロアルキルを形成し、その環は、O、C = O、S (O)_m、NR⁴
S (O)_m、NR⁴ (C = O)、または N - R^4 から選択される部分を任意に含み、また
その環は、 R^2 から選択される 0 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

R^9 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキ
30 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキ
ル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテ
ロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アル
キル - ($C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル - (アリール)
、または $-C_1 - C_4$ アルキル - (ヘテロアリール) であり、アルキル、ヘテロアルキル
、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2
から選択される 0 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

x および y の各出現は、0、1、2、3、および 4 からなる群から独立して選択され、
L は、各出現につき、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン)_m -、 $-(C_3 - C_7$ シクロアルキ
40 $-(C_3 - C_7$ シ
レン)、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン)_m - O - ($C_1 - C_3$ アルキレン)_m -、または
 $-(C_1 - C_3$ アルキレン)_m - NH - ($C_1 - C_3$ アルキレン)_m - から独立して選択さ
れる二価ラジカルであり、

m の各出現は、独立して、0、1、または 2 である。

【0068】

一実施形態において、環 A は、 R^2 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で任意に置換され
ている、単環式アリール環である。別の実施形態において、環 A は、 R^2 から選択される
0 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている、単環式ヘテロアリール環である。なおも別の
実施形態において、環 A は、 R^2 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてい
る、二環式アリール環である。なおも別の実施形態において、環 A は、 R^2 から選択され
る 0 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている、二環式ヘテロアリール環である。なおも別
の実施形態において、環 A は、 R^2 から選択される 0 個の置換基で任意に置換されている
50

。

【0069】

一実施形態において、環 B は、 R^5 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている、単環式アリール環である。別の実施形態において、環 B は、 R^5 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている、単環式ヘテロアリール環である。なおも別の実施形態において、環 B は、 R^5 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている、二環式アリール環である。なおも別の実施形態において、環 B は、 R^5 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている、二環式ヘテロアリール環である。なおも別の実施形態において、環 B は、 R^5 から選択される 0 個の置換基で任意に置換されている

10

。

【0070】

一実施形態において、B は、フェニルであり、A は、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^1 は、 $SO_2N(R^6)R^7$ または $C(=O)N(H)R^6$ である。

【0071】

一実施形態において、A は、フェニルであり、B は、フェニルであり、 R^3 は、C であり、 R^1 は、 $SO_2N(R^6)R^7$ または $C(=O)N(H)R^6$ である。

【0072】

一実施形態において、A は、フェニルであり、B は、フェニルであり、 x は、ゼロであり、 R^3 は、C であり、 R^1 は、 $SO_2N(R^6)R^7$ または $C(=O)N(H)R^6$ であり、式中、置換基 R^1 および R^3 は、相互に対して 1、3 位（またはメタ置換）にある

20

。

【0073】

一実施形態において、A は、フェニルであり、B は、フェニルであり、 x は、ゼロであり、 R^3 は、C であり、 R^1 は、 $SO_2N(R^6)R^7$ であり、式中、置換基 R^1 および R^3 は、相互に対して 1、3 位（またはメタ置換）にある。

【0074】

一実施形態において、A は、フェニルであり、B は、フェニルであり、 x は、ゼロであり、 R^3 は、C であり、 R^1 は、 $C(=O)N(H)R^6$ であり、式中、置換基 R^1 および R^3 は、相互に対して 1、3 位（またはメタ置換）にある。

【0075】

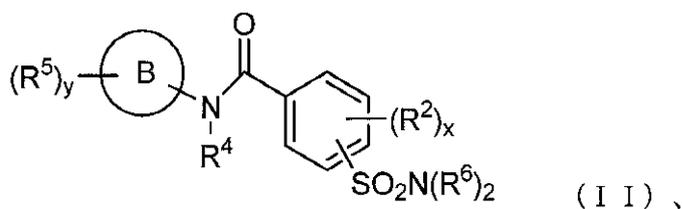
一実施形態において、 x は、ゼロである。別の実施形態において、 x は、1 であり、 R^2 は、ハロである。

30

【0076】

一実施形態において、本発明の化合物は、式 (II) :

【化 12】



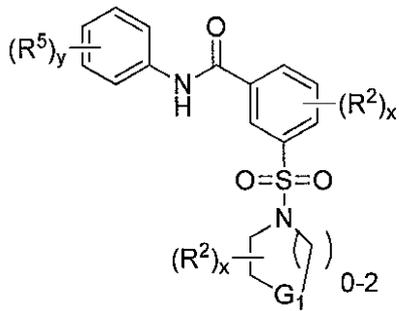
40

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは N - オキシドであり、式中、環 B、 R^5 、 y 、 R^4 、 R^2 、 x 、および R^6 は、式 I について上に提供された定義を有する。

【0077】

ある実施形態において、式 (II) の化合物は、式 (IIa) :

【化13】



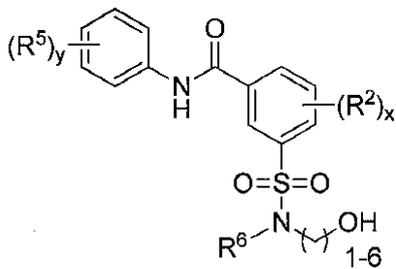
(II a)

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくはN - オキシドであり、式中、各出現について個々に R^5 、 y 、 R^2 、および各出現について個々に x は、式 I について上に提供された定義を有し、 G_1 は、炭素または窒素である。

【0078】

別の実施形態において、式 (II) の化合物は、式 (II b) :

【化14】

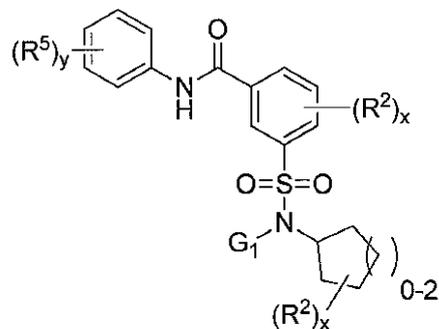


(II b)

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくはN - オキシドであり、式中、 R^5 、 y 、 R^2 、 x 、および R^6 は、式 I について上に提供された定義を有し、 $(CH_2)_{1-6}$ 基は任意に、OH、 C_{1-6} アルキル、または OC_{1-6} アルキルで更に置換され得る。

依然として別の実施形態において、式 (II) の化合物は、式 (II c) :

【化15】



(II c)

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくはN - オキシドであり、式中、各出現について個々に R^5 、 y 、 R^2 、および各出現について個々に x は、式 I について上に提供された定義を有し、 G_1 は、H、アルキル、または置換アルキルである。

【0079】

一実施形態において、本発明の化合物は、式 (III) :

10

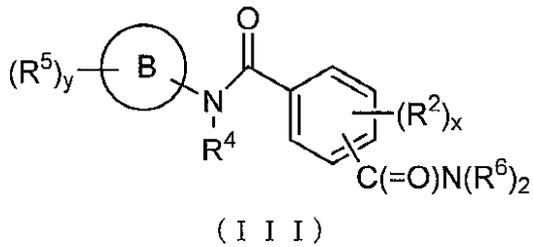
20

30

40

50

【化16】



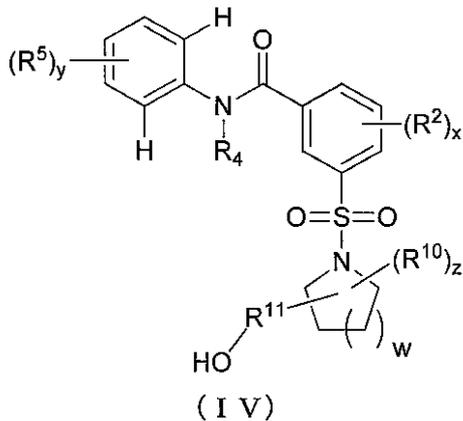
の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくはN - オキシドである。

10

【0080】

一態様において、式IV：

【化17】



20

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供され、
式中、

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、各出現につき、 CH_3 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、
 $-(L)_m - SR^9$ 、 $-(L)_m - S(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - S(=O)_2R^9$ 、
 $-(L)_m - NHC(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m - C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - OC(=O)R^9$ 、
 $-(L)_m - CO_2R^8$ 、 $-(L)_m - OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m - N(R^8)_2$ 、
 $-(L)_m - C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - OC(=O)N(R^8)_2$ 、
 $-(L)_m - NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)OR^9$ 、
 $-(L)_m - C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - C(NH_2)(R^8)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、および $-C_1 - C_6$ トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

30

Lは、独立して、各出現につき、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_3 - C_7$ シクロアルキレン) $-$ 、
 $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $_m - O - (C_1 - C_3$ アルキレン) $_m -$ 、
 または $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $_m - NH - (C_1 - C_3$ アルキレン) $_m -$ から選択される二価ラジカルであり、

40

各 R^8 は、独立して、各出現につき、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、
 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、
 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、
 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、
 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(アリーール)$ 、または $-C_1 - C_4$ アルキル $(ヘテロアリーール)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは、
 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

50

R^9 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル - (アリーール)、または $-C_1 - C_4$ アルキル - (ヘテロアリーール) であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーール環は、 R^2 から選択される 0 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

R^{10} は、OH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - OH、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル - (アリーール)、または $-C_1 - C_4$ アルキル - (ヘテロアリーール) であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーール環は、 R^2 から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンであり、その $C_1 - C_3$ アルキレンは、 R^2 から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており、

R^2 は、各出現につき、OH、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、および $C(O) - C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

w は、0、1、または 2 であり、

x の各出現は、0、1、2、3、および 4 からなる群から独立して選択され、

y の各出現は、1、2、および 3 からなる群から独立して選択され、

z の各出現は、0、1、2、および 3 からなる群から独立して選択され、

m の各出現は、独立して、0、1、または 2 である。

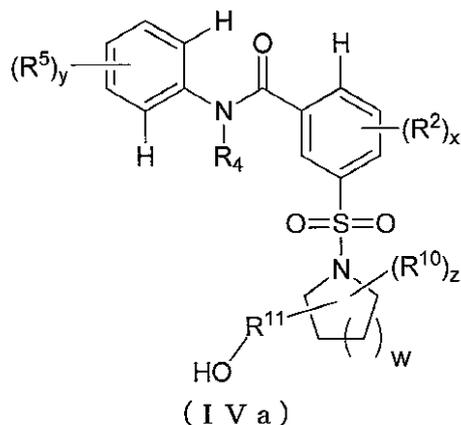
【0081】

式 IV の一実施形態において、 R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、および $C(O) - C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される。

【0082】

一実施形態において、式 IV の化合物は、式 IV a :

【化 18】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0083】

10

20

30

40

50

式IVまたはIV aの一実施形態において、

各 R^5 は、各出現につき、 CH_3 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ 、およびトリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、 OH 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル- OH 、 $-C_1 - C_6$ クロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジフルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリフルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル- $(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル- $(C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル- $(アリール)$ 、または $-C_1 - C_4$ アルキル- $(ヘテロアリール)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンであり、その $C_1 - C_3$ アルキレンは、 R^2 から選択される1~3個の置換基で任意に置換されており、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C(O) - C_1 - C_6$ アルキル、および $C(O) - C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0084】

式IVまたはIV aの他の実施形態において、各 R^5 は、各出現につき、 CH_3 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、およびトリクロロメチルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、 OH 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル- OH 、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジフルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ トリフルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル- $(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル- $(C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル- $(アリール)$ 、または $-C_1 - C_4$ アルキル- $(ヘテロアリール)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンであり、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、および $C(O) - C_1 - C_6$ アルキル、および $C(O) - C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0085】

式IVおよびIV aの他の実施形態において、 R^5 (すなわち、 $(R^5)_y$)は、3-F、3-Cl、3- CH_3 、3- CH_2F 、3- CHF_2 、4-F、3- $CH_3 - 4 - F$ 、3-Cl-4-F、3-Br-4-F、3, 4, 5-トリフルオロ、3, 4, 5-トリクロロ、または3-クロロ-4, 5-ジフルオロである。別の実施形態において、wは、1または2である。

【0086】

式IVおよびIV aのなおも他の実施形態において、

R^{11} は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンであり、

R^{10} は、 OH 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル- OH 、 $-C_1 - C_6$ クロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジフルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリフ

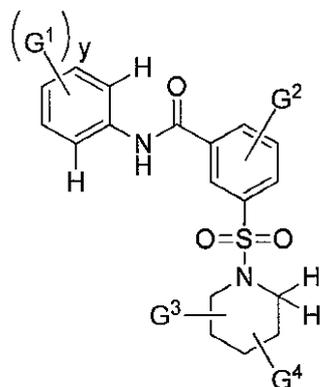
ルオロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、またはフェニルであり、その $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、またはフェニル基は、八口、 $-C_1 - C_6$ アルキル、および $-C_1 - C_6$ アルコキシから選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

z は、0または1である。

【0087】

別の実施形態において、式IVの化合物は、式IVb:

【化19】



(IVb)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G^1 は、各出現につき、 CH_3 、 OCH_3 、八口、 CF_3 、 CCl_3 、 CH_2Cl 、 CCl_2H 、 CF_2H 、 CH_2F 、および CF_3 から独立して選択され、

G^2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、または八口であり、

G^3 は、OH、 CH_2OH 、または CH_2CH_2OH であり、

G^4 は、H、OH、八口、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $-C_1 - C_6$ クロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリクロロアルキル、 $-C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジフルオロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリフルオロアルキル、またはフェニルであり、そのフェニル基は任意に、八口、 $-C_1 - C_6$ アルキル、および $-C_1 - C_6$ アルコキシから独立して選択される1~5個の置換基で置換されており、

y は、1、2、または3である。

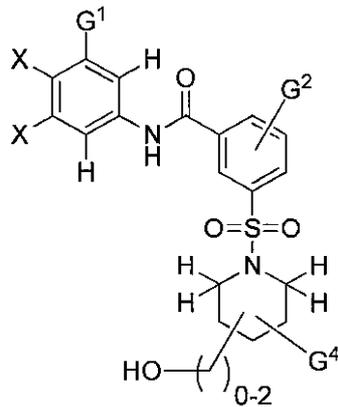
【0088】

式IVbのある実施形態において、式中、 G^1 は、各出現につき、八口、 CF_3 、 CCl_3 、 CH_2Cl 、 CCl_2H 、 CF_2H 、 CH_2F 、および CF_3 から独立して選択される。

【0089】

別の実施形態において、式IVの化合物は、式IVc:

【化20】



(IVc)

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Xは、ハロであり、

G¹は、水素またはハロであり、

G²は、H、C₁-C₄アルキル、またはハロであり、

G⁴は、H、ハロ、C₁-C₄アルキル、またはOHである。

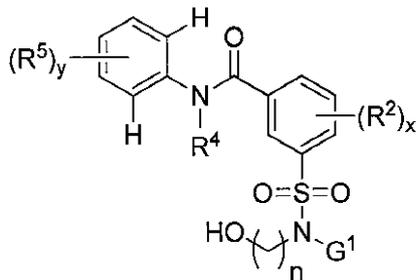
20

式IVcの一実施形態において、G²は、C₁-C₄アルキルまたはハロであり、またG²は、フェニル環の2、3、または4位にある。

【0090】

別の態様において、式V：

【化21】



(V)

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供され、式中、

R⁴は、HまたはC₁-C₆アルキルであり、

G¹は、HまたはC₁-C₆アルキルであり、

各R⁵は、各出現につき、-C₁-C₆アルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-(L)_m-OR⁸、-(L)_m-SR⁹、-(L)_m-S(=O)R⁹、-(L)_m-S(=O)₂R⁹、-(L)_m-NHS(=O)₂R⁹、-(L)_m-C(=O)R⁹、-(L)_m-OC(=O)R⁹、-(L)_mCO₂R⁸、-(L)_m-OCO₂R⁸、-(L)_m-CH(R⁸)₂、-(L)_m-N(R⁸)₂、-(L)_m-C(=O)N(R⁸)₂、-(L)_m-OC(=O)N(R⁸)₂、-(L)_m-NHC(=O)NH(R⁸)、-(L)_m-NHC(=O)R⁹、-(L)_m-NHC(=O)OR⁹、-(L)_m-C(OH)(R⁸)₂、-(L)_mC(NH₂)(R⁸)₂、-C₁-C₆ハロアルキル、-C₁-C₆ジハロアルキル、および-C₁-C₆トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

40

Lは、独立して、各出現につき、-(C₁-C₃アルキレン)-、-(C₃-C₇シクロアルキレン)-、-(C₁-C₃アルキレン)_m-O-(C₁-C₃アルキレン)_m-

50

、または - (C₁ - C₃ アルキレン)_m - NH - (C₁ - C₃ アルキレン)_m - から選択される二価ラジカルであり、

各 R⁸ は、独立して、各出現につき、H、C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ ハロアルキル、- C₁ - C₆ ジハロアルキル、- C₁ - C₆ トリハロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、- C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₁₀ シクロアルキル)、- C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル)、- C₁ - C₄ アルキル - (アリーール)、または - C₁ - C₄ アルキル (ヘテロアリーール) であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは、R² から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

10

R⁹ は、C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ ハロアルキル、- C₁ - C₆ ジハロアルキル、- C₁ - C₆ トリハロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、- C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₁₀ シクロアルキル)、- C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル)、- C₁ - C₄ アルキル - (アリーール)、または - C₁ - C₄ アルキル - (ヘテロアリーール) であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーール環は、R² から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

R² は、各出現につき、ハロ、- OH、- CN、- NO₂、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ アルコキシ、- C₁ - C₆ フルオロアルキル、- C₁ - C₆ ヘテロアルキル、および C(O) - C₁ - C₆ アルキルからなる群から独立して選択され、

20

n は、1、2、3、4、5、または 6 であり、

x の各出現は、0、1、2、3、および 4 からなる群から独立して選択され、

y の各出現は、1、2、および 3 からなる群から独立して選択され、

m の各出現は、独立して、0、1、または 2 である。

【0091】

式 (V) の一実施形態において、

各 R⁵ は、各出現につき、OH、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロ、- CN、- NO₂、C₁ - C₆ クロロアルキル、- C₁ - C₆ ジクロロアルキル、- C₁ - C₆ トリクロロアルキル、- C₁ - C₆ フルオロアルキル、- C₁ - C₆ ジフルオロアルキル、および - C₁ - C₆ トリフルオロアルキルからなる群から独立して選択され、

30

R² は、各出現につき、ハロ、- OH、- CN、- NO₂、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ アルコキシ、- C₁ - C₆ フルオロアルキル、- C₁ - C₆ ヘテロアルキル、および C(O) - C₁ - C₆ アルキルからなる群から独立して選択される。

【0092】

式 (V) の別の実施形態において、

各 R⁵ は、各出現につき、- OH、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、およびトリクロロメチルからなる群から独立して選択され、

R² は、各出現につき、- OH、ハロ、- CN、- NO₂、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ アルコキシ、- C₁ - C₆ フルオロアルキル、- C₁ - C₆ ヘテロアルキル、および C(O) - C₁ - C₆ アルキルからなる群から独立して選択される。

40

【0093】

式 (V) の依然として別の実施形態において、

各 R⁵ は、各出現につき、- OH、C₁ - C₆ アルキル、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、およびトリクロロメチルからなる群から独立して選択され、

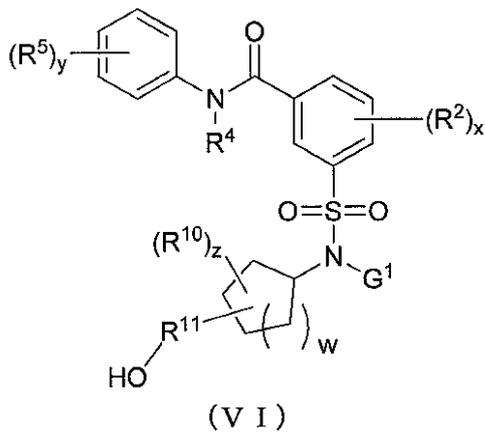
各 R² は、各出現につき、ハロ、- C₁ - C₆ アルキル、または - C₁ - C₆ アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0094】

50

別の態様において、式 V I :

【化 2 2】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供され、式中、

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

G^1 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、各出現につき、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L)_m - SR^9$ 、 $-(L)_m - S(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m - NHS(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m - C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - OC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - CO_2R^8$ 、 $-(L)_m - OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m - CH(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)OR^9$ 、 $-(L)_m - C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - C(NH_2)(R^8)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、および $-C_1 - C_6$ トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

20

L は、独立して、各出現につき、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_3 - C_7$ シクロアルキレン) $-$ 、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $_m - O - (C_1 - C_3$ アルキレン) $_m -$ 、または $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $_m - NH - (C_1 - C_3$ アルキレン) $_m -$ から選択される二価ラジカルであり、

30

各 R^8 は、独立して、各出現につき、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-($ アリール $)$ 、または $-C_1 - C_4$ アルキル $($ ヘテロアリール $)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

40

R^9 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-($ アリール $)$ 、または $-C_1 - C_4$ アルキル $-($ ヘテロアリール $)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{10} は、OH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘ

50

テロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_4$ アルキル $-($ アリール $)$ 、または $-C_1-C_4$ アルキル $-($ ヘテロアリール $)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または C_1-C_3 アルキレンであり、その C_1-C_3 アルキレンは、 R^2 から選択される1~3個の置換基で任意に置換されており、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1-C_6$ ヘテロアルキル、および $C(O)-C_1-C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

wは、0、1、または2であり、

xの各出現は、0、1、2、3および4からなる群から独立して選択され、

yの各出現は、0、1、2、3、および4からなる群から独立して選択され、

zの各出現は、0、1、2、および3からなる群から独立して選択され、

mの各出現は、独立して、0、1、または2である。

式VIのある特定の実施形態において、

各 R^5 は、各出現につき、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_6$ ジハロアルキル、および $-C_1-C_6$ トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1-C_6$ トリハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_4$ アルキル $-($ アリール $)$ 、または $-C_1-C_4$ アルキル $-($ ヘテロアリール $)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または C_1-C_3 アルキレンであり、その C_1-C_3 アルキレンは、 R^2 から選択される1~3個の置換基で任意に置換されており、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C(O)-C_1-C_6$ アルキル、および $C(O)-C_1-C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0095】

式VIの別の実施形態において、

各 R^5 は、各出現につき、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、およびトリクロロメチルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジフルオロアルキル、 C_1-C_6 トリフルオロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_4$ アルキル $-(C_3-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_4$ アルキル $-($ アリール $)$ 、または $-C_1-C_4$ アルキル $-($ ヘテロアリール $)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{11} は、結合または C_1-C_3 アルキレンであり、

R^2 は、各出現につき、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1-C_6$ ヘテロアルキル、および C

10

20

30

40

50

(O) - C₁ - C₆ アルキル、および C(O) - C₁ - C₆ アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0096】

式VIの他の実施形態において、R⁵ は、3 - F、3 - Cl、3 - CH₃、3 - CH₂F、3 - CHF₂、4 - F、3 - CH₃ - 4 - F、3 - Cl - 4 - F、3 - Br - 4 - F、3, 4, 5 - トリフルオロ、3, 4, 5 - トリクロロ、または3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロである。別の実施形態において、w は、1 または 2 である。

【0097】

式VIの依然として別の実施形態において、

R¹¹ は、結合または C₁ - C₃ アルキレンであり、

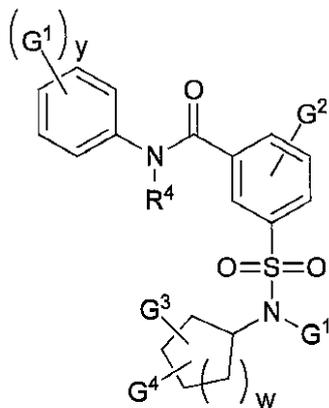
R¹⁰ は、OH、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキル - OH、- C₁ - C₆ クロロアルキル、- C₁ - C₆ ジクロロアルキル、- C₁ - C₆ トリクロロアルキル、- C₁ - C₆ フルオロアルキル、- C₁ - C₆ ジフルオロアルキル、- C₁ - C₆ トリフルオロアルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、またはフェニルであり、その C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、またはフェニル基は、ハロ、- C₁ - C₆ アルキル、および - C₁ - C₆ アルコキシから選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

z は、0 または 1 である。

【0098】

ある実施形態において、式VIの化合物は、式VIa:

【化23】



(VIa)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G¹ は、各出現につき、CH₃、OCH₃、ハロ、CF₃、CCl₃、CH₂Cl、CCl₂H、CF₂H、CH₂F、およびCF₃ から独立して選択され、

G² は、H、C₁ - C₄ アルキル、またはハロであり、

G³ は、OH、CH₂OH、またはCH₂CH₂OHであり、

G⁴ は、H、OH、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキル - OH、- C₁ - C₆ クロロアルキル、- C₁ - C₆ ジクロロアルキル、- C₁ - C₆ トリクロロアルキル、- C₁ - C₆ フルオロアルキル、- C₁ - C₆ ジフルオロアルキル、- C₁ - C₆ トリフルオロアルキル、またはフェニルであり、そのフェニル基は任意に、ハロ、- C₁ - C₆ アルキル、および - C₁ - C₆ アルコキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されており、

y は、1、2、または 3 である。

【0099】

ある実施形態において、式VIの化合物は、式VIaa:

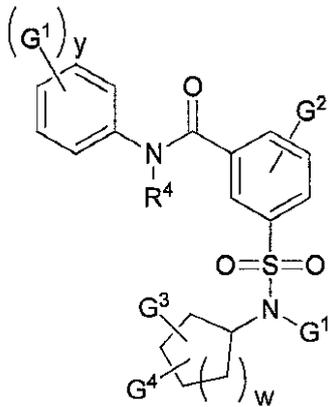
10

20

30

40

【化24】



(VI a)

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

G¹ は、各出現につき、C₁ - C₆ アルキル、OC₁ - C₆ アルキル、ハロ、CF₃、CCl₃、CH₂Cl、CCl₂H、CF₂H、CH₂F、およびCF₃ から独立して選択され、

G² は、H、C₁ - C₄ アルキル、またはハロであり、

G³ は、OH、CH₂OH、またはCH₂CH₂OHであり、

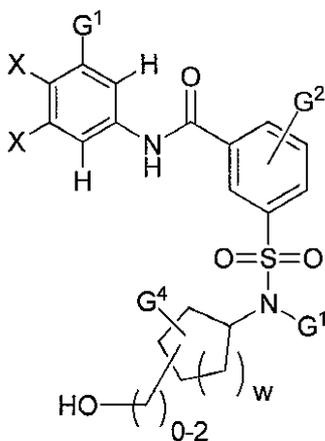
G⁴ は、H、OH、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキル-OH、-C₁ - C₆ クロロアルキル、-C₁ - C₆ ジクロロアルキル、-C₁ - C₆ トリクロロアルキル、-C₁ - C₆ フルオロアルキル、-C₁ - C₆ ジフルオロアルキル、-C₁ - C₆ トリフルオロアルキル、またはフェニルであり、そのフェニル基は任意に、ハロ、-C₁ - C₆ アルキル、および-C₁ - C₆ アルコキシから独立して選択される1~5個の置換基で置換されており、

y は、1、2、または3である。

【0100】

別の実施形態において、式VIの化合物は、式VI b :

【化25】



(VI b)

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

X は、ハロであり、

G¹ は、水素またはハロであり、

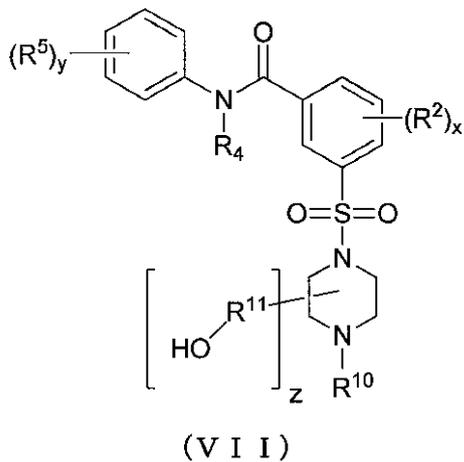
G² は、H、C₁ - C₄ アルキル、またはハロであり、

50

G^4 は、H、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、またはOHである。

別の態様において、式VII：

【化26】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供され、式中、

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、各出現につき、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L)_m - SR^9$ 、 $-(L)_m - S(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m - NHS(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m - C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - OC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m CO_2R^8$ 、 $-(L)_m - OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m - CH(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m - NHC(=O)OR^9$ 、 $-(L)_m - C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)_m C(NH_2)(R^8)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、および $-C_1 - C_6$ トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

20

L は、独立して、各出現につき、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_3 - C_7$ シクロアルキレン) $-$ 、 $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $_m - O - (C_1 - C_3$ アルキレン) $_m -$ 、または $-(C_1 - C_3$ アルキレン) $_m - NH - (C_1 - C_3$ アルキレン) $_m -$ から選択される二価ラジカルであり、

30

各 R^8 は、独立して、各出現につき、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-($ アリール $)$ 、または $-C_1 - C_4$ アルキル $($ ヘテロアリール $)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

40

R^9 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 - C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-($ アリール $)$ 、または $-C_1 - C_4$ アルキル $-($ ヘテロアリール $)$ であり、そのアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、 R^2 から選択される1~5個の置換基で任意に置換されており、

R^{10} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(L)_m - C(=O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-$

50

(L)_m-C(=O)C₃-C₁₀シクロアルキル、-(L)_m-C(=O)OC₁-C₆アルキル、-(L)_m-C(=O)OC₃-C₁₀シクロアルキルであり、そのアルキルまたはシクロアルキル基は、ハロ、-C₁-C₆ハロアルキル、-C₁-C₆ジハロアルキル、または-C₁-C₆トリハロアルキルで任意に置換されており、

R¹¹は、結合またはC₁-C₃アルキレンであり、そのC₁-C₃アルキレンは、R²から選択される0~3個の置換基で任意に置換されており、

R²は、各出現につき、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁-C₆アルキル、-C₁-C₆アルコキシ、-C₁-C₆フルオロアルキル、-C₁-C₆ヘテロアルキル、およびC(O)-C₁-C₆アルキルからなる群から独立して選択され、

xの各出現は、0、1、2、3、または4からなる群から独立して選択され、

yの各出現は、1、2、および3からなる群から独立して選択され、

zは、0または1であり、

mの各出現は、独立して、0、1、または2である。

【0101】

式VIIの一実施形態において、各R⁵は、各出現につき、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁-C₆ハロアルキル、-C₁-C₆ジハロアルキル、および-C₁-C₆トリハロアルキルからなる群から独立して選択され、

R¹¹は、結合またはC₁-C₃アルキレンであり、そのC₁-C₃アルキレンは、R²から選択される0~3個の置換基で任意に置換されており、

R²は、各出現につき、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁-C₆アルキル、-C₁-C₆アルコキシ、-C₁-C₆フルオロアルキル、-C₁-C₆ヘテロアルキル、C(O)-C₁-C₆アルキル、およびC(O)-C₁-C₆アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0102】

式VIIのある実施形態において、

各R⁵は、各出現につき、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、およびトリクロロメチルからなる群から独立して選択され、

R¹¹は、結合またはC₁-C₃アルキレンであり、

R²は、各出現につき、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁-C₆アルキル、-C₁-C₆アルコキシ、-C₁-C₆フルオロアルキル、-C₁-C₆ヘテロアルキル、およびC(O)-C₁-C₆アルキル、およびC(O)-C₁-C₆アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0103】

式VIIのある実施形態において、R⁵は、3-F、3-Cl、3-CH₃、3-CH₂F、3-CHF₂、4-F、3-CH₃-4-F、3-Cl-4-F、3-Br-4-F、3,4,5-トリフルオロ、3,4,5-トリクロロ、または3-クロロ-4,5-ジフルオロである。別の実施形態において、R²は、H、C₁-C₄アルキル、またはハロである。依然として別の実施形態において、R¹⁰は、C(=O)C₃-C₁₀シクロアルキルであり、そのシクロアルキル基は、ハロ、-C₁-C₆ハロアルキル、-C₁-C₆ジハロアルキル、または-C₁-C₆トリハロアルキルで任意に置換されている。

【0104】

本明細書における本発明の説明は、化学結合の法則および原則に調和して解釈されるべきであることが理解されよう。幾つかの実例において、置換基を任意の所与の場所に収めるために、水素原子を除去することが必要であり得る。

【0105】

本明細書に記載される包括的な構造のために、2つ以上の変数(R基、G基等)によって置換されている環は、例えば、ピシナル(例えば、化合物960D1および960D2)またはジェミナル(例えば、化合物916)のいずれかの置換パターンを示し得ること

10

20

30

40

50

に留意する。

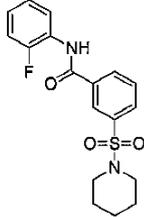
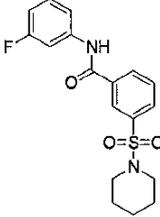
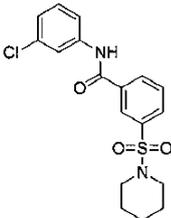
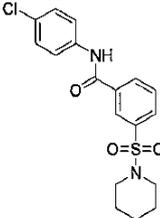
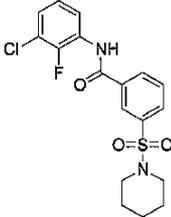
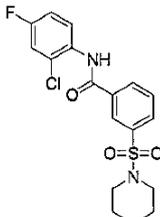
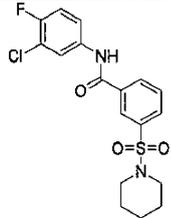
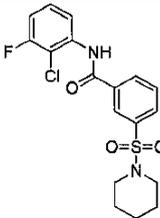
【 0 1 0 6 】

その薬学的に許容される塩、ならびにその鏡像異性体、立体異性体、回轉異性体、互変異性体、ジアステレオマー、アトロプ異性体、またはラセミ体を含む、式 I - V I I の好ましい実施形態が、下の表 1 に示され、それらもまた、「本発明の化合物」と見なされる。(表 1 の幾つかの化合物は、ヒドロキシル基上に水素を含まず、「- O」がこれらの位置でヒドロキシル置換基を示すことが理解される。)

【 0 1 0 7 】

合成法符号は、実験節に提供される合成手法を指す。例えば、「A 1 9 B 0 3 C 1 5」領域 A に対する中間体 A 1 9、領域 B に対する中間体 B 0 3、および領域 C に対する中間体 C 1 5 の使用を指し、「G A」は、一般合成手順 G および A を指す。

【表 1 - 1】

表 1			
構造 MS(M+H) ⁺ 合成法	化合物 識別番 号	構造 MS(M+H) ⁺ 合成法	化合物 識別番 号
 <p>363 GB A01B01C01</p>	001	 <p>363 GB A01B01C02</p>	002
 <p>379/381 GB A01B01C05</p>	005	 <p>379/381 GB A01B01C06</p>	006
 <p>397/399 GB A01B01C13</p> <p>¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)δ 10.60(br、1H)、8.29(m、2H)、 7.94(m、1H)、7.81(m、1H)、 7.52(m、1H)、7.50(m、1H)、 7.22(m、1H)、2.92(m、4H)、1.53(m、 4H)、1.35(m、2H)、</p>	013	 <p>397/399 GB A01B01C14</p>	014
 <p>397/399 GB A01B01C15</p>	015	 <p>397/399 GB A01B01C16</p>	016

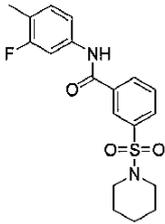
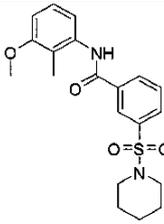
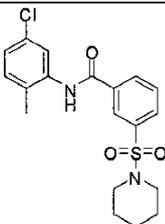
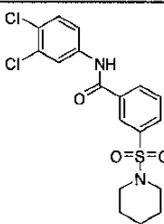
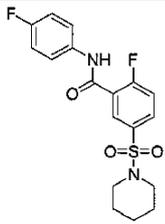
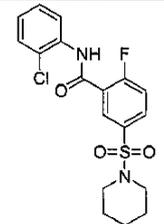
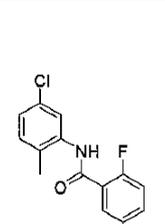
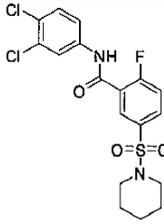
10

20

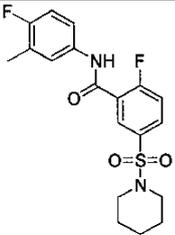
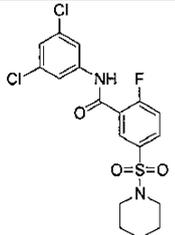
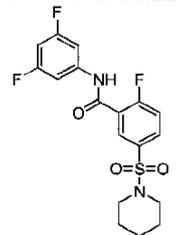
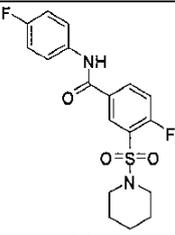
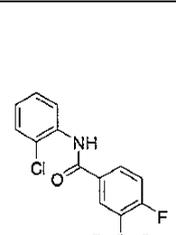
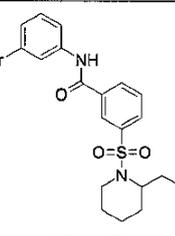
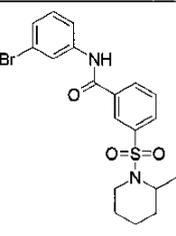
30

40

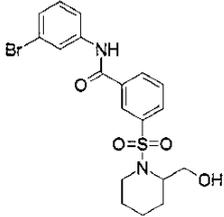
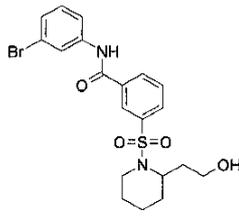
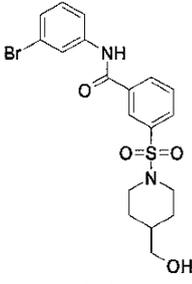
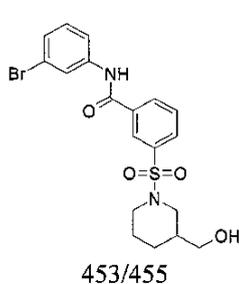
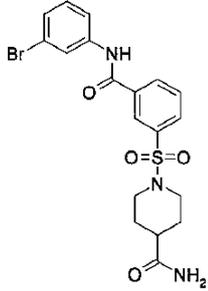
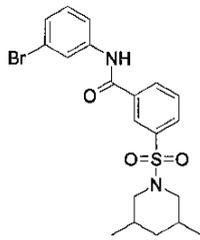
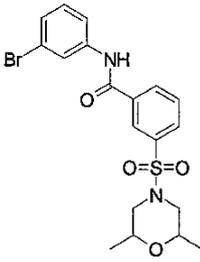
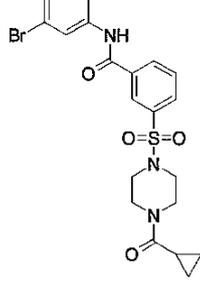
【表 1 - 2】

 <p>377 GB A01B01C21</p>	021	 <p>389 GB A01B01C22</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta$ 10.22(br, 1H), 8.29(m, 2H), 7.91(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.18(m, 1H), 6.89(m, 2H), 3.79(s, 3H), 2.92(m,4H), 2.02(s, 3H), 1.53(m, 4H), 1.35(m, 2H),</p>	022	10
 <p>393/395 GB A01B01C25</p>	025	 <p>413/415 GB A01B01C26</p>	026	20
 <p>381 GB A01B02C03</p>	033	 <p>397/399 GB A01B02C04</p>	034	30
 <p>411/413 GB A01B02C25</p>	037	 <p>431/433 GB A01B02C26</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.11(m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.99(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.53(m, 2H), 3.05(m,4H), 1.67(m, 4H), 1.48(m, 2H)</p>	038	40

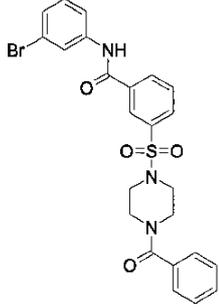
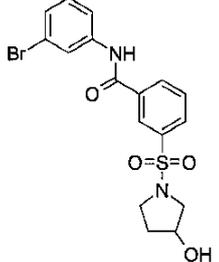
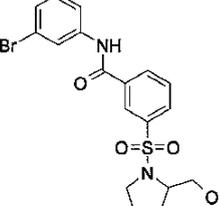
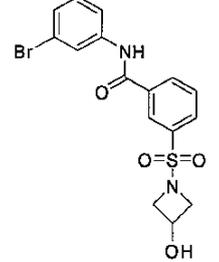
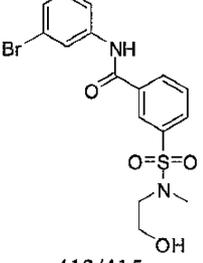
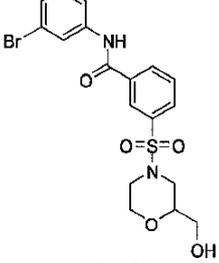
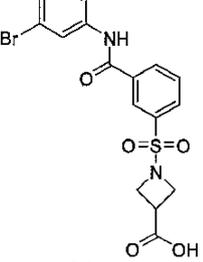
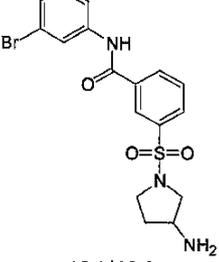
【表 1 - 3】

 <p>395 GB A01B02C20</p>	041	 <p>395 GB A01B02C21</p>	042	10
 <p>431/433 GB A01B02C89</p>	049	 <p>399 GB A01B02C24</p>	050	
 <p>381 GB A01B03C03</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CDCl_3)δ 8.27(t, 1H), 8.18(m 1H), 7.95(s, 1H), 7.61(q, 2H), 7.34(t, 1H), 7.09(m, 2H), 3.21(t, 4H), 1.65(m, 4H), 1.53(q, 2H),</p>	053	 <p>397/399 GB A01B03C04</p>	054	30
 <p>451/453 GA A02B01C31</p>	061	 <p>437/439 GA A03B01C31</p>	062	

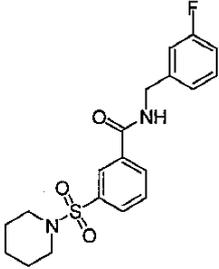
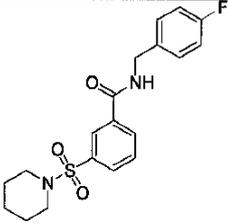
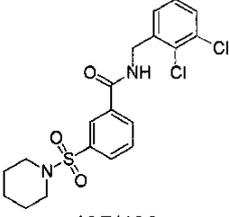
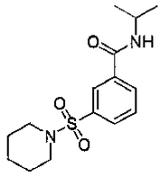
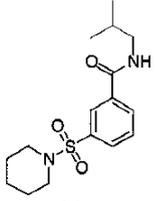
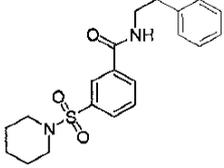
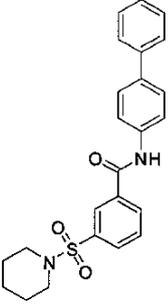
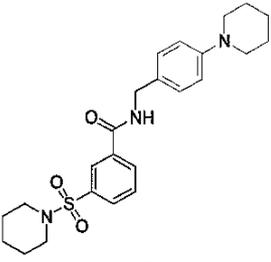
【表 1 - 4】

 <p>453/455 GA A04B01C31</p>	063	 <p>467/469 GA A05B01C31</p>	064	10
 <p>453/455 GA A06B01C31</p>	065	 <p>453/455 GA A07B01C31</p>	066	20
 <p>466/468 GA A12B01C31</p>	071	 <p>451/453 GA A13B01C31</p>	072	30
 <p>453/455 GA A14B01C31</p>	073	 <p>492/494 GA A15B01C31</p>	074	40

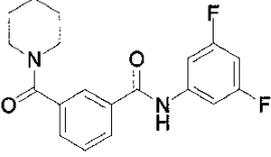
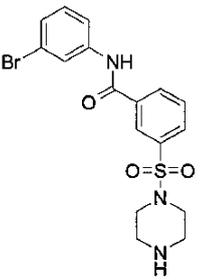
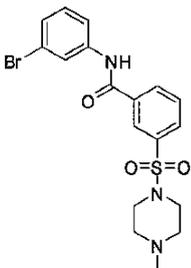
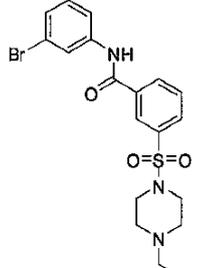
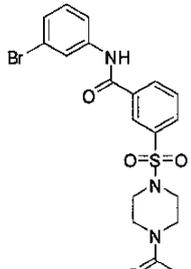
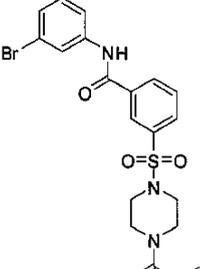
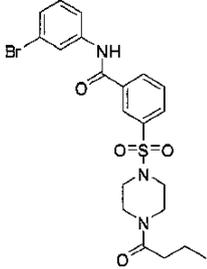
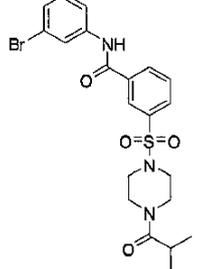
【表 1 - 5】

 <p>528/530 GA A16B01C31</p>	075	 <p>425/427 GA A17B01C31</p>	076	10
 <p>439/441 GA A18B01C31</p>	077	 <p>411/413 GA A19B01C31</p>	078	20
 <p>413/415 GA A20B01C31</p>	079	 <p>455/457 GA A21B01C31</p>	080	30
 <p>439/441 GA A22B01C31</p>	081	 <p>424/426 GA A23B01C31</p>	082	40

【表 1 - 6】

 <p>377 GB A01B01C66</p>	083	 <p>377 GB A01B01C66</p> <p>¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 8.19(m, 2H), 7.87(m, 1H), 7.62(t, 1H), 7.30(m, 1H), 7.08(m, 3H), 6.87(s, 1H), 4.65(d, 2H), 2.98(t, 4H), 1.62(m, 4H), 1.42(m, 2H)。</p>	084	10
 <p>427/429 GB A01B01C77</p>	097	 <p>311 GB A01B01C32</p>	098	20
 <p>325 GB A01B01C33</p>	099	 <p>373 GB A01B01C34</p> <p>¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 7.98(m, 2H), 7.84(m, 1H), 7.59(t, 1H), 7.31(m, 2H), 7.24(m, 3H), 6.42(d, 1H), 3.72(m, 2H), 2.95(m, 6H), 1.62(m, 4H), 1.40(m, 2H)。</p>	100	30
 <p>421 GB A01B01C36</p>	103	 <p>442 GB A01B01C37</p>	104	40

【表 1 - 7】

 <p>345 GB A01B13C24</p>	115	 <p>424/426 GA A24B01C31</p>	116	
 <p>438/440 GA A25B01C31</p>	117	 <p>452/454 GA A26B01C31</p>	118	
 <p>466/468 GA A27B01C31</p>	119	 <p>452/454 GA A26B01C31</p>	120	
 <p>494/496 GA A29B01C31</p>	121	 <p>494/496 GA A30B01C31</p>	122	

10

20

30

40

【表 1 - 8】

<p>542/544 GA A31B01C31</p>	123	<p>529/531 GA A32B01C31</p>	124	
<p>500/502 GA A33B01C31</p>	125	<p>501/503 GA A34B01C31</p>	126	
<p>507/509 GA A35B01C31</p>	127	<p>521/523 GA A36B01C31</p>	128	
<p>508/510 GA A37B01C31 ¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ</p>	129	<p>507/509 GA A38B01C31</p>	130	

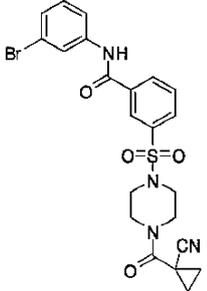
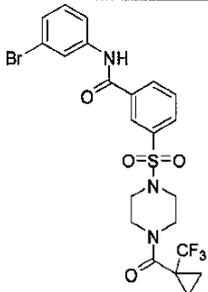
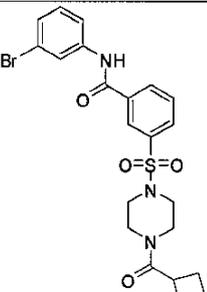
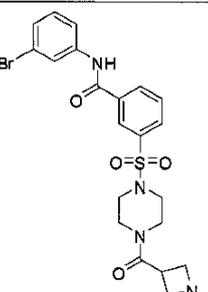
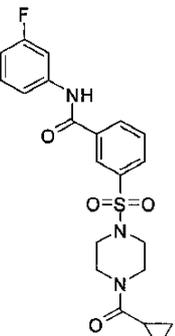
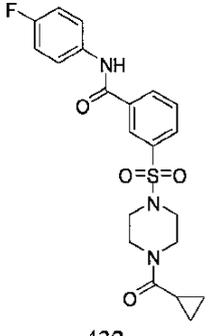
10

20

30

40

【表 1 - 9】

<p>8.18(m, 2H)、8.06(br, 1H)、 7.94(d, 2H)、7.72(t, 1H)、7.54(m, 1H)、7.34(m, 1H)、3.80(m, 4H)、 3.08(m, 4H)、2.87(m, 1H)、 1.25(m, 2H)、1.06(m, 1H)、 0.94(m, 1H)。</p>			
 <p>517/519 GA A39B01C31</p>	131	 <p>560/562 GA A40B01C31</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.33(s, 1H)、8.16(m, 2H)、7.88(m, 2H)、 7.69(t, 1H)、7.62(d, 1H)、7.32(m, 1H)、3.71(m, 4H)、3.04(m, 4H)、 1.29(m, 2H)、1.07(m, 2H)。</p>	132
 <p>506/508 GA A45B01C31</p>	135	 <p>521/523 GA A43B01C31</p>	136
 <p>432 GB A15B01C02</p>	141	 <p>432 GB A15B01C03</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CDCl₃)δ 8.19(s、</p>	142

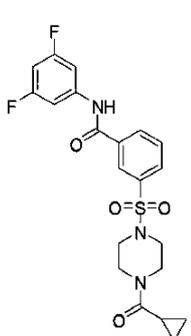
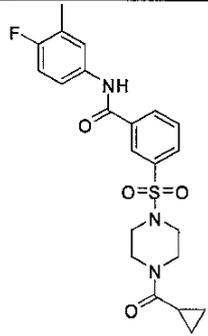
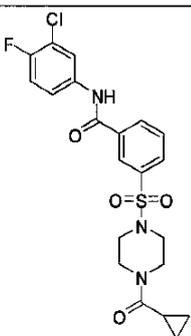
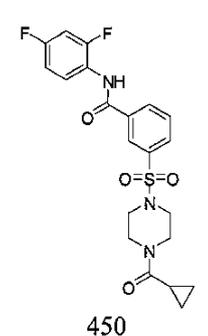
10

20

30

40

【表 1 - 10】

		1H)、8.14(d, 1H)、7.93(m, 1H)、7.85(s, 1H)、7.72(m, 1H)、7.62(m, 2H)、7.10(t, 2H)、3.76(br,4H)、3.07(br,4H)、1.62(m, 1H)、1.62(m,1H)、0.93(m,2H)、0.75(m,2H)	
 <p>450 GB A15B01C24</p>	147	 <p>446 GB A15B01C20</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.18(s, 1H)、8.13(d, 1H)、7.91(m, 1H)、7.83(d, 1H)、7.70(t, 1H)、7.50(m, 1H)、7.40(m, 1H)、7.02(t,1H)、3.75(br,4H)、3.05(br,4H)1.62(m, 1H)、0.93(m,2H)、0.75(m,2H)</p>	148
 <p>466/468 GB A15B01C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.18(s, 1H)、8.17(m, 1H)、8.13(s, 1H)、7.91(m, 1H)、7.86(m, 1H)、7.71(t, 1H)、7.50(m, 1H)、7.16(t,1H)、3.75(br,4H)、3.04(br,4H)1.62(m,1H)、0.93(m,2H)、0.75(m,2H)</p>	151	 <p>450 GB A15B01C82</p>	152

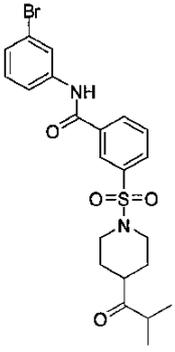
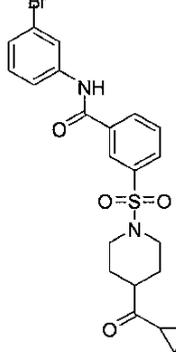
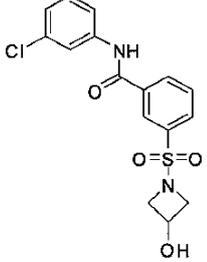
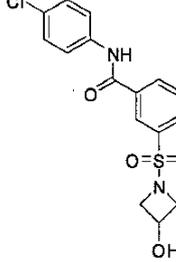
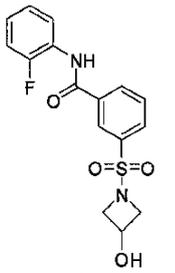
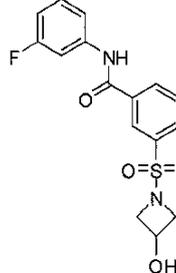
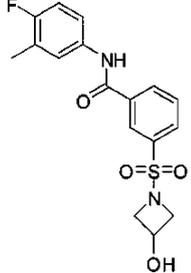
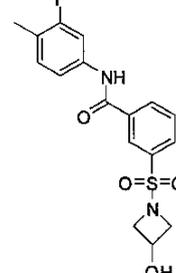
10

20

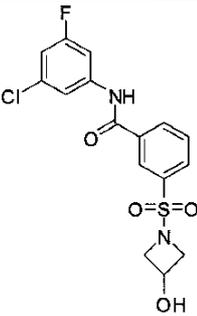
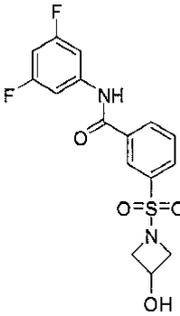
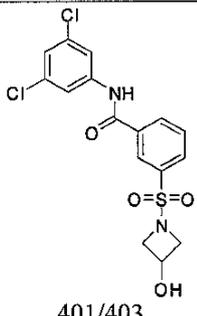
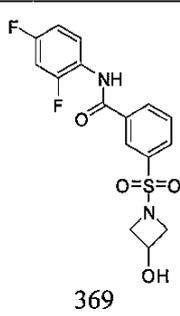
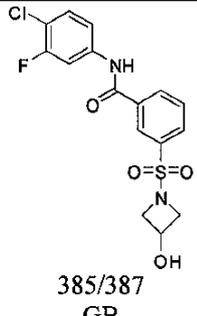
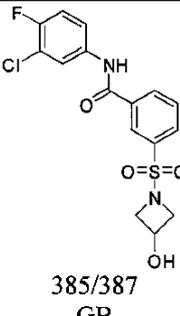
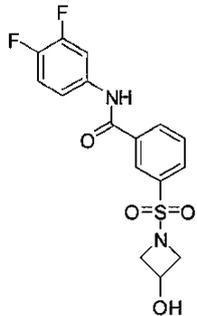
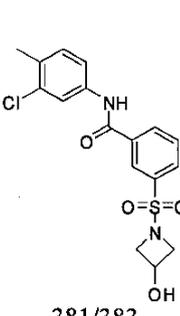
30

40

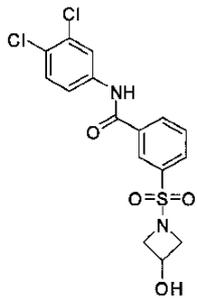
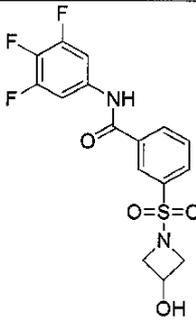
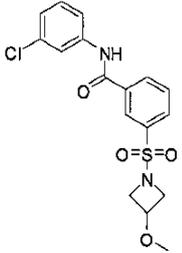
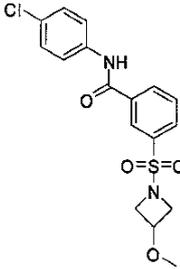
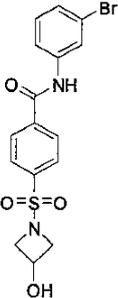
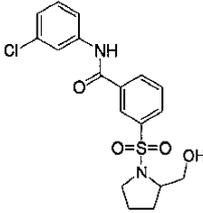
【表 1 - 1 1】

 <p>493/495 GA A48B01C31</p>	159	 <p>491/493 GA A15B01C31</p>	160	10
 <p>367/369 GB A19B01C05</p>	168	 <p>367/369 GB A19B01C06</p>	169	20
 <p>351 GB A19B01C01</p>	170	 <p>351 GB A19B01C02</p>	171	30
 <p>365 GB A19B01C20</p>	174	 <p>365 GB A19B01C21</p>	175	40

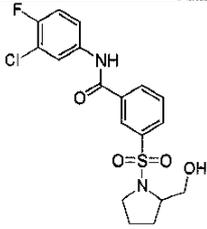
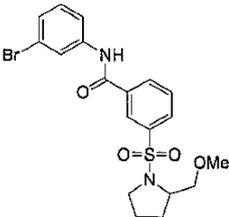
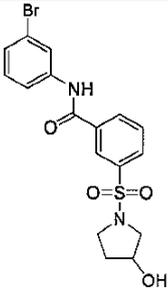
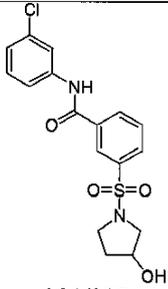
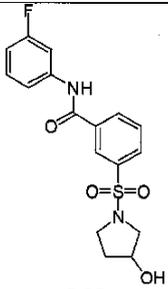
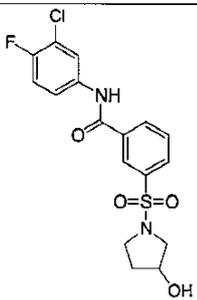
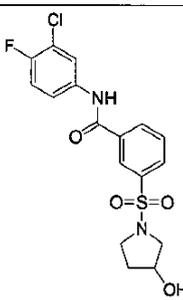
【表 1 - 1 2】

 <p>385/387 GB A19B01C17</p>	176	 <p>369 GB A19B01C24</p>	177	10
 <p>401/403 GB A19B01C79</p>	178	 <p>369 GB A19B01C24</p>	179	20
 <p>385/387 GB A149B01C15</p>	180	 <p>385/387 GB A19B01C15</p>	181	30
 <p>369 GB A19B01C63</p>	182	 <p>381/383 A19B01C27</p>	183	40

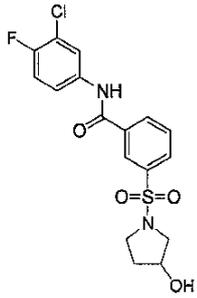
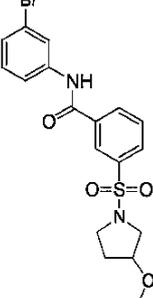
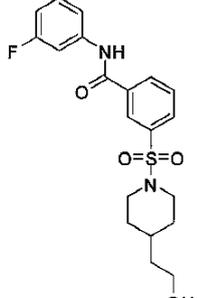
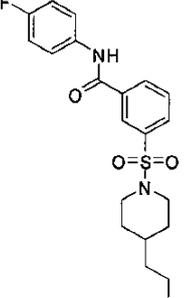
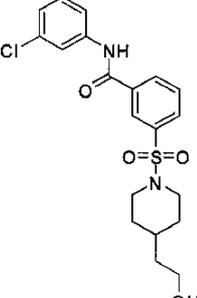
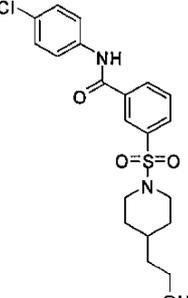
【表 1 - 1 3】

 <p>401/403 GB A19B01C26</p>	184	 <p>387 GB A19B01C40</p>	186	10
 <p>381/383 GB A108B01C05</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.34(m, 2H), 8.024(d, 1H), 7.98(d, 2H), 7.83(s, 1H), 7.74(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.02(m, 3H), 3.60(m, 2H), 3.16(s, 3H)</p>	191	 <p>381/383 GB A108B01C06</p>	192	
 <p>411/413 GA A108B16C31</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.16(d, 2H), 8.04(br, 1H), 7.97(d, 2H), 7.67(q, 1H), 7.30(m, 2H), 4.34(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.50(m, 2H)。</p>	201	 <p>395/397 GB A18B01C05</p>	206	30
				40

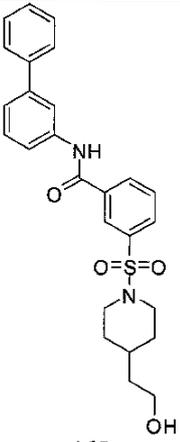
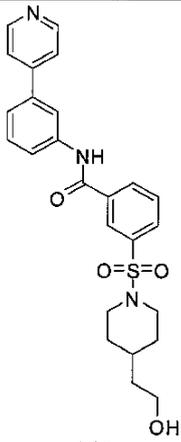
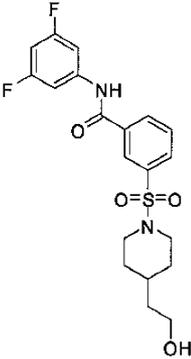
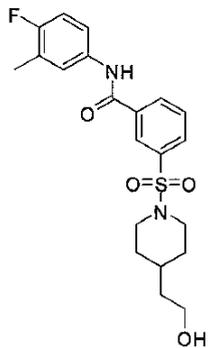
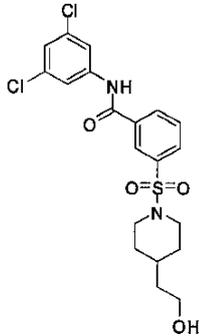
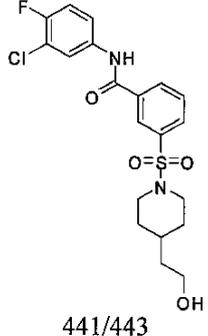
【表 1 - 1 4】

		 <p>413/415 GB A18B01C15</p>	208	10
 <p>453/455 GB A109B01C31</p>	210	 <p>425/427 GA A17B01C31</p>	212	20
 <p>381/383 GB A17B01C05</p>	215	 <p>365 GB A17B01C02</p>	216	30
 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	217	 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	217_R	40

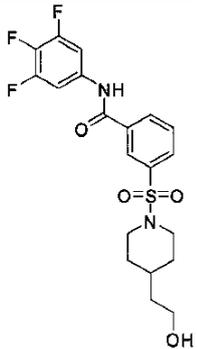
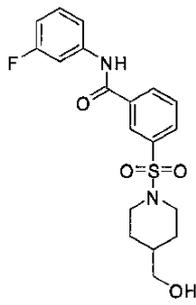
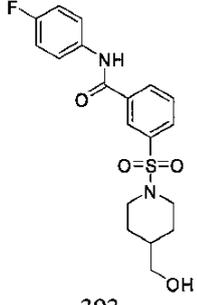
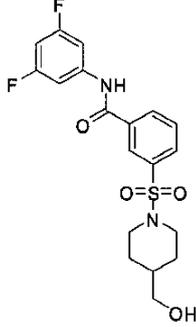
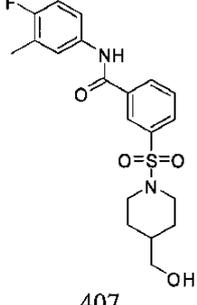
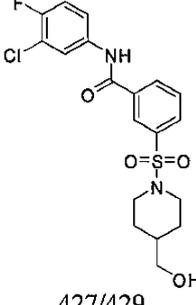
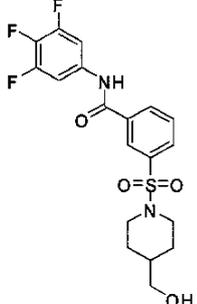
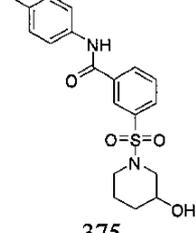
【表 1 - 15】

 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	217_S	 <p>439/441 GB A130B01C31</p>	219	10
 <p>407 GB A09B01C02</p>	224	 <p>407 GB A09B01C03</p>	225	20
 <p>423/425 GB A09B01C05</p>	226	 <p>423/425 GB A09B01C06</p>	227	30

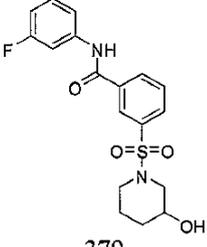
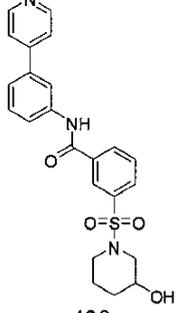
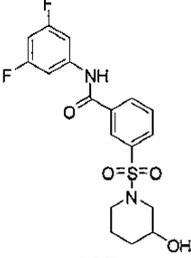
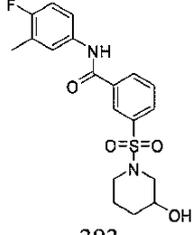
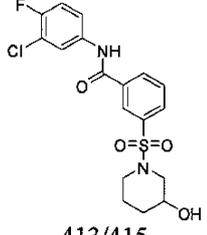
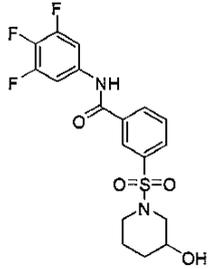
【表 1 - 16】

 <p>465 GB A09B01C36</p>	228	 <p>466 GB A09B01C45</p>	229	10
 <p>425 GB A09B01C24</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.39(s, 1H), 8.16(m, 2H), 7.90(d, 1H), 7.68(t, 1H), 7.36(m, 2H), 6.64(m, 1H), 3.78(m, 2H), 3.64(m, 2H), 2.28(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.47(m, 2H), 1.37(m, 1H), 1.28(m, 3H)_o.</p>	230	 <p>421 GB A09B01C20</p>	231	20
 <p>457/459 GB</p>	233	 <p>441/443 GB A09B01C15</p>	234	40

【表 1 - 17】

<p>A09B01C79</p>  <p>443 GB A09B01C40</p>	238	 <p>393 GB A06B01C02</p>	244	10
 <p>393 GB A06B01C03</p>	245	 <p>411 GB A06B01C24</p>	250	20
 <p>407 GB A06B01C20</p>	251	 <p>427/429 GB A06B01C15</p>	254	30
 <p>429</p>	258	 <p>375 GB A08B01C09</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.33(\text{s},$</p>	263	40

【表 1 - 18】

<p>GB A06B01C40</p>		<p>1H)、8.23(d, 1H)、7.98(t, 1H)、7.78(t, 1H)、7.59(d, 2H)、7.21(d, 2H)、3.72(m, 1H)、3.57(m, 1H)、3.42(m, 1H)、2.61(t, 1H)、2.47(m, 1H)、2.36(s, 3H)、1.85(t, 2H)、1.61(m, 1H)、1.27(m, 1H)</p>	
<p> 379 GB A08B01C02</p>	264	<p> 438 GB A08B01C45</p>	269
<p> 397 GB A08B01C24</p>	270	<p> 393 GB A08B01C20</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.33(s, 1H)、8.23(d, 1H)、8.00(m, 1H)、7.79(t, 1H)、7.59(m, 1H)、7.53(m, 1H)、7.06(t, 1H)、3.72(m, 1H)、3.59(m, 1H)、3.43(m, 1H)、2.60(m, 1H)、2.45(m, 1H)、3.31(d, 3H)、1.84(m, 2H)、1.60(m, 1H)、1.26(m, 1H)</p>	271
<p> 413/415 GB A08B01C15</p>	274	<p> 415 GB A08B01C40</p>	278

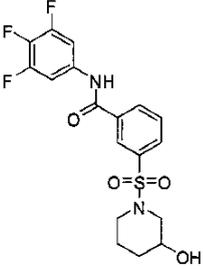
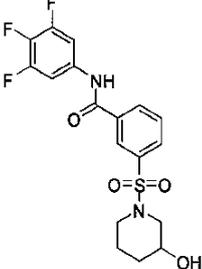
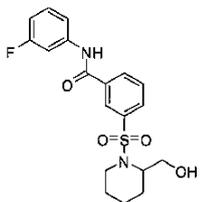
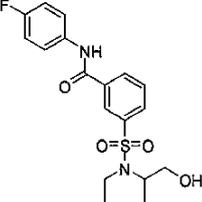
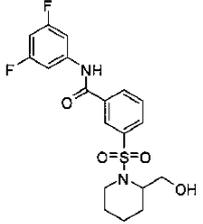
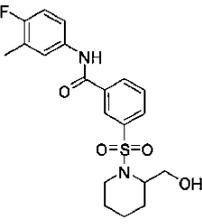
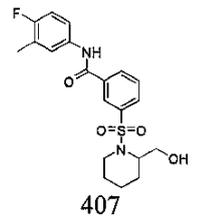
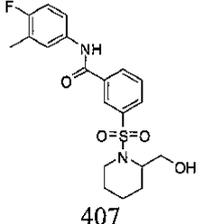
10

20

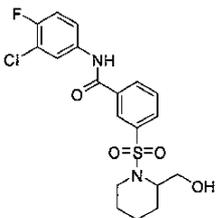
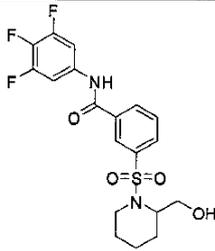
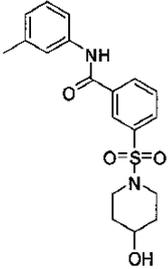
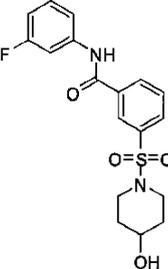
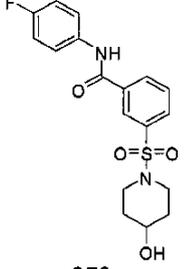
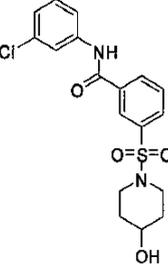
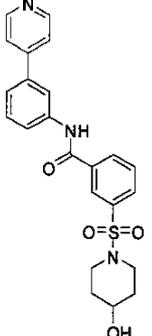
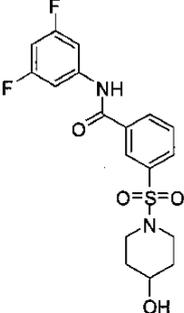
30

40

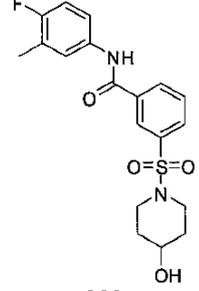
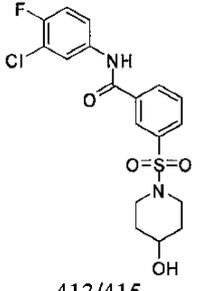
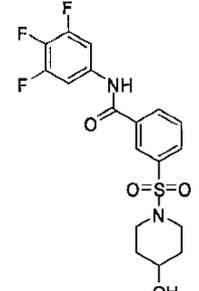
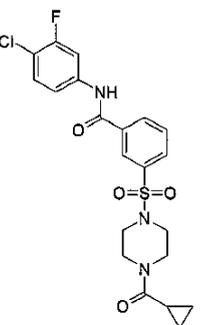
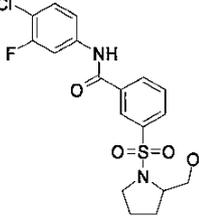
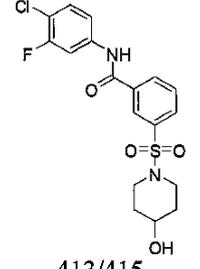
【表 1 - 19】

 <p>415 GB A08B01C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, MeOD})\delta$ 8.33(s, 1H), 8.23(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.00(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 3.73(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.42(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.61(m, 1H), 1.28(m, 1H)。</p>	278_E1	 <p>415 GB A08B01C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, MeOD})\delta$ 8.33(s, 1H), 8.23(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.00(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 3.73(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.42(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.61(m, 1H), 1.28(m, 1H)。</p>	278_E2	10
 <p>393 GB A04B01C02</p>	284	 <p>393 GB A04B01C03</p>	285	20
 <p>411 GB A06B01C24</p>	290	 <p>407 GB A04B01C20</p>	291	30
 <p>407 GB A04B01C20</p>	291_E1	 <p>407 GB A04B01C20</p>	291_E2	40

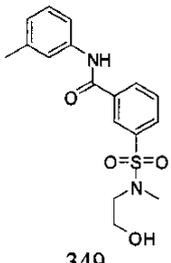
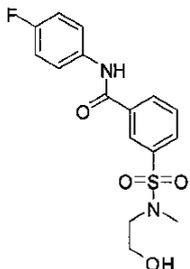
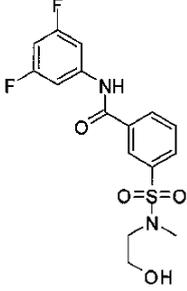
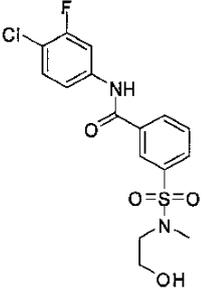
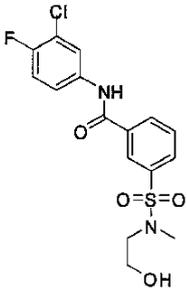
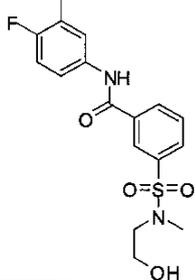
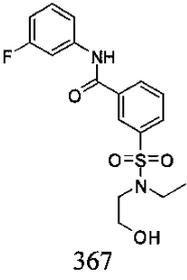
【表 1 - 20】

 <p>427/429 GB A04B01C15</p>	294	 <p>429 GB A04B01C40</p>	298	10
 <p>375 GB A10B01C08</p>	302	 <p>379 GB A10B01C02</p>	304	20
 <p>379 GB A10B01C03</p> <p>$^1\text{H NMR}(400\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)\delta$ 10.57(s, 1H), 8.26(m, 2H), 7.94(m, 1H), 7.81(m, 3H), 7.23(m, 2H), 4.70(s, 1H), 3.47(d, 1H), 3.20(m, 2H), 2.78(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.45(m, 2H)</p>	305	 <p>395/397 GB A10B01C05</p>	306	30
 <p>309</p>	309	 <p>397</p>	310	40

【表 1 - 2 1】

<p>438 GB A10B01C45</p> <p>¹H NMR(400 MHz、DMSO-d6)δ 10.69(s, 1H)、8.67(m, 1H)、 8.33(m, 2H)、8.21(m, 1H)、 7.96(m, 1H)、7.87(m, 2H)、 7.68(m, 2H)、7.57(m,2H)、3.53(m、 2H)、3.18(m, 3H)、2.68(m,2H)、 1.77(m,2H)、1.45(m,2H)</p>		<p>GB A10B01C24</p> <p>¹H NMR(400 MHz、DMSO-d6)δ 10.83(s, 1H)、8.25(m, 2H)、 7.96(m, 1 H)、7.83(m, 1H)、 7.56(m, 2H)、7.01(m, 1H)、4.68(d、 1H)、4.54(m,1H)、3.17(m, 2H)、 1.76(m, 2H)、1.44(m,2H)</p>		10
 <p>393 GB A10B01C20</p>	311	 <p>413/415 GB A10B01C15</p>	314	20
 <p>415 GB A10B01C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz、DMSO-d6)δ 10.81(s, 1H)、8.28(m, 2H)、7.98(d、 1 H)、7.85(t, 1H)、7.74(m, 2H)、 4.68(d,1H)、3.54(m,2H)、3.15(m、 2H)、2.81(m, 2H)、1.74(m,2H)、 1.42(m,2H)。</p>	318	 <p>466/468 GA A15B01C83</p>	321	30
 <p>413/415 GA A04B01C83</p>	322	 <p>413/415 GA</p>	328	40

【表 1 - 2 2】

		A10B01C83 ¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79(s, 1H), 8.27(d, 1H), 7.95(m, 2H), 7.83(m, 1H), 7.59(d, 2H), 3.16(d, 2H), 2.77(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.43(m, 2H), 1.17(m, 1H)	
 349 GB A20B01C08	329	 353 GB A20B01C02	331
 353 GB A20B01C03	332	 371 GB A20B01C24	335
 387/389 GB A20B01C83	336	 387/389 GB A20B01C15	337
 367	338	 367	341

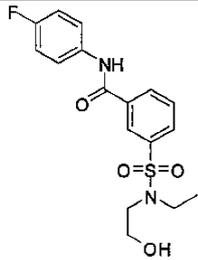
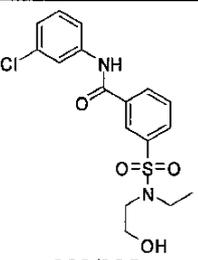
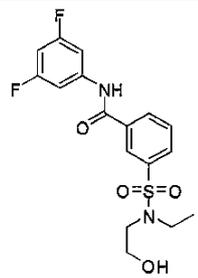
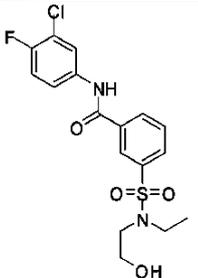
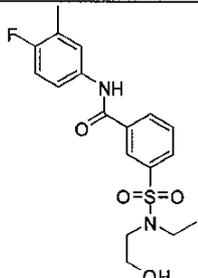
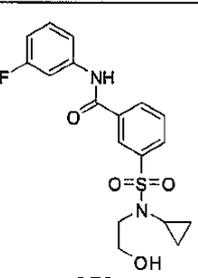
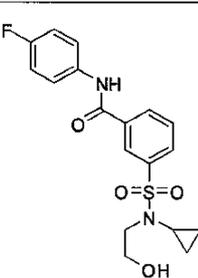
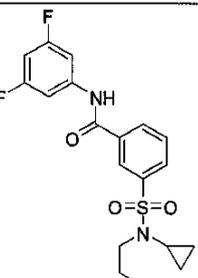
10

20

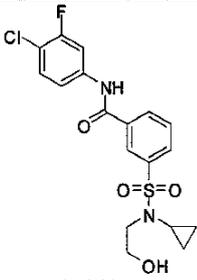
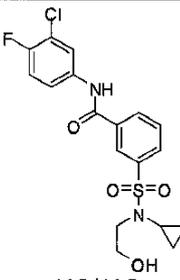
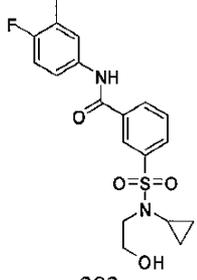
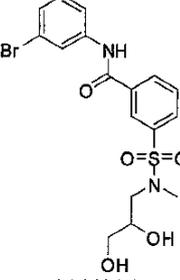
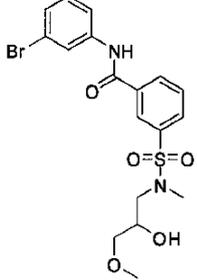
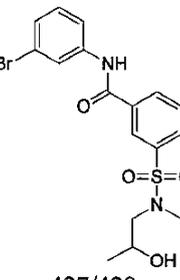
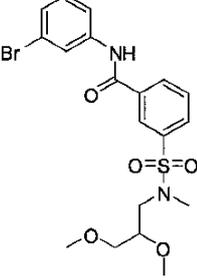
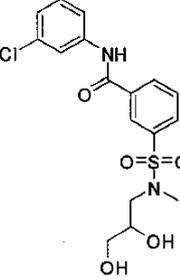
30

40

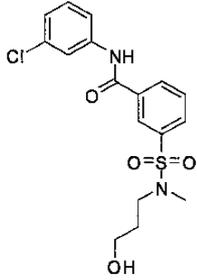
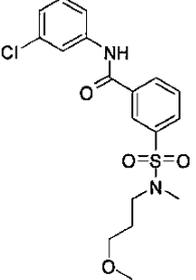
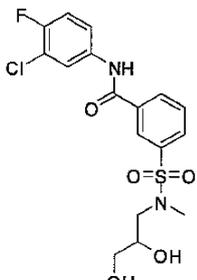
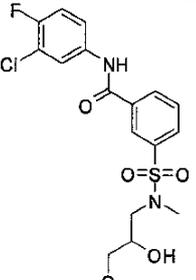
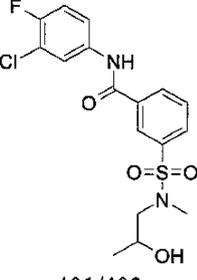
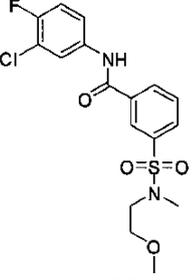
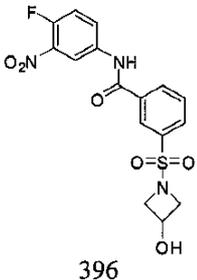
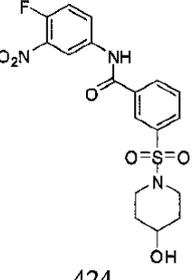
【表 1 - 2 3】

<p>367 GB A20B01C20</p>		<p>GB A50B01C02</p>	
 <p>367 GB A50B01C03</p>	<p>342</p>	 <p>383/385 GB A50B01C05</p>	<p>343</p> <p>10</p>
 <p>385 GB A50B01C24</p>	<p>345</p>	 <p>401/403 GB A50B01C15</p>	<p>347</p> <p>20</p>
 <p>381 GB A50B01C20</p>	<p>348</p>	 <p>379 GB A51B01C02</p>	<p>351</p> <p>30</p>
 <p>379 GB A51B01C02</p>	<p>352</p>	 <p>397 GB A51B01C24</p>	<p>355</p> <p>40</p>

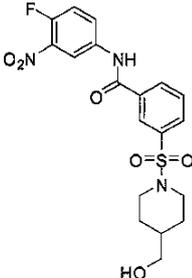
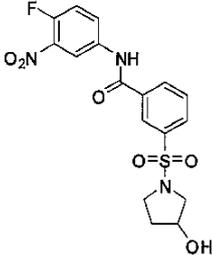
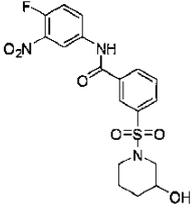
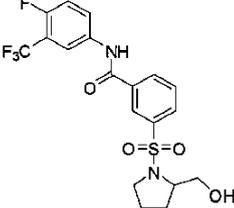
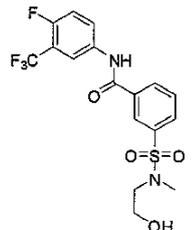
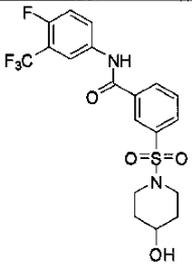
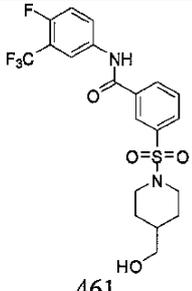
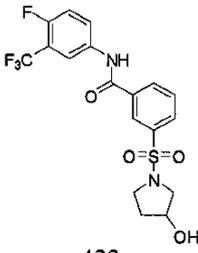
【表 1 - 2 4】

 <p>413/415 GB A51B01C83</p>	356	 <p>413/415 GB A51B01C15</p>	357	10
 <p>393 GB A51B01C20</p>	358	 <p>444/446 GA A52B01C31</p>	359	20
 <p>457/459 GA A58B01C31</p>	360	 <p>427/429 GA A53B01C31</p>	361	30
 <p>471/473 GA A55B01C31</p>	363	 <p>399/411 GA A52B01C05</p>	366	40

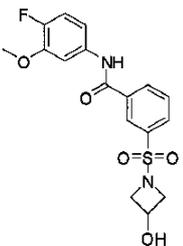
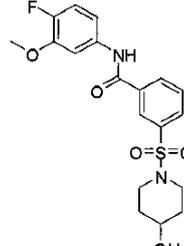
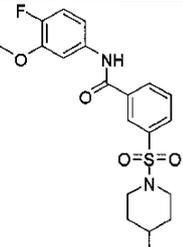
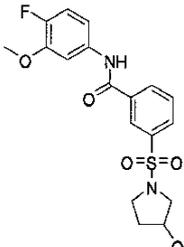
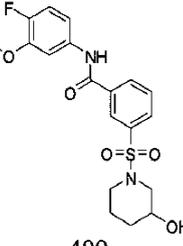
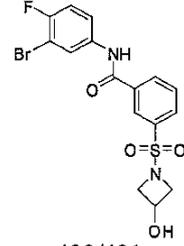
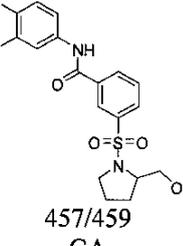
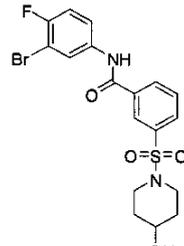
【表 1 - 2 5】

 <p>383/385 GA A56B01C05</p>	371	 <p>397/399 GA A57B01C05</p>	372	10
 <p>417/419 GA A52B01C15</p>	373	 <p>431/433 GA A58B01C15</p>	374	20
 <p>401/403 GA A53B01C15</p>	375	 <p>401/403 GA A54B01C15</p>	376	30
 <p>396 GA A19B01C46</p>	380	 <p>424 GA A10B01C46</p>	383	40

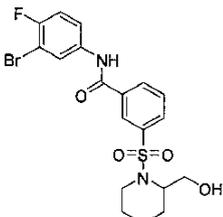
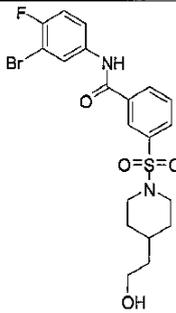
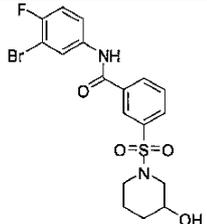
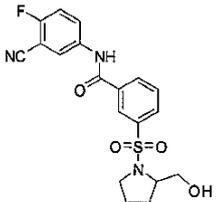
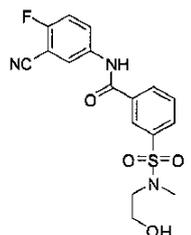
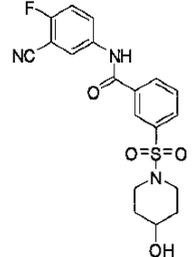
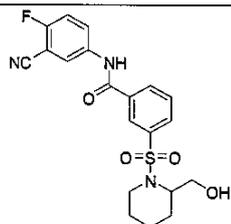
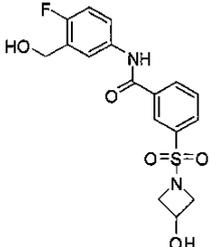
【表 1 - 2 6】

 <p>392 GA A06B01C46</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 10.91(s, 1H)、8.68(d, 1H)、8.32(d, 1H)、8.26(m, 1H)、7.98(m, 2H)、7.75(t, 1H)、7.64(m, 1H)、4.48(s, 1H)3.62(m, 2H)、3.28(m, 2H)、2.25(m, 2H)、1.72(m, 2H)、1.32(m, 1H)、1.16(m, 2H).</p>	386	 <p>364 GA A17B01C46</p>	387	10
 <p>378 GA A08B01C46</p>	388	 <p>378 GA A18B01C47</p>	390	20
 <p>352 GA A20B01C47</p>	391	 <p>447 GA A10B01C47</p>	392	30
 <p>461 GA A06B01C47</p>	395	 <p>433 GA A17B01C47</p>	396	40

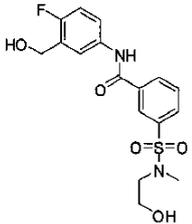
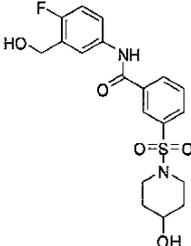
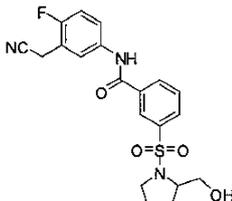
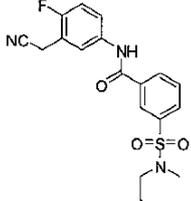
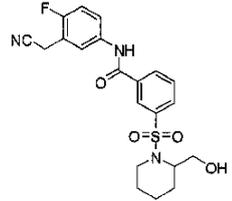
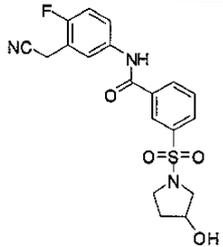
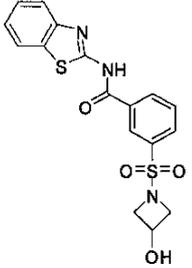
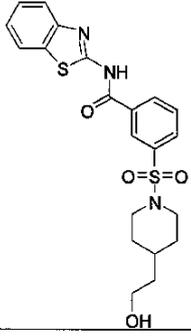
【表 1 - 27】

 <p>381 GA A19B01C48</p>	398	 <p>409 GA A10B01C48</p>	401	10
 <p>423 GA A06B01C48</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 10.91(s, 1H)、8.68(d, 1H)、8.32(d, 1H)、8.26(m, 1H)、7.98(m, 2H)、7.75(t, 1H)、7.64(m, 1H)、4.48(s, 1H)、3.85(s, 3H)、3.62(m, 2H)、3.28(m, 2H)、2.25(m, 2H)、1.72(m, 2H)、1.32(m, 1H)、1.16(m, 2H).</p>	404	 <p>395 GA A17B01C48</p>	405	20
 <p>409 GA A08B01C48</p>	406	 <p>429/431 GA A19B01C49</p>	407	30
 <p>457/459 GA A18B01C49</p>	408	 <p>457/459</p>	410	40

【表 1 - 2 8】

 <p>471/473 GA A04B01C49</p>	411	<p>GA A10B01C49</p>  <p>48/487 GA A09B01C49</p>	412	10
 <p>457/459 GA A08B01C49</p>	415	 <p>404 GA A18B01C52</p>	417	20
 <p>378 GA A20B01C52</p>	418	 <p>404 GA A10B01C52</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 10.84(s, 1H), 8.68(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.98(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.64(m, 1H), 4.68(s, 1H), 3.52(m, 2H), 3.14(m, 2H), 2.79(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.42(m, 2H).</p>	419	30
 <p>418</p>	420	 <p>425</p>	425	40

【表 1 - 2 9】

GA A04B01C52		381 GA A19B01C51	
 383 GA A20B01C51	427	 409 GA A10B01C51	428
 418 GA A18B01C52	435	 392 GA A20B01C52	436
 406 GA A04B01C52	438	 378 GA A17B01A52 $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.37(s, 1H), 8.21(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.88(m, 1H), 7.76(m, 2H), 7.18(t, 1H), 4.28(m, 1H), 3.92(s, 2H)3.40(m, 3H), 3.24(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.76(m, 1H)。	441
 390 GA	447	 448	448

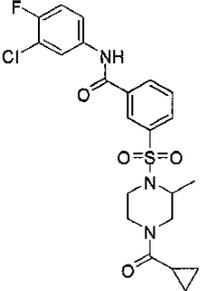
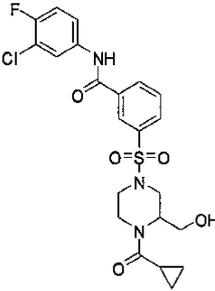
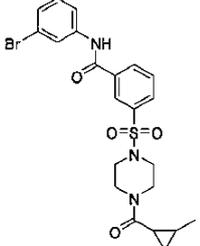
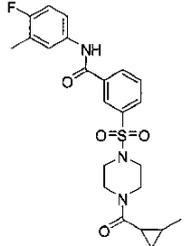
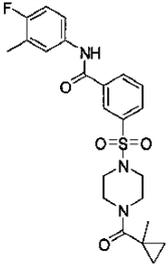
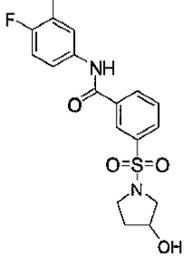
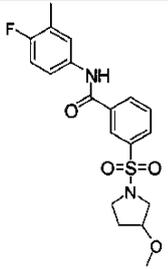
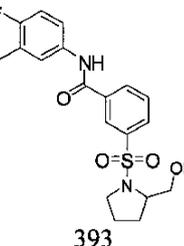
10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

<p>A19B01C55</p>		<p>446 GA A09B01C55</p>	
 <p>480/482 GA A61B01C15</p>	<p>455</p>	 <p>496/498 GA A64B01C15</p>	<p>458</p>
 <p>506/508 GA A65B01C31</p>	<p>463</p>	 <p>460 GA A65B01C20</p>	<p>467</p>
 <p>460 GA A66B01C20</p>	<p>468</p>	 <p>379 GA A17B01C20</p>	<p>471</p>
 <p>393 GA A49B01C20</p>	<p>472</p>	 <p>393 GA A18B01C20</p>	<p>473</p>

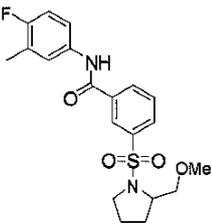
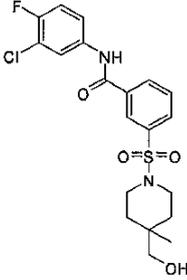
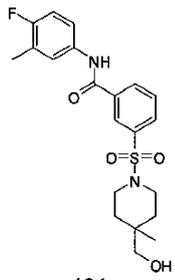
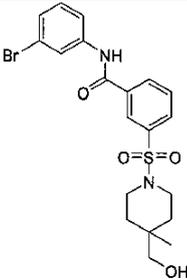
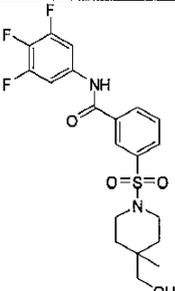
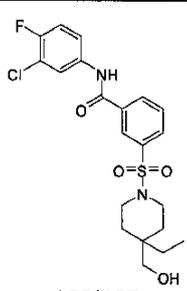
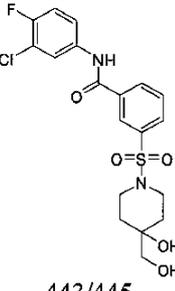
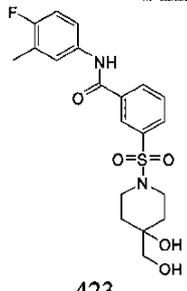
10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

 <p>376 GA A109B01C20</p>	474	 <p>441/443 GA A67B01C15</p>	477	
 <p>421 GA A67B01C20</p>	478	 <p>467/469 GA A67B01C31</p>	479	
 <p>443 GA A67B01C40</p>	482	 <p>455/457 GA A68B01C15</p>	489	
 <p>443/445 GA A81B01C15</p>	501	 <p>423 GA A81B01C20</p>	502	

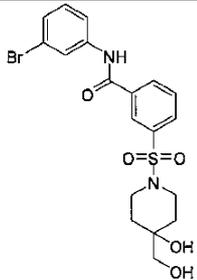
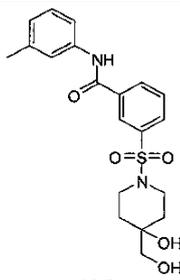
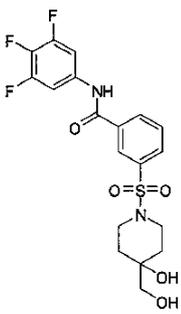
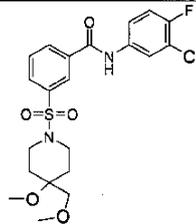
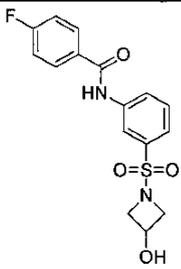
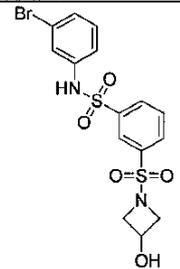
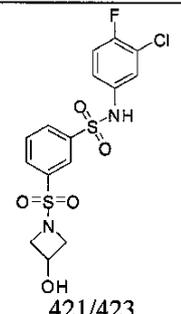
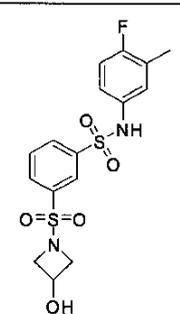
10

20

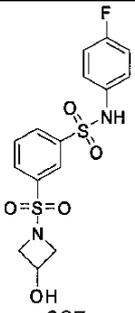
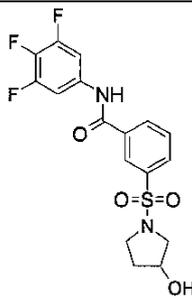
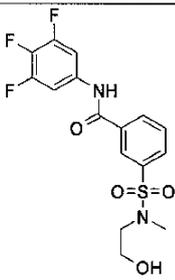
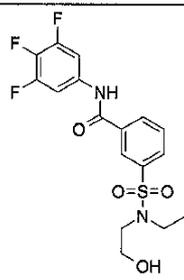
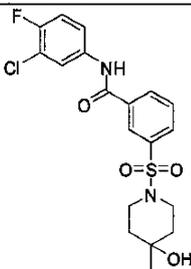
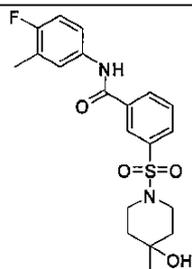
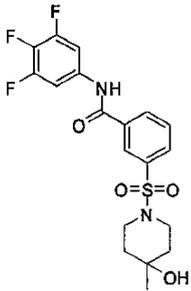
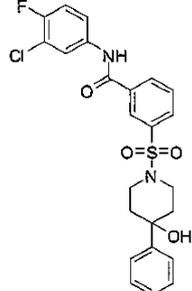
30

40

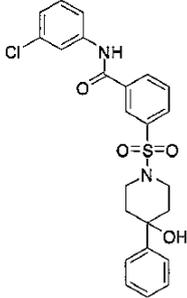
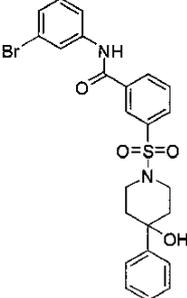
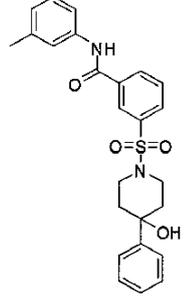
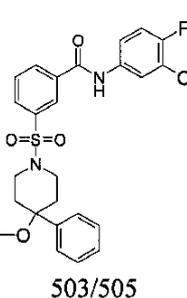
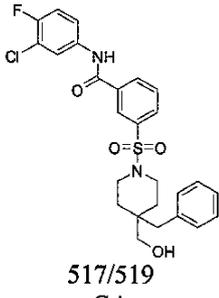
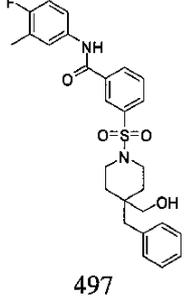
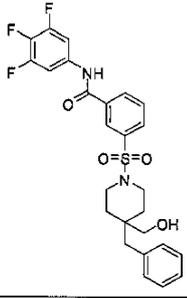
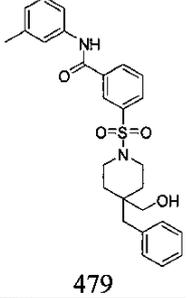
【表 1 - 3 2】

 <p>469/471 GA A81B01C31</p>	503	 <p>405 GA A81B01C08</p>	505	10
 <p>445 GA A81B01C40</p>	506	 <p>471 GA A82B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CDCl_3)δ 8.21(s, 1H), 8.19(d, 1H), 8.07(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.91(m, 1H), 7.72(t, 1H), 7.51(m, 1H), 7.19(t, 1H), 3.62(d, 2H), 3.36(s, 3H), 3.28(s, 2H), 3.18(s, 3H), 2.62(t, 2H), 1.87(d, 2H), 1.65(d, 2H).</p>	507	20
 <p>351 GB A19B05C93</p>	520	 <p>448/450 GE A19B10C31</p>	521	30
 <p>421/423 GE</p>	522	 <p>401</p>	523	40

【表 1 - 3 3】

<p>A19B10C15</p>  <p>387 GE</p> <p>A19B10C03</p>	524	<p>GE A19B10C20</p>  <p>401 GA</p> <p>A17B01C40</p>	526	10
 <p>389 GA</p> <p>A20B01C40</p>	527	 <p>403 GA</p> <p>A50B01C40</p>	528	20
 <p>427/429 GA</p> <p>A73B01C15</p>	529	 <p>407 GA</p> <p>A73B01C20</p>	530	30
 <p>429 GA</p> <p>A73B01C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.30(s, 1H)、8.23(d, 1H)、7.98(d, 1H)、</p>	531	 <p>489/491 GA</p> <p>A75B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 10.73(s, 1H)、8.33(m, 2H)、8.04(d, 1H)、</p>	541	40

【表 1 - 3 4】

7.76(t, 1H)、7.58(m, 2H)、3.48(m, 2H)、2.74(m, 2H)、1.61(m, 4H)、1.16(s, 3H)。		2H)、7.38(t, 1H)、7.24(m, 1H)、7.46(m, 3H)、7.33(m, 2H)、7.19(m, 1H)、4.85(s, 1H)、3.63(m, 2H)、2.63(m, 2H)、1.95(m, 2H)、1.63(m, 2H)	
 <p>471/473 GA A75B01C05</p>	544	 <p>515/517 GA A75B01C31</p>	545
 <p>451 GA A75B01C05</p>	546	 <p>503/505 GA A79B01C15</p>	547
 <p>517/519 GA A69B01C15</p>	553	 <p>497 GA A69B01C20</p>	554
 <p>555</p>	555	 <p>479</p>	558

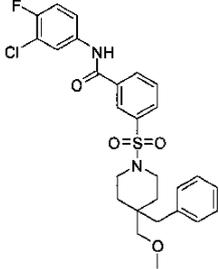
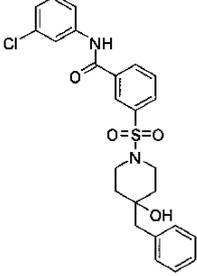
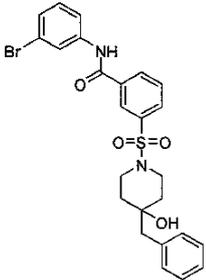
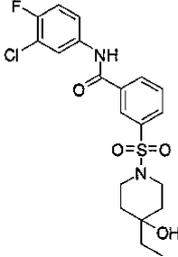
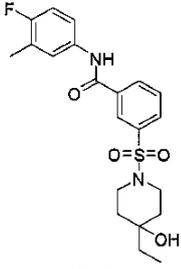
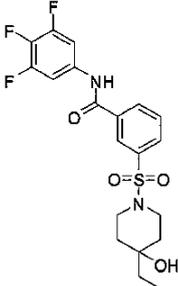
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

<p>433 GA A17B01C47</p>		<p>GA A69B01C08</p>	
 <p>531/532 GA A72B01C15</p>	<p>559</p>	 <p>485/487 GA A76B01C05</p>	<p>568</p>
 <p>529/531 GA A76B01C31</p>	<p>569</p>	 <p>441/443 GA A74B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz、CD_3OD)δ 8.32(s, 1H)、8.19(d, 1H)、7.98(m, 2H)、7.76(t, 1H)、7.53(m, 1H)、7.23(t, 1H)、3.55(m, 2H)、2.68(m, 2H)、1.58(m, 4H)、1.42(q, 2H)、0.84(t, 3H)。</p>	<p>577</p>
 <p>421 GA A74B01C20</p>	<p>578</p>	 <p>443 GA A74B01C40</p>	<p>579</p>

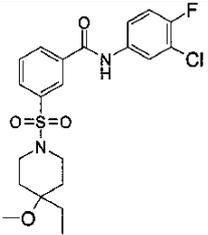
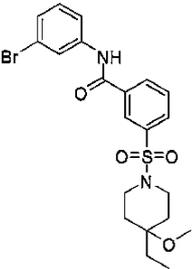
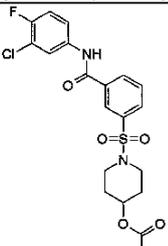
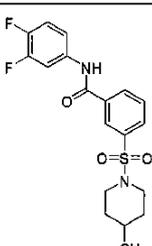
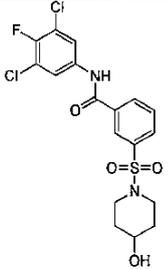
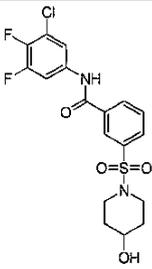
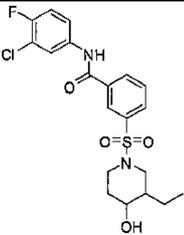
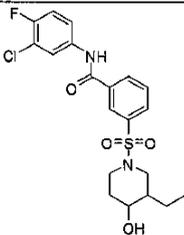
10

20

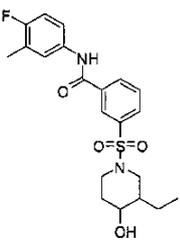
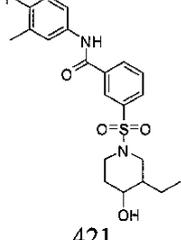
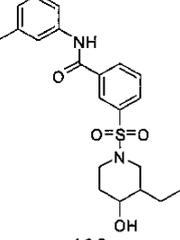
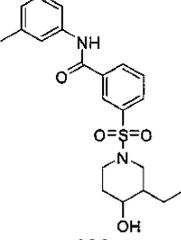
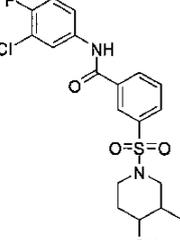
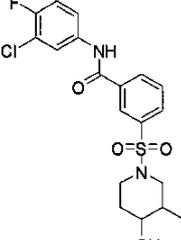
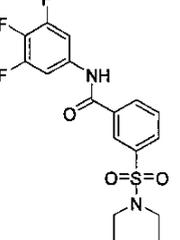
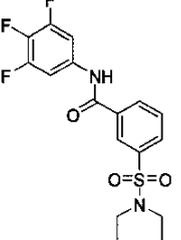
30

40

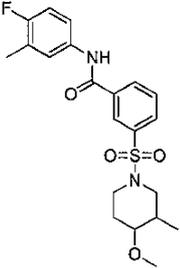
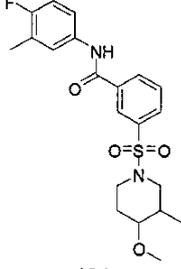
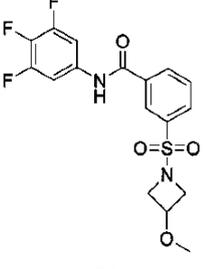
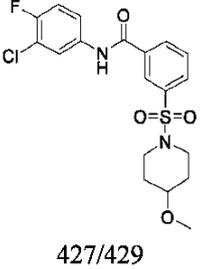
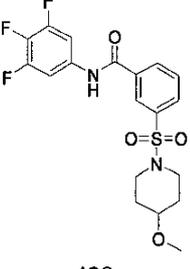
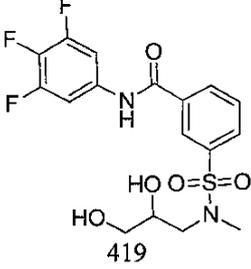
【表 1 - 3 6】

 <p>455/457 GA A78B01C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.33(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.00(d, 2H), 7.80(t, 1H), 7.68(m, 1H), 7.30(t, 1H), 3.58(d, 2H), 3.01(s, 3H), 2.62(t, 2H), 1.85(d, 2H), 1.55(m, 4H), 0.84(t, 3H)。</p>	583	 <p>481/483 GA A78B01C31</p>	587	10
 <p>455/457 GA A83B01C15</p>	589	 <p>397 GB A10B01C63</p>	593	20
 <p>447/449 GB A10B01C57</p>	594	 <p>431/432 GB A10B01C58</p>	595	30
 <p>441/443 GA A85B01C15</p>	596-D1	 <p>441/443 GA A85B01C15</p>	596-D2	40

【表 1 - 37】

 <p>421 GA A85B01C20</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.29(s, 1H), 8.20(m, 1H), 7.94(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.01(t, 1H), 3.57(m, 2H), 3.23(m, 1H), 2.68(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.26(s, 3H), 1.92(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.53(m, 1H), 1.42(m, 1H), 1.19(m, 1H), 0.91(t, 3H)。</p>	597_D1	 <p>421 GA A85B01C20</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.29(s, 1H), 8.20(m, 1H), 7.94(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.01(t, 1H), 3.82(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.30(m, 1H), 2.80(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.26(s, 3H), 1.76(m, 2H), 1.56(m, 1H), 1.39(m, 1H), 1.27(m, 1H), 0.91(t, 3H)。</p>	597_D2	10
 <p>403 GA A85B01C08</p>	601_D1	 <p>403 GA A85B01C08</p>	601_D2	20
 <p>427/429 GA A84B01C15</p>	608_D1	 <p>427/429 GA A84B01C15</p>	608_D2	30
	610_D1		610_D2	40

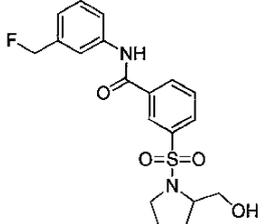
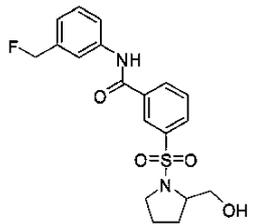
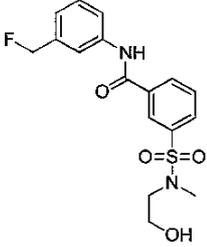
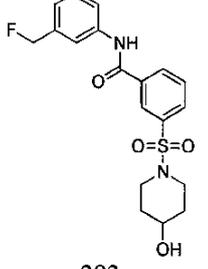
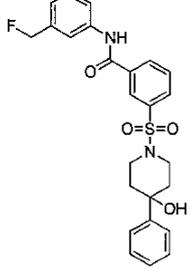
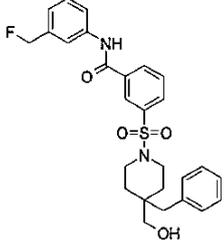
【表 1 - 3 8】

<p>429 GA A84B01C40</p>		<p>429 GA A84B01C40</p>	
 <p>421 GA A87B01C20</p>	<p>615_D1</p>	 <p>421 GA A87B01C20</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CDCl_3) : δppm : 8.17 - 8.13(m, 2H), 7.99(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.70 - 7.66(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.42(t, 1H), 7.00(t, 1H), 3.46 - 3.42(m, 2H), 3.38(s, 3H), 2.80 - 2.70(m, 2H), 2.45 - 2.40(m, 1H), 2.40(s, 1H), 2.07 - 2.00(m, 1H), 1.85 - 1.81(m, 1H), 1.57 - 1.54(m, 1H), 1.00 - 0.99(m, 3H)。</p>	<p>615_D2</p> <p>10</p> <p>20</p>
 <p>401 GA A108B01C40</p>	<p>620</p>	 <p>427/429 GA A131B01C15</p>	<p>621</p> <p>30</p>
 <p>429 GA A131B01C40</p>	<p>622</p>	 <p>419 GA A52B01C40</p>	<p>623</p> <p>40</p>

【表 1 - 3 9】

<p>433 GA A58B01C40</p>	624	<p>403 GA A53B01C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$ 8.25(s, 1H), 8.14(d, $J=7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.91(d, $J=7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.64(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.49(m, 1H), 7.29(s, 1H), 3.94(m, 1H), 3.33(s, 1H), 3.04(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.83(s, 3H), 1.16(m, 3H)。</p>	625	10
<p>403 GA A54B01C40</p>	626	<p>447 GA A55B01C40</p>	627	20
<p>403 A GA 56B01C40</p>	628	<p>417 GA A57B01C40</p>	629	30
<p>630</p>	630	<p>631</p>	631	40

【表 1 - 4 0】

<p>414/416 GA A10B01C15</p>		<p>365 GA A49B01C59</p>	
 <p>393 GA A18B01C59</p>	<p>632_R</p>	 <p>393 GA A18B01C59</p>	<p>632_S</p>
 <p>367 GA A20B01C59</p>	<p>633</p>	 <p>393 GA A10B01C59</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CDCl_3) : δppm : 8.20(s, 1H), 8.15 - 8.13(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.94 - 7.92(m, 1H), 7.74 - 7.63(m, 3H), 7.44 - 7.41(m, 1H), 7.21 - 7.19(m, 1H), 5.42(d, 2H), 3.81(m, 1H), 3.34 - 3.29(m, 2H), 2.98 - 2.92(m, 2H), 1.96 - 1.89(m, 2H), 1.71 - 1.62(m, 2H), 1.42(m, 1H)。</p>	<p>634</p>
 <p>469 GA A75B01C59</p>	<p>641</p>	 <p>497 GA A69B01C59</p>	<p>642</p>

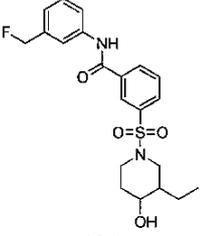
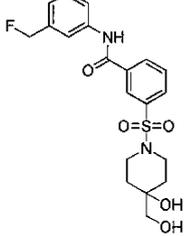
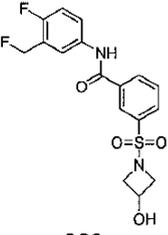
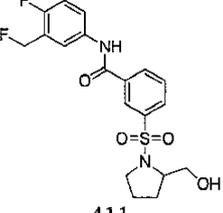
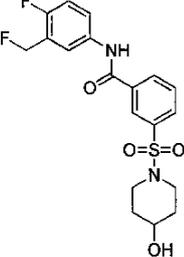
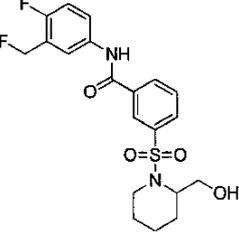
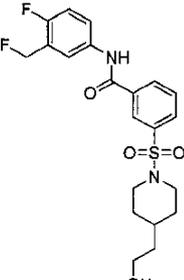
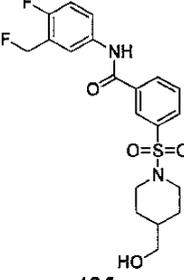
10

20

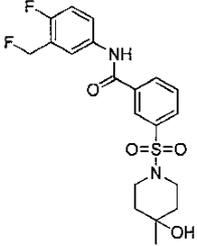
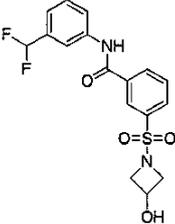
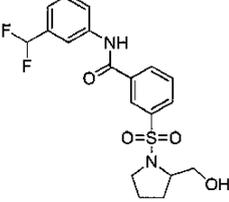
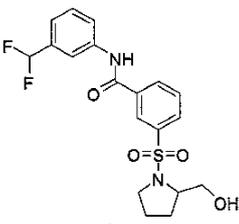
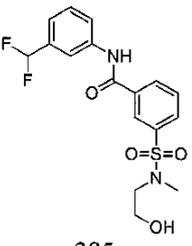
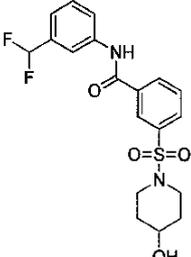
30

40

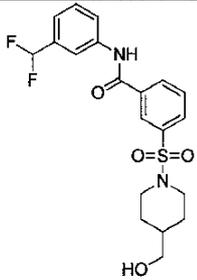
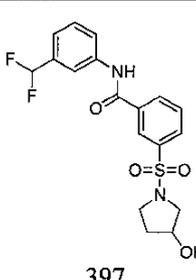
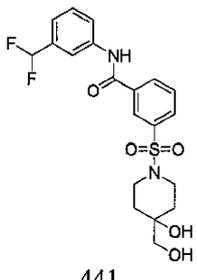
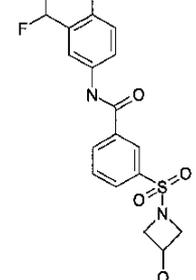
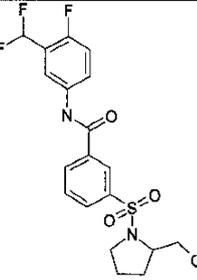
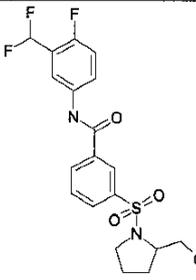
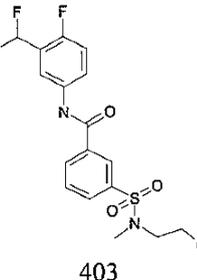
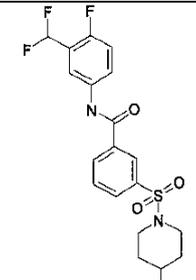
【表 1 - 4 1】

 <p>421 GA A85B01C59</p>	644_D2	 <p>423 GA A81B01C59</p>	645	10
 <p>383 GA A19B01C60</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CDCl}_3) : \delta \text{ ppm} : 8.34(\text{s}, 1\text{H}), 8.27(\text{s}, 1\text{H}), 8.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.98(\text{d}, 1\text{H}), 7.73 - 7.67(\text{m}, 3\text{H}), 7.11(\text{t}, 1\text{H}), 5.47(\text{d}, 2\text{H}), 4.49(\text{m}, 1\text{H}), 4.06 - 4.02(\text{m}, 2\text{H}), 3.63 - 3.59(\text{m}, 2\text{H}), 2.51(\text{br}, 2\text{H}).$</p>	646	 <p>411 GA A18B01C60</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CDCl}_3) : \delta \text{ ppm} : 8.64(\text{s}, 1\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H}), 8.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.96(\text{d}, 1\text{H}), 7.74 - 7.64(\text{m}, 3\text{H}), 7.10 - 7.05(\text{m}, 1\text{H}), 7.42 - 7.38(\text{m}, 1\text{H}), 5.45(\text{d}, 2\text{H}), 3.68 - 3.65(\text{m}, 3\text{H}), 3.47 - 3.41(\text{m}, 1\text{H}), 3.27 - 3.21(\text{m}, 1\text{H}), 2.88(\text{br}, 1\text{H}), 1.85 - 1.76(\text{m}, 2\text{H}), 1.74 - 1.64(\text{m}, 2\text{H}).$</p>	647_R	20
 <p>411 GA A18B01C60</p>	649	 <p>425 GA A04B01C60</p>	650	30
 <p>439</p>	651	 <p>425 GA</p>	652	40

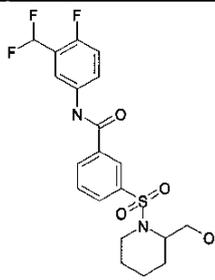
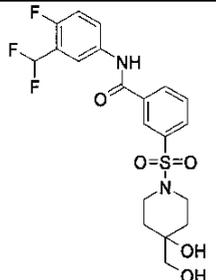
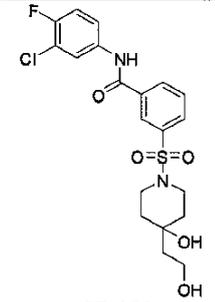
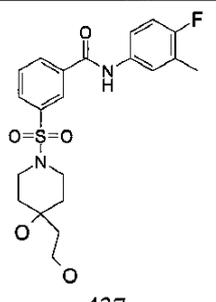
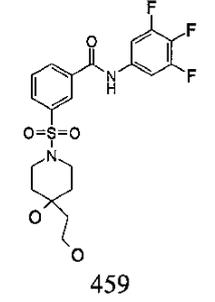
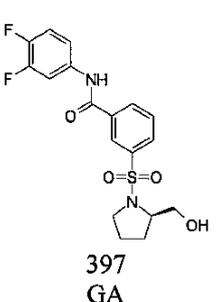
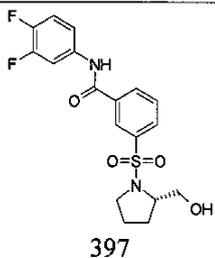
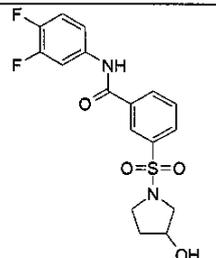
【表 1 - 4 2】

<p>GA A09B01C60</p>  <p>425 GA A73B01C60</p>	655	<p>A06B01C60</p>  <p>383 GA A19B01C61</p>	661	10
 <p>411 GA A18B01C61</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CDCl}_3) : \delta \text{ ppm} :$ 8.38 - 8.35(m, 1H)、8.23 - 8.21(m, 1H)、 8.17(d, 1H)、8.05 - 8.03(m, 1H)、 7.92(s, 1H)、7.82(d, 1H)、7.75 - 7.51(m, 1H)、7.74 - 7.64(m, 3H)、 7.10 - 7.05(m, 1H)、7.42 - 7.38(m, 1H)、5.45(d, 2H)、3.68 - 3.65(m, 3H)、3.47 - 3.41(m, 1H)、3.27 - 3.21(m, 1H)、2.88(br, 1H)、1.85 - 1.76(m, 2H)、1.74 - 1.64(m, 2H)。</p>	662_R	 <p>411 GA A18B01C61</p>	662_S	20
 <p>385 GA A20B01C61</p>	663	 <p>411 GA A10B01C61</p>	664	30

【表 1 - 4 3】

 <p>425 GA A06B01C61</p>	667	 <p>397 GA A17B01C61</p>	668	10
 <p>441 GA A81B01C61</p>	675	 <p>401 GA A19B01C62</p>	676	20
 <p>429 GA A19B01C62</p>	677_R	 <p>429 GA A18B01C62</p>	677_S	30
 <p>403 GA A20B01C62</p>	678	 <p>429 GA A10B01C62</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CDCl_3)8.23(s, 1H), 8.17- 8.18(d, 2H), 7.95- 7.97(d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.88-</p>	679	40

【表 1 - 4 4】

		7.89(d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.40-7.74(m, 1H), 7.18-7.23(t, $J=18.8$ Hz, 1H), 6.79-7.07(t, $J=29.6$ Hz, 1H), 3.82-3.85(m, 1H), 3.30-3.35(m, 2H), 2.96-3.02(m, 2H), 1.92-1.98(m, 2H), 1.61-1.73(m, 2H), 1.42(s, 1H)。	
 <p>443 GA A04B01C62</p>	680	 <p>459 GA A81B01C62</p>	690
 <p>457/459 GA A90B01C15</p>	694	 <p>437 GA A90B01C20</p>	695
 <p>459 GA A90B01C40</p>	696	 <p>397 GA A18B01C63</p>	700_R
 <p>397</p>	700_S		705

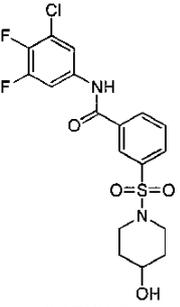
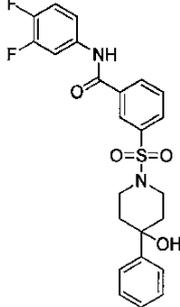
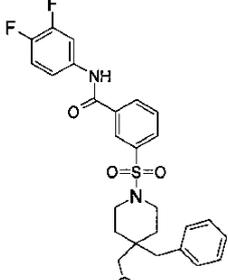
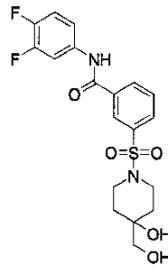
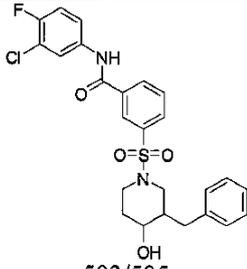
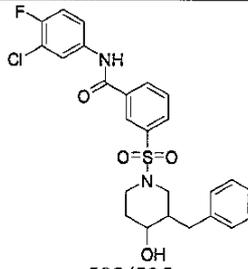
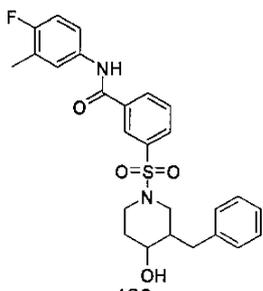
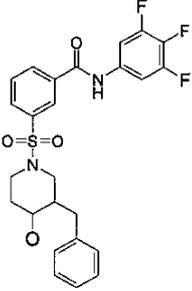
10

20

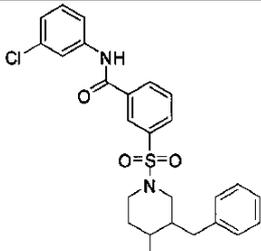
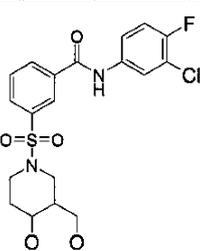
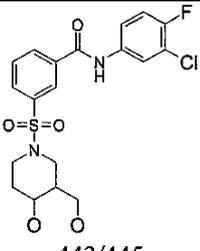
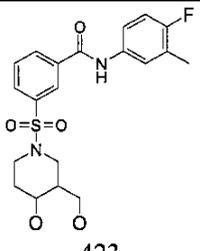
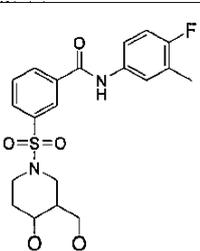
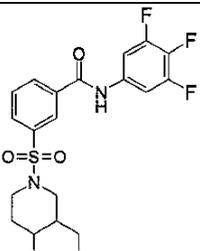
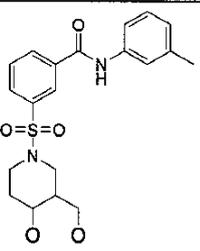
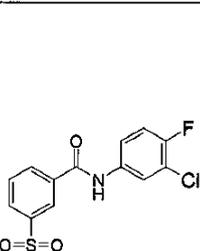
30

40

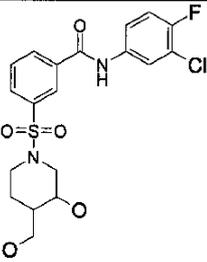
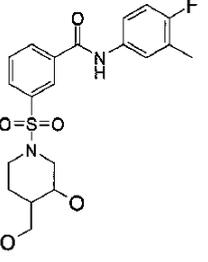
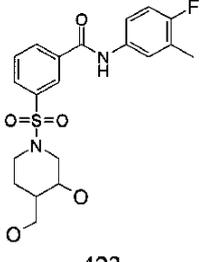
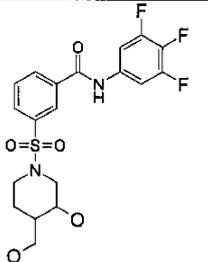
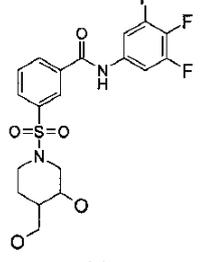
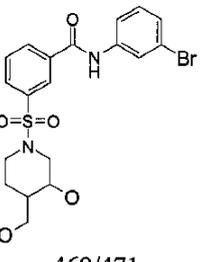
【表 1 - 4 5】

<p>GA A18B01C63</p>  <p>397/399 GA A10B01C58</p>	706	<p>383 GA A17B01C63</p>  <p>473 GA A75B01C63</p>	708	10
 <p>501 GA A69B01C63</p>	709	 <p>427 GA A81B01C63</p>	712	20
 <p>503/505 GA A86B01C15</p>	713_D1	 <p>503/505 GA A86B01C15</p>	713-D2	30
 <p>483 GA A86B01C20</p>	714_D1	 <p>505 GA A86B01C40</p>	715_D2	40

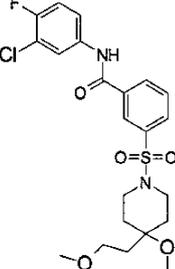
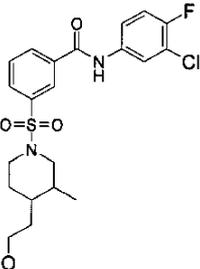
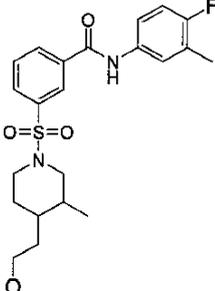
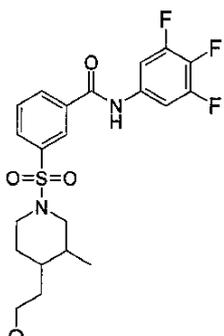
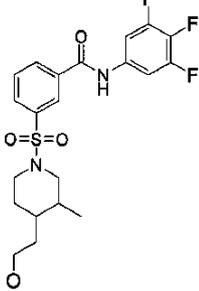
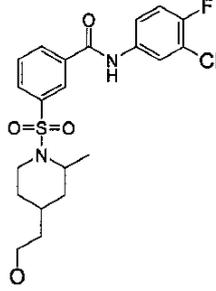
【表 1 - 4 6】

 <p>485/487 GA A86B01C05</p>	716_D1	 <p>443/445 GA A103B01C15</p>	719_D1	10
 <p>443/445 GA A103B01C15</p>	719_D2	 <p>423 GA A103B01C20</p>	720_D1	
 <p>423 GA A103B01C20</p>	720_D2	 <p>445 GA A103B01C40</p>	721_D1	30
 <p>405 GA A103B01C08</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.33(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.80(t, 1H), 7.58(m, 2H), 7.29(t, 1H), 7.03(d, 1H), 4.61(s, 2H), 3.91(s, 1H), 3.67(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.53(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.61(t, 1H), 2.38(s, 3H), 1.91(m,</p>	724_D2	 <p>443/445 GA A104B01C15</p>	725_D1	

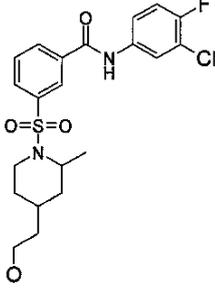
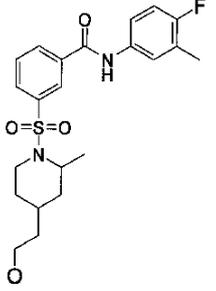
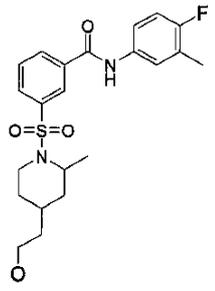
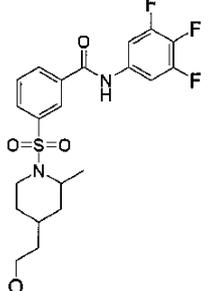
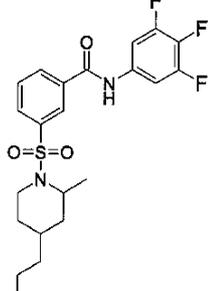
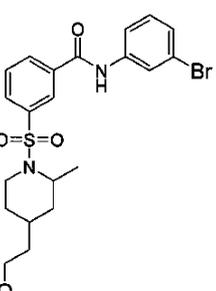
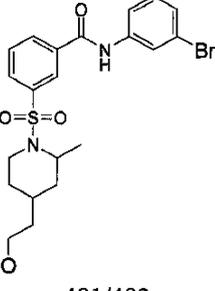
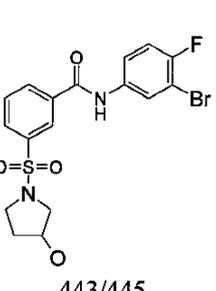
【表 1 - 47】

<p>1H)、1.76(m、2H)。</p>  <p>443/445 GA A104B01C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.34(s、1H)、8.25(d、1H)、8.00(m、2H)、7.78(t、1H)、7.67(m、1H)、7.27(t、1H)、3.88(m、1H)、3.80(m、1H)、3.75(m、1H)、3.56(m、2H)、2.34(t、1H)、2.13(t、1H)、1.90(m、1H)、1.48(m、1H)、1.33(m、1H)。</p>	725_D2	 <p>423 GA A104B01C20</p>	726_D1	10
 <p>423 GA A104B01C20</p>	726_D2	 <p>445 GA A104B01C40</p>	727_D1	20
 <p>445 GA A104B01C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.34(s、1H)、8.25(d、1H)、8.03(d、1H)、7.82(t、1H)、7.65(m、2H)、3.91(m、1H)、3.82(m、1H)、3.73(m、1H)、3.57(m、2H)、2.35(t、1H)、2.13(m、1H)、1.89(m、1H)、1.47(m、1H)、1.31(m、1H)。</p>	727_D2	 <p>469/471 GA A104B01C31</p>	729_D2	30
				40

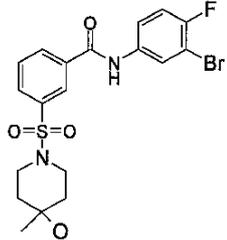
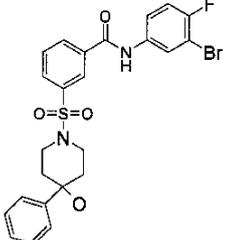
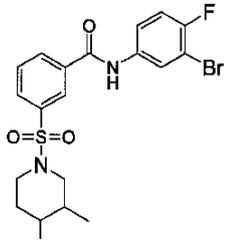
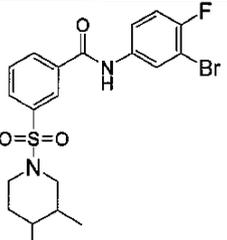
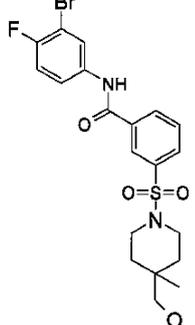
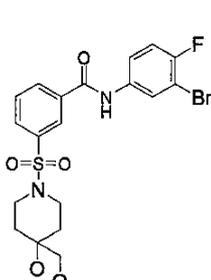
【表 1 - 4 8】

 <p>485/487 GA A92B01C15</p>	731	 <p>455/457 GA A93B01C15</p>	741	10
 <p>435 GA A93B01C20</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.31(m, 1H), 8.22(d, 1H), 7.98(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.61(d, 1H), 7.55(m, 1H), 7.03(t, 1H), 3.70(m, 4H), 2.52(d, 1H), 2.31(s, 3H), 1.92(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.10(m, 4H)。</p>	742	 <p>457 GA A93B01C40</p>	743_D1	20
 <p>457 GA A93B01C40</p>	743_D2	 <p>455/457 GA A95B01C15</p>	747_D1	30

【表 1 - 4 9】

 <p>455/457 GA A95B01C15</p>	747_D2	 <p>435 GA A95B01C20</p>	748_D1	10
 <p>435 GA A95B01C20</p>	748_D2	 <p>457 GA A95B01C40</p>	749_D1	20
 <p>457 GA A95B01C40</p>	749_D2	 <p>481/483 GA A95B01C31</p>	751_D1	30
 <p>481/483 GA A95B01C31</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.37(\text{s},$</p>	751_D2	 <p>443/445 GA A17B01C49</p>	753	40

【表 1 - 5 0】

<p>1H)、8.22(d, 1H)、8.06(m, 2H)、7.78(t, 1H)、7.68(d, 1H)、7.33(m, 2H)、3.86(m, 1H)、3.55(m, 2H)、3.22(m, 1H)、3.05(m, 1H)、1.82(m, 1H)、1.75(d, 1H)、1.47(m, 3H)、1.36(d, 3H)、1.23(m, 2H)。</p>			
<p></p> <p>471/473 GA A73B01C49</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.34(s, 1H)、8.25(d, 1H)、8.14(m, 1H)、8.02(d, 1H)、7.79(t, 1H)、7.70(m, 1H)、7.27(t, 1H)、3.53(m, 2H)、2.77(m, 2H)、1.68(m, 4H)、1.19(s, 3H)。</p>	754	<p></p> <p>533/535 GA A75B01C49</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.39(s, 1H)、8.26(d, 1H)、8.15(m, 1H)、8.07(d, 1H)、7.84(t, 1H)、7.74(m, 1H)、7.47(m, 2H)、7.28(t, 2H)、7.25(m, 2H)、3.77(m, 2H)、2.87(t, 2H)、2.19(m, 2H)、1.77(d, 2H)。</p>	755
<p></p> <p>471/473 GA A84B01C49</p>	756_D1	<p></p> <p>471/473 GA A84B01C49</p>	756_D2
<p></p> <p>485/487 GA A67B01C49</p>	757	<p></p> <p>487/489 GA A81B01C49</p>	758

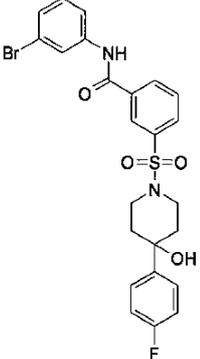
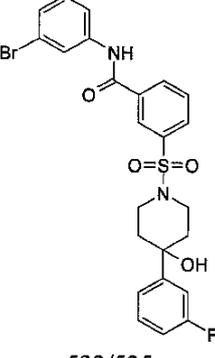
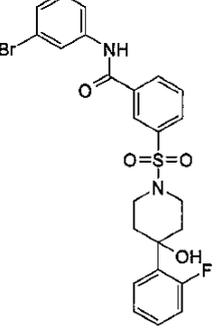
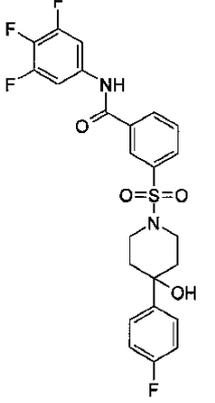
10

20

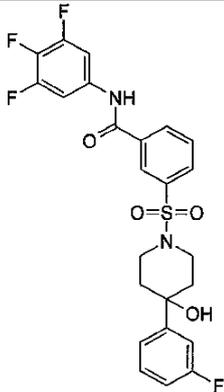
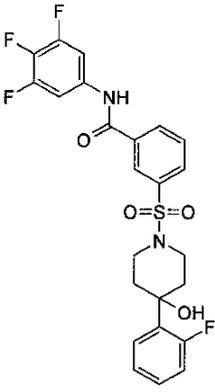
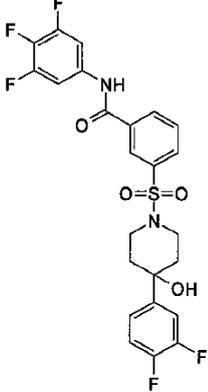
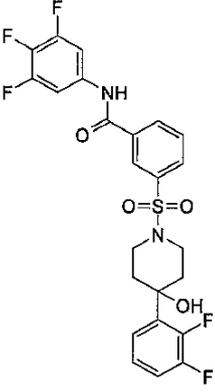
30

40

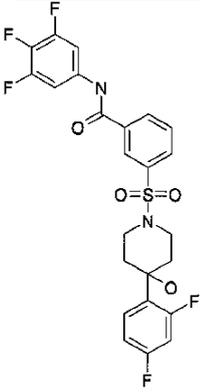
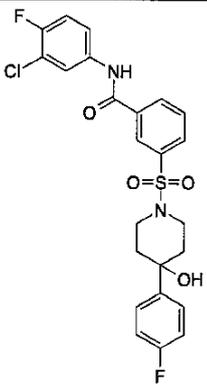
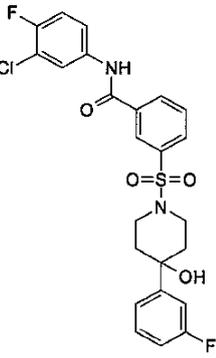
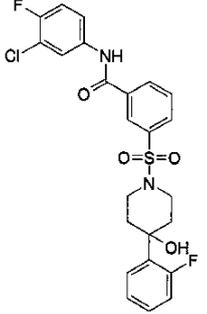
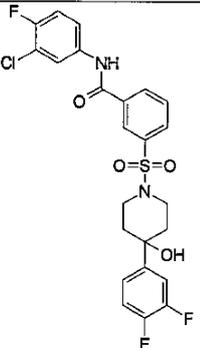
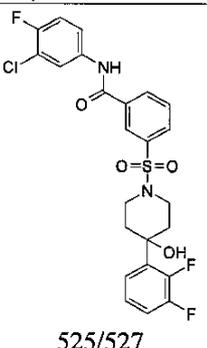
【表 1 - 5 1】

 <p>533/535 GA A97B01C31</p>	759	 <p>533/535 GA A98B01C31</p>	760	10
 <p>533/535 GA A99B01C31</p>	761	 <p>509 GA A97B01C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 10.85(s, 1H), 8.31(t, J = 2 Hz, 2H), 8.04(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74(dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 2H), 7.47(m, 2H), 7.13(t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03(s, 1H), 3.62(d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.62(t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.99(m, 2H), 1.66(d, J = 13.2 Hz, 2H)。</p>	765	20
				30

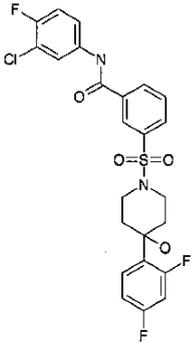
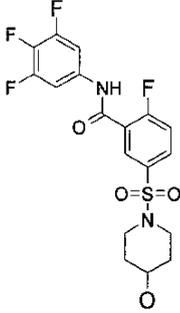
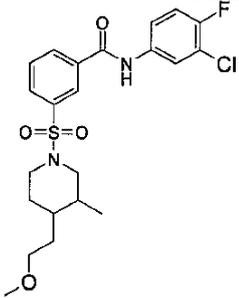
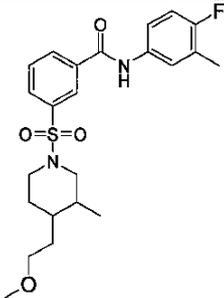
【表 1 - 5 2】

 <p>509 GA A98B01C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz、DMSO)δ 1H NMR(400 MHz、DMSO)δ 8.31(m、 2H)、8.04(d、J=7.4 Hz、1H)、 7.90(t、J=8.0 Hz、1H)、7.74(dd、J= 6.8、10.4 Hz、2H)、7.47(m、2H)、 7.03(m、1H)、5.11(s、1H)、3.62(d、J =11.2 Hz、2H)、2.62(t、J=11.2 Hz、 2H)、2.03(dt、J=4.0、12.8 Hz、2H)、 1.66(d、J=12.8 Hz、2H)。</p>	766	 <p>509 GA A99B01C40</p>	767	10
 <p>527 GA A100B01C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz、MeOD)δ 10.38(m、1H)、8.26(d、J=7.6 Hz、 1H)、8.06(d、J=8.4Hz、1H)、 7.83(t、J=8.0 Hz、1H)、7.65(m、 2H)、7.38(m、1H)、7.26(m、2H)、 3.76(dd、J=2、9.2 Hz、2H)、 2.62(dt、J=2、12 Hz、2H)、 2.23(dt、J=4.8、9.2 Hz、2H)、 1.66(d、J=12.4 Hz、2H)。</p>	768	 <p>527 GA A101B01C40</p>	769	30
				40

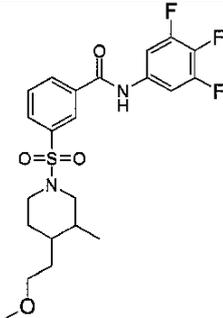
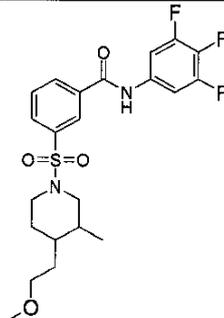
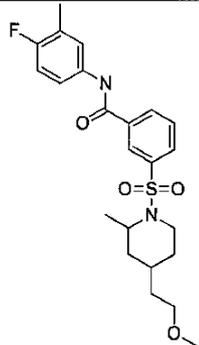
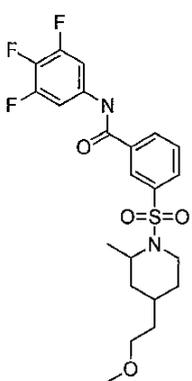
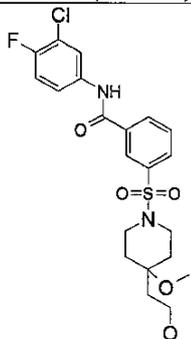
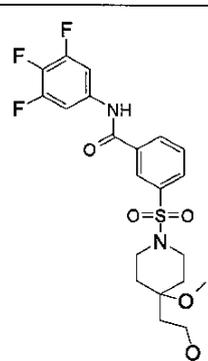
【表 1 - 5 3】

 <p>527 GA A102B01C40</p>	770	 <p>507/509 GA A97B01C15</p>	771	10
 <p>507/509 GA A98B01C15</p>	772	 <p>507/509 GA A99B01C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 10.73(s, 1H), 8.33(m, 2H), 8.08(dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.03(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.90(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.46(t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29(m, 1H), 7.16(m, 2H), 5.23(s, 1H), 3.62(d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.62(t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.23(m, 2H), 1.66(d, J = 13.2 Hz, 2H).</p>	773	20 30
 <p>525/527</p>	774	 <p>525/527 GA</p>	775	40

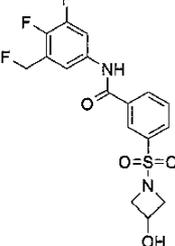
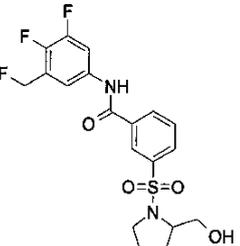
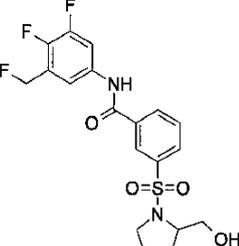
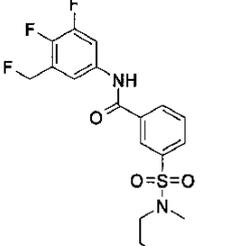
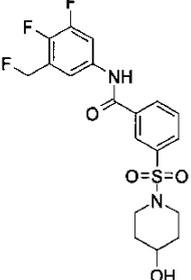
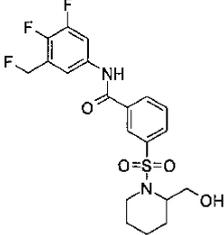
【表 1 - 5 4】

<p>GA A100B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, MeOD})\delta$ 8.46(s, 1H)、8.27(d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H)、8.03(m, 2H)、7.82(t, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.68(m, 1H)、7.37(m, 1H)、7.24(m, 3H)、3.76(dd, $J=2, 8.8 \text{ Hz}$, 2H)、2.62(dt, $J=2, 12 \text{ Hz}$, 2H)、2.13(dt, $J=4.4, 13.2 \text{ Hz}$, 2H)、1.77(d, $J=12.4 \text{ Hz}$, 2H)。</p>		<p>A101B01C15</p>		10
 <p>525/527 GA A102B01C15</p>	776	 <p>433 GA A10B02C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, MeOD})\delta$ 8.13(m, 1H)、8.01(m, 1H)、7.56(m, 3H)、3.68(m, 1H)、3.40(m, 2H)、2.89(m, 2H)、1.91(m, 2H)、1.61(m, 2H)。</p>	777	20
 <p>469/471 GA A94B01C15</p>	785	 <p>449 GA A94B01C20</p>	786	30

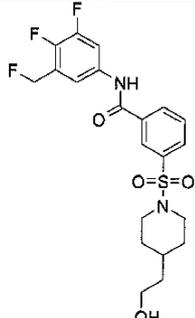
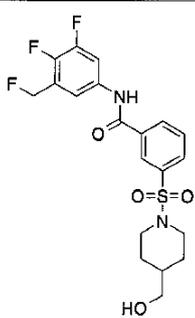
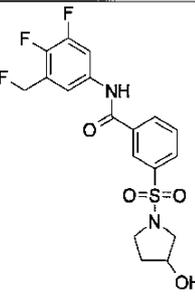
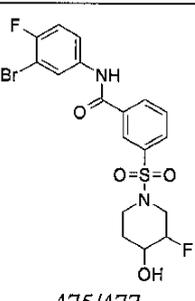
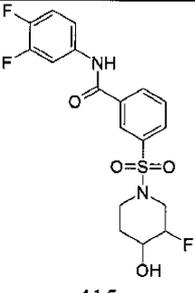
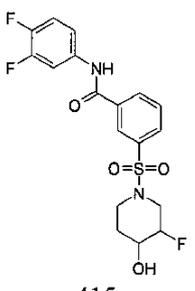
【表 1 - 5 5】

 <p>471 GA A94B01C40</p>	787_D1	 <p>471 GA A94B01C40</p>	787_D2	10
 <p>449 GA A96B01C20</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CDCl_3)8.25(s, 1H), 8.00-8.12(m, 1H), 7.94-7.98(m, 2H), 7.66-7.70(m, 1H), 7.55-7.56 (m, 1H), 7.42-7.44(m, 1H), 7.02-7.07(t, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.86-3.92(m, 1H), 3.18-3.38(m, 2H), 3.16(s, 3H), 3.12-3.20(m, 1H), 2.93-2.99(m, 1H), 2.33-2.35(d, $J=1.6$ Hz, 3H), 1.72-1.82(m, 2H), 1.50-1.55(m, 3H), 1.49-1.58(m, 5H)。</p>	792	 <p>471 GA A96B01C40</p>	793	
 <p>471/473 GA</p>	797	 <p>473</p>	799	40

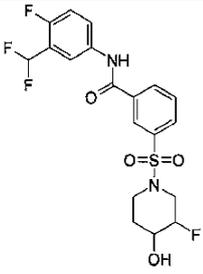
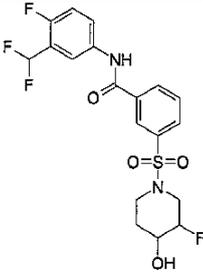
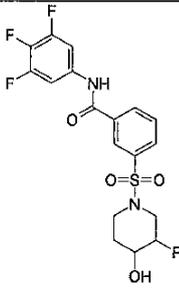
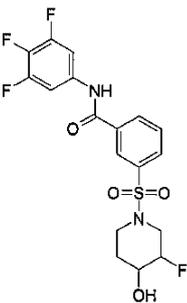
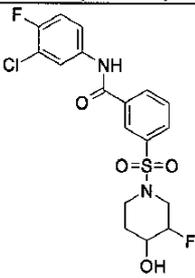
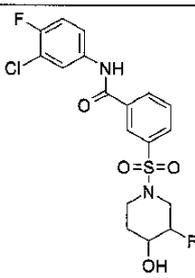
【表 1 - 5 6】

<p>A91B01C15</p>  <p>401 GA A19B01C65</p> <p>¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 8.41(m, 1H), 8.31 - 8.30(m, 1H), 8.09 - 8.07(m, 1H), 7.92 - 7.91(m, 1H), 7.83(m, 1H), 7.63 - 7.62(m, 1H), 5.58(s, 1H), 5.46(s, 1H), 4.45 - 4.39(m, 1H), 4.05 - 4.03(m, 2H), 3.56(m, 2H)。</p>	803	<p>GA A91B01C40</p>  <p>429 GA A18B01C65</p>	804_R	10
 <p>429 GA A18B01C65</p>	804_S	 <p>403 GA A20B01C65</p>	805	20
 <p>429 GA A18B01C65</p>	806	 <p>443 GA A04B01C65</p>	807	30

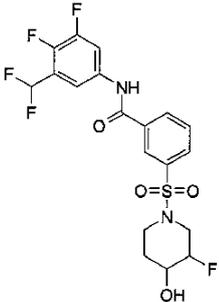
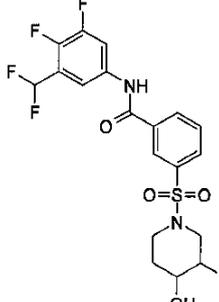
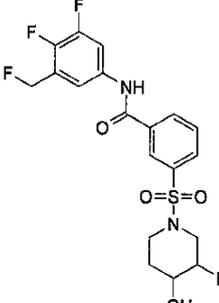
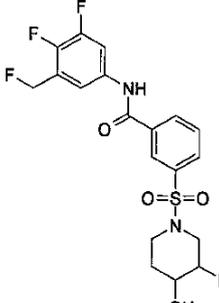
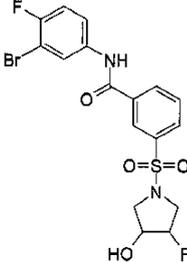
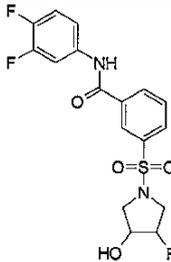
【表 1 - 5 7】

 <p>457 GA A09B01C65</p>	808	 <p>443 GA A06B01C65</p>	809	10
 <p>415 GA A17B01C65</p>	810	 <p>475/477 GA A111B01C49</p>	818_D2	20
 <p>415 GA A111B01C63</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz、CD_3OD)δ 8.38(s、1H)、8.25(d、$J=8$ Hz、1H)、8.05(d、$J=2.4$ Hz、1H)、7.79(m、1H)、7.69(s、1H)、7.45(m、1H)、7.25(m、1H)、4.71(m、1H)、3.70(m、2H)、3.45(m、1H)、3.15(m、1H)、2.93(m、1H)、1.86(m、2H)</p>	819_D1	 <p>415 GA A111B01C63</p>	819_D2	30
				40

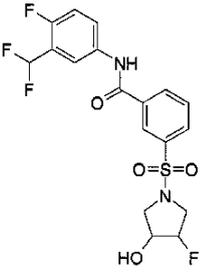
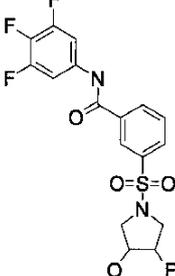
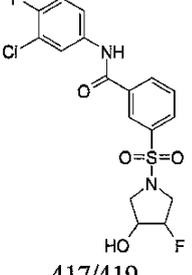
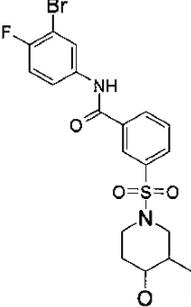
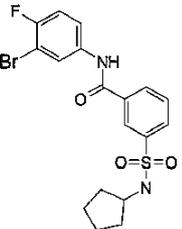
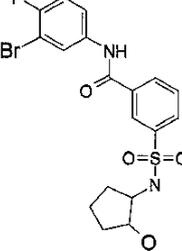
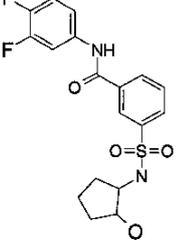
【表 1 - 5 8】

 <p>447 GA A111B01C62</p>	820_D1	 <p>447 GA A111B01C62</p>	820_D2	10
 <p>433 GA A111B01C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.40(s, 1H), 8.25(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.08(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.65(m, 2H), 4.70(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.45(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.90(m, 1H), 1.78(m, 2H)</p>	821_D1	 <p>433 GA A111B01C40</p>	821_D2	20
 <p>431/433 GA A111B01C15</p>	822_D1	 <p>431/433 GA A111B01C15</p>	822_D2	30

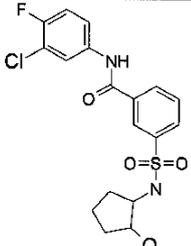
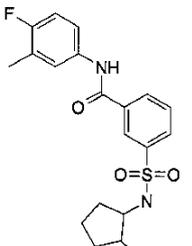
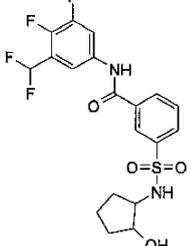
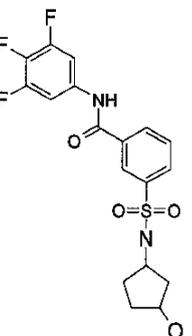
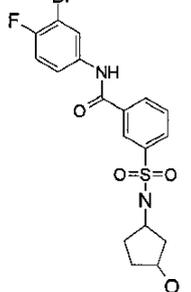
【表 1 - 5 9】

 <p>465 GA A111B01C64</p>	824_D1	 <p>465 GA A111B01C64</p>	824_D2	10
 <p>447 GA A111B01C64</p>	825_D1	 <p>447 GA A111B01C64</p>	825_D2	20
 <p>461/463 GA A110B01C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.30(s, 1H), 8.14(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.05(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.15(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.55(s, 1H), 3.48(m, 1H), 3.36(m, 1H), 3.28(s, 1H).</p>	826	 <p>401 GA A110B01C63</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.41(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.25(m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.60(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.25(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.25(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.51(m, 1H), 3.40(m, 1H)</p>	827	30

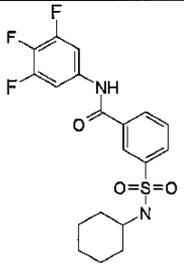
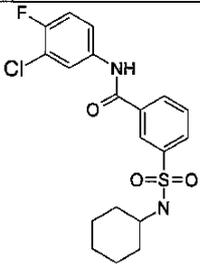
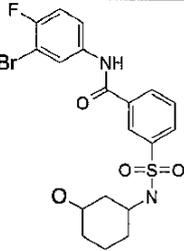
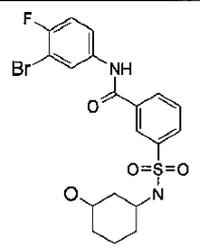
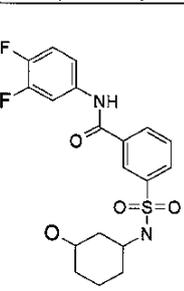
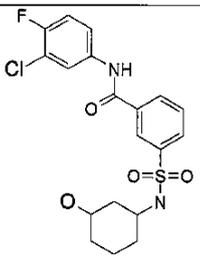
【表 1 - 60】

 <p>433 GA A110B01C62</p>	828	 <p>419 GA A110B01C40</p>	829		10
 <p>417/419 GA A110B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.41(s, 1H), 8.25(d, $J=8$ Hz, 1H), 8.01(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.21(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.24(m, 1H), 3.66(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.36(m, 1H).</p>	830	 <p>487/485 GA A85B01C49</p>	834_D1		20
 <p>443/441 GA A112B01C49</p>	835	 <p>457/459 GA A113B01C49</p>	843		30
 <p>397 GA</p>	844	 <p>415</p>	846		40

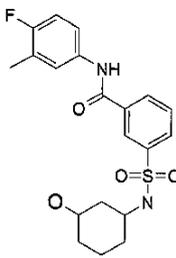
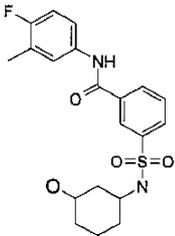
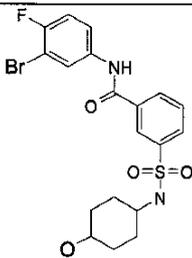
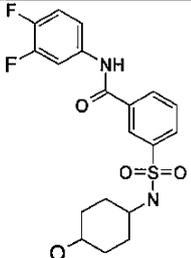
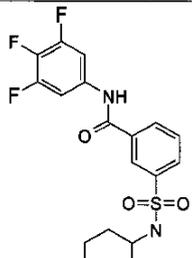
【表 1 - 6 1】

<p>A113B01C63</p>  <p>413/415 GA A113B01C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.45(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.72(t, 1H), 7.65(m, 1H), 7.27(t, 1H), 3.95(m, 1H), 3.33(m, 1H), 1.86(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.52(m, 1H), 1.36(m, 1H)。</p>	847	<p>GA A113B01C40</p>  <p>393 GA A113B01C20</p>	848	10
 <p>447 GA A113B01C64</p> <p>¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 8.47(s, 1H), 8.20 - 8.03(m, 3H), 7.77 - 7.73(m, 2H), 7.20 - 6.93(t, 1H), 3.97 - 3.93(m, 1H), 3.40 - 3.39(m, 1H), 1.94 - 1.84(m, 2H), 1.68 - 1.63(m, 2H), 1.55 - 1.49(m, 1H), 1.40 - 1.34(m, 1H)。</p>	849	 <p>415 GA A114B01C40</p>	854	20
 <p>459/457 GA</p>	851			40

【表 1 - 6 2】

<p>A114B01C49</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.42(m, 1H), 8.19(m, 1H), 8.13(m, 1H), 8.08(m, 1H), 7.76(t, 1H), 7.70(m, 1H), 7.25(t, 1H), 4.13(m, 1H), 3.65(m, 1H), 2.08(m, 1H), 1.69(m, 4H), 1.36(m, 1H)。</p>				
 <p>413 GA A115B01C40</p>	862	 <p>411/413 GA A115B01C15</p>	863	10
 <p>473,471 GA A116B01C49</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.45(m, 1H), 8.18(d, 1H), 8.14(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.76(t, 1H), 7.69(m, 1H), 7.27(t, 1H), 3.46(m, 1H), 3.17(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.69(m, 2H), 1.20(m, 4H)。</p>	867_D1	 <p>473,471 GA A116B01C49</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.46(m, 1H), 8.18(m, 1H), 8.14(m, 1H), 8.11(m, 1H), 7.76(t, 1H), 7.70(m, 1H), 7.27(t, 1H), 3.96(m, 1H), 3.55(m, 1H), 1.68(m, 3H), 1.50(m, 4H), 1.29(m, 1H)。</p>	867_D2	20
 <p>411 GA A116B01C63</p>	868_D1	 <p>427/429 GA A116B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.44(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.08(d, 1H),</p>	871_D1	40

【表 1 - 6 3】

		8.00(m, 1H), 7.76(t, 1H), 7.65(m, 1H), 7.30(t, 1H), 3.47(m, 1H), 3.16(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.16(m, 4H)。	
 <p>427/429 GA A116B01C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.45(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.11(d, 1H), 8.01(m, 1H), 7.76(t, 1H), 7.65(m, 1H), 7.30(t, 1H), 3.96(m, 1H), 3.53(m, 1H), 1.59(m, 3H), 1.48(m, 4H), 1.29(m, 1H)。</p>	871_D2	 <p>407 GA A116B01C20</p>	872_D1
 <p>407 GA A116B01C20</p>	872_D2	 <p>473/471 GA A117B01C49</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.43(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.14(m, 1H), 8.08(d, 1H), 7.76(m, 2H), 7.27(t, 1H), 3.46(m, 1H), 3.07(m, 1H), 1.87(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.27(m, 4H)。</p>	875
 <p>411 GA A117B01C63</p>	876	 <p>429 GA</p>	878

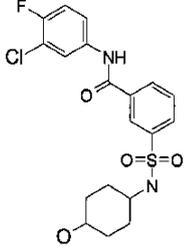
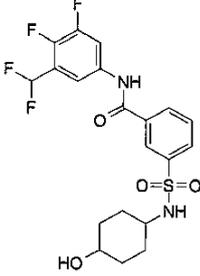
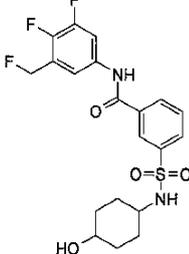
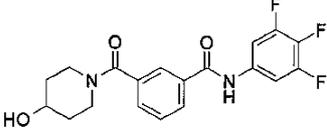
10

20

30

40

【表 1 - 6 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43(s, 1H)、8.18(d, 1H)、8.08(d, 1H)、7.87(m, 1H)、7.76(t, 1H)、7.48(m, 1H)、7.30(m, 1H)、3.47(m, 1H)、3.07(m, 1H)、1.87(m, 2H)、1.77(m, 2H)、1.27(m, 4H)。		A117B01C40	
 <p>427/429 GA A117B01C15</p>	879	 <p>461 GA A117B01C64</p> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.45(s, 1H)、8.20 - 8.02(m, 3H)、7.77 - 7.73(m, 2H)、7.20 - 6.92(t, 1H)、3.49 - 3.44(m, 1H)、3.11 - 3.05(m, 1H)、1.87 - 1.75(m, 4H)、1.34 - 1.22(m, 4H)。	881
 <p>443 GA A117B01C65</p> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.44(s, 1H)、8.19 - 8.17(m, 1H)、8.11 - 8.09(m, 1H)、7.93 - 7.89(m, 1H)、7.77 - 7.73(m, 1H)、7.61(m, 1H)、5.58(s, 1H)、5.46(s, 1H)、3.49 - 3.44(m, 1H)、3.11 - 3.05(m, 1H)、1.88 - 1.75(m, 4H)、1.34 - 1.19(m, 4H)。	882	 <p>379 GA A10B13C40</p>	883

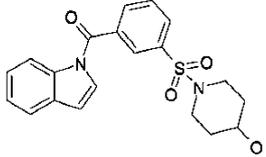
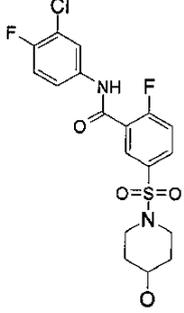
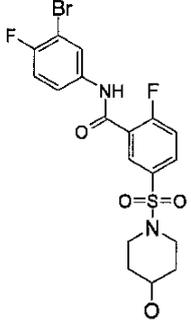
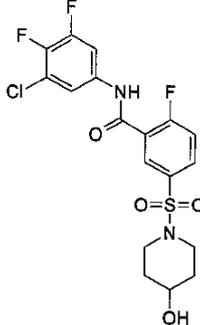
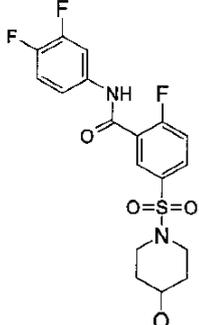
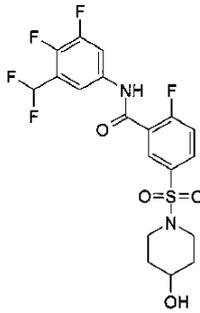
10

20

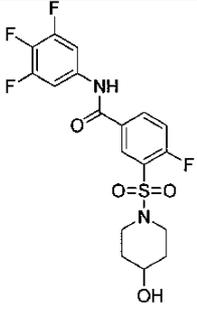
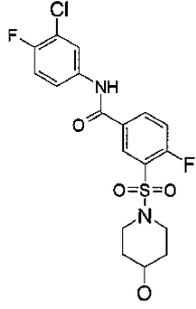
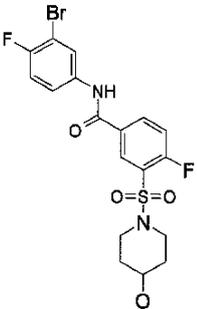
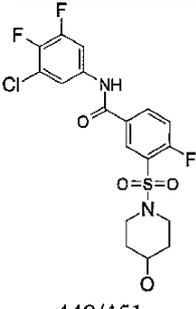
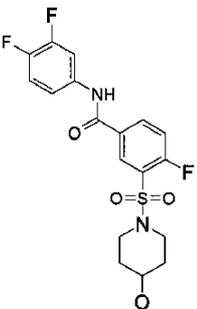
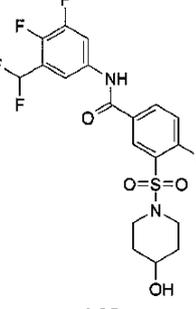
30

40

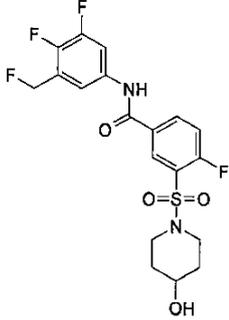
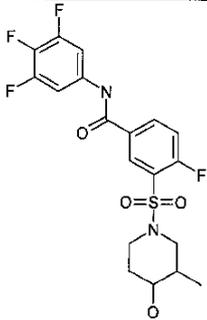
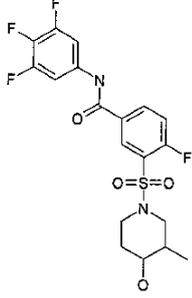
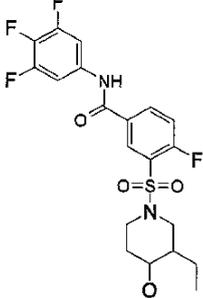
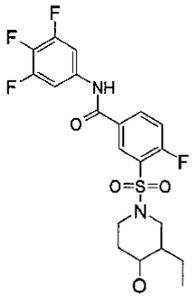
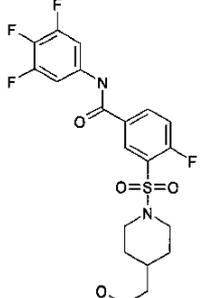
【表 1 - 6 5】

 <p>385 GA A10B01C87</p>	884	 <p>431/433 GA A10B02V15 $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, } \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.14(m, 1H), 8.02(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.53(t, 1H), 7.27(t, 1H), 3.67(m, 1H), 3.39(m, 2H), 2.88(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.63(m, 2H).</p>	885	10
 <p>475/477 GA A10B02C49</p>	886	 <p>449/451 GA A10B02C58</p>	887	20
 <p>415 GA A10B02C63</p>	888	 <p>465 GA A10B02C64</p>	889	30
				40

【表 1 - 6 6】

 <p>433 GA A10B03C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CDCl_3)δ 9.71(s, 1H), 8.31(dd, $J = 2.0, 6.4$ Hz, 1H), 8.21(m, 1H), 7.49(dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H), 7.35(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.82(m, 1H), 3.49(m, 2H), 3.12(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.66(m, 2H)_o</p>	890	 <p>431/433 GA A10B03C15</p>	891	10
 <p>475/477 GA A10B02C49</p>	892	 <p>449/451 GA A10B03C58</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.44(m, 1H), 8.27(m, 1H), 7.74(m, 2H), 7.55(t, 1H), 3.76(m, 1H), 3.58(s, 2H), 3.06(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.60(m, 2H)_o</p>	893	20 30
 <p>415 GA A10B03C63</p>	894	 <p>465 GA A10B03C64</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, MeOD)δ 8.46 -</p>	895	40

【表 1 - 6 7】

		8.44(m, 1H)、8.30 - 8.27(m, 1H)、8.05 - 8.01(m, 1H)、7.76(m, 1H)、7.54 - 7.50(m, 1H)、7.19 - 6.92(t, 1H)、3.77 - 3.73(m, 1H)、3.59 - 3.56(m, 2H)、3.10 - 3.04(m, 2H)、1.94 - 1.90(m, 2H)、1.64 - 1.56(m, 2H)。	
 <p>447 GA A10B03C65</p>	896	 <p>447 GA A84B03C40</p>	898_D1
 <p>447 GA A84B03C40</p>	898_D2	 <p>461 GA A85B03C40</p>	899_D1
 <p>461 GA A85B03C40</p>	899_D2	 <p>461 GA A09B03C40</p>	900

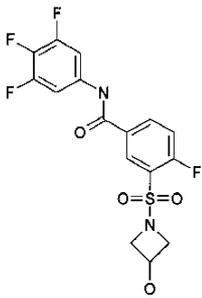
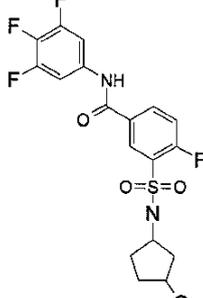
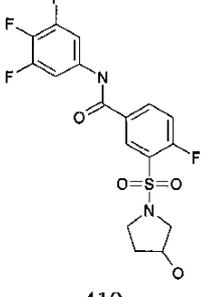
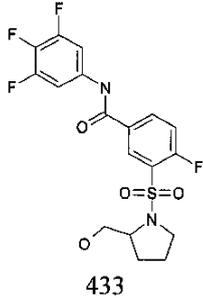
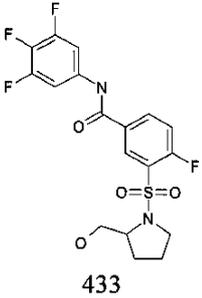
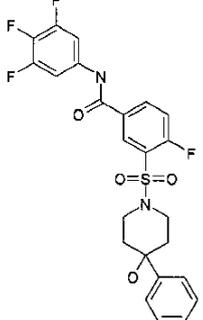
10

20

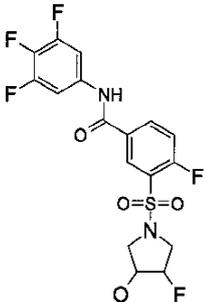
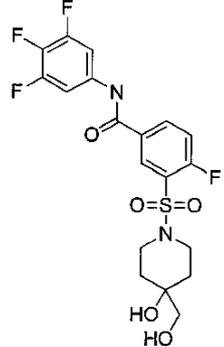
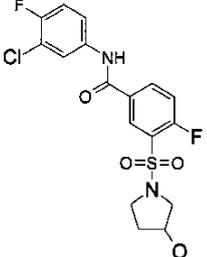
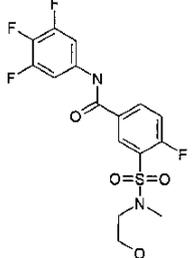
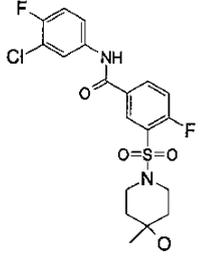
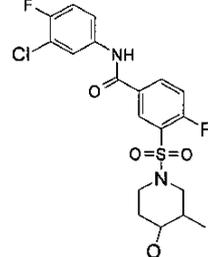
30

40

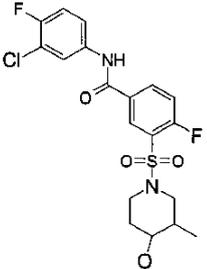
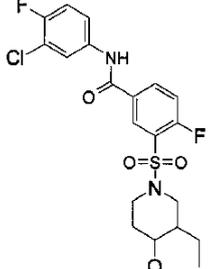
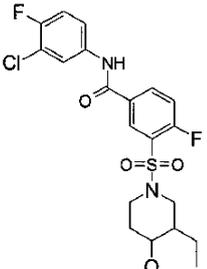
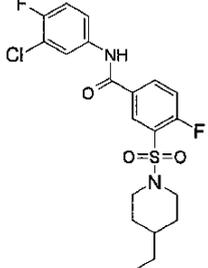
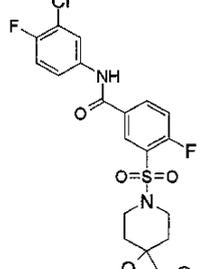
【表 1 - 6 8】

 <p>405 GA A19B03C40</p>	901	 <p>433 GA A114B03C40</p>	902	10
 <p>419 GA A17B03C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.37(m, 1H), 8.14(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.37(t, 1H), 4.27(m, 1H), 3.43(m, 3H), 3.28(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.78(m, 1H)。</p>	903	 <p>433 GA A18B03C40</p>	904_R	20
 <p>433 GA A18B03C40</p>	904_S	 <p>509 GA A75B03C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.48(m, 1H), 8.31(m, 1H), 7.64(m, 3H), 7.49(m, 2H), 7.36(m, 2H), 7.26(m, 1H), 3.83(m, 2H), 3.14(m, 2H), 2.18(m, 2H), 1.83(m, H)。</p>	907	30
				40

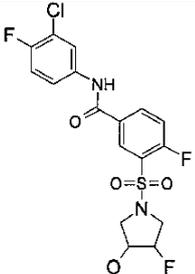
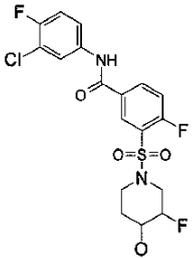
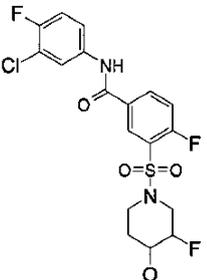
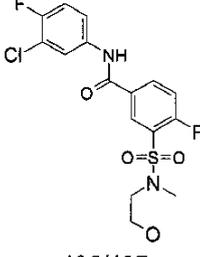
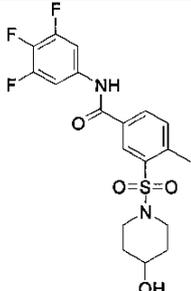
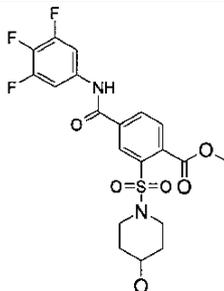
【表 1 - 6 9】

 <p>437 GA A110B03C40</p>	908	 <p>463 GA A81B03C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.44(m, 1H)、8.26(m, 1H)、 7.63(m, 2H)、7.52(t, 1H)、3.72(m、 2H)、3.35(s, 2H)、3.01(t, 2H)、 1.73(m, 2H)、1.63(m, 2H)。</p>	916	10
 <p>417/419 GA A17B03C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz、DMSO) : δ ppm : 10.65(s, 1H)、8.40(dd, J=2.0、6.4 Hz, 1H)、8.27(m, 1H)、8.04(dd, J= 2.4、7.2 Hz, 1H)、7.68(m, 2H)、 7.44(t, J=9.0 Hz, 1H)、4.94(d, J= 3.2 Hz, 1H)、4.23(s, 1H)、3.40(m、 2H)、3.18(m, 1H)、1.85(m, 2H)。</p>	917	 <p>407 GA A20B03C40</p>	910	20
 <p>445/447 GA A73B03C15</p>	911	 <p>445/447 GA A84B03C15</p>	912_D1	40

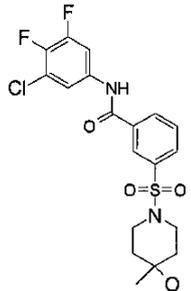
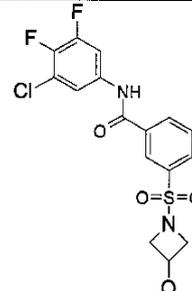
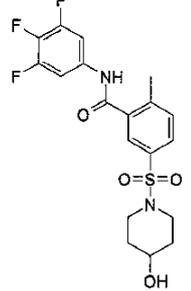
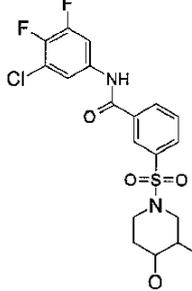
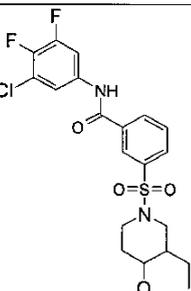
【表 1 - 7 0】

 <p>445/447 GA A84B03C15</p>	912_D2	 <p>459/461 GA A85B03C15</p>	913_D1	10
 <p>459/461 GA A85B03C15</p>	913_D2	 <p>459/461 GA A09B03C15</p>	914	20
 <p>461/463 GA A81B03C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.44(m, 1H)、8.27(m, 1H)、 7.99(m, 1H)、7.64(m, 1H)、7.55(t, 1H)、7.29(t, 1H)、3.72(m, 2H)、 3.35(s, 2H)、2.98(t, 2H)、1.72(m, 2H)、1.63(m, 2H)。</p>	919			30

【表 1 - 7 1】

 <p>435/437 GA A110B03C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.46(m, 1H)、8.26(m, 1H)、 7.98(m, 1H)、7.65(m, 1H)、7.49(t, 1H)、7.29(t, 1H)、4.28(m, 1H)、 3.76(s, 1H)、3.69(s, 1H)、3.62(t, 1H)、3.58(t, 1H)、3.52(m, 1H)、 3.32(d, 1H)。</p>	922	 <p>449/451 GA A111B03C15</p>	923_D1	10
 <p>449/451 GA A111B03C15</p>	923_D2	 <p>405/407 GA A20B03C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) : δ ppm : 8.44(dd, <i>J</i>=2.4、7.2 Hz、 1H)、8.21(m, 1H)、7.95(dd, <i>J</i>= 2.4、6.4 Hz、1H)、7.63(m, 1H)、 7.48(t, <i>J</i>=9.2 Hz、1H)、7.24(t, <i>J</i>= 9.0 Hz、1H)、3.70(t, <i>J</i>=5.8 Hz、 2H)、3.31(m, 2H)、2.97(d, <i>J</i>=1.6 Hz、3H)。</p>	924	20 30
 <p>429 GA A10B18C40</p>	925	 <p>473 GG A10B17C40</p>	927	40

【表 1 - 7 2】

		¹ H NMR(400 MHz、DMSO) : δ ppm : 10.86(s, 1H)、8.31(s, 1H)、8.29(s, 1H)、7.85(d, J=7.6 Hz, 1H)、7.72(t, J=5.0 Hz, 2H)、4.73(d, J=4.0 Hz, 1H)、3.86(s, 3H)、3.61(m, 1H)、3.35(m, 2H)、2.95(m, 2H)、1.75(m, 2H)、1.38(m, 2H)、.	
 <p>445/447 GA A73B01C58</p>	931	 <p>403/405 GA A19B01C58</p>	935
 <p>429 GA A10B17C40</p>	928	 <p>445/447 GA AGA A84B01C58</p>	932_D1
 <p>459/461 GA A85B01C58</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.34(s, 1H)、8.24(d, 1H)、8.03(d, 1H)、7.80(m, 2H)、7.75(m, 1H)、3.60(m, 2H)、3.27(m, 1H)、2.74(m, 1H)、2.47(m, 1H)、1.96(m, 1H)、1.75(m, 1H)、</p>	933_D1	 <p>521/523 GA A86B01C58</p>	940_D1

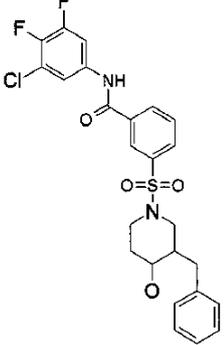
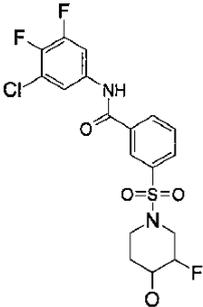
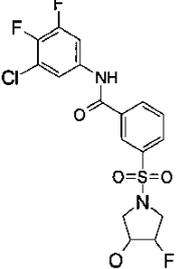
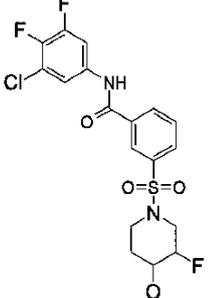
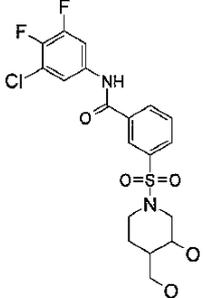
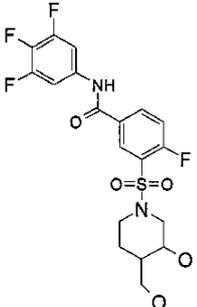
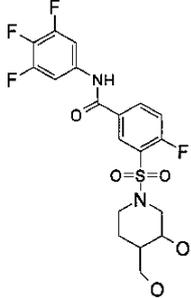
10

20

30

40

【表 1 - 7 3】

1.59(m, 1H), 1.44(m, 1H), 1.27(m, 1H), 0.99(t, 3H)。			
 <p>521/523 GA A86B01C58</p>	940_D2	 <p>449/451 GA A111B01C58</p>	943_D1
 <p>435/439 GA A110B01C58</p>	942		20
 <p>449/451 GA A111B01C58</p>	943_D2	 <p>461/463 GA A104B01C58</p>	945_D2
	946_D1		946_D2

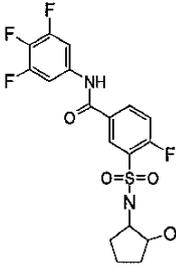
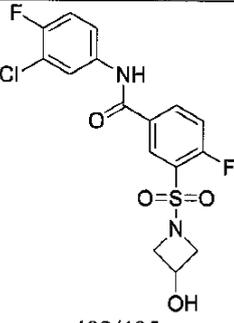
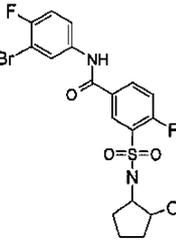
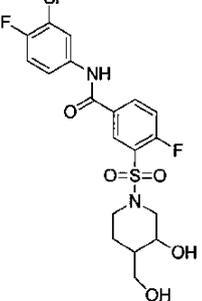
10

20

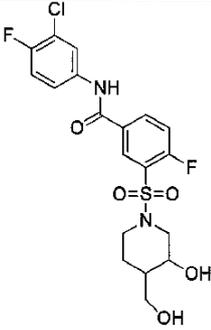
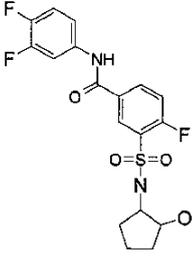
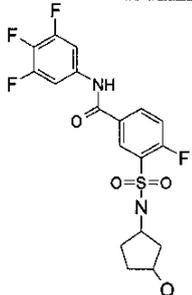
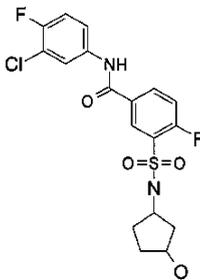
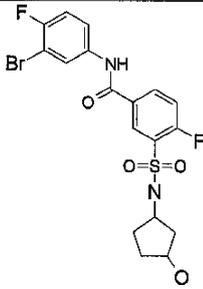
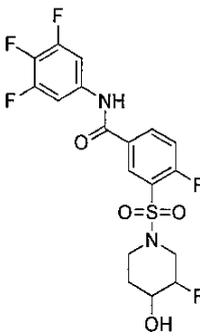
30

40

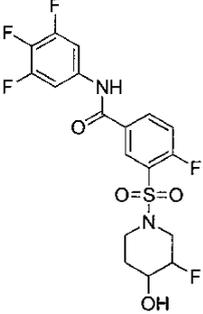
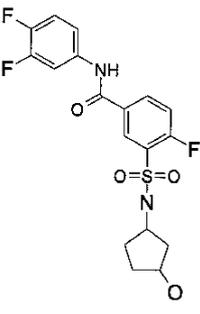
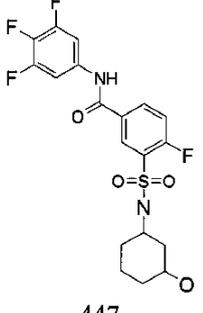
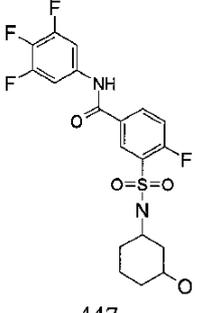
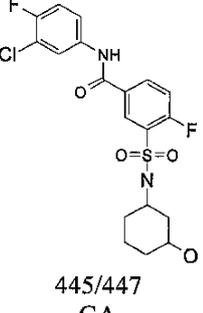
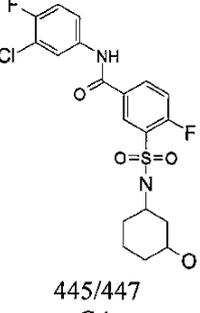
【表 1 - 7 4】

<p>463 GA A104B01C40</p>			
<p></p> <p>433 GA A113B03C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.50(m, 1H), 8.23(m, 1H), 7.63(m, 2H), 7.45(m, 1H), 3.96(m, 1H), 3.45(m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.48(m, 2H)。</p>	<p>952</p>	<p></p> <p>403/405 GA A19B03C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD}) : \delta$ ppm : 8.42(dd, $J=2.0, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.26(m, 1H), 7.96(dd, $J=$ 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.62(m, 1H), 7.54(t, $J=9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.25(t, $J=$ 9.0 Hz, 1H), 4.45(m, 1H), 4.12(t, J $=7.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.72(t, $J=6.8 \text{ Hz}$, 2H)。</p>	<p>953</p> <p>10</p> <p>20</p>
<p></p> <p>475/477 GA A113B03C49</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.49(m, 1H), 8.25(m, 1H), 8.13(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.47(t, 1H), 7.25(t, 1H), 3.96(m, 1H), 3.46(m, 1H), 1.93(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.47(m, 2H)。</p>	<p>954</p>	<p></p> <p>461/463 GA A104B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.42(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.95(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.51(t, 1H), 7.25(t, 1H), 3.94(m, 1H), 3.86(d, 1H), 3.75(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.48(m, 1H), 2.59(t, 1H), 2.47(t, 1H), 1.87(m, 1H), 1.42(m, 2H)。</p>	<p>955_D1</p> <p>30</p> <p>40</p>

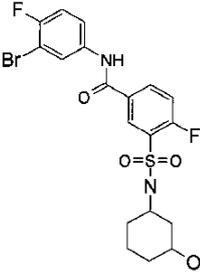
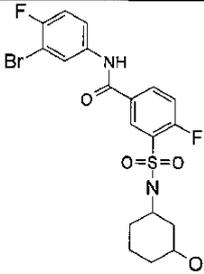
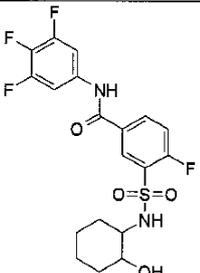
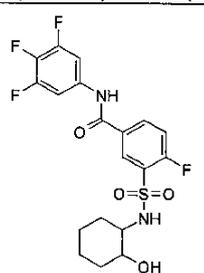
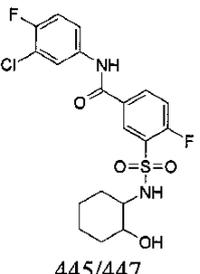
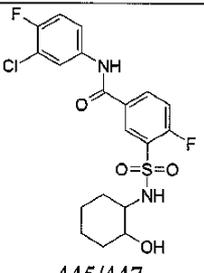
【表 1 - 7 5】

 <p>461/463 GA A104B01C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.42(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.95(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.51(t, 1H), 7.25(t, 1H), 3.94(m, 1H), 3.86(d, 1H), 3.75(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.48(m, 1H), 2.59(t, 1H), 2.47(t, 1H), 1.87(m, 1H), 1.42(m, 2H)。</p>	955_D2	 <p>415 GA A113B03C63</p>	956	10
 <p>433 GA A114B03C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.48(m, 1H), 8.23(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.52(t, 1H), 4.13(m, 1H), 3.71(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.68(m, 4H), 1.44(m, 1H)。</p>	957	 <p>431/433 GA A114B03C15</p>	958	20
 <p>475/477 GA A114B03C49</p>	959	 <p>451</p>	960_D1	30
				40

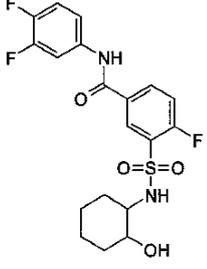
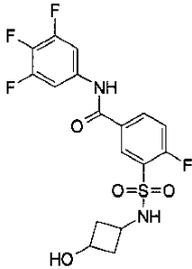
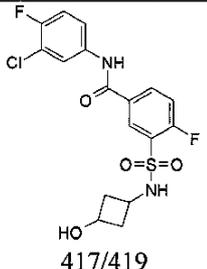
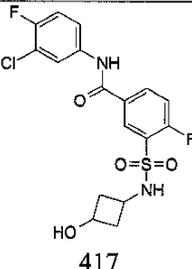
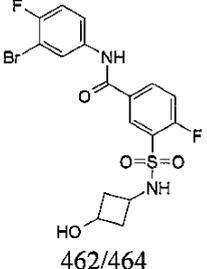
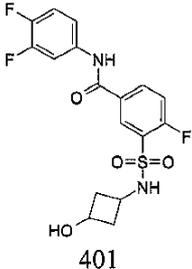
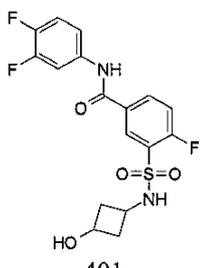
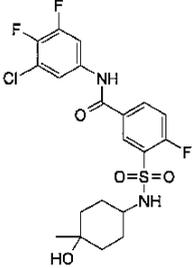
【表 1 - 7 6】

 <p>451 GA A111B03C40</p>	960_D2	<p>GA A111B03C40</p>  <p>415 GA A114B03C63</p>	961	10
 <p>447 GA A116B03C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ 8.48(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.52(t, 1H), 3.46(m, 1H), 3.24(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.73(m, 2H), 1.24(m, 4H)。</p>	962_D1	 <p>447 GA A116B03C40</p>	962_D2	20
 <p>445/447 GA A116B03C15</p>	963_D1	 <p>445/447 GA A116B03C15</p>	963_D2	40

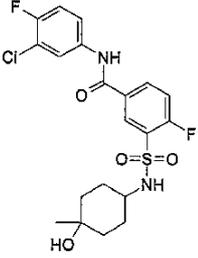
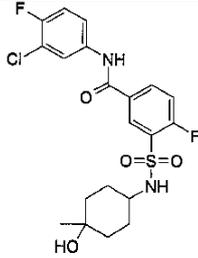
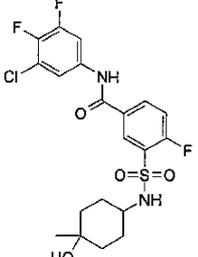
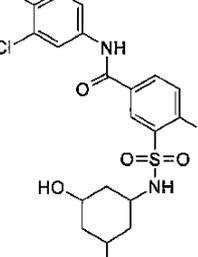
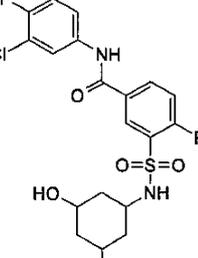
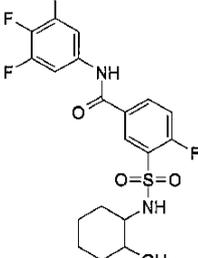
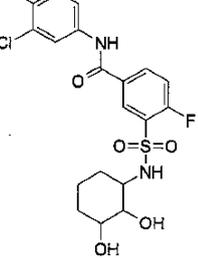
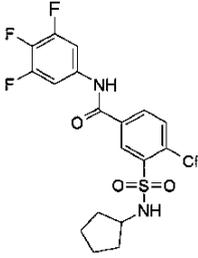
【表 1 - 77】

 <p>489/491 GA A116B03C15</p>	964_D1	 <p>489/491 GA A116B03C49 ¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.49(m, 1H)、8.23(m, 1H)、 8.13(m, 1H)、7.68(m, 1H)、 7.48(m, 1H)、7.25(t, 1H)、3.99(m, 1H)、3.61(m, 1H)、1.57(m, 8H)。</p>	964_D2	10
 <p>447 GA A118B03C40</p>	972_D1	 <p>447 GA A118B03C40</p>	972_D2	20
 <p>445/447 GA A118B03C15</p>	973_D1	 <p>445/447 GA A118B03C15 ¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.49(m, 1H)、8.23(m, 1H)、 7.98(m, 1H)、7.63(m, 1H)、 7.48(m, 1H)、7.27(t, 1H)、3.78(m, 1H)、1.58(m, 9H)。</p>	973_D2	30

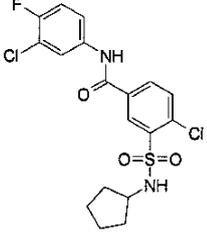
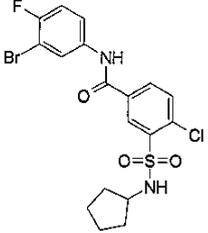
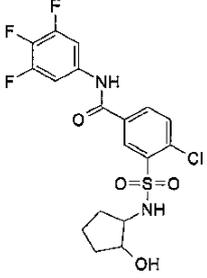
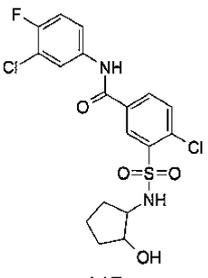
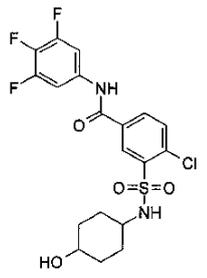
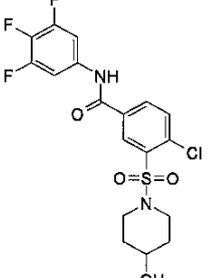
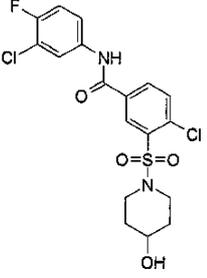
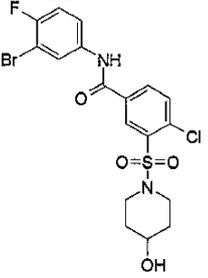
【表 1 - 7 8】

 <p>429 GA A118B03C63</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.49(m, 1H)、8.21(m, 1H)、 7.83(m, 1H)、7.42(t, 2H)、7.27(m、 1H)、3.00(m, 1H)、1.91(m, 2H)、 1.67(m, 2H)、1.27(m, 5H)。</p>	976_D1	 <p>419 GA A119B03C40</p>	977_D2	10
 <p>417/419 GA A119B03C15</p>	978_CT 1	 <p>417 GA A119B03C15</p>	978_CT 2	20
 <p>462/464 GA A119B03C49</p>	979_CT 1	 <p>401 GA A119B03C63</p>	981_CT 2	30
 <p>401 GA A119B03C63</p>	981_D1	 <p>477/479 GA A121B03C58</p>	990_D1	40

【表 1 - 7 9】

 <p>459/461 GA A121B03C15</p>	988_D1	 <p>459/461 GA A121B03C15</p>	988_D2	10
 <p>477/479 GA A121B03C58</p>	990_D2	 <p>461/463 GA A123B03C15</p>	998_D1	20
 <p>461/463 GA A123B03C15</p>	998_D2	 <p>463 GA A125B03C40</p>	1007	30
 <p>461/463 GA A125B03C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, MeOD)δ 8.51 - 8.49(m, 2H), 7.99 - 7.96(m, 1H), 7.63 - 7.62(m, 1H), 7.50 - 7.45(m,</p>	1008	 <p>433/435 GA A112B07C40</p>	1017	40

【表 1 - 80】

<p>1H)、7.28 - 7.24(m, 1H)、3.77 - 3.76(m, 1H)、3.65 - 3.62(m, 1H)、3.56 - 3.54(m, 1H)、1.79 - 1.73(m, 2H)、1.49 - 1.42(m, 2H)、1.41 - 1.38(m, 2H)。</p>			
 <p>431/435 GA A112B07C15</p>	1018	 <p>476/478 GA A112B07C49</p>	1019
 <p>449/451 GA A113B07C40</p>	1021	 <p>447 GA A111B01C62</p>	1022
 <p>463/465 GA A117B07C40</p>	1033	 <p>449/451 GA A10B07C40</p>	1057
 <p>447/449 GA</p>	1058	 <p>492/494 GA</p>	1059

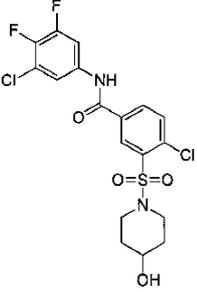
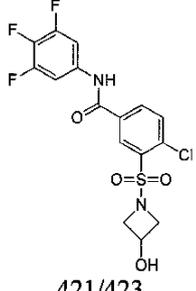
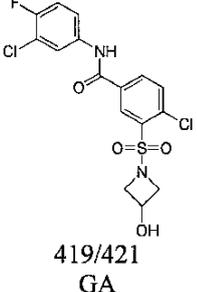
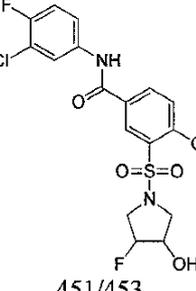
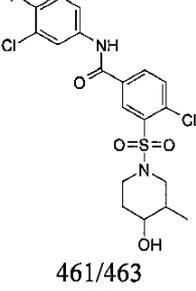
10

20

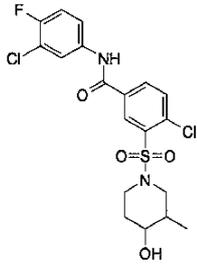
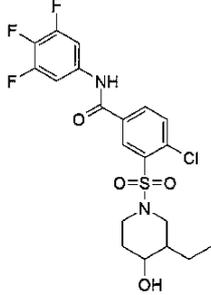
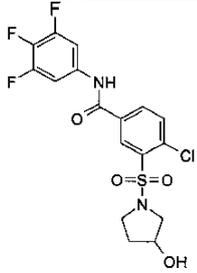
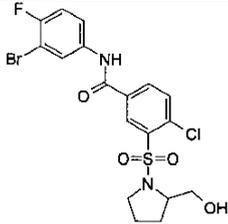
30

40

【表 1 - 8 1】

<p>A10B07C15</p>  <p>465/467 GA A10B07C58</p>	1060	<p>A10B07C49</p>  <p>421/423 GA A19B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.56(d, 1 H), 8.15(m, 1H), 7.81(d, 1H), 7.61(m, 2H), 4.53(m, 1H), 4.16(m, 2H), 3.89(m, 2H)。</p>	1061	10
 <p>419/421 GA A19B07C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.56(d, 1 H), 8.15(d, 1H), 7.99(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.25(m, 1H), 4.53(m, 1H), 4.17(m, 2H), 3.89(m, 2H)。</p>	1062	 <p>451/453 GA A110B07C15</p>	1070	20
		 <p>461/463 GA A84B07C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.48(d, $J=2 \text{ Hz}$, 1H), 8.08(m, 1H), 8.01(s, 1H), 7.88(d, $J=6.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.68(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.17(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.30(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.01(m, 1H),</p>	1078_D 1	30 40

【表 1 - 8 2】

 <p>461/463 GA A84B07C15</p>	1078_D 2	1.68(m, 2H)、1.10(d、 $J=6.4$ Hz、3H)	1079
 <p>477/479 GA A85B07C40</p>	1081_D 1		1081_D 2
 <p>435/437 GA A17B07C40</p>	1089		1090
		 <p>492/494 GA A18B07C49</p>	1095_R

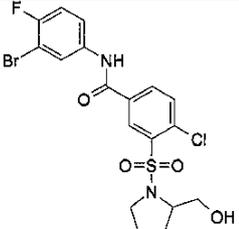
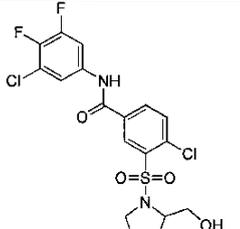
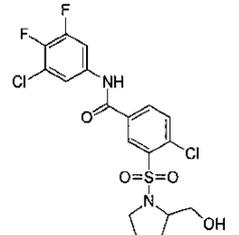
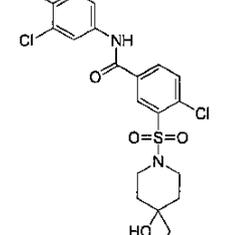
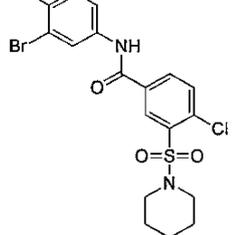
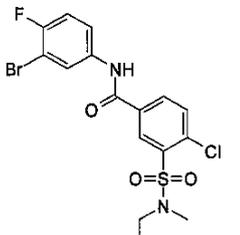
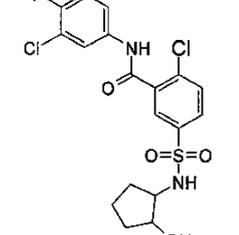
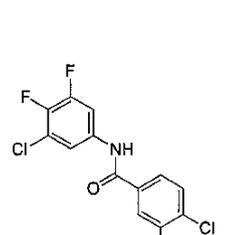
10

20

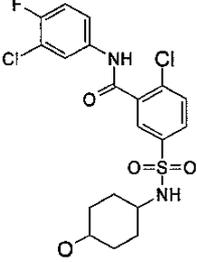
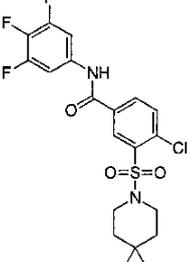
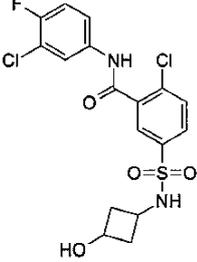
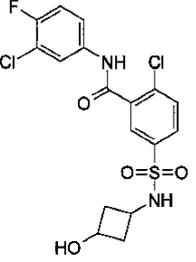
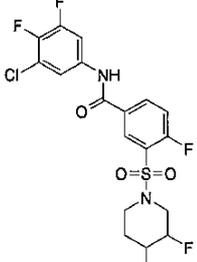
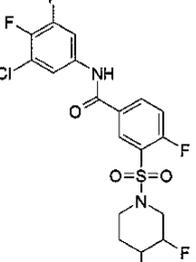
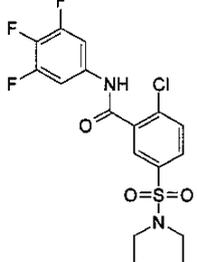
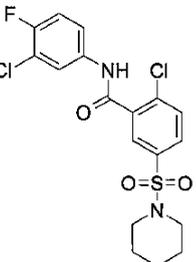
30

40

【表 1 - 8 3】

 <p>491/493 GA A18B07C49</p>	1095_S	 <p>465/467 GA A10B07C58</p>	1096_R	10
 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1096_S	 <p>477/479 GA A81B07C15</p>	1098	20
 <p>523/521 GA A81B07C49</p>	1099	 <p>466/468 GA A20B07C49</p>	1107	30
 <p>447/449 GA A113B06C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.06(d, $J=2$ Hz, 1 H), 7.99(m, 2 H), 7.75(m, 1 H), 7.30(m, 1 H), 7.25(m, 1 H), 3.93(m, 1 H), 3.35(m, 1 H), 1.93(m, 2 H),</p>	1114	 <p>469/471 GA A110B07C58</p>	1116	40

【表 1 - 8 4】

1.88(m, 2 H)、1.68(m, 1 H)、 1.52(m, 1 H)。			
 <p>461/463 GA A117B06C15</p>	1126	 <p>479/481 GAA81B07C40</p>	1130
 <p>433/435 GA A119B06C15</p>	1134_C T1	 <p>433/435 GA A119B06C15</p>	1134_C T2
 <p>467/469 GA A111B03C58</p>	1135_D 1	 <p>467/469 GA A111B03C58</p>	1135_D 2
 <p>449/451 GA A10B06C40</p>	1149	 <p>447/449 GA A10B06C15</p>	1150

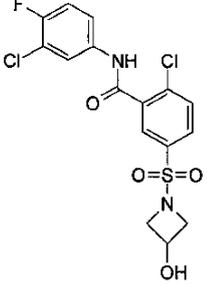
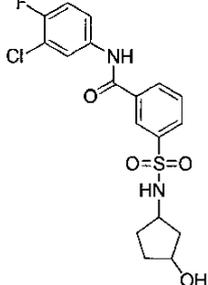
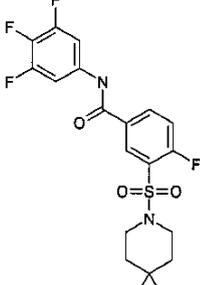
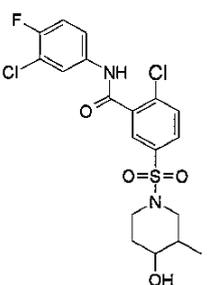
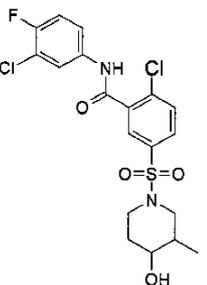
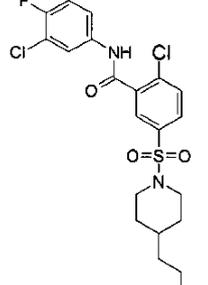
10

20

30

40

【表 1 - 8 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95(s, 1 H)、7.88(d, $J=2$ Hz, 1 H)、7.81(d, $J=4.4$ Hz, 1 H)、7.53(m, 2 H)、3.69(m, 1 H)、3.40(m, 2 H)、2.91(m, 2 H)、1.88(m, 2 H)、1.60(m, 2 H)。			
 <p>419/421 GA A19B06C15</p>	1154	 <p>413/415 GA A114B01C15</p>	1157
 <p>447 GA A73B03C40</p>	1161	 <p>461/463 GA A84B06C15</p>	1170_D 1
 <p>461/463 GA A84B06C15</p>	1170_D 2	 <p>475/477 GA A09B06C15</p>	1178

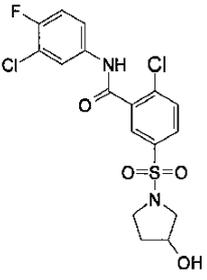
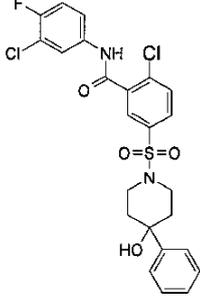
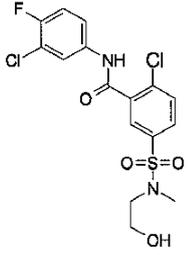
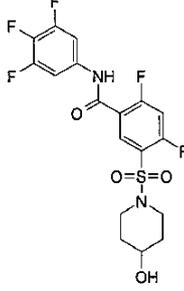
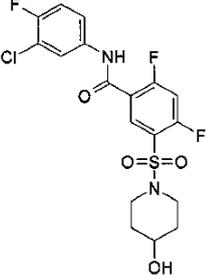
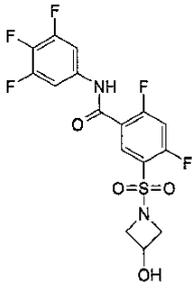
10

20

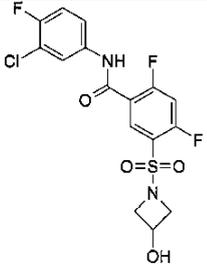
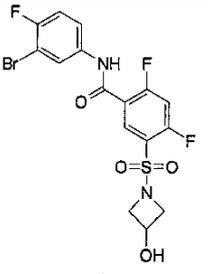
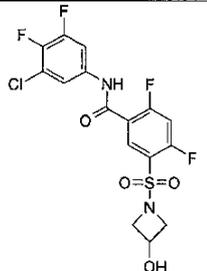
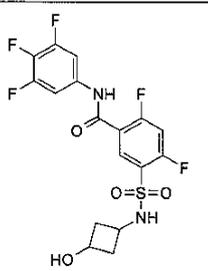
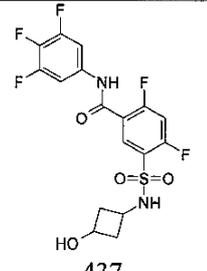
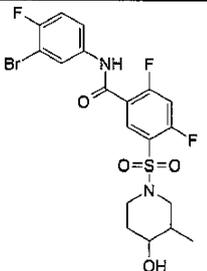
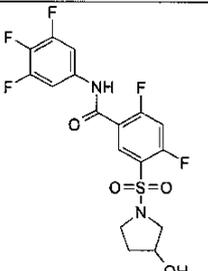
30

40

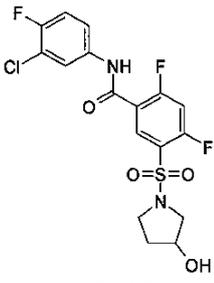
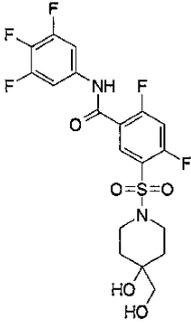
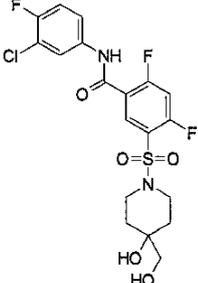
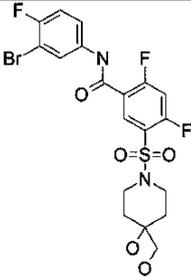
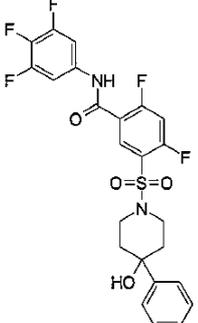
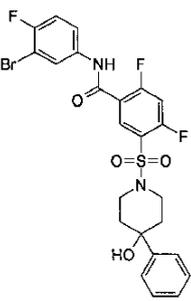
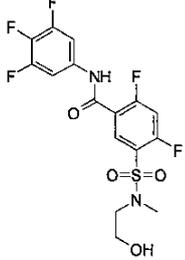
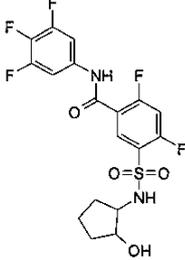
【表 1 - 8 6】

 <p>433/435 GA A17B06C15</p>	1182	 <p>523/525 GA A75B06C15</p>	1194	
 <p>421/423 GA A20B06C15</p>	1198	 <p>451 GA A10B08C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.24(t, 1H), 7.57(m, 2H), 7.42(t, 1H), 3.76(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.08(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.60(m, 2H).</p>	1201	20
 <p>449/451 GA A10B08C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.25(t, 1H), 7.97(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.47(t, 1H), 7.27(t, 1H), 3.75(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.06(m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.60(m, 2H).</p>	1202	 <p>423 GA A19B08C40</p>	1205	30 40

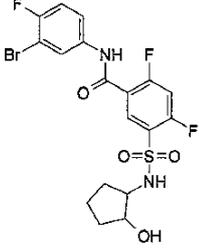
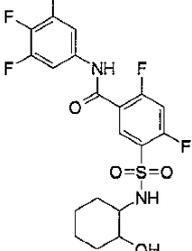
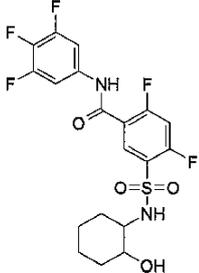
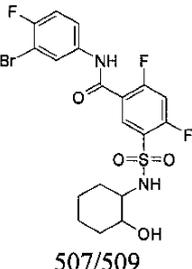
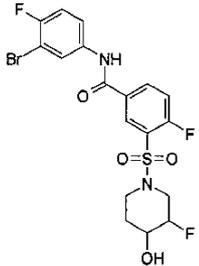
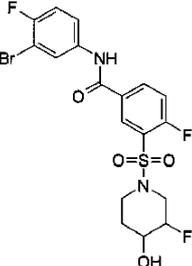
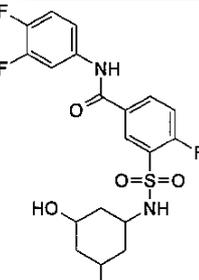
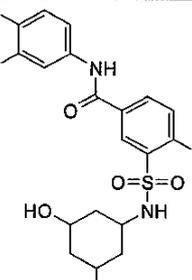
【表 1 - 8 7】

 <p>421/423 GA A19B08C15</p>	1206	 <p>466/468 GA A19B08C49</p>	1207	10
 <p>439/441 GA A19B08C58</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.26(t, 1H), 7.74(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.51(t, 1H), 4.49(m, 1H), 4.13(m, 2H), 3.73(m, 2H)。</p>	1208	 <p>437 GA A119B08C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.24(t, 1H), 7.58(m, 2H), 7.44(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.05(m, 1H), 2.20(m, 4H)。</p>	1209_C T1	20
 <p>437 GA A119B08C40</p>	1209_C T2			30
 <p>507/509 GA A84B08C49</p>	1231	 <p>437 GA A17B08C40</p>	1241	40

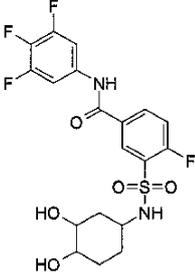
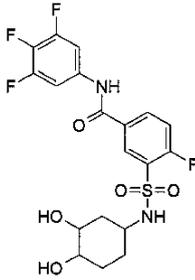
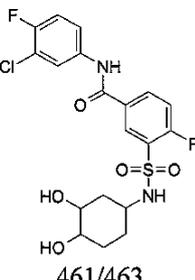
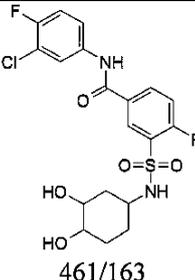
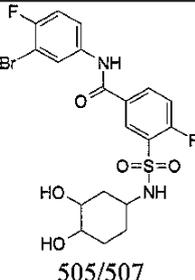
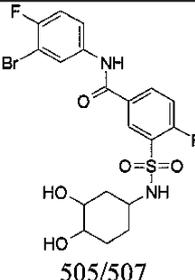
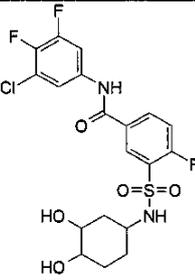
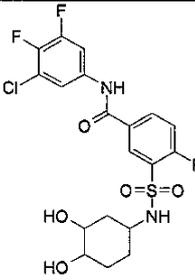
【表 1 - 8 8】

 <p>435/437 GA A17B08C15</p>	1242	 <p>481 GA A81B08C40</p>	1249	10
 <p>479/481 GA A81B08C15</p>	1250	 <p>GA A81B08C49 $^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.25(t, 1H), 8.08(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.43(t, 1H), 7.27(t, 1H), 3.66(m, 2H), 3.38(s, 2H), 2.97(t, 2H), 1.75(m, 2H), 1.60(m, 2H)。</p>	1251	20
 <p>527 GA A75B08C40</p>	1253	 <p>569/571 GA A75B08C49</p>	1255	30
 <p>425</p>	1257	 <p>451</p>	1261	40

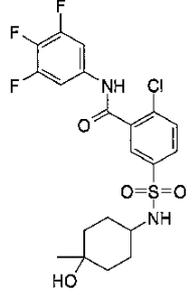
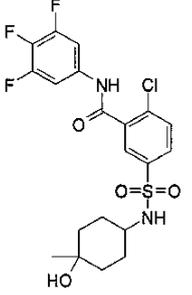
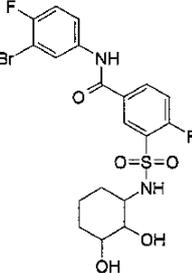
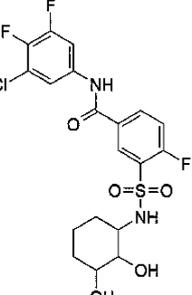
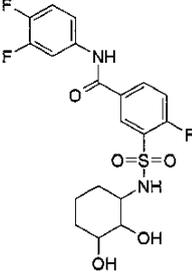
【表 1 - 8 9】

<p>GA A20B08C40</p>  <p>493 /495 GA A113B08C49</p>	1263	<p>GA A113B08C40</p>  <p>465 GA A118B08C40</p>	1273_D 1	10
 <p>465 GA A118B08C40</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.29(t, 1H), 7.57(m, 2H), 7.35(t, 1H), 2.98(m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.25(m, 5H)。</p>	1273_D 2	 <p>507/509 GA A118B08C49</p>	1275	20
 <p>493/495 GA A111B03C49</p>	1281_D 1	 <p>493/495 GA A111B03C49</p>	1281_D 2	30
	1001_D 1		1001_D 2	40

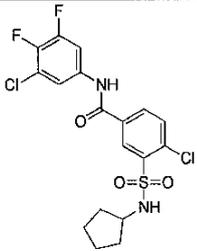
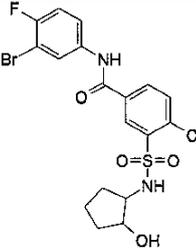
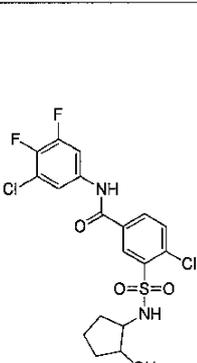
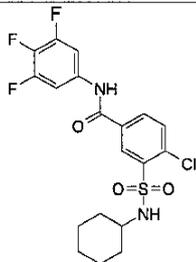
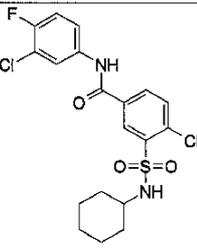
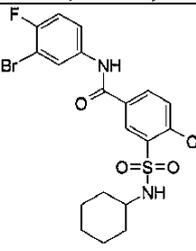
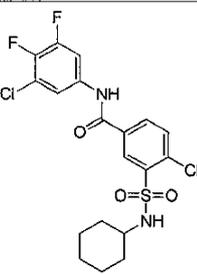
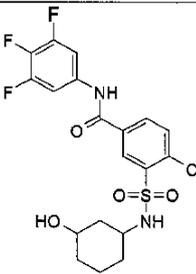
【表 1 - 9 0】

<p>445 GA A123B03C63</p>  <p>463 GA A124B03C40</p>	<p>1002_D 1</p>	<p>445 GA A123B03C63</p>  <p>463 GA A124B03C40</p> <p>¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)□ = 8.47(m, 1H)、8.23(m, 1H)、 7.61(m, 2H)、7.49(m, 1H)、3.78 - 3.72(m, 1H)、3.58 - 3.49(m, 1H)、 3.32 - 3.27(m, 1H)、1.83 - 1.75(m, 1H)、1.74 - 1.56(m, 3H)、1.51 - 1.36(m, 2H)</p>	<p>1002_D 2</p> <p>10</p>
 <p>461/463 GA A124B03C15</p>	<p>1003_D 1</p>	 <p>461/163 GA A124B03C15</p>	<p>1003_D 2</p> <p>20</p>
 <p>505/507 GA A124B03C49</p>	<p>1004_D 1</p>	 <p>505/507 GA A124B03C49</p>	<p>1004_D 2</p> <p>30</p>
	<p>1005_D 1</p>		<p>1005_D 2</p> <p>40</p>

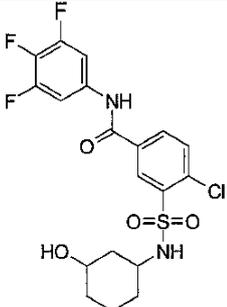
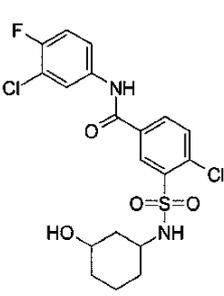
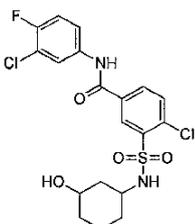
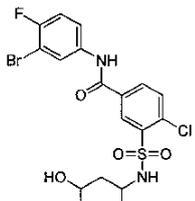
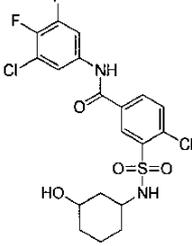
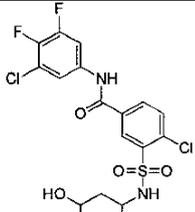
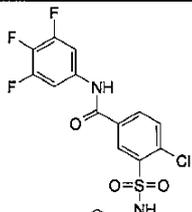
【表 1 - 9 1】

<p>479/481 GA A124B03C58</p>		<p>479/481 GA A124B03C58</p>	
 <p>445/446 GA A121B06C40</p>	<p>1006_D 1</p>	 <p>445/446 GA A121B06C40</p>	<p>1006_D 2</p> <p>10</p>
 <p>505/507 GA A125B03C49</p>	<p>1009</p>	 <p>479/481 GA A125B03C58</p> <p>$^1\text{H NMR}(400\text{MHz、メタノール-d}_4\text{)}\square$ = 8.58 - 8.48(m, 1H)、8.26 - 8.17(m, 1H)、7.83 - 7.71(m, 2H)、7.48 - 7.43(m, 1H)、3.98 - 3.91(m, 1H)、3.45(m, 1H)、3.36 - 3.34(m, 1H)、1.89 - 1.71(m, 2H)、1.68 - 1.55(m, 1H)、1.44(m, 2H)、1.37 - 1.26(m, 1H)</p>	<p>1010</p> <p>20</p> <p>30</p>
 <p>445 GA A125B03C63</p>	<p>1011</p>		<p>40</p>

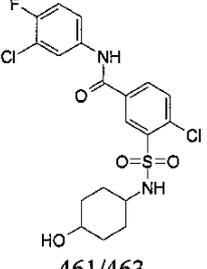
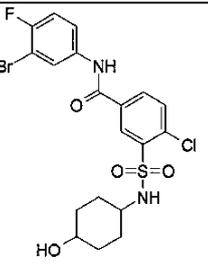
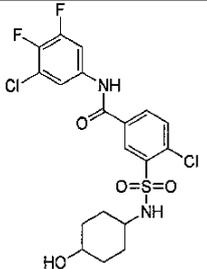
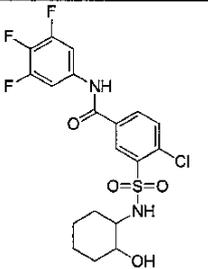
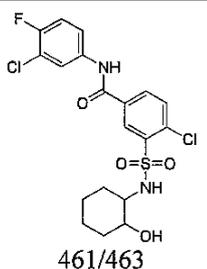
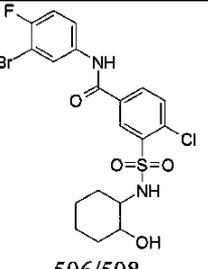
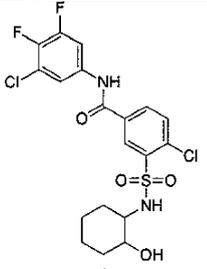
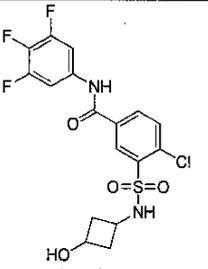
【表 1 - 9 2】

 <p>449/451 GA A112B07C49</p>	1020	 <p>491/493 GA A113B07C49</p>	1023	10
 <p>465/467 GA A113B07C58</p>	1024	 <p>447/449 GA A115B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.62(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.61(m, 2H), 3.10(m, 1H), 1.67(m, 4H), 1.55(m, 1H), 1.26(m, 5H).</p>	1025	20
 <p>445/447 GA A115B07C15</p>	1026	 <p>489/491 GA A115B07C49</p>	1027	30
 <p>463/465 GA A115B07C58</p>	1028	 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1029_D 1	40

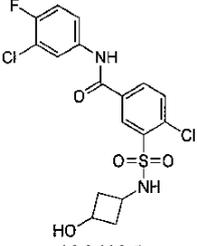
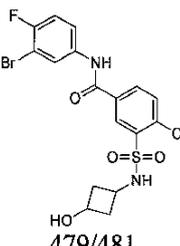
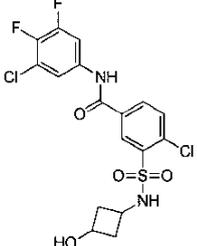
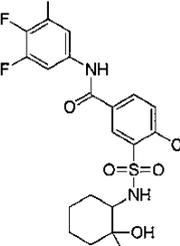
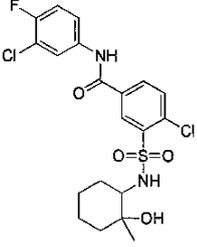
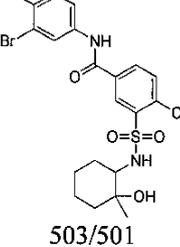
【表 1 - 9 3】

 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1029_D 2	 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1030_D 1	10
 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1030_D 2	 <p>507/505 GA A116B07C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz、CD_3OD)δ 8.62(d、1 H)、8.12(m、1H)、7.76(m、1H)、7.68(m、1H)、7.25(m、1H)、3.47(m、1H)、3.15(m、1H)、1.96(m、1H)、1.80(m、1H)、1.73(m、2H)、1.25(m、4H)。</p>	1031_D 1	20
 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	1031_D 2	 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1032_D 1	30
 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1032_D 2	 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1033	40

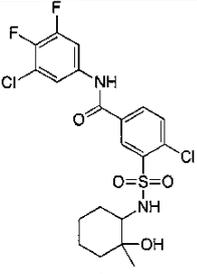
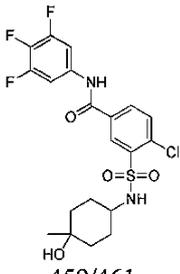
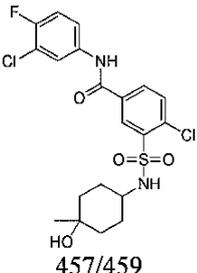
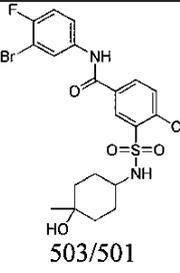
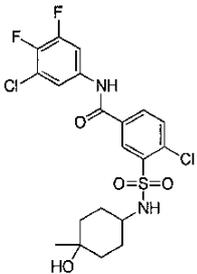
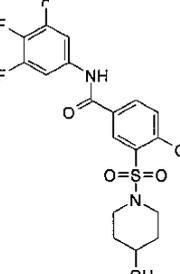
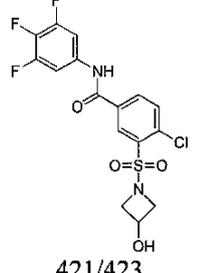
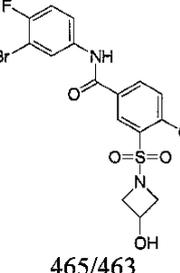
【表 1 - 9 4】

 <p>461/463 GA A117B07C15</p>	1034	<p>A117B07C40</p>  <p>506/508 GA A117B07C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz、CD_3OD)δ 8.63(d, $J=2\text{Hz}$, 1H)、8.12(m, 2H)、7.76(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.60(m, 1H)、7.25(m, 1H)、3.48(m, 1H)、3.12(m, 1H)、1.79(m, 4H)、1.36(m, 2H)、1.24(m, 2H)。</p>	1035	10
 <p>479/481 GA A117B07C58</p>	1036	 <p>463/465 GA A118B07C40</p>	1037	20
 <p>461/463 GA A118B07C15</p>	1038	 <p>506/508 GA A118B07C49</p>	1039	30
 <p>479/481 GA</p>	1040	 <p>452/454 GA</p>	1041	40

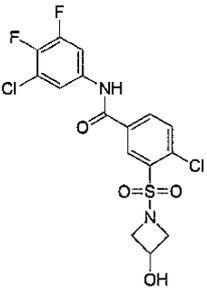
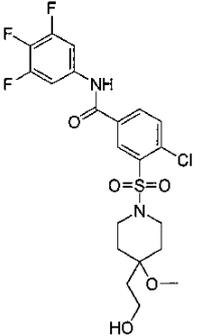
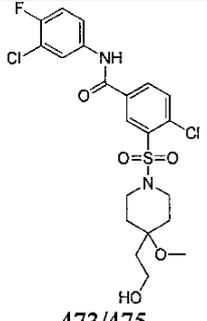
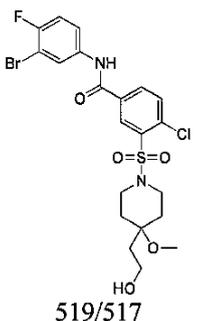
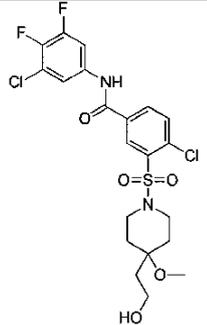
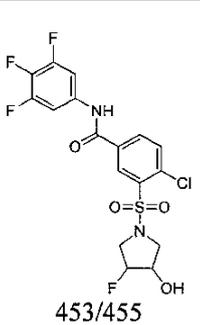
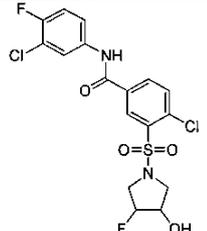
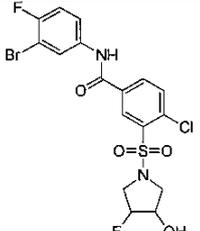
【表 1 - 9 5】

<p style="text-align: center;">A118B07C58</p>  <p style="text-align: center;">433/435 GA A119B07C15</p>	1042	<p style="text-align: center;">A119B07C40</p>  <p style="text-align: center;">479/481 GA A119B07C49</p>	1043	10
 <p style="text-align: center;">451/453 GA A119B07C58</p>	1044	 <p style="text-align: center;">459/461 GA A122B07C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.62(d、1 H)、8.05(m、1H)、7.75(d、1H)、7.61(m、2H)、7.53(m、2H)、3.18(m、1H)、1.76(m、1H)、1.64(m、3H)、1.40(m、4H)、1.15(s、3H)。</p>	1049	20
 <p style="text-align: center;">457/459 GA A122B07C15</p>	1050	 <p style="text-align: center;">503/501 GA A122B07C49</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.62(d、1 H)、8.11(m、2H)、7.75(m、2H)、7.25(m、1H)、3.18(m、1H)、1.64(m、4H)、1.37(m、4H)、1.15(s、3H)。</p>	1051	30

【表 1 - 9 6】

 <p>475/477 GA A122B07C58</p>	1052	 <p>459/461 GA A121B07C40</p>	1053	10
 <p>457/459 GA A121B07C15</p>	1054	 <p>503/501 GA A121B07C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.63(d, 1 H), 8.13(m, 1H), 7.68(m, 2H), 7.25(m, 1H), 3.25(m, 1H), 1.73(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.48(m, 4H), 1.20(s, 3H).</p>	1055	20
 <p>475/477 GA A121B07C58</p>	1056_D 2	 <p>449/451 GA A10B07C40</p>	1057	30
 <p>421/423 GA A19B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.56(d,</p>	1061	 <p>465/463 GA A19B07C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.56(d,</p>	1063	40

【表 1 - 9 7】

<p>1 H)、8.15(m, 1H)、7.81(d, 1H)、7.61(m, 2H)、4.53(m, 1H)、4.16(m, 2H)、3.89(m, 2H)。</p>		<p>1 H)、8.15(m, 2H)、7.82(m, 1H)、7.68(m, 1H)、7.25(m, 1H)、4.53(m, 1H)、4.17(m, 2H)、3.89(m, 2H)。</p>	
 <p>437/439 GA A19B07C58</p>	1064	 <p>475/477 GA A91B07C40</p>	1065
 <p>473/475 GA A91B07C15</p>	1066	 <p>519/517 GA A91B07C49</p>	1067
 <p>491/493 GA A91B07C58</p>	1068	 <p>453/455 GA A110B07C40</p>	1069
	1070		1071

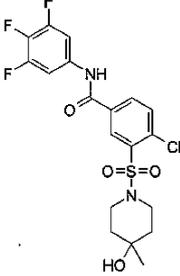
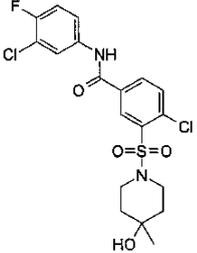
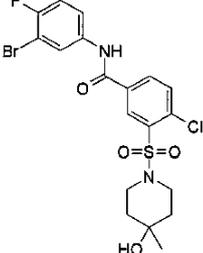
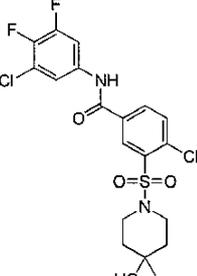
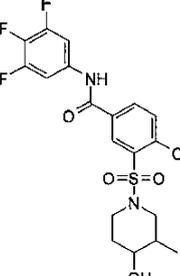
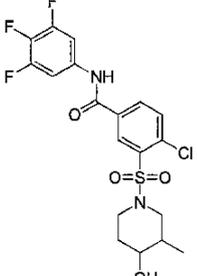
10

20

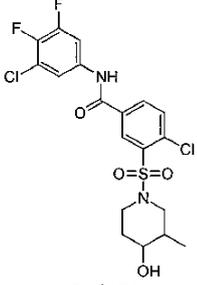
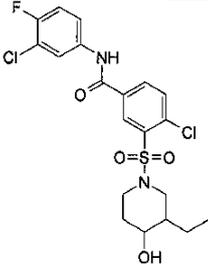
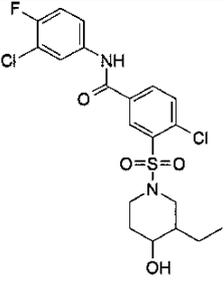
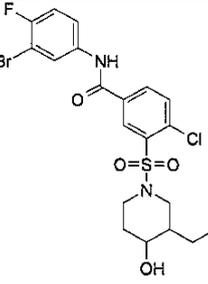
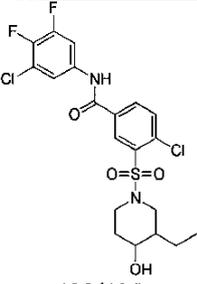
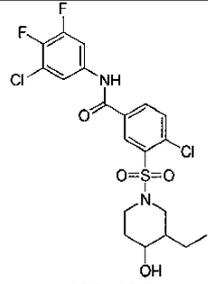
30

40

【表 1 - 9 8】

<p>451/453 GA A110B07C15</p>		<p>497/495 GA A110B07C49</p>	
		 <p>463/465 GA A73B07C40</p>	<p>1073</p> <p>10</p>
 <p>461/463 GA A73B07C15</p>	<p>1074</p>	 <p>506/508 GA A73B07C49</p>	<p>1075</p> <p>20</p>
 <p>461/463 GA A73B07C58</p>	<p>1076</p>	 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	<p>1077_D 1</p> <p>30</p>
 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	<p>1077_D 2</p>		<p>40</p>

【表 1 - 99】

 <p>479/481 GA A84B07C58</p>	1080	 <p>475/477 GA A85B07C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz、CD_3OD)δ 8.59(d、$J=2.4$ Hz、1H)、8.15(m、1H)、7.99(d、$J=8.4$ Hz、1H)、7.78(m、1H)、7.63(m、1H)、7.27(m、1H)、3.81(m、1H)、3.78(m、1H)、3.39(m、1H)、3.07(m、1H)、2.77(m、1H)、1.95(m、1H)、1.75(m、1H)、1.56(m、1H)、1.43(m、1H)、1.24(m、1H)、0.93(m、3H)。</p>	1082_D 1
 <p>475/479 GA A85B07C15</p>	1082_D 2	 <p>520/522 GA A85B07C49</p>	1083_D 1
 <p>493/495 GA A85B07C58</p>	1084_D 1	 <p>493/495 GA A85B07C58</p>	1084_D 2

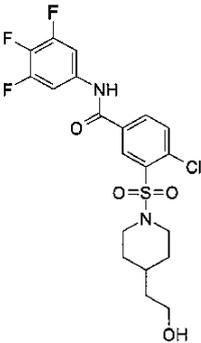
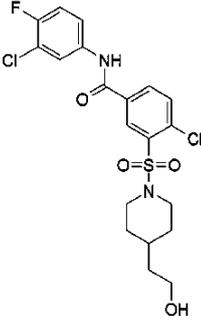
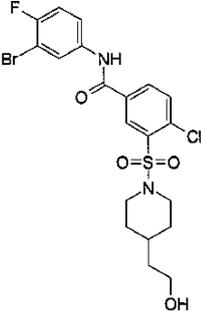
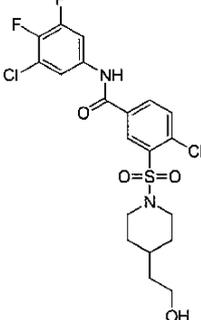
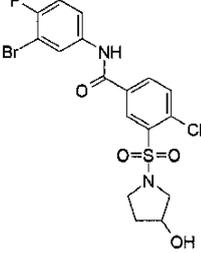
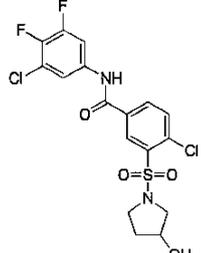
10

20

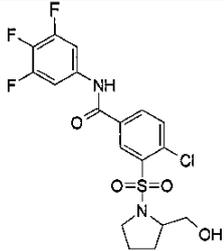
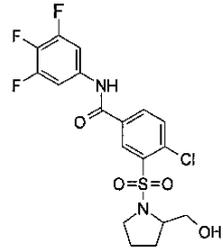
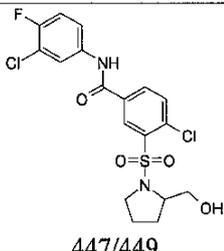
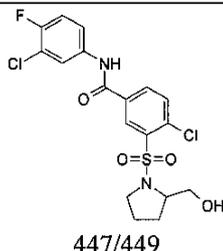
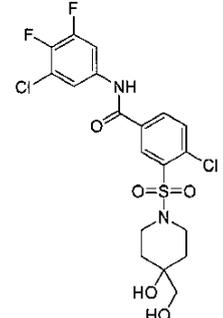
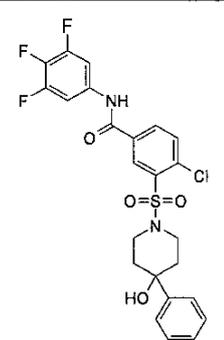
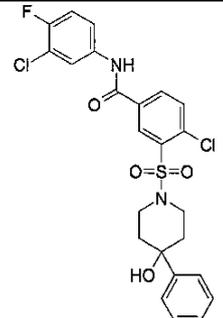
30

40

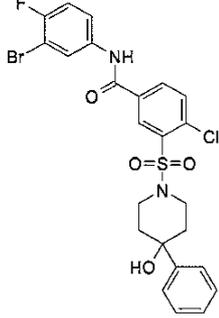
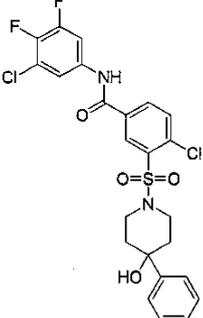
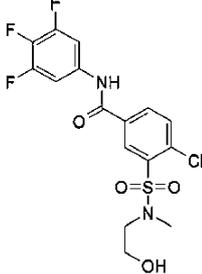
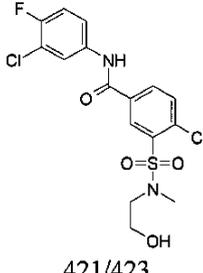
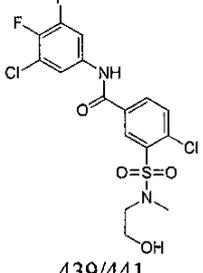
【表 1 - 100】

 <p>477/479 GA A09B07C40</p>	1085	 <p>475/477 GA A09B07C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.57(d, $J=6.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 8.14(m, 1 H), 8.12(m, 1 H), 7.99(m, 1 H), 7.63(m, 1 H), 7.27(m, 1H), 3.84(m, 2H), 3.64(m, 2 H), 2.82(m, 2H), 1.79(m, 2H), 1.60(m, 1 H), 1.50(m, 2H), 1.26(m, 2H)。</p>	1086	10
 <p>519/521 GA A09B07C49</p>	1087	 <p>493/495 GA A09B07C58</p>	1088	20
 <p>477/479 GA A17B07C49</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.61(d, $J=2.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 8.14(m, 2 H), 7.80(m, 1H), 7.68(m, 1 H), 7.22(m, 1 H), 4.45(m, 1 H), 3.59(m, 3H), 3.38(m, 1 H), 2.05(m, 2H)。</p>	1091	 <p>451/453 GA A17B07C58</p>	1092	40

【表 1 - 1 0 1】

 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1093_R	 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1093_S	10
 <p>447/449 GA A18B07C15</p>	1094_R	 <p>447/449 GA A18B07C15</p>	1094_S	20
		 <p>495/497 GA A81B07C58</p>	1100	20
 <p>525/527 GA A75B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.62(d, $J=2$ Hz, 1H), 8.15(m, 1H), 7.82(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62(m, 2</p>	1101	 <p>523/525 GA A75B07C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.63(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.17(m, 1H), 7.98(m, 1H), 7.82(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.47(m, 1H),</p>	1102	40

【表 1 - 1 0 2】

H), 7.49(m, 2 H), 7.35(m, 2 H), 7.25(m, 1 H), 3.84(m, 2 H), 2.15(m, 4H), 1.82(m, 2 H)。		7.35(m, 2 H), 7.25(m, 2 H), 7.22(m, 2 H), 3.81(m, 2 H), 3.31(m, 2 H), 2.21(m, 2 H), 1.81(m, 2 H)。	
 <p>567/569 GA A75B07C49</p>	1103	 <p>523/525 GA A75B07C58</p>	1104
 <p>423/425 GA A20B07C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.60(d, J= 2 Hz, 1 H), 8.12(m, 1 H), 7.98(d, J= 8 Hz, 1 H), 7.61(m, 2 H), 3.71(m, 2 H), 3.42(m, 2 H), 3.02(s, 3 H)。</p>	1105	 <p>421/423 GA A20B07C15</p>	1106
		 <p>439/441 GA A20B07C58</p>	1108

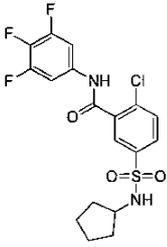
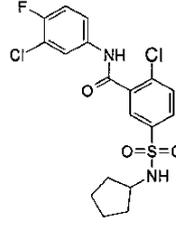
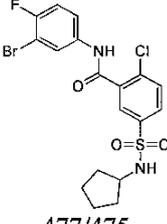
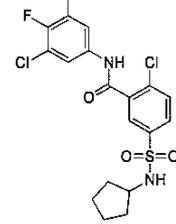
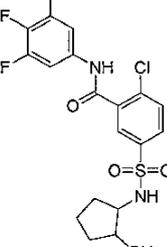
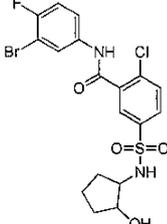
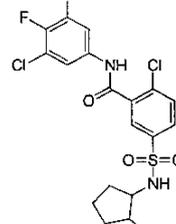
10

20

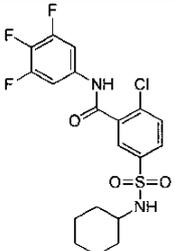
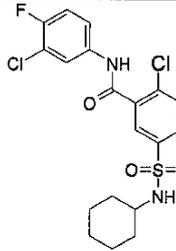
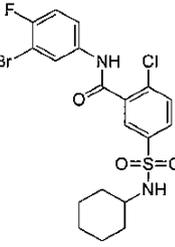
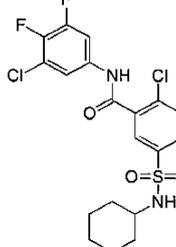
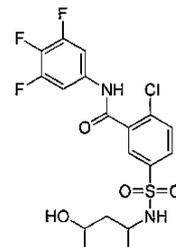
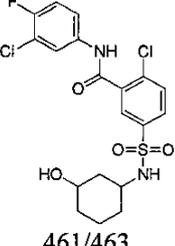
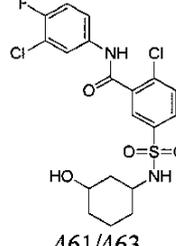
30

40

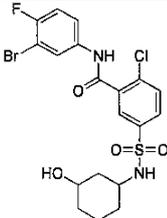
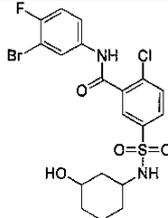
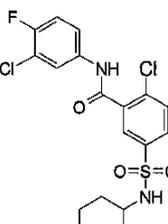
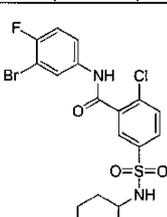
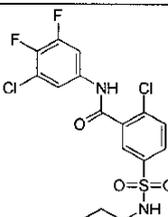
【表 1 - 103】

 <p>433/435 GA A112B07C40</p>	1109	 <p>431/433 GA A112B06C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz、CD_3OD)δ 8.03(d, $J=2$ Hz、1 H)、7.92(m、2 H)、 7.84(m、1 H)、7.75(m、1 H)、 7.25(m、1 H)、3.58(m、1 H)、 1.80(m、2 H)、1.66(m、2 H)、 1.51(m、4 H)。</p>	1110	10
 <p>477/475 GA A112B07C49</p>	1111	 <p>449/451 GA A112B07C58</p>	1112	20
 <p>449/451 GA A113B07C40</p>	1113			30
 <p>493/491 GA A113B07C49</p>	1115	 <p>465/467 GA A113B07C58</p>	1433	40

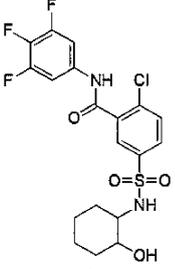
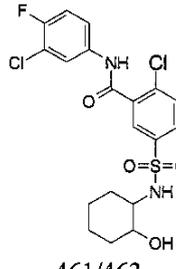
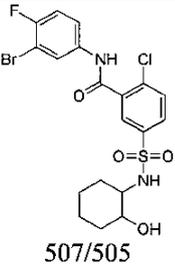
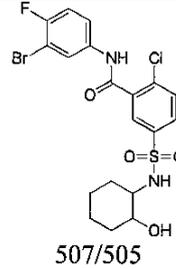
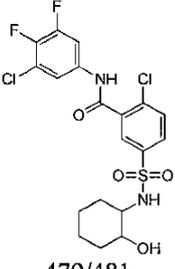
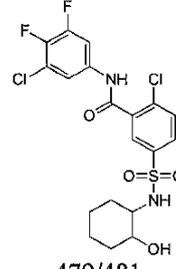
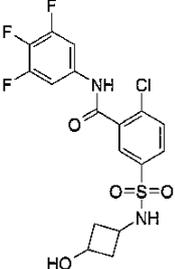
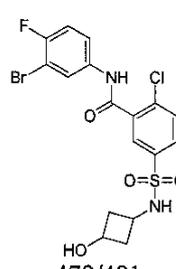
【表 1 - 104】

 <p>447/449 GA A115B07C40</p>	1117	 <p>445/447 GA A115B06C15</p>	1118	10
 <p>491/489 GA A115B07C49</p>	1119	 <p>463/465 GA A115B07C58</p>	1120	20
 <p>463/465 GA A116B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.03(d, 1H), 7.96(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.54(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.73(m, 2H), 1.15(m, 4H).</p>	1121_D 1	 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1121_D 2	30
 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1122_D 1	 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1122_D 2	40

【表 1 - 105】

 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	1123_D 1	 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	1123_D 2	10
 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1124_D 1	 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1124_D 2	
 <p>445/447 GA A117B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz、CD_3OD)δ 8.03(d、1H)、7.95(m、1H)、7.74(m、1H)、7.54(m、2H)、3.47(m、2H)、3.06(m、1H)、1.86(m、4H)、1.26(m、4H)。</p>	1125	 <p>461/463 GA A117B06C15</p>	1126	30
 <p>507/505 GA A117B07C49</p>	1127	 <p>461/463 GA A117B07C58</p>	1128	

【表 1 - 106】

 <p>463/465 GA A118B07C40</p>	1129	 <p>461/463 GA A118B06C15</p>	1444
 <p>507/505 GA A118B07C49</p>	1131_D 1	 <p>507/505 GA A118B07C49</p>	1131_D 2
 <p>479/481 GA A118B07C58</p>	1132_D 1	 <p>479/481 GA A118B07C58</p>	1132_D 2
 <p>345/347 GA A19B07C40</p>	1133	 <p>479/481 GA A119B07C49</p>	1445

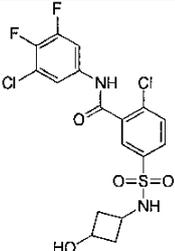
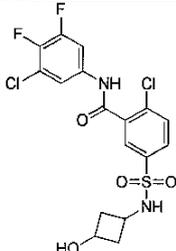
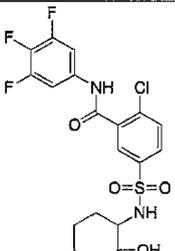
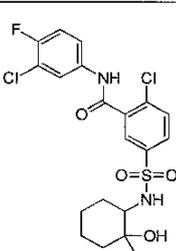
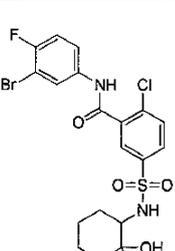
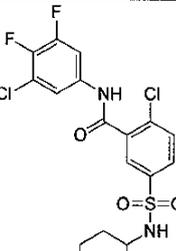
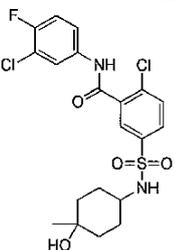
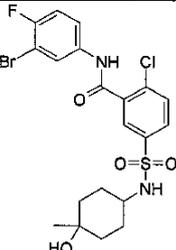
10

20

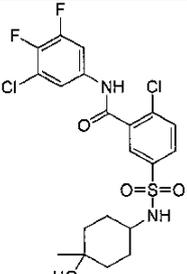
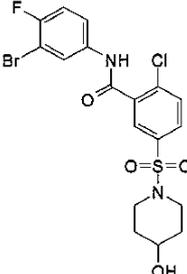
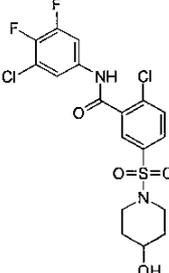
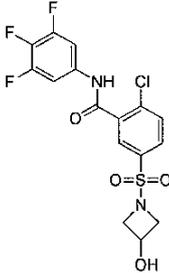
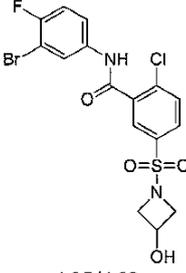
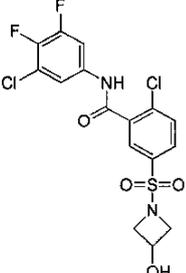
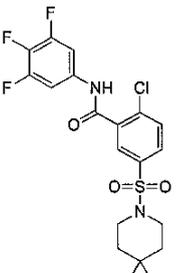
30

40

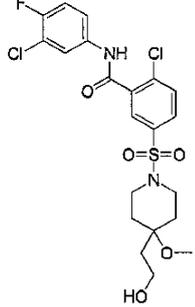
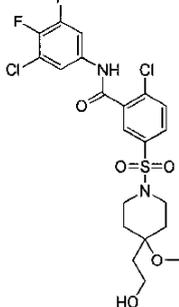
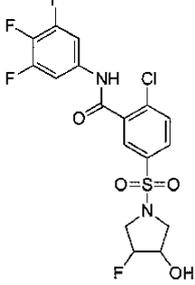
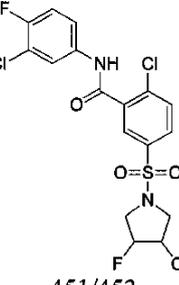
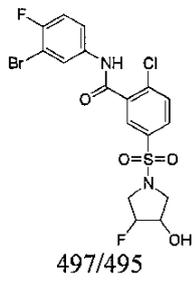
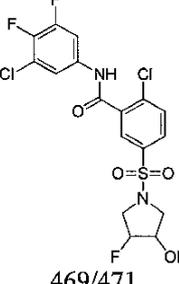
【表 1 - 107】

 <p>451/453 GA A119B07C58</p>	1136_C T1	 <p>451/453 GA A119B07C58</p>	1136_C T2	10
 <p>459/461 GA A122B07C40</p>	1141	 <p>457/459 GA A122B07C15</p>	1142	
 <p>503/501 GA A122B07C49</p>	1143	 <p>475/477 GA A122B07C58</p>	1144	30
 <p>457/459 GA A121B07C15</p>	1146	 <p>521/519 GA A121B07C49</p>	1147	

【表 1 - 108】

 <p>475/477 GA A121B07C58</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.05(d, 1H), 7.99(m, 1H), 7.76(m, 2H), 7.64(m, 1H), 3.20(m, 1H), 1.73(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.44(m, 4H), 1.20(s, 3H).</p>	1148	 <p>492/494 GA A10B07C49</p>	1151	10
 <p>465/467 GA A10B07C58</p>	1152	 <p>421/423 GA A19B07C40</p>	1153	20
		 <p>465/463 GA A19B07C49</p>	1155	30
 <p>437/439 GA</p>	1156	 <p>437/439 GA</p>	1421	40

【表 1 - 109】

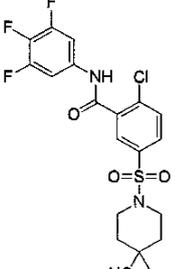
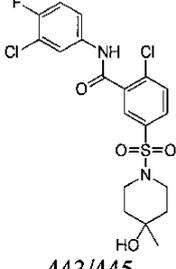
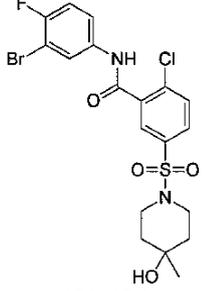
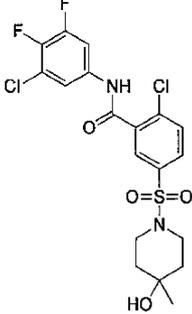
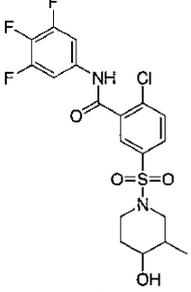
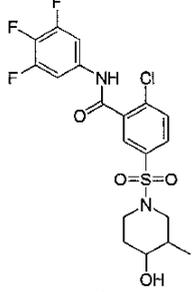
<p>A19B07C58 ¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 8.03(d、1H)、7.97(m、1H)、7.84(m、1H)、7.75(m、1H)、7.66(m、1H)、3.55(m、2H)、4.45(m、1H)、4.03(m、2H)、3.57(m、2H)。</p>		<p>475/477 GA A91B07C40</p>	
 <p>473/475 GA A91B07C15</p>	1158	 <p>491/493 GA A91B07C58</p>	1160
 <p>453/455 GA A110B07C40</p>	1422	 <p>451/453 GA A110B07C15</p>	1162
 <p>497/495 GA A110B07C49</p>	1163	 <p>469/471 GA A110B07C58</p>	1164

10

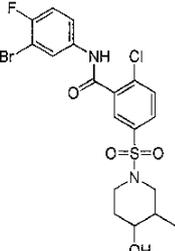
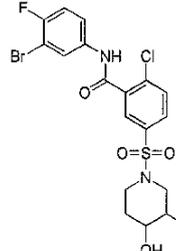
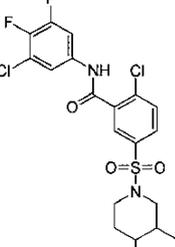
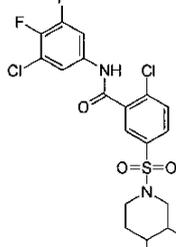
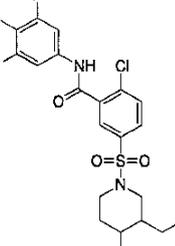
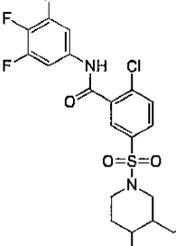
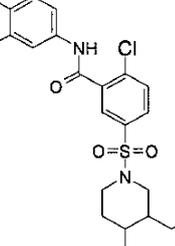
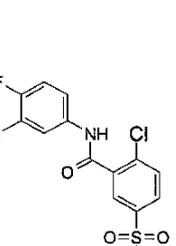
20

30

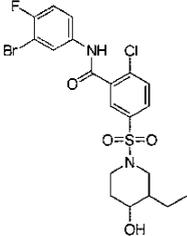
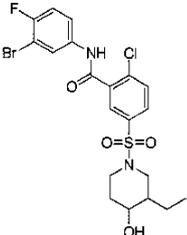
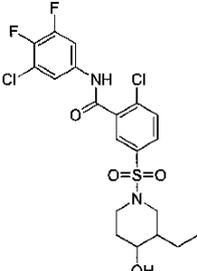
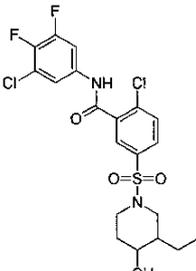
【表 1 - 110】

 <p>445/447 GA A73B07C40</p>	1165	 <p>443/445 GA A73B07C15</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.10(d, 1 H), 8.01(d, 1H), 7.95(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.22(m, 1H), 3.50(m, 2H), 2.77(m, 2H), 1.68(m, 4H), 1.21(s, 3H).</p>	1166	10
 <p>489/487 GA A73B07C49</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 7.97(d, 1 H), 7.95(d, 1H), 7.90(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.27(m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.77(m, 2H), 1.68(m, 4H), 1.21(s, 3H).</p>	1167	 <p>461/463 GA A73B07C58</p>	1168	20
 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	1169_D 1	 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	1169_D 2	40

【表 1 - 1 1 1】

 <p>507/505 GA A84B07C49</p>	1171_D 1	 <p>507/505 GA A84B07C49</p>	1171_D 2	10	
 <p>479/481 GA A84B07C58</p>	1172_D 1	 <p>479/481 GA A84B07C5</p>	1172_D 2		20
 <p>477/479 GA A85B07C40</p>	1173_D 1	 <p>477/479 GA A85B07C40</p>	1173_D 2		
 <p>475/477 GA A85B06C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD₃OD)δ 7.97(m、2 H)、7.89(d、J= 4.4 Hz、1 H)、7.80(m、1 H)、7.57(m、1 H)、 7.27(m、1 H)、3.60(m、2 H)、 3.30(m、1 H)、2.75(m、1 H)、</p>	1174_D 1	 <p>475/477 GA A85B06C15</p>	1174_D 2		40

【表 1 - 1 1 2】

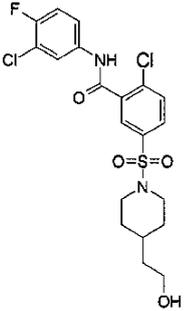
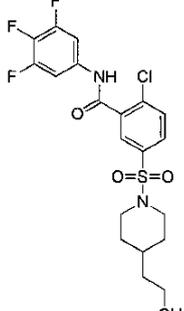
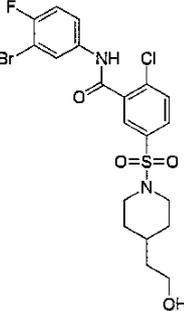
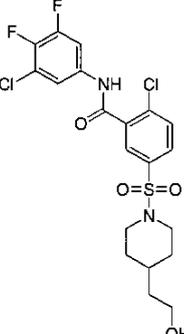
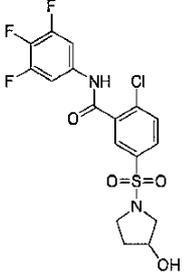
<p>2.47(m, 1 H)、1.95(m, 1 H)、 1.75(m, 1 H)、1.58(m, 1 H)、 1.44(m, 1 H)、1.21(m, 1 H)、 0.93(m, 3 H)。</p>			
<p> 521/519 GA A85B07C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.10(d, 1 H)、7.95(m, 1H)、7.88(m, 1H)、7.78(m, 1H)、7.68(m, 1H)、7.25(m, 1H)、3.55(m, 2H)、3.29(m, 1H)、2.76(m, 1H)、2.45(m, 1H)、1.96(m, 1H)、1.74(m, 1H)、1.55(m, 2H)、1.24(m, 1H)、0.98(m, 3H)。</p>	1175_D 1	<p> 521/519 GA A85B07C49</p>	1175_D 2
<p> 493/495 GA A85B07C58</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 7.97(d, 1 H)、7.93(m, 1H)、7.81(m, 1H)、7.75(m, 1H)、7.68(m, 1H)、3.55(m, 2H)、3.41(m, 1H)、2.76(m, 1H)、2.45(m, 1H)、1.96(m, 1H)、1.74(m, 1H)、1.55(m, 2H)、1.24(m, 1H)、0.98(m, 3H)。</p>	1176_D 1	<p> 493/495 GA A85B07C58</p>	1176_D 2

10

20

30

【表 1 - 1 1 3】

 <p>475/477 GA A09B06C15</p>	1178	 <p>477/479 GA A09B07C40</p>	1177
 <p>521/519 GA A09B07C49</p>	1179	 <p>493/495 GA A09B07C58</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 7.95(d, 1 H), 7.87(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.78(m, 1H), 3.77(m, 2H), 3.59(m, 2H), 2.38(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.47(m, 2H), 1.38(m, 2H)</p>	1180
 <p>435/437 GA A17B07C40</p>	1181		

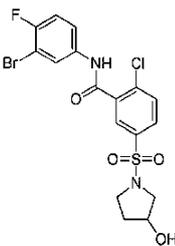
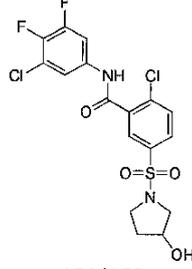
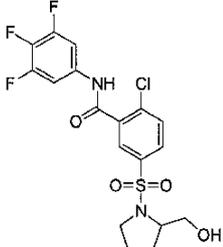
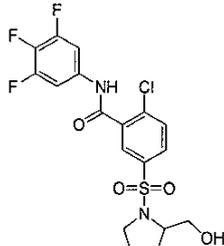
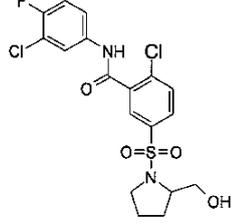
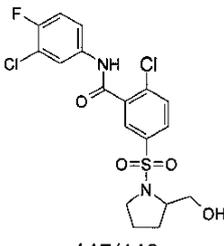
10

20

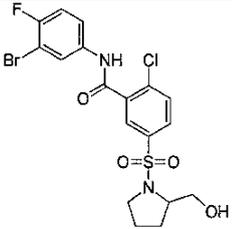
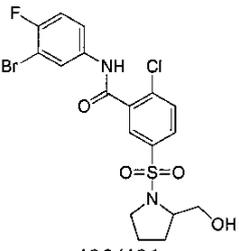
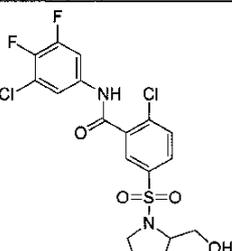
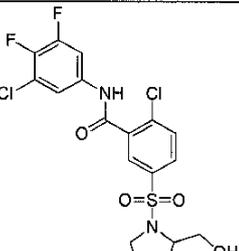
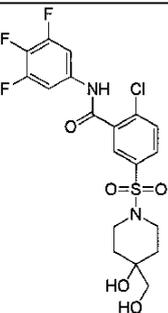
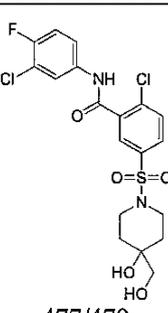
30

40

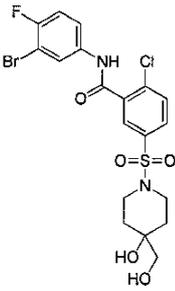
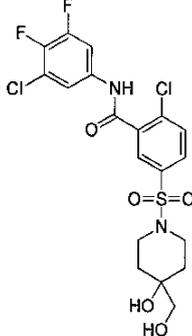
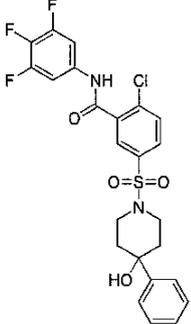
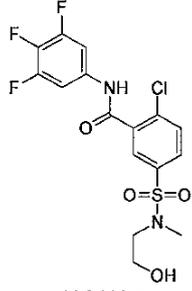
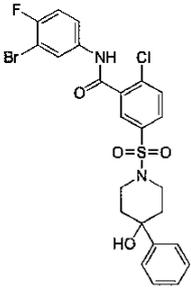
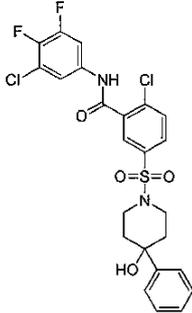
【表 1 - 1 1 4】

 <p>479/477 GA A17B07C49</p>	1183	 <p>451/453 GA A17B07C58</p>	1184	10
 <p>449/451 GA A18B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz、CD_3OD)δ 8.05(m, 1H)、7.97(d, 1H)、 8.01(m, 1H)、7.79(d, 1H)、7.54(m, 2H)、3.73(m, 2H)、3.69(m, 1H)、 3.48(m, 1H)、3.25(m, 1H)、 1.83(m, 2H)、1.64(m, 2H)。</p>	1185_R	 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1185_S	20
 <p>447/449 GA A115B07C40</p> <p><f0>447/449<w1/>GA <w2/>A113B06C15<w3/></f0><s4>1</ s4>H NMR(400 MHz、 CD_3OD)δ 8.06(d, <i6>J</i6>= 2 Hz、1 H)、7.99(m、2 H)、7.75(m、1 H)、7.30(m、1 H)、 7.25(m、1 H)、3.93(m、1 H)、 3.35(m、1 H)、1.93(m、2 H)、 1.88(m、2 H)、1.68(m、1 H)、 1.52(m、1 H)。</p>	1186_R	 <p>447/449 GA A18B06C15</p>	1186_S	30
				40

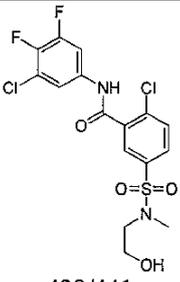
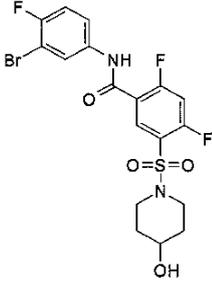
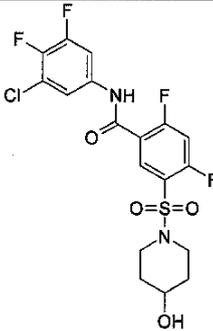
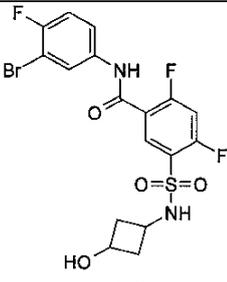
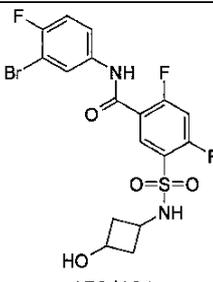
【表 1 - 115】

 <p>493/491 GA A18B07C49</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.11(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.01(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.25(m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.69(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.25(m, 1H), 1.83(m, 2H), 1.68(m, 2H).</p>	1187_R	 <p>493/491 GA A18B07C49</p>	1187_S	10
 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1188_R	 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1188_S	20
 <p>479/481 GA A81B07C40</p>	1189	 <p>477/479 GA A81B07C15</p>	1190	30

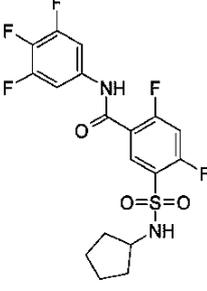
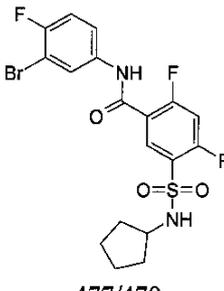
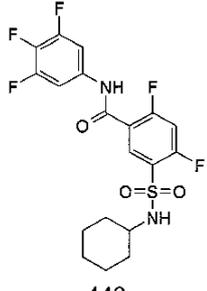
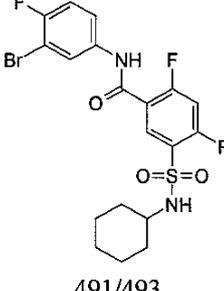
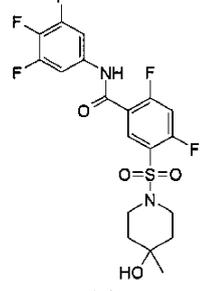
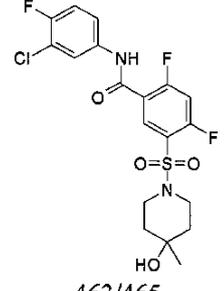
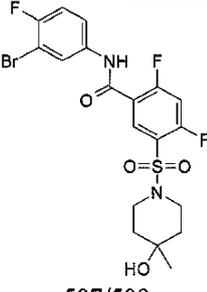
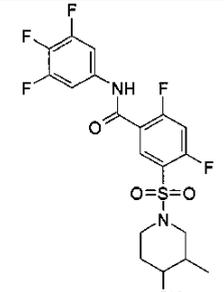
【表 1 - 116】

 <p>505/503 GA A81B07C49</p>	1191	 <p>477/479 GA A81B07C58</p>	1192	10
 <p>507/509 GA A75B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.01(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.46(m, 2H), 7.32(m, 2H), 7.24(m, 1H), 3.72(m, 2H), 2.86(m, 2H), 2.17(m, 2H), 1.79(m, 2H).</p>	1193	 <p>423/425 GA A20B07C40</p>	1197	20
 <p>551/549 GA A75B07C49</p>	1195	 <p>523/525 GA A75B07C58</p>	1196	30
				40

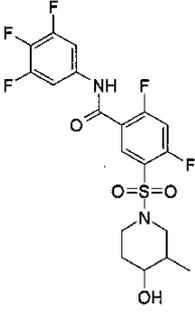
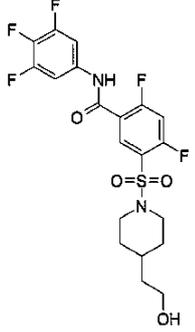
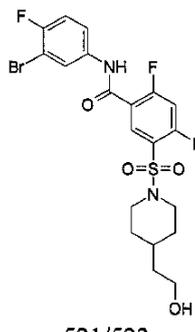
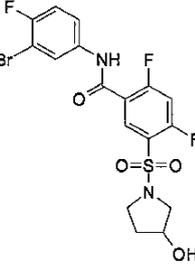
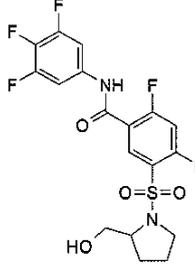
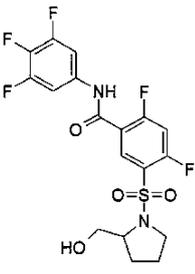
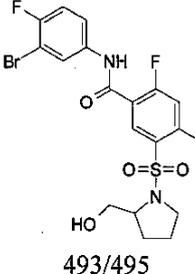
【表 1 - 117】

 <p>467/465 GA A20B07C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.09(d, 1H), 7.99(m, 1H), 7.91(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.25(m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.22(m, 2H), 2.89(s, 3H)</p>	1199	 <p>439/441 GA A20B07C58</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.01(d, 1H), 7.93(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.64(m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.22(m, 2H), 2.89(s, 3H)</p>	1200	10
 <p>494/496 GA A10B08C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.25(t, 1H), 8.10(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.47(t, 1H), 7.25(t, 1H), 3.75(m, 1H), 3.54(m, 2H), 3.08(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.60(m, 2H).</p>	1203	 <p>467/469 GA A10B08C58</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.25(t, 1H), 7.75(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.48(t, 1H), 3.76(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.08(m, 2H), 1.91(m, 2H), 1.60(m, 2H).</p>	1204	20
 <p>479/481 GA A119B08C49</p>	1211_C T1	 <p>479/481 GA A119B08C49</p>	1211_C T2	40

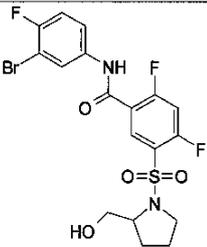
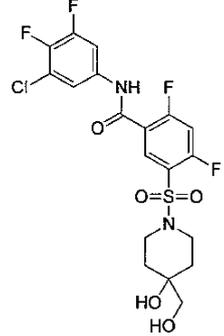
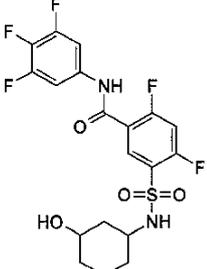
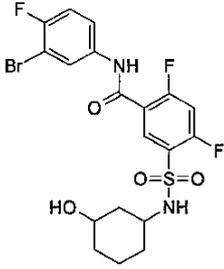
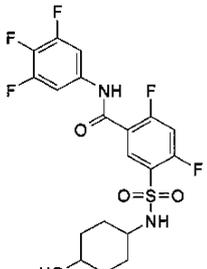
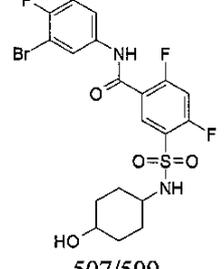
【表 1 - 118】

 <p>435 GA A112B08C40</p>	1217	 <p>477/479 GA A112B08C4</p>	1219	10
 <p>449 GA A115B08C40</p>	1221	 <p>491/493 GA A115B08C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.29(t, 1H), 8.10(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.43(t, 1H), 7.27(t, 1H), 3.17(m, 1H), 1.76(m, 4H), 1.59(m, 1H), 1.30(m, 4H), 1.16(m, 1H)$_{\text{o}}$</p>	1223	20
 <p>465 GA A73B08C40</p>	1225	 <p>463/465 GA A73B08C15</p>	1226	30
 <p>507/509</p>	1227	 <p>1229_D 1</p>	1229_D 1	40

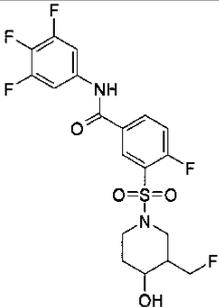
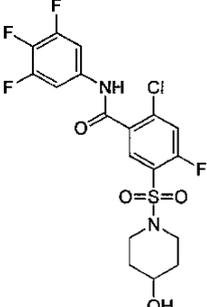
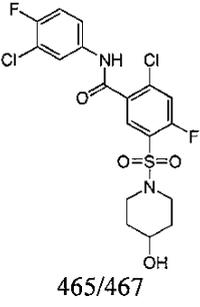
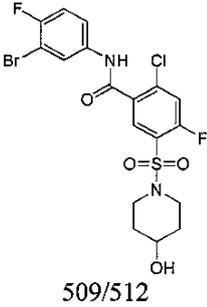
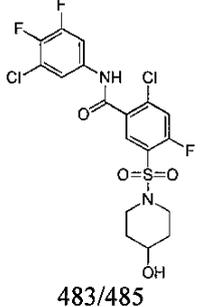
【表 1 - 119】

GA A73B08C49		465 GA A84B08C40	
 465 GA A84B08C40	1229_D 2		10
 479 GA A09B08C40	1237	 521/523 GA A09B08C49	1239
 479/481 GA A17B08C49	1243	 451 GA A18B08C40	1245_R
 451 GA A18B08C49	1245_S	 493/495 GA A18B08C49	1247_R

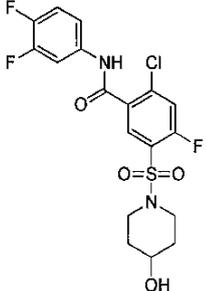
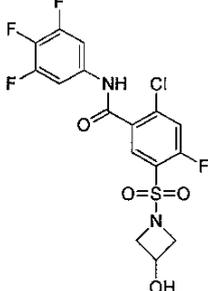
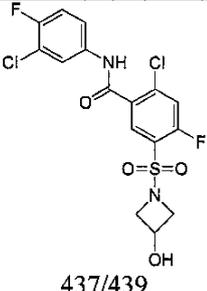
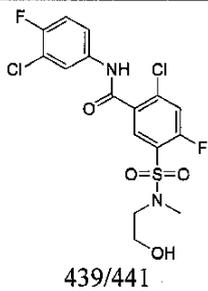
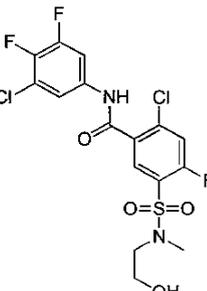
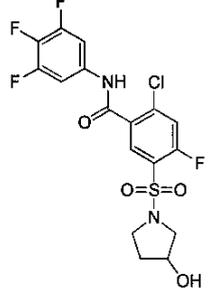
【表 1 - 1 2 0】

<p>A18B08C40</p>  <p>493/495 GA A18B08C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.31(t, 1H), 8.10(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.25(t, 1H), 3.87(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.38(m, 1H), 1.98(m, 4H).</p>	1247_S	 <p>497/499 GA A81B08C58</p>	1252	10
 <p>465 GA A116B08C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.25(t, 1H), 7.57(m, 2H), 7.40(t, 1H), 3.48(m, 1H), 3.22(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.71(m, 2H), 1.27(m, 4H).</p>	1265	 <p>507/509 GA A116B08C49</p>	1267	20
 <p>465 GA A117B08C40</p>	1269	 <p>507/509 GA A117B08C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD)δ 8.29(t, 1H), 8.10(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.41(t, 1H), 7.25(t, 1H), 3.48(m, 1H), 3.16(m, 1H), 1.87(m, 4H).</p>	1271	40

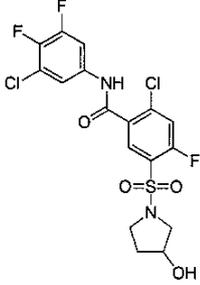
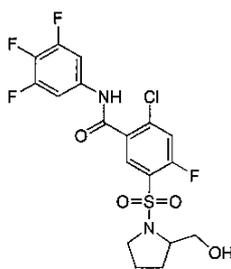
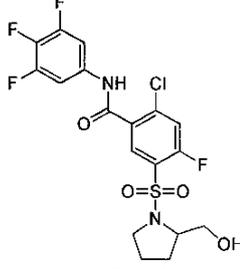
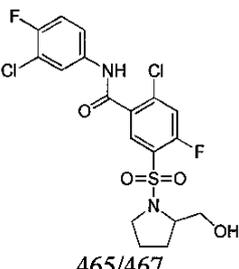
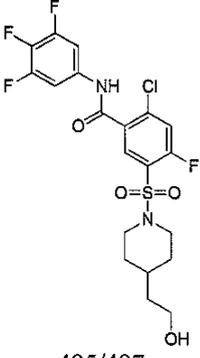
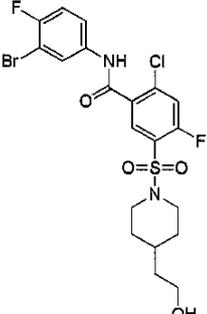
【表 1 - 1 2 1】

		<p>1.30(m, 4H)_o</p>  <p>465 GA A127B03C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 8.45 - 8.43(m, 1H), 8.29 - 8.26(m, 1H), 7.64 - 7.61(m, 2H), 7.59 - 7.51(m, 1H), 3.78 - 3.73(m, 3H), 3.62 - 3.52(m, 1H), 3.01 - 2.98(m, 1H), 2.88 - 2.85(m, 1H), 2.14 - 1.98(m, 1H), 1.87 - 1.82(m, 1H)_o</p>	1283	10
 <p>467/469 GA A10B09C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.05(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 3.77(m, 1H), 3.56(m, 2H), 3.09(td, 2H), 1.94(m, 2H), 1.60(m, 2H)_o</p>	1334	 <p>465/467 GA A10B09C15</p>	1335	20 30
 <p>509/512 GA A10B09C49</p>	1336	 <p>483/485 GA A10B09C58</p>	1337	40

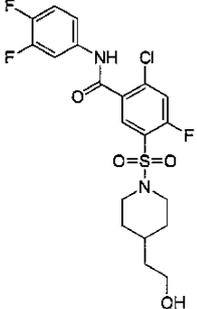
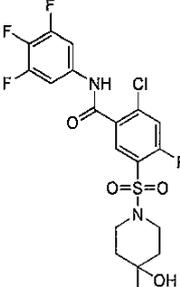
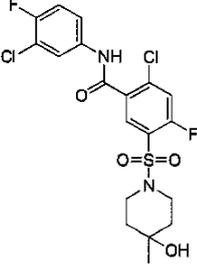
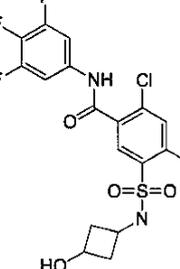
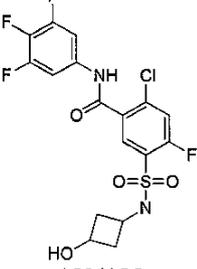
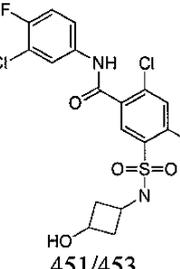
【表 1 - 1 2 2】

 <p>449/451 GA A10B09C63</p>	1338	 <p>439/441 GA A19B09C40 ¹H NMR(400 MHz,CD3OD)δ 8.06(d, 1H)、7.75(d, 1H)、7.54(dd, 2H)、4.50(t, 1H)、4.13(t, 2H)、3.73(t, 2H)。</p>	1339	10
 <p>437/439 GA A19B09C15</p>	1340	 <p>439/441 GA A20B09C15</p>	1345	20
 <p>457/459 GA A20B09C58</p>	1347	 <p>453/455 GA A17B09C40 ¹H NMR(400 MHz,CD3OD)δ 8.09(d, 1H)、7.67(d, 1H)、7.53(dd, 2H)、4.38(d, 1H)、3.51(m, 3H)、3.39(m, 1H)、2.02(m, 2H)。</p>	1349	30

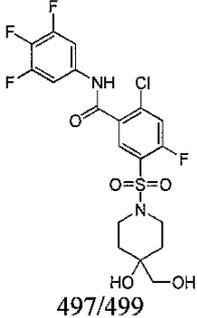
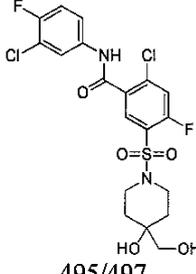
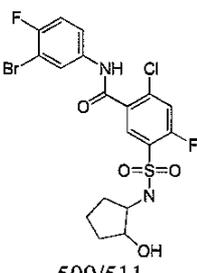
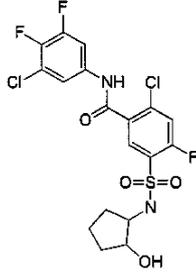
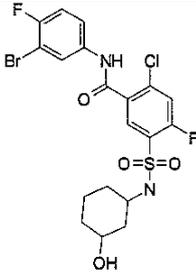
【表 1 - 1 2 3】

 <p>469/471 GA A17B09C58</p>	1352	 <p>467/469 GA A18B09C40</p>	1354_R	10
 <p>467/469 GA A18B09C40</p>	1354_S	 <p>465/467 GA A18B09C15</p>	1355_R	20
 <p>495/497 GA A09B09C40</p>	1359	 <p>537/539 GA A09B09C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz,CD₃OD)δ 8.09(dd, 1H)、8.03(d, 1H)、7.67(d, 1H)、7.61(m, 1H)、7.27(t, 1H)、3.83(d, 2H)、3.62(t, 2H)、2.66(t, 2H)、1.83(d, 2H)、1.51(m, 3H)、1.28(m, 2H)。</p>	1361	30

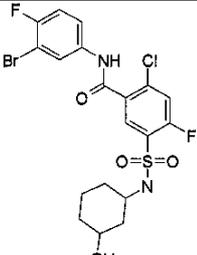
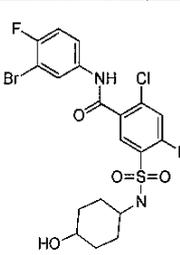
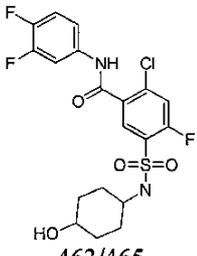
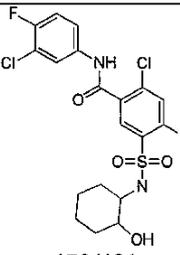
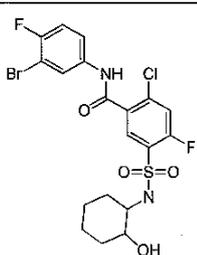
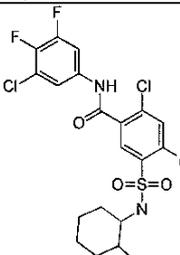
【表 1 - 1 2 4】

 <p>477/479 GA A09B09C63</p> <p>$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 8.03(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.68(d, 1H), 7.36(m, 1H), 7.30(q, 1H), 3.86(d, 2H), 3.62(t, 2H), 2.67(t, 2H), 1.83(d, 2H), 1.50(m, 3H), 1.28(m, 2H).</p>	1363	 <p>481/483 GA A73B09C40</p>	1364	10
 <p>479/481 GA A73B09C15</p>	1365	 <p>453/455 GA A119B09C40</p>	1374_C T1	20
 <p>453/455 GA A119B09C40</p>	1374_C T2	 <p>451/453 GA A119B09C15</p>	1375	30

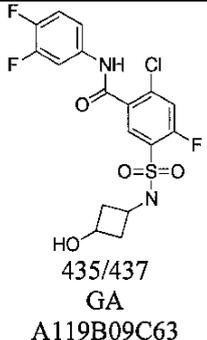
【表 1 - 1 2 5】

 <p>497/499 GA A81B09C40</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD3OD-d4)δ8.02 – 8.04(m, 1H)、7.65 – 7.69(m, 1H)、7.49 – 7.53(m, 2H)、3.64 – 3.68(m, 2H)、3.34(s, 2H)、2.93 – 2.99(m, 2H)、1.57 – 1.71(m, 4H)。</p>	1379	 <p>495/497 GA A81B09C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD3OD-d4)δ8.02 – 8.04(m, 1H)、7.92 – 7.95(m, 1H)、7.65 – 7.68(m, 1H)、7.54 – 7.56(m, 1H)、7.23 – 7.28(m, 1H)、3.65 – 3.68(m, 2H)、3.34(s, 2H)、2.94 – 3.00(m, 2H)、1.57 – 1.71(m, 4H)。</p>	1380	10
 <p>509/511 GA A113B09C49</p>	1386	 <p>483/485 GA A113B09C58</p>	1387	20
 <p>481/483 GA A116B09C40</p>	1389_D 2	 <p>525/523 GA A116B09C49</p> <p>¹H NMR(400MHz、メタノール-d4) = 8.13 - 8.04(m, 2H)、7.68 - 7.59(m, 2H)、7.30 - 7.21(m, 1H)、3.53 - 3.44(m, 1H)、3.28 - 3.20(m, 1H)、2.08 - 1.97(m, 1H)、1.91 - 1.81(m, 1H)、1.77 - 1.70(m, 2H)、1.22(s, 4H)</p>	1391_D 1	30 40

【表 1 - 1 2 6】

 <p>523/523 GA A116B09C49</p> <p>¹H NMR(400MHz、メタノール-d4) = 8.11 - 8.06(m, 2H)、7.63(d, J=9.7 Hz, 2H)、7.25(m, 1H)、4.01(m, 1H)、3.65 - 3.55(m, 1H)、1.80 - 1.61(m, 3H)、1.61 - 1.05(m, 5H)</p>	1391_D 2	 <p>523/525 GA A117B09C49</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD3OD-d4)δ8.04 - 8.08(m, 2H)、7.60 - 7.64(m, 2H)、 7.21 - 7.26(m, 1H)、3.40 - 3.50(m, 1H)、3.10 - 3.20(m, 1H)、1.75 - 1.92(m, 4H)、1.20 - 1.37(m, 4H)。</p>	1396	10
 <p>463/465 GA A117B09C63</p>	1398	 <p>479/481 GA A118B09C15</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD3OD-d4)δ8.06 - 8.08(m, 1H)、7.92 - 7.95(m, 1H)、 7.54 - 7.62(m, 2H)、7.23 - 7.28(m, 1H)、3.74 - 3.76(m, 1H)、3.30 - 3.34(m, 1H)、1.23 - 1.73(m, 8H)。</p>	1400	20
 <p>523/525 GA A118B09C49</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD3OD-d4)δ8.06 - 8.08(m, 1H)、7.59 - 7.63(m, 2H)、 7.21 - 7.26(m, 1H)、3.74 - 3.76(m, 1H)、3.30 - 3.34(m, 1H)、1.23 - 1.73(m, 8H)。</p>	1401	 <p>497/499 GA A118B09C58</p> <p>¹H NMR(400 MHz、CD3OD-d4)δ8.07 - 8.09(m, 1H)、7.68 - 7.71(m, 1H)、 7.60 - 7.64(m, 2H)、3.74 - 3.76(m, 1H)、3.30 - 3.34(m, 1H)、1.23 - 1.73(m, 8H)。</p>	1402	30 40

【表 1 - 1 2 8】

 <p>435/437 GA A119B09C63</p>	1378_C T2		
--	--------------	--	--

10

【 0 1 0 8】

本発明は、式 (I) の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは N - オキシドを含む、組成物を更に含む。一実施形態において、組成物は、医薬品であり、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体を更に含む。

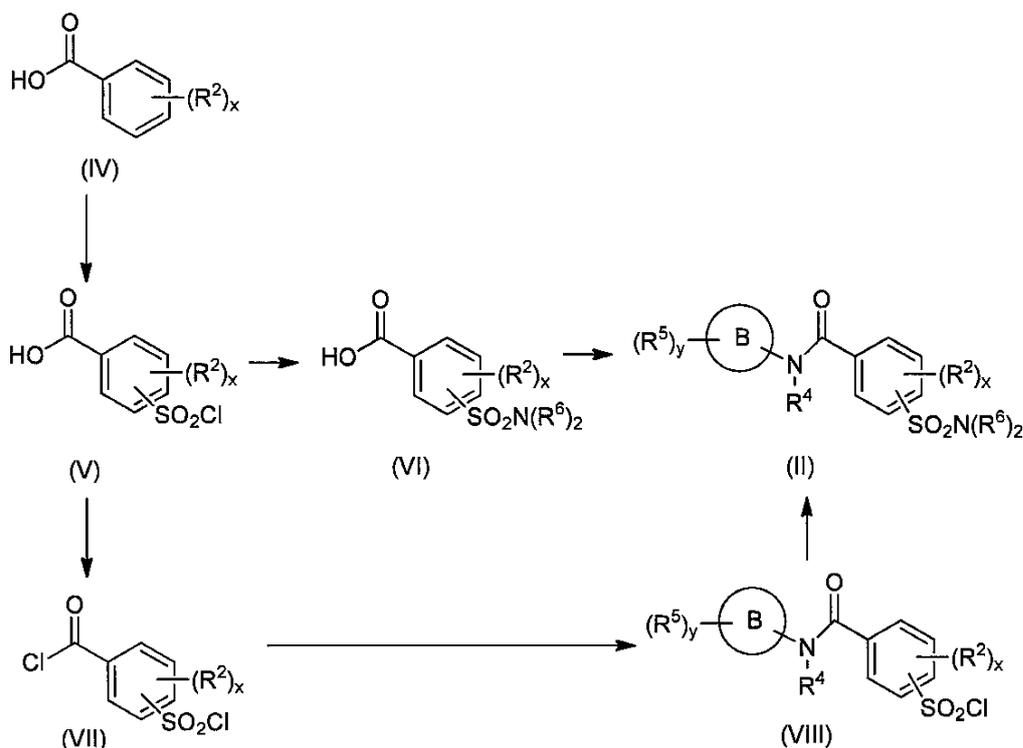
【 0 1 0 9】

本発明の化合物の調製

式 (I I) の化合物は、スキーム 1 に例示される反応順によって調製されてもよい。

【化 2 7】

20



30

40

スキーム 1.

【 0 1 1 0】

式 (I V) の化合物を、クロロスルホン酸と反応させて、式 (V) の塩化スルホニルを得てもよい。式 (V) の化合物を、式 HNR^6R^6 二級または一級アミンと、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、エチルエーテル、またはそれらの混合物等であるが、これらに限定されない溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等であるが、これらに限定されない三級塩基の存在下で反応させて、式 (V I) の化合物を得てもよく、それを、アミド結合を介してアミンにカップリングさせて

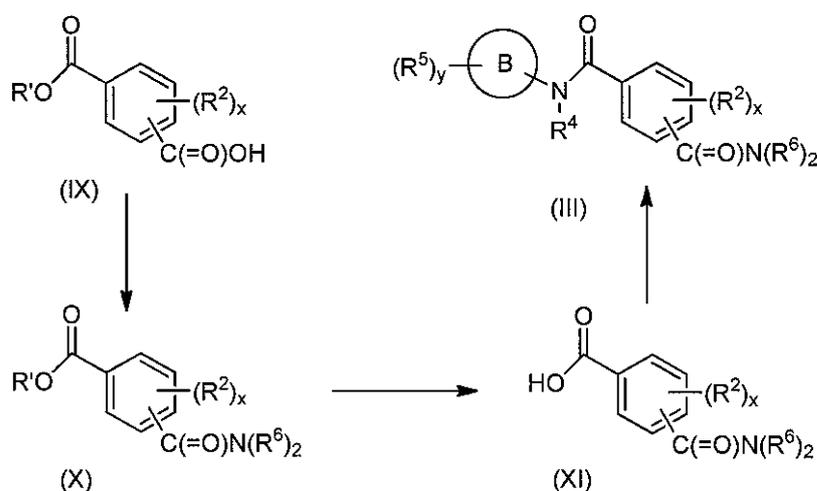
50

、式 (I I) の化合物を得てもよい。アミドカップリングは、DCC (N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DIC (N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド)、EDC (1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド)、HBTU (O - ベンゾトリアゾール - N , N , N ' , N ' - テトラメチル - ウロニウム - ヘキサフルオロ - リン酸塩)、HATU (2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩メタンアミニウム)、HCTU ((2 - (6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルアミニウムヘキサフルオロリン酸塩)、TBTU (O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)、または PyBOP (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩) 等であるが、これらに限定されないカップリング剤の存在下で、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、またはそれらの混合物等であるが、これらに限定されない溶媒中で、および任意にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等であるが、これらに限定されない三級塩基の存在下で行われてもよい。代替的に、式 (V) の塩化スルホニルを、塩化チオニル、ホスゲン、ジホスゲン、またはトリホスゲン等であるが、これらに限定されない塩素化試薬と反応させて、式 (V I I) の塩化アシルを得てもよい。式 (V I I) の化合物を次いで、アミンと、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、エチルエーテル、またはそれらの混合物等であるが、これらに限定されない溶媒中で、塩化スルホニル基とアミンとの反応を促進しない条件下で反応させて、式 (V I I I) の化合物を得てもよく、それを次いで、アミン HNR^6R^6 と、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、またはそれらの混合物等であるが、これらに限定されない溶媒中で、およびトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等であるが、これらに限定されない三級塩基の存在下で反応させて、式 (I I) の化合物を得てもよい。

【 0 1 1 1 】

式 (I I I) の化合物は、スキーム 2 に例示される反応スキームによって調製されてもよい。

【 化 2 8 】



【 0 1 1 2 】

式 (I X) の化合物を、式 HNR^6R^6 の二級または一級アミンと、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、エチルエーテル、またはそれらの混合物等であるが、これらに限定されない溶媒中で、DCC、EDC、HBTU、HATU、HCTU、TBTU、または PyBOP 等であるが、これらに限定されないカップリング剤の存在下で、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、またはそれらの混合物等であるが、これらに限定されない溶媒

中で、および任意にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等であるが、これらに限定されない三級塩基の存在下で反応させて、式(X)の化合物を得てもよい。式(X)の化合物を、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウム等であるが、これらに限定されない塩基で処理して、式(XI)の化合物を得てもよい。式(XI)の化合物を、二級または一級アミンと、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、エチルエーテル、またはそれらの混合物等であるが、これらに限定されない溶媒中で、DCC、EDC、HBTU、HATU、HCTU、TBTU、またはPyBOP等であるが、これらに限定されないカップリング剤の存在下で、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、またはそれらの混合物等であるが、これらに限定されない溶媒中で、および任意にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等であるが、これらに限定されない三級塩基の存在下で反応させて、式(III)の化合物を得てもよい。

10

【0113】

本発明の化合物は、1つ以上の立体中心を有してもよく、各立体中心は、R配置またはS配置のいずれかで独立して存在してもよい。一実施形態において、本明細書に記載される化合物は、光学活性体またはラセミ体で存在する。本明細書に記載される化合物が、本明細書に記載される治療上有益な特性を有するラセミ体、光学活性体、位置異性体、および立体異性体、またはそれらの組み合わせを包含することを理解されたい。

【0114】

光学活性体の調製は、非限定的な例として、再結晶化技法を用いたラセミ体の分解、光学活性出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフ分離によるものを含む、任意の好適な様態で達成される。一実施形態において、1つ以上の異性体の混合物が、本明細書に記載される治療的化合物として利用される。別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心を含有する。これらの化合物は、立体選択的合成、エナンチオ選択的合成、ならびに/または鏡像異性体および/もしくはジアステレオマーの混合物の分離を含む、任意の手段によって調製される。化合物およびその異性体の分解は、非限定的な例として、化学プロセス、酵素プロセス、分別結晶、蒸留、およびクロマトグラフィーを含む、任意の手段によって達成される。

20

【0115】

本明細書に記載される方法および製剤は、本発明のいずれかの化合物の構造を有する、化合物のN-オキシド(適切な場合)、結晶形態(多形体としても知られる)、溶媒和物、非晶相、および/または薬学的に許容される塩、ならびに同じ種類の活性を有するこれらの化合物の代謝産物および活性代謝産物の使用を含む。溶媒和物には、水、エーテル(例えば、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)、メチルtert-ブチルエーテル)またはアルコール(例えば、エタノール)溶媒和物、酢酸塩等が含まれる。一実施形態において、本明細書に記載される化合物は、水、およびエタノール等の薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在する。別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態で存在する。

30

【0116】

一実施形態において、本発明の化合物は、互変異性体として存在してもよい。全ての互変異性体が、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。

40

【0117】

一実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。一実施形態において、インビボ投与されると、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的活性体に化学変換される。別の実施形態において、プロドラッグは、1つ以上のステップまたはプロセスによって、化合物の生物学的、薬学的、または治療的活性体に酵素的に代謝される。

【0118】

一実施形態において、本発明の化合物の、例えば、芳香族環部分上の部位は、は、種々の代謝反応の影響を受けやすい。芳香族環構造上の適切な置換基の組み込みは、この代謝

50

経路を低減、最小化、または排除し得る。一実施形態において、芳香族環の、代謝反応への感受性を減少させるまたは排除するために適切な置換基は、例にすぎないが、ジウテリウム、ハロゲン、またはアルキル基である。

【0119】

本明細書に記載される化合物はまた、1個以上の原子が、同じ原子番号を有する原子によって置き換えられているが、原子質量または質量数が、自然界で通常見出される原子質量または質量数とは異なる、同位体標識化合物を含む。本明細書に記載される化合物中への組み込みに好適な同位体の例としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、および ^{35}S が挙げられ、かつこれらに限定されない。一実施形態において、同位体標識化合物は、薬物および/または基質組織分布研究において有用である。別の実施形態において、ジウテリウム等のより重い同位体での置換は、より大きい代謝安定性（例えば、インビボでの半減期の増加または必要投薬量の低減）をもたらす。なおも別の実施形態において、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N 等のポジトロン放出同位体での置換は、基質受容体占有を検査するためにポジトロン放出断層撮影（PET）研究において有用である。同位体標識化合物は、任意の好適な方法によって、または他の場合に用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用するプロセスによって、調製される。

10

【0120】

一実施形態において、本明細書に記載される化合物は、発色団もしくは蛍光団、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むが、これらに限定されない、他の手段によって標識される。

20

【0121】

本明細書に記載される化合物、および異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技法および物質を使用して、ならびに例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、La rock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)、March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992)、Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、およびGreen and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)に記載されるように、合成される（それらの全ては、参照によりかかる開示のために本明細書に組み込まれる）。本明細書に記載される化合物の調製のための一般方法は、本明細書に提供される式で見出される種々の部分の導入のために、適切な試薬および条件の使用によって修正される。

30

40

【0122】

本明細書に記載される化合物は、商業的供給源から入手可能な化合物から出発する任意の好適な手順を使用して合成されるか、または本明細書に記載される手順を使用して調製される。

【0123】

一実施形態において、ヒドロキシル、アミノ、イミノ、チオ、またはカルボキシ基等の反応性官能基は、反応へのそれらの所望されない関与を回避するために保護される。保護基は、反応性部分の幾つかまたは全てをブロックし、保護基が除去されるまでかかる基が化学反応に関与することを防止するために使用される。別の実施形態において、各保護基

50

は、異なる手段によって除去可能である。全く異種の反応条件下で切断される保護基は、示差的除去の要件を満たす。

【0124】

一実施形態において、保護基は、酸、塩基、還元条件（例えば、水素化分解等）、および/または酸化条件によって除去される。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタール、および *t*-ブチルジメチルシリル等の基は、酸不安定性であり、水素化分解によって除去可能である *Cbz* 基、および塩基不安定性である *Fmoc* 基で保護されたアミノ基の存在下で、カルボキシおよびヒドロキシ反応性部分を保護するために使用される。カルボン酸およびヒドロキシ反応性部分は、カルバミン酸 *t*-ブチル等の酸不安定性基により、または酸および塩基両方に安定性であるが、水素化分解によって除去可能であるカルバメート類によりブロックされるアミンの存在下で、メチル、エチル、およびアセチル等であるが、これらに限定されない塩基不安定性基によりブロックされる。

10

【0125】

一実施形態において、カルボン酸およびヒドロキシ反応性部分は、ベンジル基等の、水素化分解によって除去可能な保護基によりブロックされる一方で、酸との水素結合が可能なアミン基は、*Fmoc* 等の塩基不安定性基によりブロックされる。カルボン酸反応性部分は、アルキルエステルへの変換を含む、本明細書に例証される単純エステル化合物への変換によって保護されるか、または 2, 4-ジメトキシベンジル等の酸化によって除去可能な保護基によりブロックされる一方で、共存するアミノ基は、フッ化物不安定性シリルカルバメートによりブロックされる。

20

【0126】

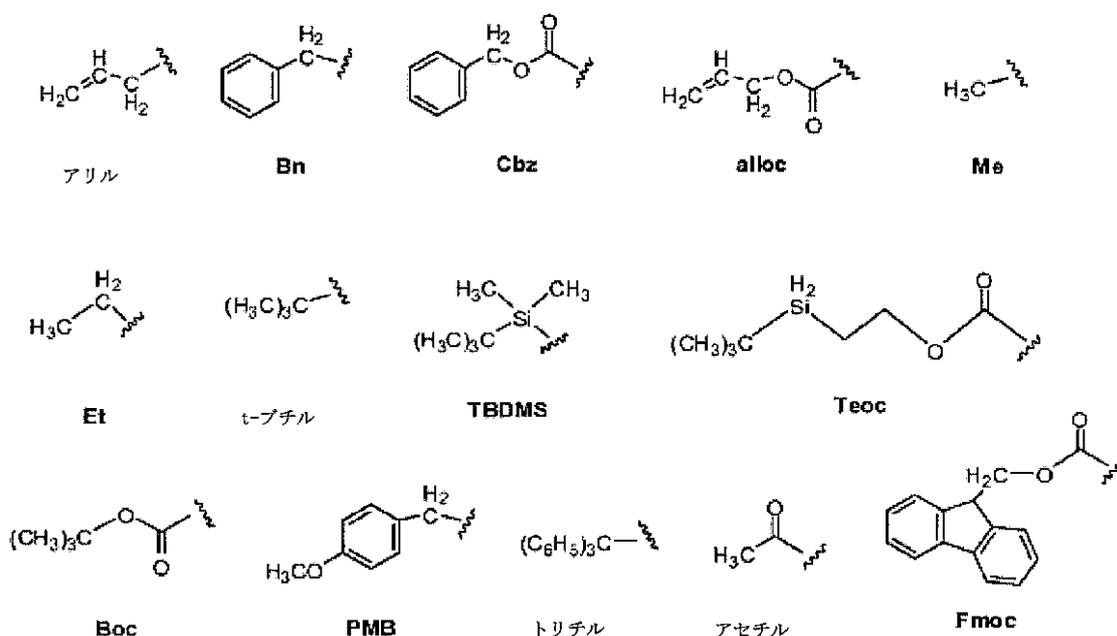
アリルブロッキング基は、酸保護および塩基保護基の存在下で有用であるが、それは前者が安定性であり、金属または酸触媒によって後に除去されるためである。例えば、アリルブロックによるカルボン酸は、酸不安定性カルバミン酸 *t*-ブチルまたは塩基不安定性酢酸アミン保護基の存在下で、パラジウム触媒反応により脱保護される。保護基のなおも別の形態は、化合物または中間体が結合している樹脂である。残基が樹脂に結合している限り、その官能基は、ブロックされ、反応しない。一旦、樹脂から放出されると、官能基は、反応可能な状態となる。

【0127】

典型的にブロッキング/保護基は、次のものから選択され得る：

30

【化29】



40

【0128】

50

他の保護基と、保護基の作製およびそれらの除去に適用可能な技法の詳細な説明は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、およびKocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載され、それは参照によりかかる開示のために本明細書に組み込まれる。

【0129】

アッセイ

HBVカプシドタンパク質集合試験

蛍光消光インビトロ集合HBVアッセイを、Zlotnick and coworkers (*Nature Biotechnology* 2006, 24:358)によって記載される方法に従って開発した。アッセイは、HBVコアタンパク質のC末端が、カプシド形成中に一緒に集団化するという観察に基づいている。このアッセイは、全ての野生型システインがアラニンに突然変異させられているが、C末端システイン残基が保存され、蛍光BODIPY-FL色素で標識されている、突然変異体C150 HBVカプシドタンパク質を利用する。HBV C150 Bタンパク質は、高蛍光性であるが、その蛍光は、カプシド集合プロセス中に大幅に低減される。故に、アッセイは、標識カプシドC150 Bタンパク質蛍光を監視することによって、試験化合物がカプシド集合を調節する能力および効力を測定する。

10

【0130】

典型的なアッセイにおいて、突然変異体HBV C150タンパク質(アミノ酸1-150、C49A、C61A、C107A、150C)を、大腸菌中で発現されるT7 RNA-ポリメラーゼベースの発現ベクター中にクローニングし、二量体として均一状態になるまで精製する。精製されたHBVコアタンパク質を脱塩し、BODIPY-FL色素で標識する。

20

【0131】

非限定的な実施形態において、集合アッセイは、96ウェルプレート形式で行なう。集合反応は、50mM HEPES緩衝液(pH7.5)および150mM NaCl中で行なう。化合物を、HBV CAタンパク質と共に15分間プレインキュベートし、集合反応を、NaClの添加によって開始する。反応を室温で1時間継続させる。

30

【0132】

カプシド集合に対する効果を決定するために、各試験化合物を、次の4つの異なる濃度で最初にスクリーニングする：二重により、10 μ M、3 μ M、1 μ M、および0.3 μ M。主なヒット化合物は、集合アッセイにおいて10 μ Mで活性を示す化合物であり、これらの活性化合物の代表的群が表1に示される。特定された主なヒット化合物を、本明細書の他の箇所に記載される追跡研究において確認する。HAP-1およびBAY 41-4109等の、HBV CA集合の既知の調節物質を、これらの実験における対照化合物として使用し、文献と一致するEC₅₀値を示した。試験化合物についてのEC₅₀値を、用量反応曲線の分析を介して決定する。

【0133】

HBV抗ウイルス試験

HBV集合アッセイにおける化合物活性を、細胞アッセイにおいてそれらの活性および毒性について試験する。第1の抗ウイルスアッセイにおいて、ドットプロット法を使用して、化合物が、HBV産生肝癌細胞株中のHBV複製を阻害する能力を評価する。

40

【0134】

簡潔に述べると、コンフルエントなHepG2-2.2.15細胞の単層を、種々の濃度の試験化合物を含有する完全培地と共にインキュベートする。3日後、培養培地を、適切に希釈された試験化合物を含有する新鮮な培地と交換する。試験化合物の最初の投与の6日後、細胞培養上清を収集し、細胞溶解を行う。試料をNylos膜上に適用し、DNAをUV架橋によって膜に固定化する。プレハイブリダイゼーション後、HBVプローブ

50

を添加し、ハイブリダイゼーションを一晩行う。膜をKodakフィルムに曝露し、抗ウイルス活性を、HBV DNAレベルにおける低減(EC_{50})から算出する。抗ウイルス活性についての EC_{50} を、活性化合物の用量反応曲線から算出する。経時的なアッセイ性能を、標準陽性対照化合物ETV、BAY 41-4109、およびHAP-1の使用によって監視する。

【0135】

化合物細胞傷害性(TC_{50})を、この同じHepG2-2.2.15細胞株中で、製薬業者(Promega)によって推奨されるように用いたCellTiter Blueベースの細胞傷害性アッセイを使用して測定する。これらの結果を確認し、発展させるために、第2の抗ウイルスアッセイを、活性化合物に対して、安定なHBV細胞株HepG2-2.15を使用して、リアルタイムPCRによって抗HBV効力、およびCellTiter Blueによって細胞傷害性を測定して行う。このアッセイにおいて、細胞播種の24時間後、HepG2-2.2.15細胞を、陽性対照として使用されるBAY 41-4109およびHAP-1と共に、種々の濃度の試験化合物を含有する完全培地と共にインキュベートする。3日後、培養培地を、適切に希釈された試験化合物を含有する新鮮な培地と交換する。細胞培養を、試験化合物の最初の投与の6日後に収集し、続いてQIAamp 96 DNA Blood Kit(Qiagen)を使用してHBV DNA抽出を行う。抽出されたHBV DNAを希釈し、リアルタイムPCRによって分析する。標準曲線を、Ct値をHBVプラスミド標準の量に対してプロットすることによって生成する。細胞傷害性を、上述の方法と同様に、色素取り込み法(CellTiter Blueキット、Promega)を適用することによって決定する。

【0136】

HBVプレゲノムRNA(pgRNA)組み込みの防止。

本発明の化合物の抗ウイルス活性を、それらが、HBV複製の2つの異なる細胞培養モデルにおいて細胞外および細胞内両方のHBV DNA産生を抑制する能力に基づいて評価する。これらの効果が細胞内カプシド集合の妨害に起因するものかどうかを評価するために、細胞内ウイルスカプシド、ならびにカプシド形成されたプレゲノムRNAおよびDNAの定量化を可能にする粒子ゲルアッセイを行う。アッセイは、ウイルスカプシドの遊離カプシド/コアサブユニットからの、ならびにウイルスpg-RNAおよびDNAのアガロースゲル分離に依存する。

【0137】

治療方法

本発明は、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法を含む。

【0138】

本発明はまた、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染に関連するウイルス負荷を低減する方法を含む。

【0139】

本発明は、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染の再発を低減する方法を更に含む。

【0140】

本発明はまた、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染の生理的影響を低減する方法を更に含む。

【0141】

本発明は、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を低減する、緩徐化する、または阻害する方法を更に含む。

【0142】

本発明はまた、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染からの肝損傷の寛解を誘導する方法も含む。

【 0 1 4 3 】

本発明は、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染に対する長期抗ウイルス療法の生理的影響を低減する方法を更に含む。

【 0 1 4 4 】

本発明はまた、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を根絶する方法を含む。

【 0 1 4 5 】

本発明は、個体に、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を予防的に治療する方法を更に含み、その個体は、HBV潜伏感染に罹患している。

10

【 0 1 4 6 】

一実施形態において、本明細書に記載される方法は、ヌクレオチド/ヌクレオシド類似体、侵入阻害剤、融合阻害剤、およびこれらのまたは他の抗ウイルス機構の任意の組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの治療剤を投与することを更に含む。別の実施形態において、本発明の化合物および少なくとも1つの追加の治療剤は、共製剤化される。なおも別の実施形態において、本発明の化合物および少なくとも1つの追加の治療剤は、共投与される。

【 0 1 4 7 】

一実施形態において、個体は、他の治療クラスのHBV薬物（例えば、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献に記載のカプシド集合調節物質、特有のもしくは未知の機構の抗ウイルス化合物等、またはそれらの組み合わせ）に不応性である。別の実施形態において、本発明の方法は、他の治療クラスのHBV薬物が個体におけるウイルス負荷を低減する程度と比較して、HBV感染を患う個体におけるウイルス負荷をより大きい程度に低減する。

20

【 0 1 4 8 】

一実施形態において、本発明の方法は、HBV感染を患う個体におけるウイルス負荷を低減し、このようにしてより低い用量または併用療法の様々なレジメンが使用されることを可能にする。

【 0 1 4 9 】

一実施形態において、本発明の方法は、他のクラスのHBV薬物と比較して、ウイルス突然変異および/またはウイルス耐性のより低い発生率を引き起こし、このようにして長期療法を可能にし、治療レジメンの変更に対する必要性を最小化する。

30

【 0 1 5 0 】

一実施形態において、本発明の方法は、セロコンバージョン率を、現在の治療レジメンのそれを超えて増加させる。

【 0 1 5 1 】

一実施形態において、本発明の方法は、それを必要とする個体において正常な健康状態を増加させるおよび/もしくは正常化するおよび/もしくは復元する、正常な健康状態の完全な回復を引き出す、余命を復元する、ならびに/またはウイルス感染を解消する。

40

【 0 1 5 2 】

一実施形態において、本発明の方法は、HBVに感染した個体からHBVを根絶し、それによって長期および/もしくは生涯治療に対する必要性を未然に防ぐか、または治療の持続期間を短縮する、ならびに/あるいは他の抗ウイルス剤の投薬量における低減を可能にする。

【 0 1 5 3 】

したがって、一実施形態において、個体に、治療上有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 4 】

50

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 5 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I I a の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I I b の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 6 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I I c の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 7 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 8 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I V の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 9 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I V a の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 6 0 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I V b の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 6 1 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 I V c の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 6 2 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 V の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 6 3 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 V I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 6 4 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 V I a の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 6 5 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式 V I b の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 6 6 】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の式ⅤⅠⅠの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0167】

したがって、一実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物318を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0168】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物890を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

10

【0169】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物826を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0170】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物891を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0171】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物903を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0172】

20

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物917を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0173】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物924を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0174】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物922を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0175】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物955D1を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

30

【0176】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物955D2を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0177】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物129を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0178】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物132を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

40

【0179】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物142を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0180】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物278を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0181】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物305を投与することを含む、それを必要とする個体においてHBV感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0182】

50

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 3 1 8 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 8 3 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 4 0 4 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 8 4 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 5 0 7 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 8 5 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 5 3 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

10

【 0 1 8 6 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 5 9 7 D 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 8 7 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 6 3 4 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 8 8 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 6 9 4 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

20

【 0 1 8 9 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 7 5 4 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 9 0 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 7 5 8 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 9 1 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 7 6 8 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 9 2 】

30

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 0 3 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 9 3 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 2 0 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 9 4 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 9 1 9 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 9 5 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 2 4 __ D 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

40

【 0 1 9 6 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 2 4 __ D 2 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 1 9 7 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 2 5 __ D 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

50

【 0 1 9 8 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 2 5 __ D 2 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される
。

【 0 1 9 9 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 2 6 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 0 0 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 4 3 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

10

【 0 2 0 1 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 5 1 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 0 2 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 5 7 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 0 3 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 6 7 __ D 1 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される
。

20

【 0 2 0 4 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 6 7 __ D 2 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される
。

【 0 2 0 5 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 8 7 5 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 0 6 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 6 1 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

30

【 0 2 0 7 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 9 0 1 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 0 8 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 9 0 3 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 0 9 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 9 1 6 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 1 0 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 9 6 0 D 1 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

40

【 0 2 1 1 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 9 6 0 D 2 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 1 2 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 9 5 3 を投与することを
含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 1 3 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 9 2 2 を投与することを
含む、

50

それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0214】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物924を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0215】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物927を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0216】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物931を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

10

【0217】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物935を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0218】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物942を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0219】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物946D1を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0220】

20

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物946D2を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0221】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物955D1を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0222】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物955D2を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0223】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物952を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

30

【0224】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物958を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0225】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物964D1を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0226】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物964D2を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

40

【0227】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物976D1を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0228】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物988を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0229】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物1008を投与することを含む、それを必要とする個体においてH B V感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【0230】

50

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 0 2 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 3 1 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 0 2 2 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 3 2 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 0 3 5 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 3 3 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 0 7 8 D 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

10

【 0 2 3 4 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 0 8 6 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 3 5 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 0 9 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 3 6 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 0 5 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

20

【 0 2 3 7 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 1 4 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 3 8 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 2 6 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 3 9 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 3 4 C T 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

30

【 0 2 4 0 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 3 4 C T 2 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 4 1 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 4 9 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 4 2 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 2 8 1 D 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

40

【 0 2 4 3 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 2 8 1 D 2 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 4 4 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 1 6 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 4 5 】

50

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 3 0 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 4 6 】

別の実施形態において、個体に、治療上有効量の化合物 1 1 3 5 D 1 を投与することを含む、それを必要とする個体において H B V 感染を治療する方法が本明細書に提供される。

【 0 2 4 7 】

併用療法

本発明の化合物は、H B V 感染を治療するのに有用な 1 つ以上の追加の化合物と組み合わせることで有用であることが意図される。これらの追加の化合物は、本発明の化合物、または H B V 感染の症状もしくは影響を治療、予防、もしくは低減することが知られる化合物を含んでもよい。かかる化合物には、H B V ポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献に記載のカプシド集合調節物質、ならびに H B V 生活環に影響を及ぼすおよび/または H B V 感染の事象に影響を及ぼす特有のまたは未知の機構を有する他の薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 4 8 】

非限定的な例において、本発明の化合物は、次のものからなる群から選択される 1 つ以上の薬物（またはそれらの塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ）と組み合わせ使用されてもよい：

【 0 2 4 9 】

ラミブジン (3 T C 、 Z e f f i x 、 H e p t o v i r 、 E p i v i r 、 および E p i v i r - H B V) 、 エンテカビル (B a r a c l u d e 、 E n t a v i r) 、 アデホビルピボキシル (H e p s a r a 、 P r e v e o n 、 b i s - P O M P M E A) 、 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (V i r e a d 、 T D F または P M P A) を含むが、これらに限定されない、H B V 逆転写酵素阻害剤、ならびに D N A および R N A ポリメラーゼ阻害剤、インターフェロンアルファ (I F N -) 、 インターフェロンラムダ (I F N -) 、 およびインターフェロンガンマ (I F N -) を含むが、これらに限定されない、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、B A Y 4 1 - 4 1 0 9 等であるが、これらに限定されない、文献に記載のカプシド集合調節物質、A T - 6 1 ((E) - N - (1 - クロロ - 3 - オキソ - 1 - フェニル - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロ - 1 - エン - 2 - イル) ベンズアミド) 、 A T - 1 3 0 ((E) - N - (1 - プロモ - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロ - 1 - エン - 2 - イル) - 4 - ニトロベンズアミド) 、 および同様の類似体等であるが、これらに限定されない、特有のまたは未知の機構の化合物。

【 0 2 5 0 】

別の実施形態において、インターフェロンアルファ 2 a もしくは 2 b またはペグ化インターフェロン、アルファ 2 a 、アルファ 2 b 、ラムダ等の修飾インターフェロン等のインターフェロンクラスに属する生物学的薬剤；または T L R - 7 アゴニストもしくは T L R - 9 アゴニスト等の T L R 調節物質を含む、免疫調節物質または免疫刺激物質療法、あるいはウイルス侵入もしくは成熟を遮断する、またはヌクレオシドもしくはヌクレオチド等の H B V ポリメラーゼを標的とする、抗ウイルス剤、または非ヌクレオシ (チ) ドポリメラーゼ阻害剤、および H B V 複製または持続に必要とされる他の必須のウイルスタンパク質 (複数可) または宿主タンパク質の機能を妨害する薬剤を含む、特有のまたは未知の機構の薬剤から選択される、追加の治療剤。

【 0 2 5 1 】

併用療法のある実施形態において、逆転写酵素阻害剤および/または D N A および/または R N A ポリメラーゼ阻害剤、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、d d A 、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタピン、エンテカビル、アブリシタピン、アテピラピン、リバピリン、アシクロビル、ファムシクロビル、パラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、P M P A 、 シドホビル、エフ

10

20

30

40

50

アピレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラピリン。

【0252】

併用療法の別の実施形態において、TLR-7アゴニストは、SM360320(9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)アデニン)およびAZD8848(メチル[3-({[3-(6-アミノ-2-プトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート)からなる群から選択される。

【0253】

相乗的効果は、例えば、好適な方法、例えば、Sigmoid-Emax方程式(Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinetics, 6:429-453)、the equation of Loewe additivity(Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326)、および中央値効果(median-effect)方程式(Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55)等を使用して、算出されてもよい。上に参照される各方程式を実験データに適用して、薬物併用の効果を評価することを補助するための対応するグラフを生成してもよい。上に参照される方程式に関連する対応するグラフは、それぞれ、濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線、および併用指数曲線である。

【0254】

投与/投薬量/製剤

投与のレジメンは、有効量を構成するものに影響を及ぼす。治療製剤は、患者に、HBV感染の発症の前または後のいずれに投与されてもよい。更に、複数の分割投薬量、ならびに時間差を設けた投薬量が、毎日または順次に投与されてもよく、あるいは用量は、継続的に注入されてもよく、またはボラス注射であってもよい。更に、治療製剤の投薬量は、治療的または予防的状況の緊急性によって示されるように、比例的に増加または減少されてもよい。

【0255】

本発明の組成物の、患者、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトへの投与は、既知の手順を使用して、患者においてHBV感染を治療するのに有効な投薬量および期間で行われてもよい。治療効果を達成するのに必要な治療的化合物の有効量は、患者における疾患または障害の状態；患者の年齢、性別、および体重；ならびに患者におけるHBV感染を治療する治療的化合物の能力等の要因に従って変動し得る。投薬量レジメンを調整して、最適な治療反応を提供してもよい。例えば、複数の分割用量が毎日投与されてもよく、あるいは用量は、治療的状況の緊急性によって示されるように、比例的に低減されてもよい。本発明の治療的化合物についての有効用量範囲の非限定的な例は、1日当たり約1~5,000mg/体重kgである。当業者であれば、関連性のある要因を研究し、過度の実験を用いることなく治療的化合物の有効量に関して決定を下すことが可能であろう。

【0256】

本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に有害であることなく、特定の患者、組成物、および投与様式に対する所望の治療反応を達成するために有効である活性成分の量を得るために、変化させられてもよい。

【0257】

特に、選択される投薬量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排泄率、治療の持続期間、その化合物と併用される他の薬物、化合物、または物質、治療されている患者の年齢、性別、体重、病態、全身の健康状態、および以前の病歴、ならびに医療分野で周知の同様の要因を含む、多様な要因に依存するであろう。

【0258】

当該技術分野で通常の知識を有する医師、例えば、内科医または獣医は、必要とされる有効量の薬学的組成物を容易に決定および処方し得る。例えば、内科医または獣医は、薬学的組成物に用いられる本発明の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要

10

20

30

40

50

とされるものよりも低いレベルで開始し、そしてその投薬量を、所望の効果が達成されるまで徐々に増加させることが可能であり得る。

【0259】

特定の実施形態において、投与の容易性および投薬量の均一性のために、化合物を単位剤形で製剤化することはとりわけ有利である。本明細書で使用される単位剤形とは、患者を治療するために、単位の投薬 (unitary dosages) として適した物理的に個別的な単位を指し、ここで各単位は、必要とされる薬剤ビヒクルに関連して所望の治療効果を生み出すように算出された、既定量の活性化化合物を含有する。本発明の単位剤形は、(a) 治療的化合物の固有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、ならびに (b) 患者におけるHBV感染の治療のためにかかる治療的化合物を調合する / 製剤化する技術分野の本質的な限界によって決定付けられ、またそれに直接依存する。

10

【0260】

一実施形態において、本発明の組成物は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または担体を使用して製剤化される。一実施形態において、本発明の薬学的組成物は、治療上有効量の本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む。

【0261】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール (例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール等)、それらの好適な混合物、および植物油を含有する、溶媒または分散媒体であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティングの使用によって、分散剤の場合には必要とされる粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル等によって達成され得る。多くの場合において、組成物中に、等張性薬剤、例えば、糖類、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトール等のポリアルコールを含むことが望ましいであろう。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組み込むことによってもたらされ得る。一実施形態において、薬学的に許容される担体は、DMSOのみではない。

20

【0262】

一実施形態において、本発明の組成物は、患者に、1日当たり1~5回以上の範囲の投薬量で投与される。別の実施形態において、本発明の組成物は、患者に、毎日、2日毎、3日毎に1回から、週1回、および2週間毎に1回を含むが、これらに限定されない投薬量の範囲で投与される。本発明の組成物の種々の組み合わせの投与の頻度が、年齢、治療対象の疾患または障害、性別、全体的な健康状態、および他の要因を含むが、これらに限定されない多くの要因に応じて、個体から個体で変動するであろうことは、当業者に容易に明らかとなる。故に、本発明は、いずれの特定の投薬量計画にも限定されるように解釈されるべきでなく、任意の患者に投与されるべき正確な投薬量および組成物は、担当身体によって、患者に関する全ての他の要因を考慮に入れて決定されるであろう。

30

【0263】

投与のための本発明の化合物は、約1 μ g~約10,000mg、約20 μ g~約9,500mg、約40 μ g~約9,000mg、約75 μ g~約8,500mg、約150 μ g~約7,500mg、約200 μ g~約7,000mg、約3050 μ g~約6,000mg、約500 μ g~約5,000mg、約750 μ g~約4,000mg、約1mg~約3,000mg、約10mg~約2,500mg、約20mg~約2,000mg、約25mg~約1,500mg、約30mg~約1,000mg、約40mg~約900mg、約50mg~約800mg、約60mg~約750mg、約70mg~約600mg、約80mg~約500mg、およびそれらの間のありとあらゆる全増分または部分的増分の範囲にあってもよい。

40

【0264】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物の用量は、約1mg~約2,500mgで

50

ある。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される組成物中に使用される本発明の化合物の用量は、約 10,000 mg 未満、または約 8,000 mg 未満、または約 6,000 mg 未満、または約 5,000 mg 未満、または約 3,000 mg 未満、または約 2,000 mg 未満、または約 1,000 mg 未満、または約 500 mg 未満、または約 200 mg 未満、または約 50 mg 未満である。同様に、幾つかの実施形態において、本明細書に記載される第 2 の化合物（すなわち、パーキンソン病を治療するために使用される薬物）の用量は、約 1,000 mg 未満、または約 800 mg 未満、または約 600 mg 未満、または約 500 mg 未満、または約 400 mg 未満、または約 300 mg 未満、または約 200 mg 未満、または約 100 mg 未満、または約 50 mg 未満、または約 40 mg 未満、または約 30 mg 未満、または約 25 mg 未満、または約 20 mg 未満、または約 15 mg 未満、または約 10 mg 未満、または約 5 mg 未満、または約 2 mg 未満、または約 1 mg 未満、または約 0.5 mg 未満、およびそれらの間のありとあらゆる全増分または部分的増分である。

10

【0265】

一実施形態において、本発明は、単独または第 2 の医薬品と組み合わせた治療上有効量の本発明の化合物と、患者において HBV 感染の 1 つ以上の症状を治療、予防、または低減するために化合物を使用するための指示書とを保有する容器を含む、パッケージ化された薬学的組成物を対象とする。

【0266】

製剤は、従来の賦形剤、すなわち、経口、非経口、鼻腔、静脈内、皮下、経腸、または当該技術分野で既知の任意の他の好適な投与様式に好適な、薬学的に許容される有機または無機担体材料との混和物中に用いられてもよい。薬学的調製物は、滅菌され、また所望される場合、補助剤、例えば、滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧緩衝液に影響を及ぼすための塩、着色剤、着色剤、および/または芳香等と混合され得る。それらはまた、所望されれば、他の活性剤、例えば、他の鎮痛剤と組み合わせられ得る。

20

【0267】

本発明の組成物のいずれの投与経路にも、経口、鼻腔、直腸、膣内、非経口、頬側、舌下、または局所が含まれる。本発明において使用するための化合物は、経口または非経口、例えば、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌側、（経）頬側、（経）尿道、膣（例えば、経膣および膣周囲に（*perivaginally*））、鼻腔（内）および（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、および局所投与等の、任意の好適な経路による投与のために製剤化され得る。

30

【0268】

好適な組成物および剤形には、例えば、錠剤、カプセル、カプレット、丸薬、ゲルカプセル、トローチ、分散剤、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、粉末、ペレット、マグマ、ロゼンジ、クリーム、ペースト、膏薬、ローション、ディスク、座剤、鼻腔または経口投与のための液体スプレー、吸入のための乾燥粉末またはエアロゾル化した製剤、膀胱内投与のための組成物および製剤等が含まれる。本発明において有用であろう製剤および組成物は、本明細書に記載される特定の製剤および組成物に限定されることが理解されるべきである。

40

【0269】

経口投与

経口適用のために、特に好適なのは、錠剤、糖衣錠、液体、ドロップ、座剤、またはカプセル、カプレット、およびゲルカプセルである。経口使用のために意図される組成物は、当該技術分野で既知の任意の方法に従って調製され得、かかる組成物は、錠剤の製造に好適である不活性で非毒性の薬学的賦形剤からなる群から選択される 1 つ以上の薬剤を含有し得る。かかる賦形剤には、例えば、乳糖等の不活性希釈剤；トウモロコシデンプン等の造粒剤および崩壊剤；デンプン等の結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤が含まれる。錠剤は、コーティングされなくてもよく、またはそれらは、洗練性のた

50

め、もしくは活性成分の放出を遅延させるために、既知の技法によってコーティングされてもよい。経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性希釈剤と混合されている硬質ゼラチンカプセルとして提示されてもよい。

【0270】

経口投与に関して、本発明の化合物は、従来手段によって、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、トウモロコシデンプン、乳糖、微晶質セルロース、またはリン酸カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカ）；崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）等の薬学的に許容される賦形剤と共に調製される、錠剤またはカプセルの形態であり得る。所望される場合、錠剤は、好適な方法、ならびにColorcon, West Point, Pa. から入手可能なOPADRY（商標）コーティングシステム（例えば、OPADRY（商標）OY Type、OYC Type、Organic Enteric OY-P Type、Aqueous Enteric OY-A Type、OY-PM Type、およびOPADRY（商標）White, 32K18400）等のコーティング物質を使用して、コーティングされてもよい。経口投与のための液体調製は、溶液、シロップ、または懸濁液の形態であり得る。液体調製物は、従来手段によって、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、または食用硬化脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール）；および防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸）等の薬学的に許容される添加剤と共に調製されてもよい。

10

20

【0271】

活性成分の出発粉末または他の微粒子材料を修正するための造粒技法は、薬学技術分野で周知である。粉末は、典型的に、結合材料と混合されて、「造粒」と称される、より大きい永続的に自由流動性の凝集体または顆粒となる。例えば、溶媒使用の「湿式」造粒プロセスは、概して、粉末が結合材料と組み合わせられ、そして湿式造粒物の形成をもたらす条件下で水または有機溶媒により湿らされ、そこから溶媒が次いで蒸発させられるという点を特徴とする。

【0272】

溶融造粒は、概して、本質的に添加水または他の液体溶媒の不在下で、粉末化または他の材料の造粒を促進するために、室温で固体または半固体である（すなわち、比較的低い軟化点または融点範囲を有する）材料を使用することにある。低融点固体は、融点範囲の温度まで加熱されると、液体化して、結合剤または造粒媒体として作用する。液体化固体は、それが接触させられる粉末化材料の表面上にわたってそれ自体で広がり、冷却すると、最初の材料と一緒に結合した固体造粒物を形成する。結果として生じる溶融造粒は次いで、経口剤形を調製するために錠剤プレス機に提供されるか、またはカプセル封入される。溶融造粒は、固体分散体または固溶体を形成することによって、活性（すなわち、薬物）の溶解速度および生体利用能を改善する。

30

【0273】

米国特許第5,169,645号は、改善された流動特性を有する、直接圧縮性のワックス含有顆粒を開示する。顆粒は、ワックスが溶融状態である特定の流動性向上添加剤と混和され、続いて混和物の冷却および造粒が行われると得られる。ある特定の実施形態において、ワックス自体のみが、ワックス（複数可）および添加剤（複数可）の溶融混合物中で溶融し、また他の場合には、ワックス（複数可）および添加剤（複数可）の両方が溶融する。

40

【0274】

本発明はまた、本発明の1つ以上の化合物の遅延放出を提供する層と、パーキンソン病の治療のための薬の即時放出を提供する更なる層とを含む、多層錠剤を含む。ワックス/pH感受性重合体混合を使用して、活性成分が封入されて、その遅延放出を確実にする、

50

胃で不溶性の組成物を得てもよい。

【0275】

非経口投与

非経口投与に関して、本発明の化合物は、注射もしくは注入、例えば、静脈内、筋肉内、もしくは皮下注射もしくは注入のために、またはボーラス投薬および/もしくは連続注入における投与のために製剤化され得る。任意に懸濁化剤、安定剤、および/または分散化剤等の他の調合剤を含有する、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルションが使用されてもよい。

【0276】

追加の投与形態

本発明の追加の剤形には、米国特許第6,340,475号、第6,488,962号、第6,451,808号、第5,972,389号、第5,582,837号、および第5,007,790号に記載される剤形が含まれる。本発明の追加の剤形にはまた、米国特許出願第20030147952号、第20030104062号、第20030104053号、第20030044466号、第20030039688号、および第20020051820号に記載される剤形も含まれる。本発明の追加の剤形にはまた、PCT出願第WO 03/35041号、第WO 03/35040号、第WO 03/35029号、第WO 03/35177号、第WO 03/35039号、第WO 02/96404号、第WO 02/32416号、第WO 01/97783号、第WO 01/56544号、第WO 01/32217号、第WO 98/55107号、第WO 98/11879号、第WO 97/47285号、第WO 93/18755号、および第WO 90/11757号に記載される剤形も含まれる。

【0277】

制御放出製剤および薬物送達系

一実施形態において、本発明の製剤は、短期的、即効性オフセット、ならびに制御性、例えば、持続放出、遅延放出、およびパルス放出製剤であり得るが、これらに限定されない。

【0278】

持続放出という用語は、その従来の意味で使用され、長期間にわたる薬物の徐放を提供する、また、必ずしもそうではないが、長期時間枠にわたって実質的に一定の血中薬物レベルをもたらす得る、薬物製剤を指す。期間は、1ヶ月と同程度またはそれよりも長くてもよく、ボーラス形態で投与される同量の薬物よりも長い放出であるべきである。

【0279】

持続放出に関して、化合物は、持続放出特性を化合物に提供する好適な重合体または疎水性材料と共に製剤化され得る。したがって、本発明の方法に使用するための化合物は、微粒子の形態で、例えば、注射によって、またはウエハもしくはディスクの形態で、埋め込みによって投与され得る。

【0280】

本発明の一実施形態において、本発明の化合物は、患者に、単独または別の医薬品と組み合わせて、持続放出製剤を使用して投与される。

【0281】

遅延放出という用語は、本明細書においてその従来の意味で使用され、薬物投与に続く幾らかの遅延の後に薬物の最初の放出を提供する、薬物製剤を指し、また、そのマツトは、必ずしもそうではないが、約10分間から最大約12時間の遅延を含む。

【0282】

パルス放出という用語は、本明細書においてその従来の意味で使用され、薬物投与後にパルス駆動血漿中薬物プロファイルをもたらすような方式で薬物の放出を提供する、薬物製剤を指す。

【0283】

即時放出という用語は、その従来の意味で使用され、薬物投与直後に薬物の放出を提供

10

20

30

40

50

する薬物製剤を指す。

【0284】

本明細書で使用されるとき、短期とは、薬物投与後の薬物投与後、最大で約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分間、約20分間、または約10分間かつこれらを含む、およびそれらのありとあらゆる全増分または部分的増分の任意の期間を指す。

【0285】

本明細書で使用されるとき、即効性オフセットとは、薬物投与後、最大で約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分間、約20分間、または約10分間かつこれらを含む、およびそれらのありとあらゆる全増分または部分的増分の任意の期間を指す。

10

【0286】

投薬

本発明の化合物の治療上有効量または用量は、患者の年齢、性別、および体重、患者の現在の病状、治療されている患者におけるHBV感染の進行に依存するであろう。当業者であれば、これらのおよび他の要因に応じて適切な投薬量を決定可能であろう。

【0287】

本発明の化合物の好適な用量は、約0.1mg～約1,000mg、例えば、1日当たり約5mg～約250mg等の約1mg～約500mg等の、1日当たり約0.01mg～約5,000mgの範囲にあってもよい。用量は、単回投薬量で、または複数回投薬量で、例えば、1日当たり1～4回以上投与され得る。複数回投薬量が使用されるとき、各投薬量の量は、同じであっても、異なってもよい。例えば、1日当たり1mg用量は、投薬の間に約12時間の間隔をおきながら、2回の0.5mg用量として投与され得る。

20

【0288】

1日当たりに投薬される化合物の量は、非限定的な例において、毎日、1日おき、2日毎、3日毎、4日毎、または5日毎に投与されることが理解される。例えば、1日おきの投与では、1日当たり5mg用量が月曜日に開始され、第1の後続の1日当たり5mg用量が水曜日に投与され、第2の後続の1日当たり5mg用量が金曜日に投与される等である。

【0289】

患者の状態が実際改善する場合、医師の裁量により、本発明の阻害剤の投与は、任意に継続して与えられる。代替的に、投与されている薬物の用量は、ある特定の時間の長さにならって一時的に低減されるか、または一時的に保留される(すなわち、「休薬日」)。休薬日の長さは任意に、例にすぎないが、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、10日間、12日間、15日間、20日間、28日間、35日間、50日間、70日間、100日間、120日間、150日間、180日間、200日間、250日間、280日間、300日間、320日間、350日間、または365日間を含む、2日間～1年間の間で変動する。休薬日中の用量低減は、例にすぎないが、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%を含む、10%～100%を含む。

30

40

【0290】

一旦、患者の病態の改善が生じると、必要な場合には維持用量が投与される。その後、投与の投薬量もしくは頻度または双方は、ウイルス負荷の関数として、改善された疾患が保持されるレベルまで低減される。一実施形態において、症状および/または感染のいずれの再発時には、患者は、長期ベースで断続的治療を必要とする。

【0291】

本発明の方法において使用するための化合物は、単位剤形で製剤化され得る。「単位剤形」という用語は、治療を受けている患者のための単位の投薬として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、任意に好適な薬学的担体に関連して、所望の治療効果を生み出

50

すように算出された、既定量の活性物質を含有する。単位剤形は、単回 1 日用量または複数回 1 日用量（例えば、1 日当たり約 1 ~ 4 回以上）であり得る。複数回 1 日投薬量を使用されるとき、単位剤形は、各用量につき同じであっても、異なってもよい。

【0292】

LD₅₀（集団の 50% に対して致死的な用量）および ED₅₀（集団の 50% において治療上有効な用量）の決定を含むが、これらに限定されない、かかる治療レジメンの毒性および治療有効性は、任意に、細胞培養物または実験動物において決定される。毒性と治療効果と間の用量比は、治療指数であり、それは LD₅₀ と ED₅₀ との間の比率として表される。高い治療指数を示すカプシド集合阻害剤が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物研究から入手されるデータが、ヒトにおいて使用するための投薬量の範囲を公式化 10

【0293】

当業者であれば、ほんの日常的な実験を使用して、本明細書に記載される具体的な手順、実施形態、特許請求の範囲、および実施例に対する多数の均等物を認識するか、または確認可能であろう。かかる均等物は、本発明の範囲内にあり、本明細書に添付される特許請求の範囲によって網羅されるように見なされた。当該技術分野で認識される代替物により、ほんの日常的な実験を使用した、例えば、反応時間、反応サイズ/容量、および溶媒等の実験用試薬、触媒、圧力、大気条件、例えば、窒素大気、ならびに還元/酸化剤を含むが、これらに限定されない反応条件における修正が、本出願の範囲内にあることが理解 20

【0294】

値および範囲が本明細書に提供されるいずれの場合にも、これらの値および範囲によって包含される全ての値および範囲が本発明の範囲内に包含されるように意図されることを理解されたい。更に、これらの範囲内に該当する全ての値、ならびに値の範囲の上限または下限もまた、本出願によって企図される。

【0295】

次の実施例は、本発明の態様を更に例示する。しかしながら、それらは、本明細書に記載される本発明の教示または開示の限定では決していない。 30

【実施例】

【0296】

本発明は、これから次の実施例を参照して記載される。これらの実施例は、例示の目的のために提供されるにすぎず、本発明は、これらの実施例に限定されないが、むしろ、本明細書に提供される教示の結果として明白である全ての変形を包含する。

【0297】

物質：

別途注記のない限り、全ての出発物質および樹脂は、商業的な供給業者から入手し、精製することなく使用した。

ライブラリ一般設計

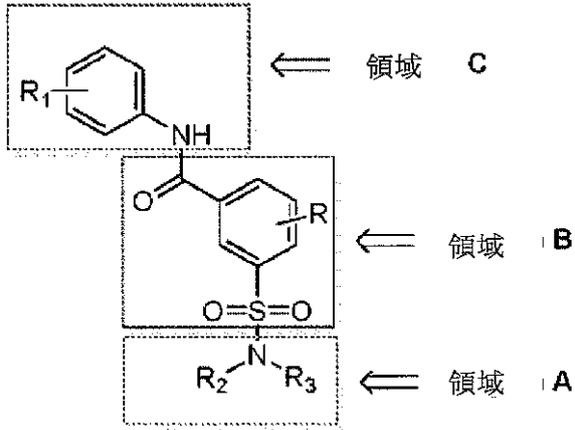
10

20

30

40

【化30】

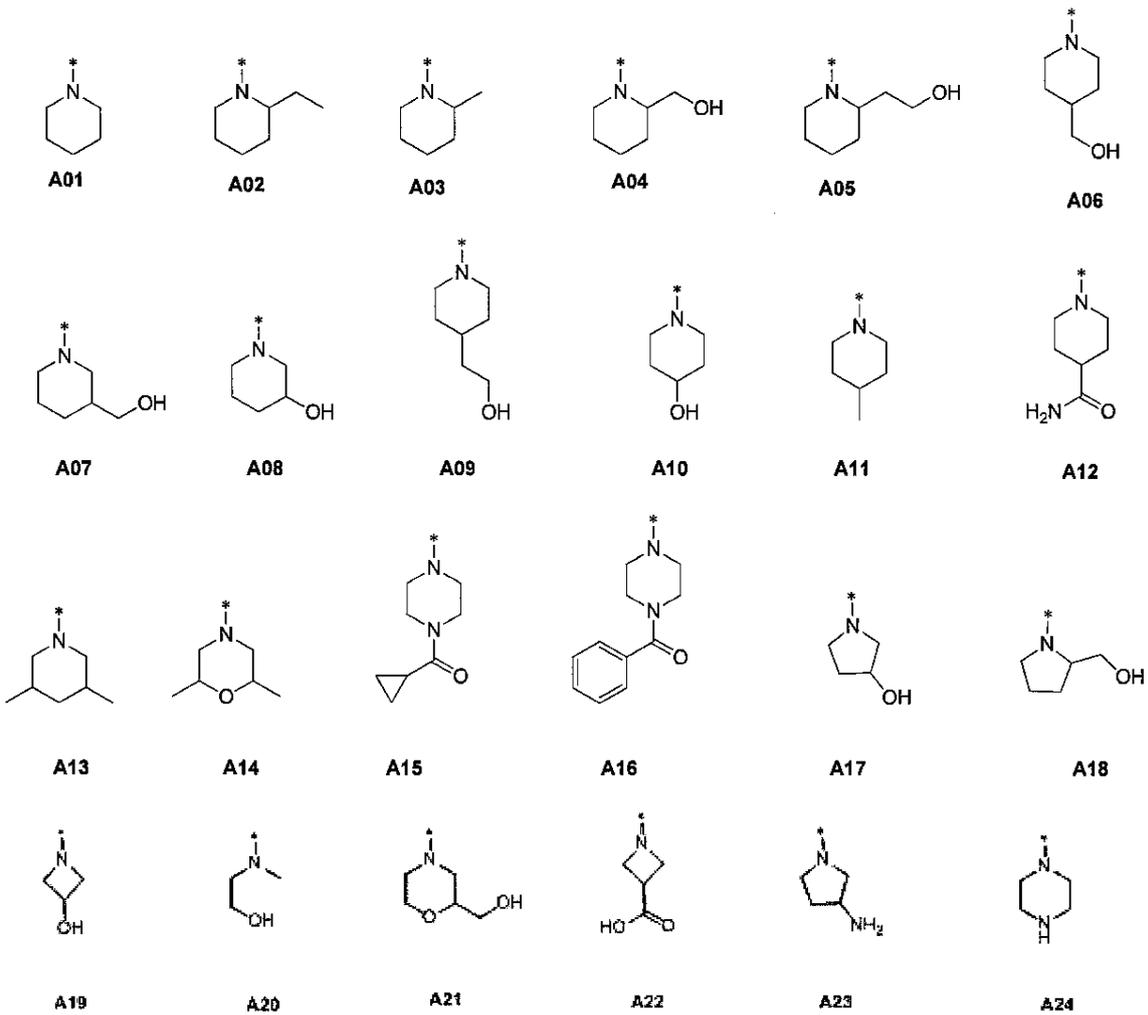


NVR_003_iii

10

領域 A (アミンおよびアミノアルコール) :

【化31-1】

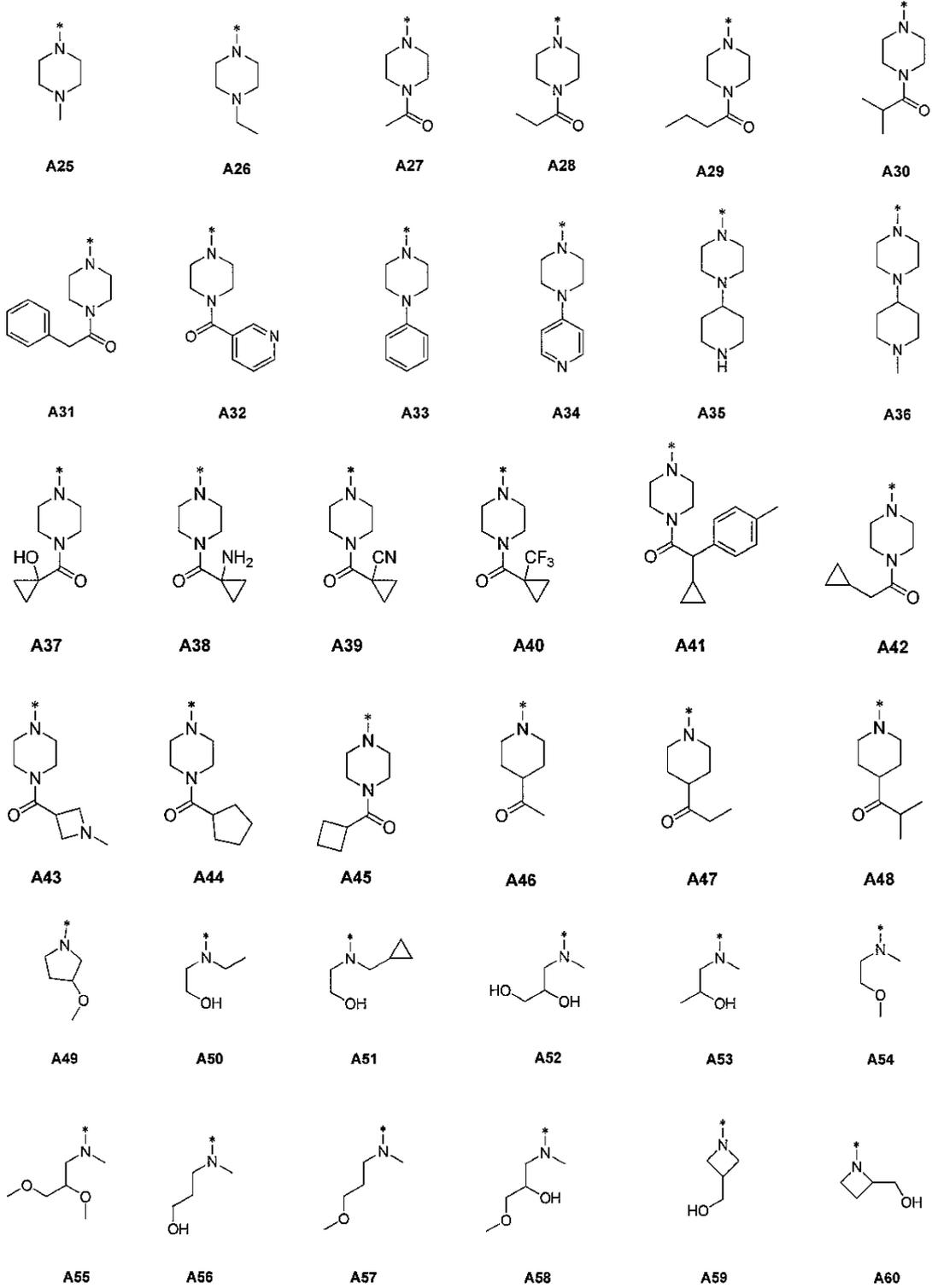


20

30

40

【化 3 1 - 2】



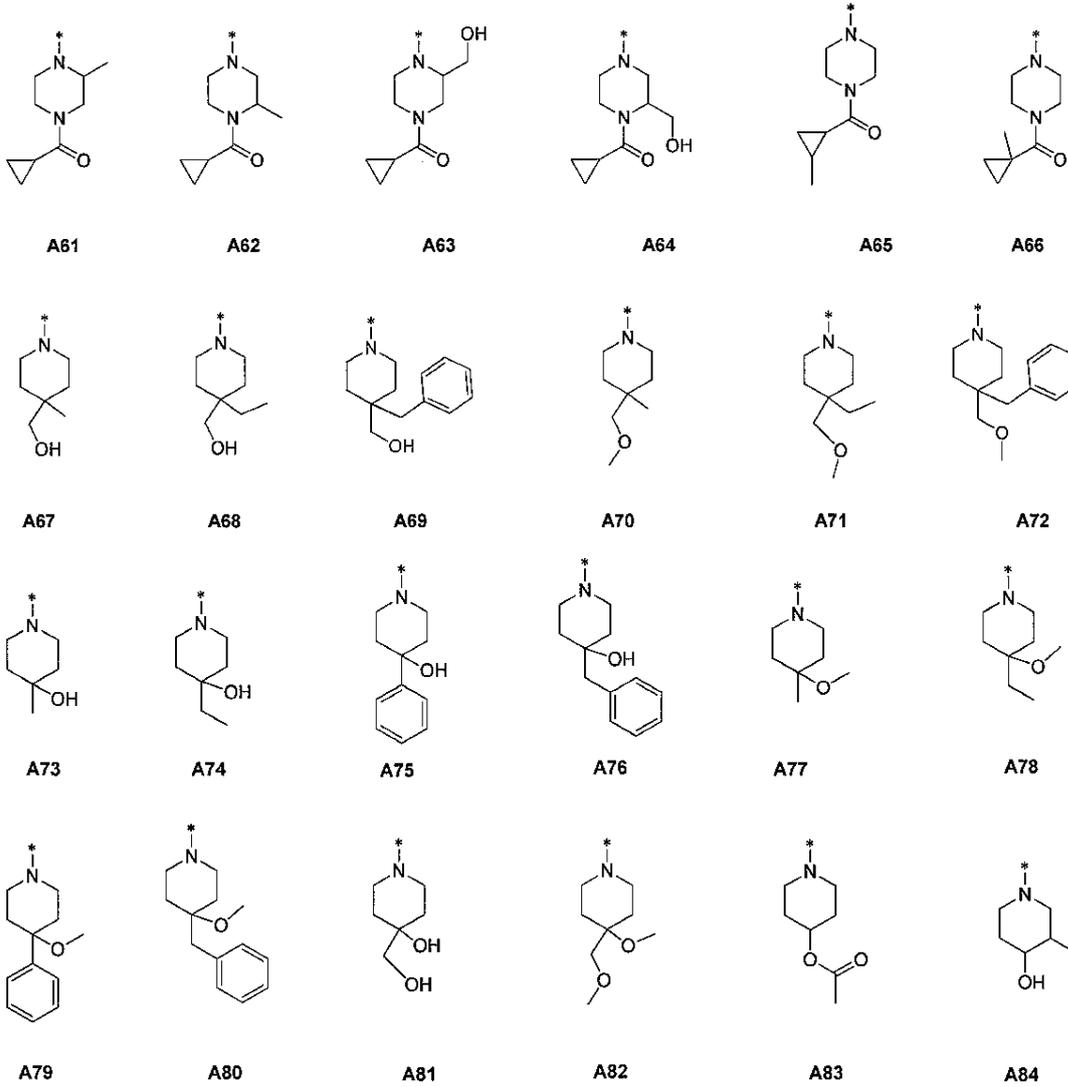
10

20

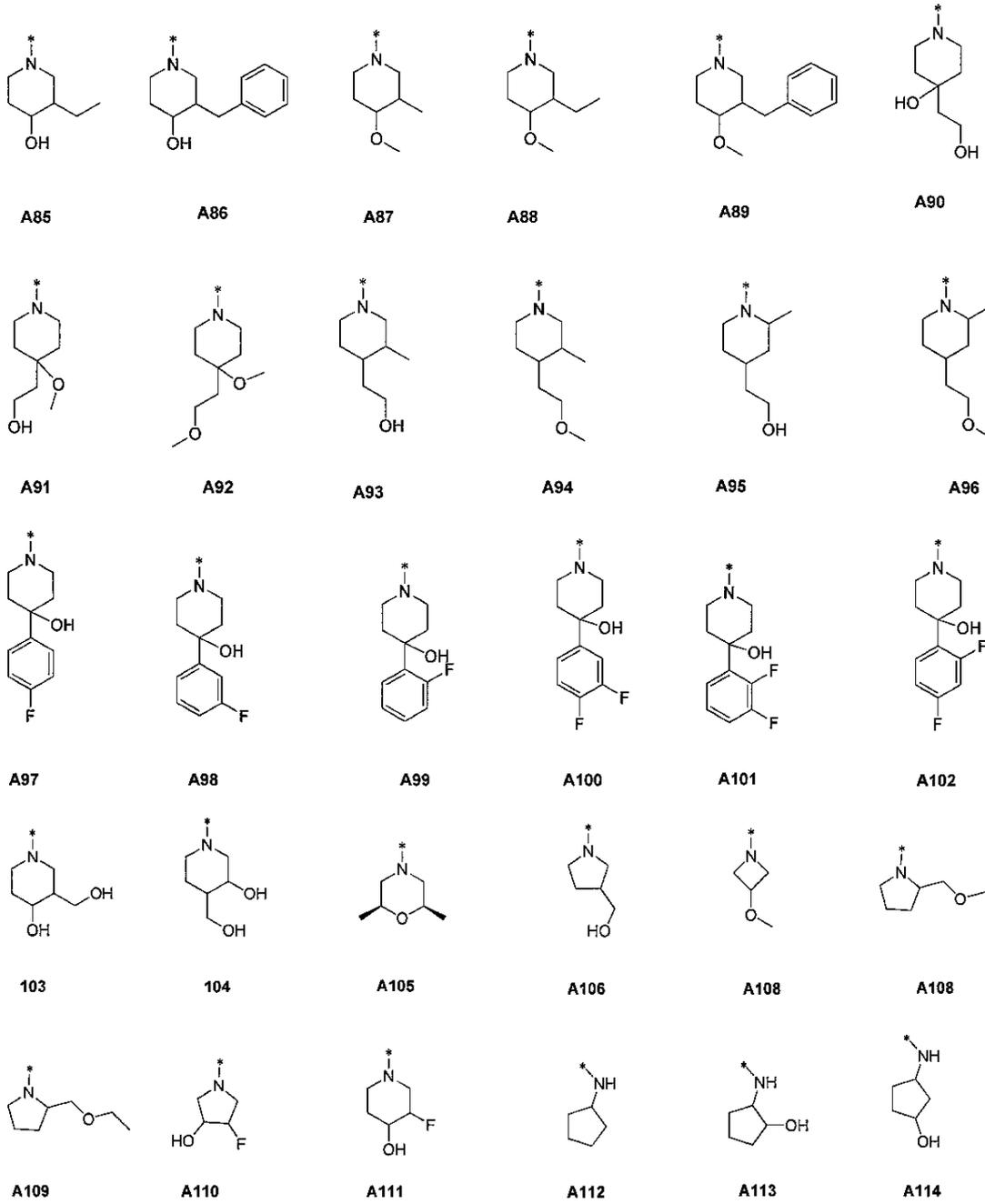
30

40

【化 3 1 - 3】



【化 3 1 - 4】

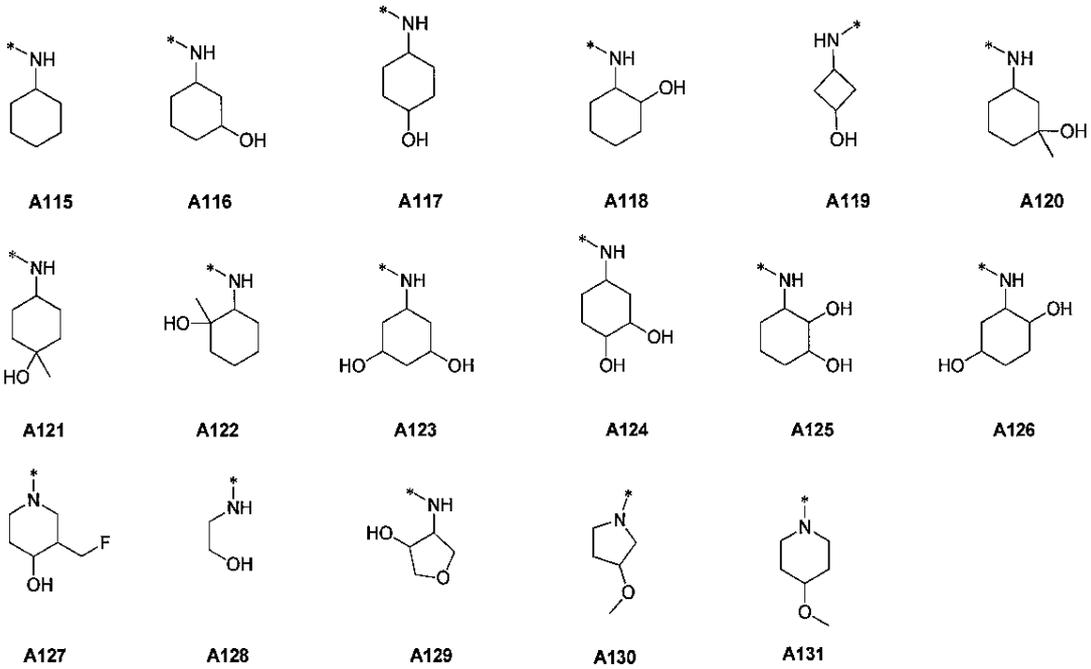


10

20

30

【化 3 1 - 5】

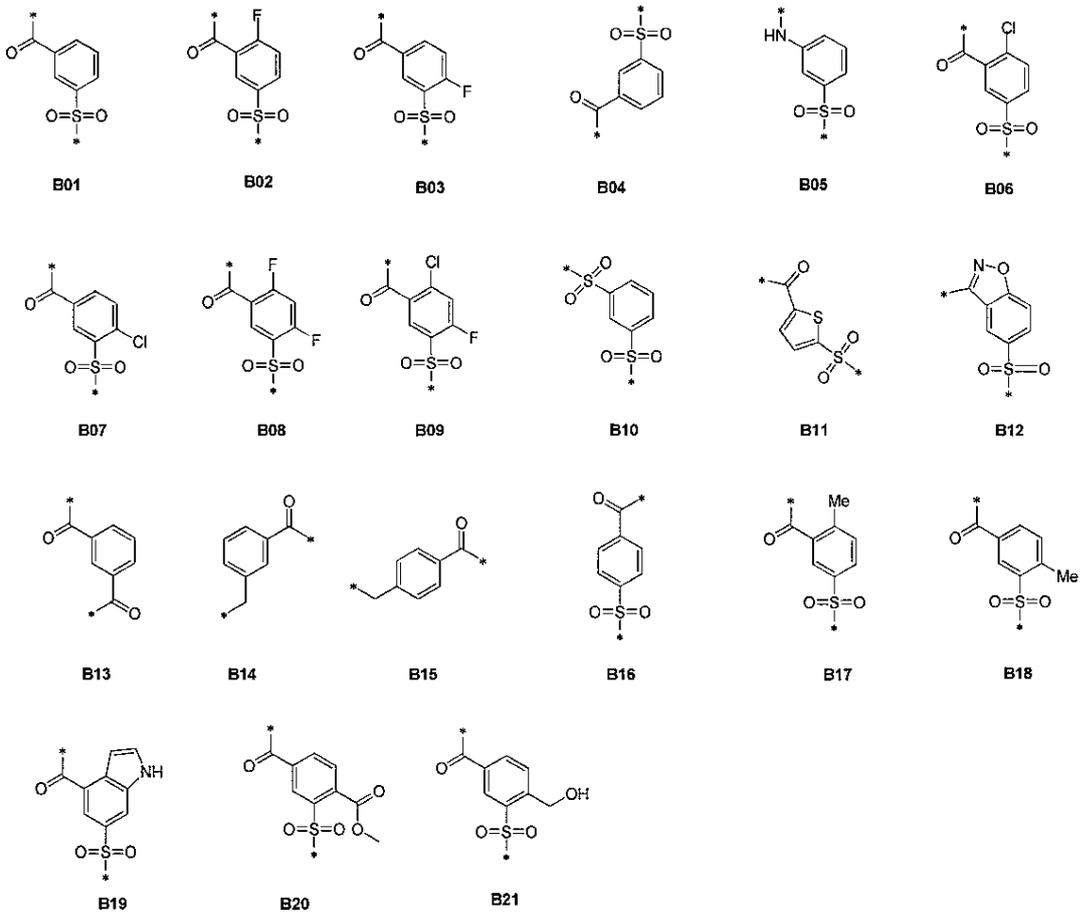


10

20

領域 B (コア変形例) :

【化 3 2】

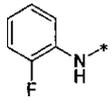


30

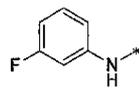
40

領域 C (アニリン、アミン、およびアリールカルボン酸) :

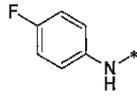
【化 3 3 - 1】



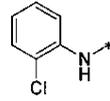
C01



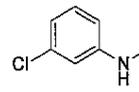
C02



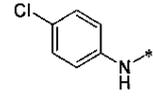
C03



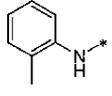
C04



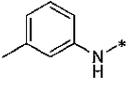
C05



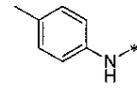
C06



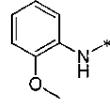
C07



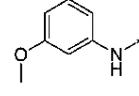
C08



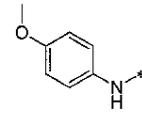
C09



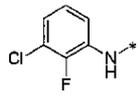
C10



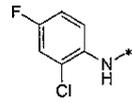
C11



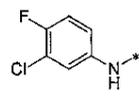
C12



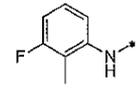
C13



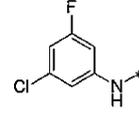
C14



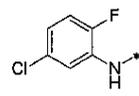
C15



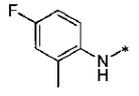
C16



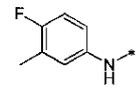
C17



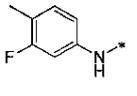
C18



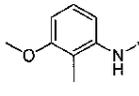
C19



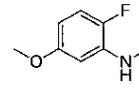
C20



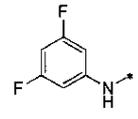
C21



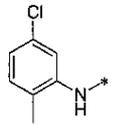
C22



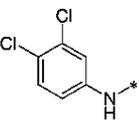
C23



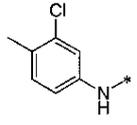
C24



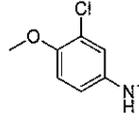
C25



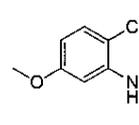
C26



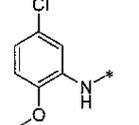
C27



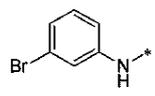
C28



C29



C30



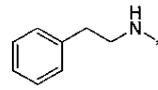
C31



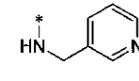
C32



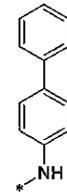
C33



C34



C35



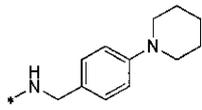
C36

10

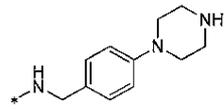
20

30

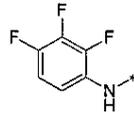
【化 3 3 - 2】



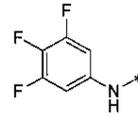
C37



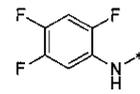
C38



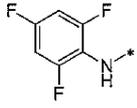
C39



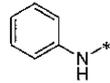
C40



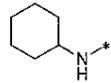
C41



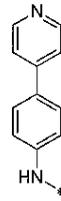
C42



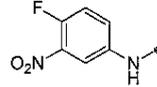
C43



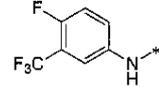
C44



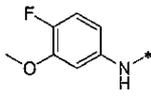
C45



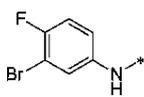
C46



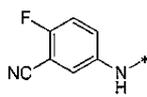
C47



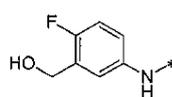
C48



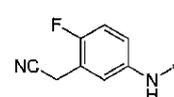
C49



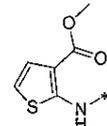
C50



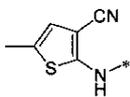
C51



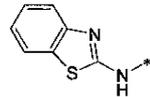
C52



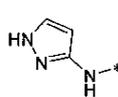
C53



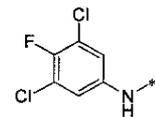
C54



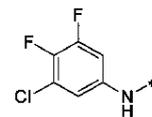
C55



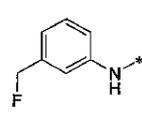
C56



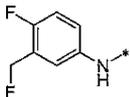
C57



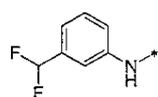
C58



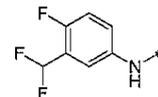
C59



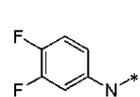
C60



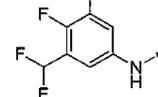
C61



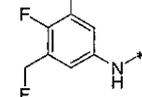
C62



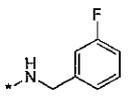
C63



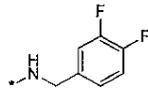
C64



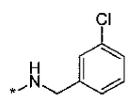
C65



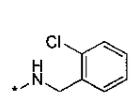
C66



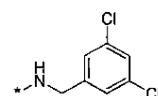
C67



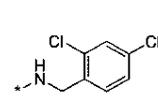
C68



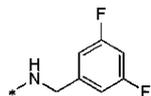
C69



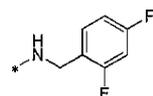
C70



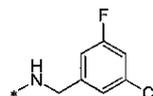
C71



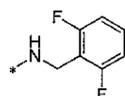
C72



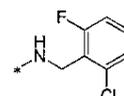
C73



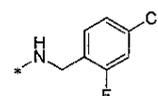
C74



C75



C76



C77

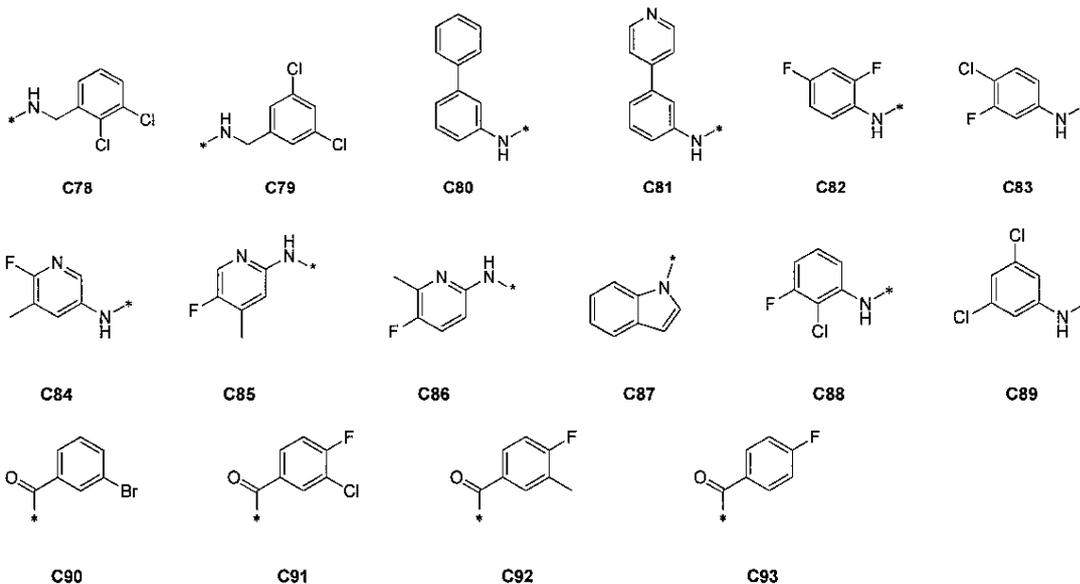
10

20

30

40

【化33-3】



10

【0298】

第一部 中間体合成 (領域 A、B、および C)

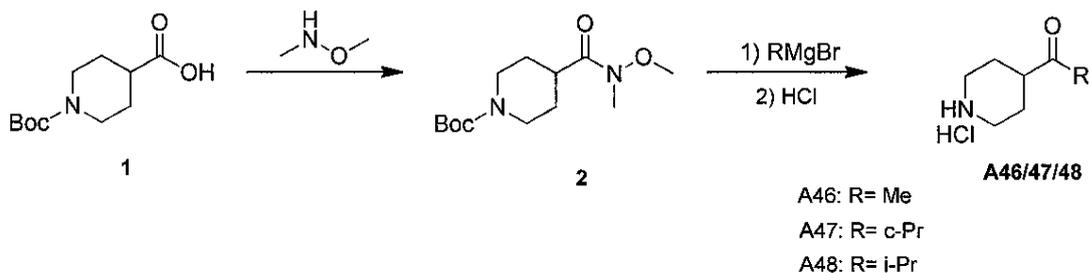
【0299】

20

1 領域 A 中間体の調製

1.1 A46 / 47 / 48 の調製

【化34】

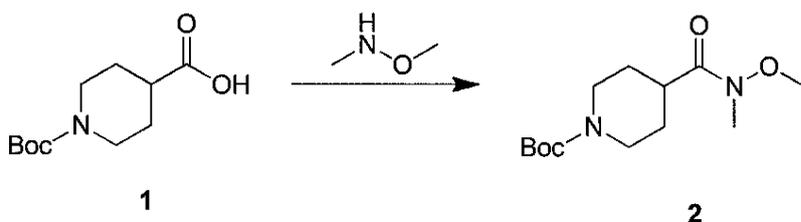


30

【0300】

1.1.1 調製 2 のための合成手順

【化35】



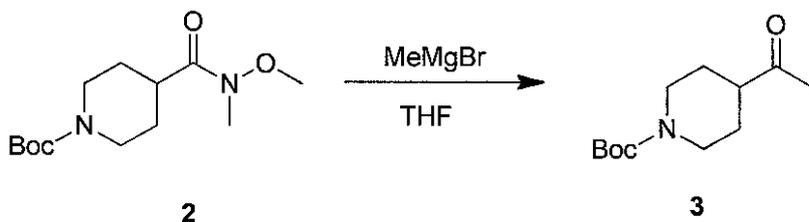
40

DCM (50 mL) 中の化合物 1 (5 g、21.8 mmol) および N, O_ジメチルヒドロキシルアミン (1.6 g、26.2 mmol) の溶液に、HATU (9.9 g、26.2 mmol) および Et₃N (2.65 g、26.2 mmol) を室温で添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (3 g、51%) を得た。

【0301】

1.1.2 化合物 3 の調製

【化36】

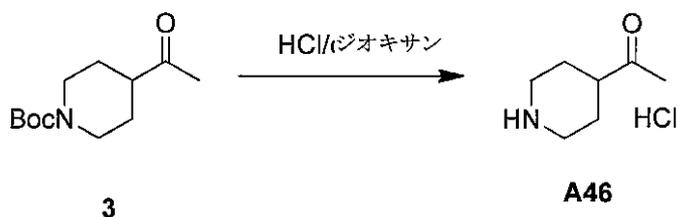


無水THF (5 mL) 中の化合物 2 (500 mg、1.84 mmol) の溶液に、 CH_3MgBr (0.8 mL、2.4 mmol) を 0 で添加した。形成された混合物を室温まで昇温させた。反応物を NH_4Cl 水溶液で反応停止処理した。有機層を分離し、EtOAc (10 mL \times 2) で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (300 mg、72%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : ppm : 4.04 (br、2 H)、2.73 (t、2 H)、2.43 (m、1 H)、2.15 (s、3 H)、1.82 (m、2 H)、1.53 (m、2 H)、1.45 (s、9 H)。

【0302】

1.2.3 A46 の調製

【化37】



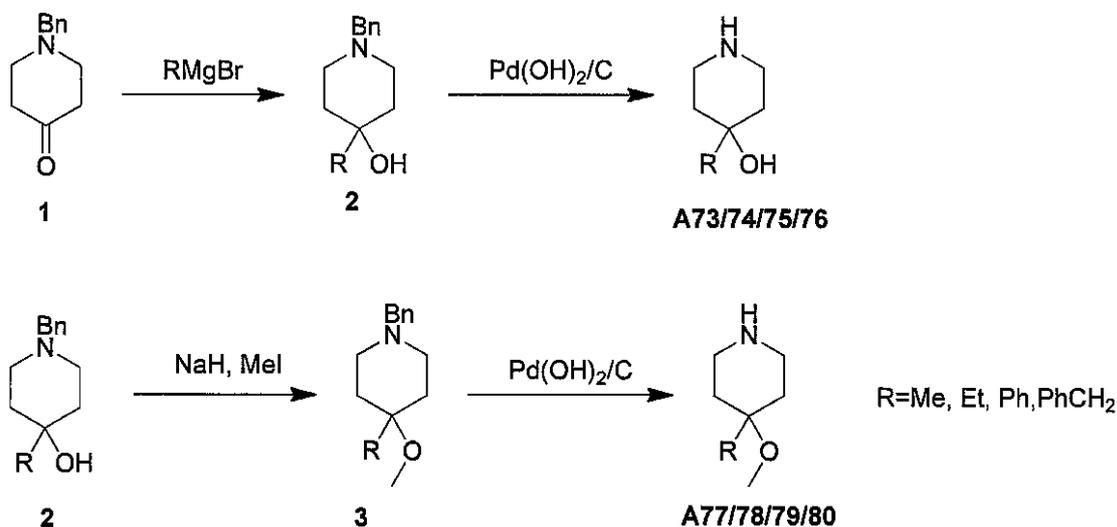
無水DCM (5 mL) 中の化合物 3 (350 mg、1.54 mmol) の溶液に、ジオキサン中 HCl (2 mL) を 0 で添加した。形成された混合物を 2 時間攪拌した。形成された混合物を濃縮して、所望の生成物を得、それを次のステップに使用した (260 mg、100%)。

【0303】

A47/48 を、A46 と同様の手順に従って調製した。

1.2 A73 ~ 80 の調製

【化38】



【0304】

10

20

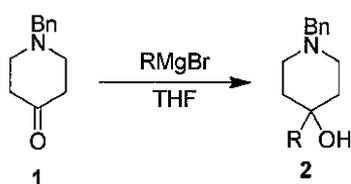
30

40

50

2.1 化合物2の調製

【化39】



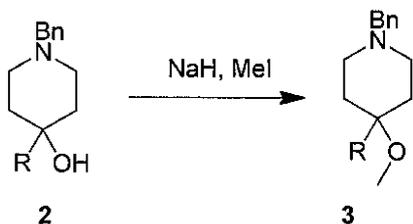
THF中のRMgBr(0.5M、20mmol)に、THF(20mL)中の化合物1(2.0g、10.56mmol)の溶液を0~4℃で添加した。形成された混合物を室温で3時間攪拌した。反応物をNH₄Cl溶液によって反応停止処理し、混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0305】

2.2 化合物3の調製

【化40】



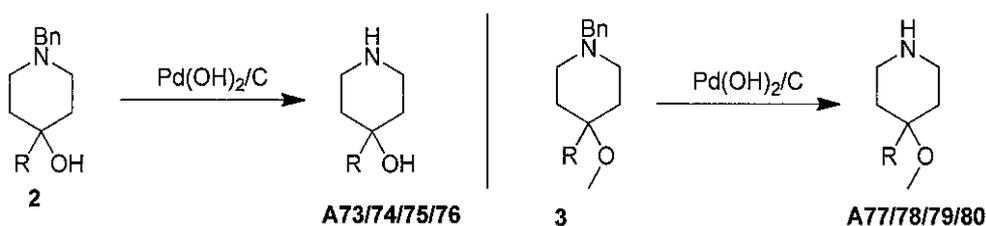
20

DMF(40mL)中の化合物2(10mmol)の溶液に、NaH(10mmol)を0℃で添加した。30分間攪拌した後、DMF(5mL)中のMeI(10mmol)の溶液を滴加し、室温で4時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ、EAで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基を、カラムクロマトグラフィーを通して精製して、所望の生成物を得た。

【0306】

2.3 A73~80の調製

【化41】



30

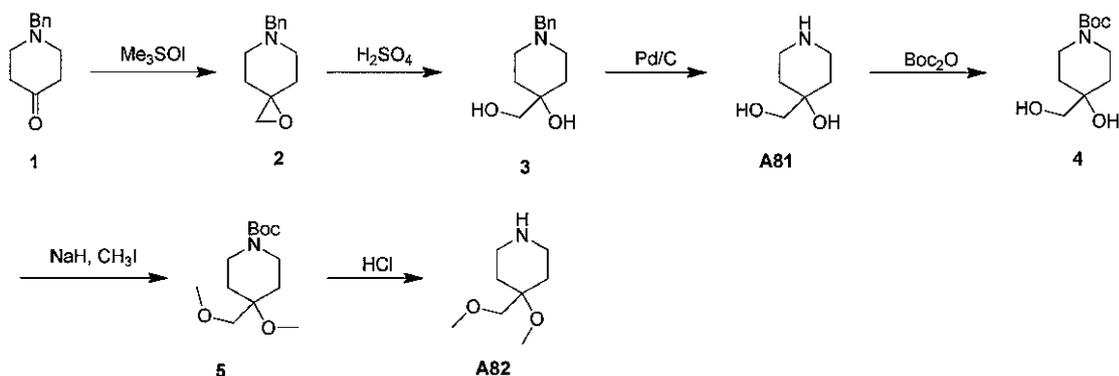
MeOH中の化合物2または3の溶液に、Pd(OH)₂/C(100mg)を添加し、形成された混合物を、50psiのH₂下で一晩攪拌した。Pdを濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物を得た。

40

【0307】

1.3 A81/82の調製

【化42】

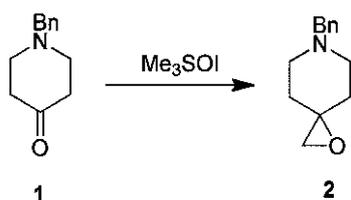


10

【0308】

1.3.1 化合物2の調製

【化43】



20

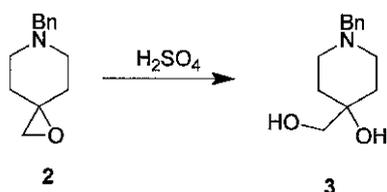
DMSO (30 mL) 中の化合物 1 (1.9 g、10 mmol) の溶液に、Me₃SOI (3.3 g、15 mmol)、続いて NaH (0.6 g、16 mmol) を 0 で添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水中に注ぎ、EA で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基を、カラムクロマトグラフィーを通して精製して、所望の生成物を得た。(0.46 g、23%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.34 (m、4 H)、7.30 (m、1 H)、3.55 (s、2 H)、2.62 (s、2 H)、2.55 (m、4 H)、1.83 (m、2 H)、1.52 (m、2 H)。

30

【0309】

1.3.2 化合物3の調製

【化44】



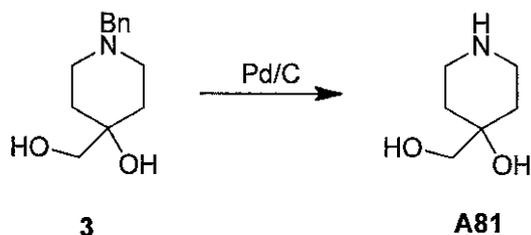
H₂SO₄ (60 mL、0.2 M) 中の化合物 2 (3.0 g、14.76 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を NaOH 溶液で pH 8 に中和した。形成された混合物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して、所望の生成物 (1.5 g、46%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm : 7.32 (m、4 H)、7.27 (m、1 H)、3.52 (s、2 H)、3.44 (s、2 H)、2.64 (m、2 H)、2.36 (m、2 H)、2.03 (m、2 H)、1.59 (m、4 H)。

40

【0310】

1.3.3 A81の調製

【化45】

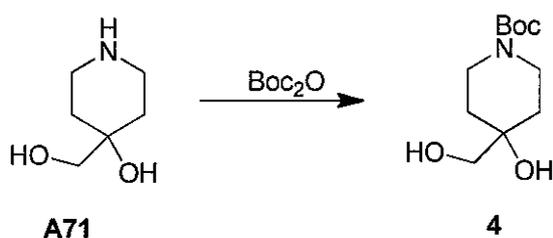


CH₃OH (5 mL) 中の化合物 3 (500 mg、2 mmol) の溶液に、Pd(OH)₂/C (50 mg) を添加した。形成された混合物を、H₂ 大気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 (200 mg、68%) を得た。

【0311】

1.3.4 化合物 4 の調製

【化46】

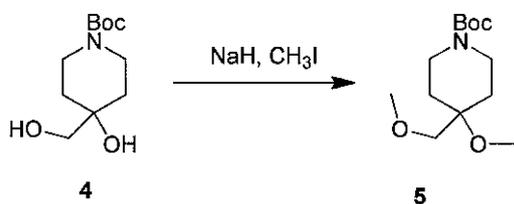


MeOH (3 mL) 中の A12 (100 mg、0.762 mmol) および Et₃N (116 mg、1.14 mmol) の溶液に、Boc₂O (200 mg、0.915 mmol) を室温で添加した。形成された混合物を一晩攪拌した。混合物を濃縮し、DCM (20 mL) で希釈した。結果として生じた混合物を水で洗浄した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに使用した (180 mg、68%)。

【0312】

1.3.5 化合物 5 の調製

【化47】



THF (3 mL) 中の NaH (125 mg、3.11 mmol) の懸濁液に、化合物 4 (240 mg、1.04 mmol) の溶液を室温で添加した。形成された混合物を 10 分間攪拌した。次いで、CH₃I (736 mg、5.19 mmol) を上の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。反応物を水によって反応停止処理し、形成された混合物を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (200 mg、74%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): ppm: 3.72 (m、2H)、3.35 (s、3H)、3.29 (s、2H)、3.24 (s、3H)、3.06 (m、2H)、1.74 (m、2H)、1.47 (m、1H)、1.46 (s、9H)、1.42 (m、1H)。

【0313】

1.3.6 A82 の調製

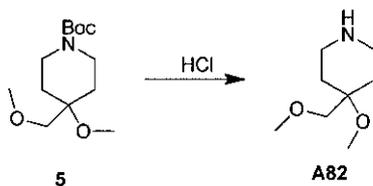
10

20

30

40

【化48】

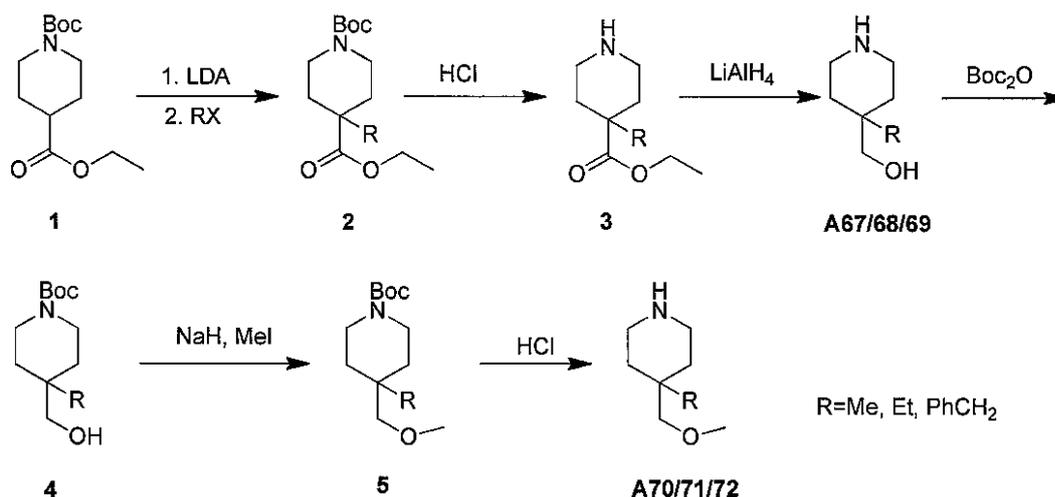


化合物5 (200 mg、0.77 mmol) を、メタノール中4 N HCl (10 mL) で処理し、室温で20分間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、HCl塩 (150 mg、99%) を得た。 10

【0314】

1.4 A67~72の調製

【化49】



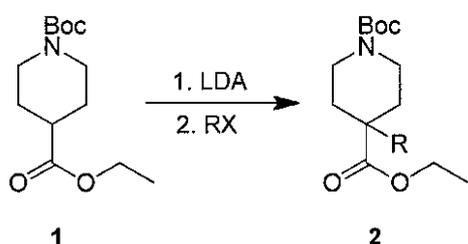
20

【0315】

1.4.1 化合物2の調製

30

【化50】

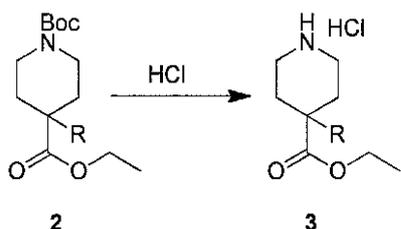


LDA (4 mmol) の溶液を、無水THF (20 mL) に -30 °C で緩徐に添加した。溶液を -75 °C まで冷やし、次いでTHF (10 mL) 中の化合物1 (1.00 g、3.89 mmol) を滴加した。添加後、反応混合物を -30 °C で1時間攪拌した。THF (10 mL) 中のRX (5 mmol) を滴加した。結果として生じた混合物を室温で一晩攪拌した。水性NH₄Cl (30 mL) を添加し、水性層を、酢酸エチル (20 mL、3) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、それをシリカゲル上のカラムによって精製して、生成物を得た。 40

【0316】

1.4.2 化合物3の調製

【化51】

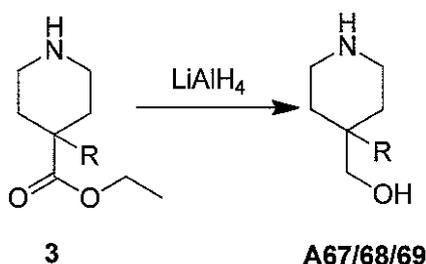


化合物2 (4.87 mmol) を HCl / ジオキサン (20 mL) 中に溶解させた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物を得た。 10

【0317】

1.4.3 A67 / 68 / 69 の調製

【化52】

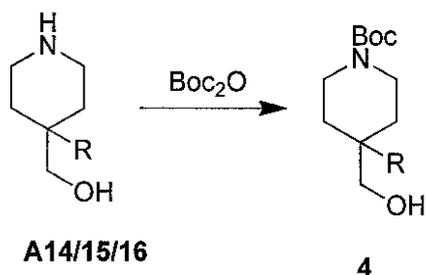


LiAlH₄ (367.80 mg、9.93 mmol) を無水THF (30 mL) 中に懸濁させた。無水THF (10 mL) 中の化合物3 (4.96 mmol) を緩徐に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (0.37 mL) および10% NaOH (0.37 mL) で反応停止処理し、次いで水 (1.11 mL) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮して、生成物を得た。 20

【0318】

1.4.4 化合物4の調製

【化53】

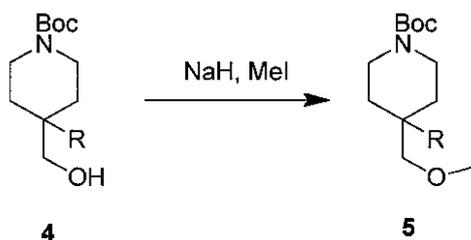


DCM (40 mL) 中の TEA (6 mmol) および Boc₂O (5 mmol) の混合物に、A14 / 15 / 16 (4.2 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を1N HCl、NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基を、カラムクロマトグラフィーを通して精製して、所望の生成物を得た。 40

【0319】

1.4.5 化合物5の調製

【化54】



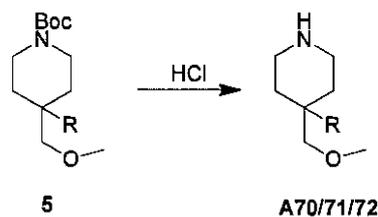
NaH (13 mmol) を無水THF (10 mL) 中に懸濁させ、0 °C まで冷却した。無水THF (10 mL) 中の化合物4 (6.55 mmol) の溶液を緩徐に添加した。反応混合物を0 °C で20分間攪拌し、次いでMeI (1.4 g、9.8 mmol) を滴加した。結果として生じた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、濃縮した。残基を、カラムクロマトグラフィーを通して精製して、所望の生成物を得た。

10

【0320】

1.4.6 A70/71/72の調製

【化55】



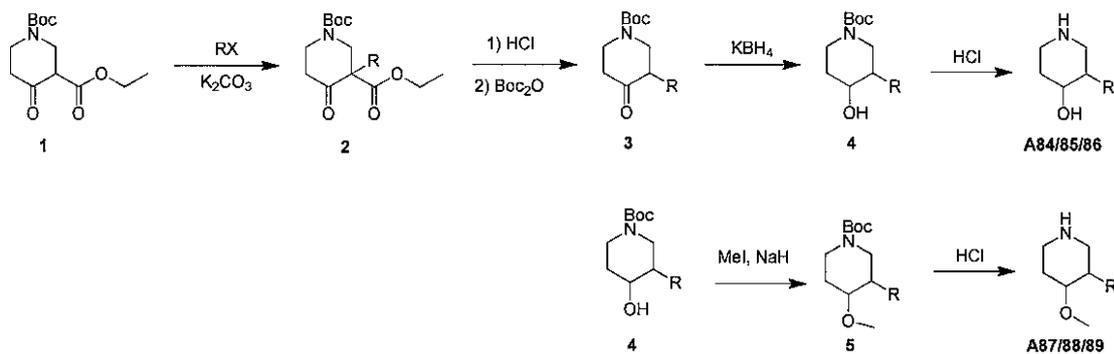
20

化合物5 (3.4 mmol) をHCl / ジオキサン (20 mL) 中に溶解させた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物を得た。

【0321】

1.5 A84 ~ 89の調製

【化56】



30

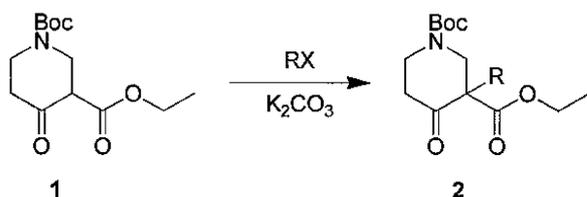
40

R=Me,Et,Bn

【0322】

1.5.1 化合物2の調製

【化57】



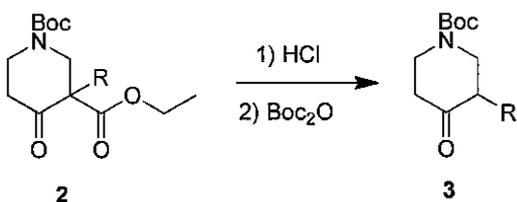
アセトン（80 mL）中の化合物 1（2.0 g、7.37 mmol）および K_2CO_3 （3.06 g、22.11 mmol）の溶液に、RX（2.30 g、14.74 mmol）を室温で緩徐に添加した。反応混合物を還流状態で一晚攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残基を水（50 mL）中に溶解させ、酢酸エチル（50 mL 2）で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。

10

【0323】

1.5.2 化合物 3 の調製

【化58】



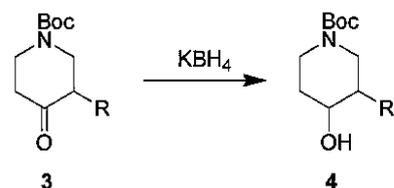
20

化合物 2（13.36 mmol）を 20% HCl（50 mL）中に溶解させた。反応混合物を還流状態で 2 日間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を、THF（100 mL）および H_2O （20 mL）中に溶解させた。Boc₂O（5.83 g、26.73 mmol）および Na_2CO_3 （4.25 g、40.10 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物をカラムによって精製して、生成物を得た。

【0324】

1.5.3 化合物 4 の調製

【化59】



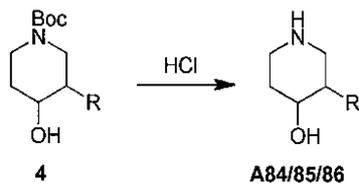
エタノール（50 mL）中の化合物 3（11.00 mmol）の溶液に、 KBH_4 （0.712 g、13.20 mmol）を 0 で緩徐に添加した。反応混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）中に注ぎ、DCM（50 mL 3）で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。

40

【0325】

1.5.4 A84 / 85 / 86 の調製

【化60】



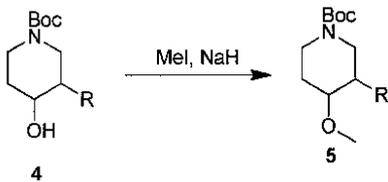
化合物4 (4.36 mmol) をHCl / ジオキサン (20 mL) 中に溶解させた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物を得た。

10

【0326】

1.5.5 化合物5の調製

【化61】



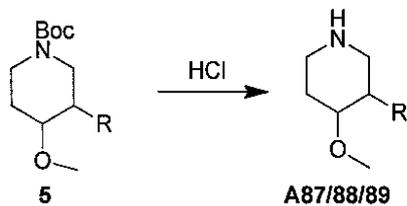
20

無水THF (10 mL) 中の化合物4 (17 mmol) の溶液に、NaH (20 mmol) を0 で緩徐に添加した。反応混合物を0 で緩徐に攪拌し、次いでMeI (20 mmol) を滴加した。結果として生じた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、濃縮した。クロマトグラフによる精製により、生成物を得た。

【0327】

1.5.4 A87/88/89の調製

【化62】



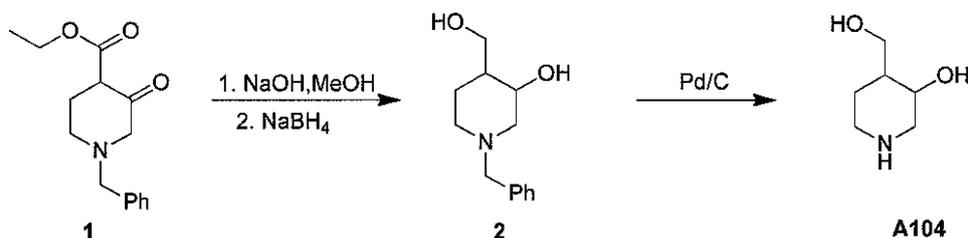
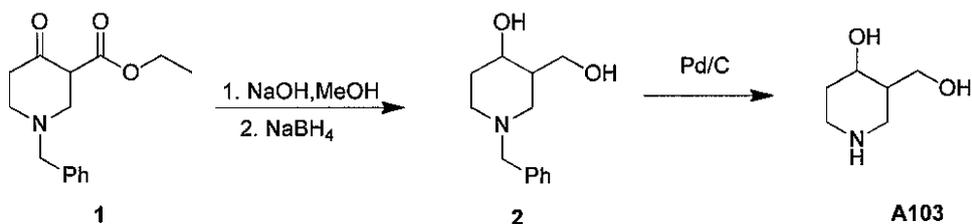
30

化合物5 (5.5 mmol) をHCl / ジオキサン (25 mL) 中に溶解させた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物を得た。

【0328】

1.6 A103/104の調製

【化63】

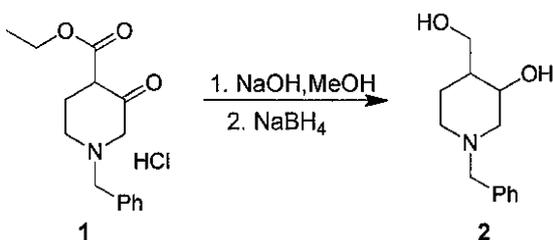


10

【0329】

1.6.1 化合物2の調製

【化64】



20

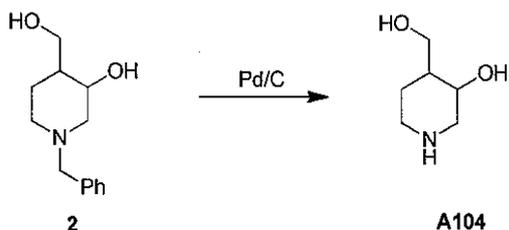
化合物1 (1.9 mmol) の溶液に、MeOH (20 mL) 中のNaOH (1.9 mmol) を添加し、室温で30分間攪拌した。NaBH₄ (14.4 mmol) を少量ずつ添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。水を緩徐に添加し、室温で30分間攪拌した。混合物をEAで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基を、カラムクロマトグラフィーを通して精製して、所望の生成物を得た。

30

【0330】

1.6.2 A104の調製

【化65】



40

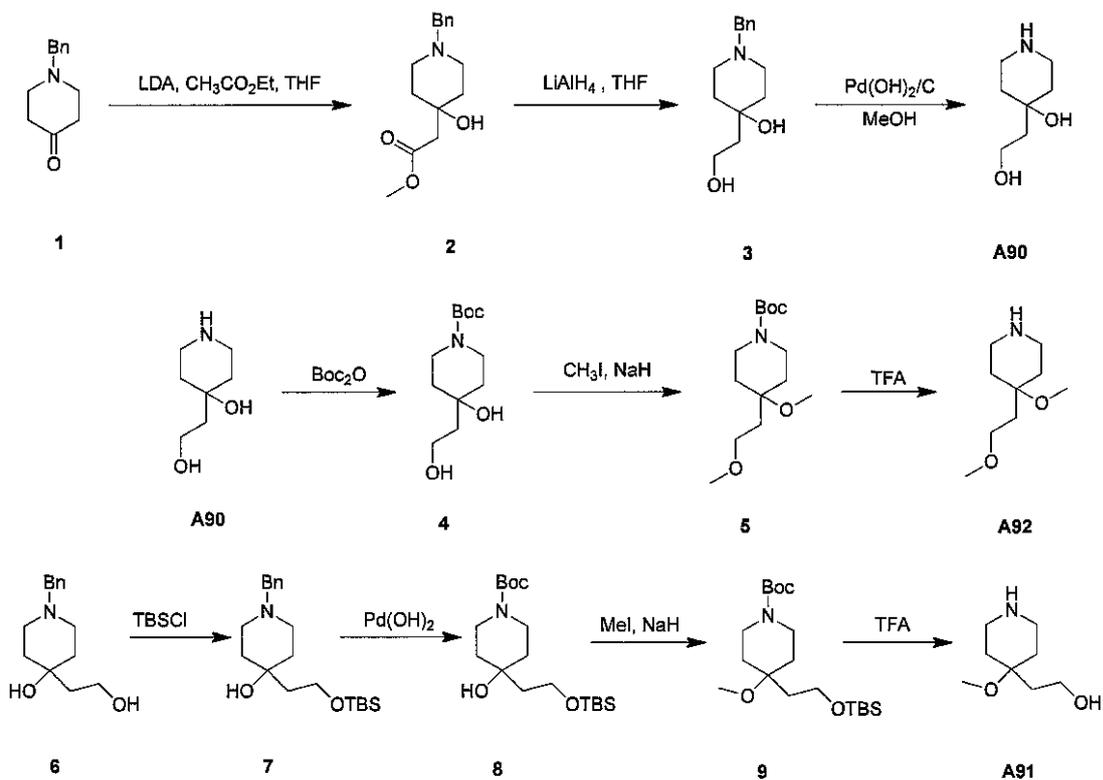
MeOH (50 mL) 中の化合物2 (450 mg、2 mmol) の溶液に、Pd(OH)₂/C (100 mg) を添加し、形成された混合物を50 psiのH₂下で一晩攪拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 (230 mg、88%) を得た。

A103を、A104と同じ手順に従って調製した。

【0331】

1.7 A90/91/92の調製

【化66】



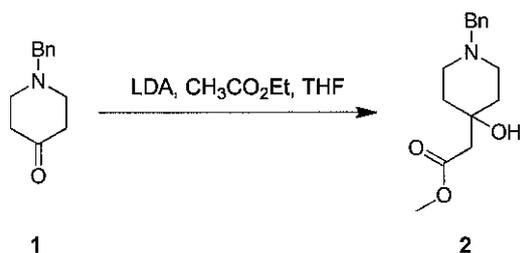
10

20

【0332】

1.7.1 化合物2の調製

【化67】



30

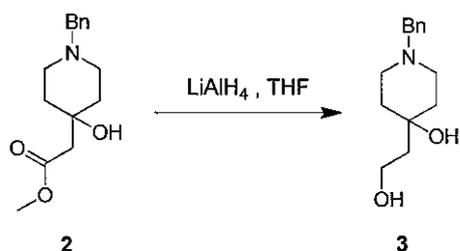
THF (30 mL) 中の酢酸エチル (2.11 g、2.4 mmol) の溶液を、リチウムジイソプロピルアミド溶液 (13 mL、THF 中 2.0 M、2.6 mmol) に -78 で添加した。同じ温度で 30 分間攪拌した後、THF (30 mL) 中の化合物 1 (3.8 g、2.0 mmol) の溶液を添加し、混合物を -40 で 15 時間攪拌した。反応溶液を飽和 NH_4Cl (100 mL) で反応停止処理し、酢酸エチル (250 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空下で濃縮した。溶出液として石油エーテル/酢酸エチル (2:1) を使用した、残基のカラムクロマトグラフィーにより、白色の固体として化合物 2 を得た。(4.2 g、収率: 80%)。

40

【0333】

1.7.2 化合物3の調製

【化68】



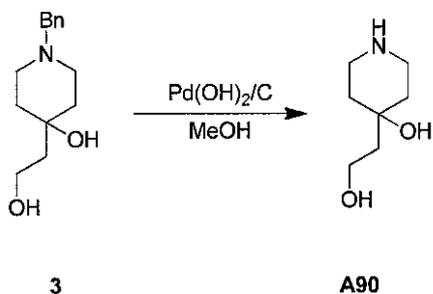
化合物2 (2.63 g、10 mmol) をTHF (40 mL) 中に溶解させ、次いでLiAlH₄ (380 mg、10 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水(0.4 g)を添加し、次いでNaOH (0.4 mL、10%) を添加し、混合物を30分間攪拌し、水(1.2 mL)を添加し、固体を濾過し、濾液を濃縮し、EtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を濃縮して、所望の化合物3 (2.1 g、収率：90%) を得た。

10

【0334】

1.7.3 A90の調製

【化69】



20

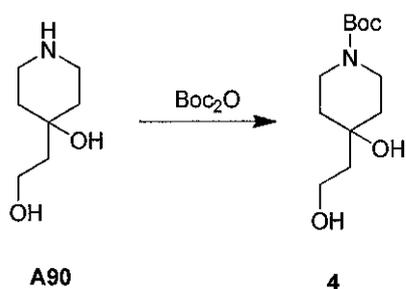
CH₃OH (5 mL) 中の化合物3 (460 mg、2 mmol) の溶液に、Pd(OH)₂/C (50 mg) を添加した。形成された混合物を、H₂ 大気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物A90 (190 mg、68%) を得た。

30

【0335】

1.7.4 化合物4の調製

【化70】



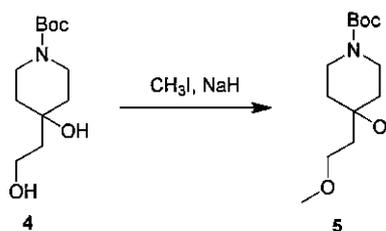
40

A90 (1.45 g、10 mmol) をMeOH (20 mL) 中に溶解させ、次いでBoc₂O (2.16 g、10 mmol) およびTEA (1.5 g、15 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。溶液を濃縮し、EAで溶解させ、1N HClおよびNaHCO₃で洗浄し、真空下で濃縮して、所望の化合物2 (2.3 g、収率：100%) を得た。

【0336】

1.7.5 化合物5の調製

【化71】



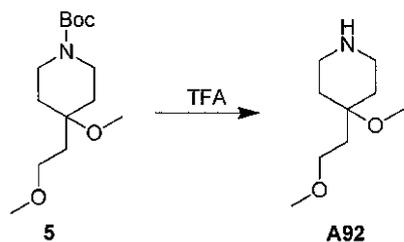
THF (10 mL) 中の NaH (240 mg、6 mmol) の懸濁液に、化合物 4 (490 mg、2 mmol) の溶液を室温で添加した。形成された混合物を 10 分間攪拌した。次いで、 CH_3I (852 mg、6 mmol) を上の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。反応物を水によって反応停止処理し、形成された混合物を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、所望の生成物 (437 mg、80%) を得た。

10

【0337】

1.7.6 A92 の調製

【化72】



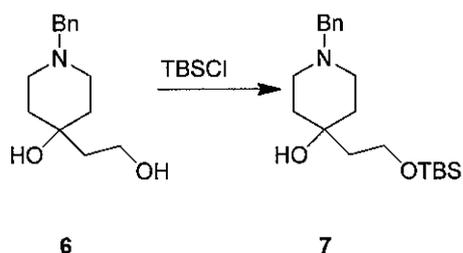
20

化合物 5 (2.73 g、10 mmol) を DCM (20 mL) 中に溶解させ、次いで CF_3COOH (20 mL) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮して、所望の A92 (1.6 g、91%) を得た。

【0338】

1.7.7 化合物 2 の調製 :

【化73】



6

7

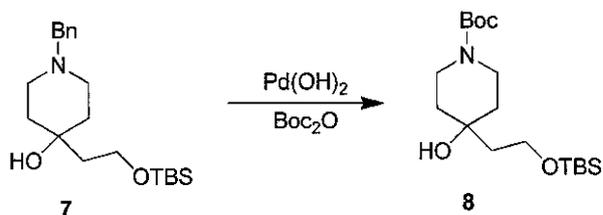
40

DMF (30 mL) 中の化合物 6 (2.4 g、10 mmol) の溶液に、TEA (2.02 g、20 mmol) および TBSCl (1.5 g、10 mmol) を室温で添加した。形成された混合物を 12 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) によって反応停止処理し、EtOAc (100 mL) によって抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、所望の生成物 (2.0 g、80%) を得た。

【0339】

1.7.8 化合物 8 の調製

【化74】



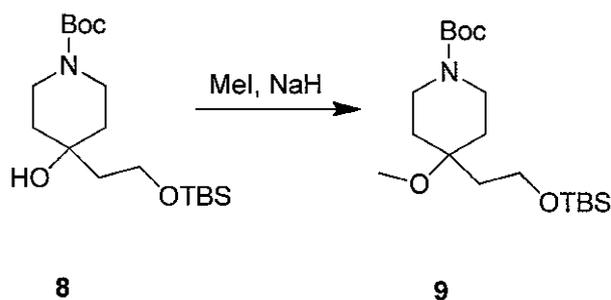
CH₃OH (5 mL) 中の化合物 7 (700 mg、2 mmol) の溶液に、Pd(OH)₂ / C (250 mg) および Boc₂O (512 mg、2 mmol) を添加した。形成された混合物を、H₂ 大気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 4 (575 mg、81%) を得た。

10

【0340】

1.7.9 化合物 9 の調製

【化75】



20

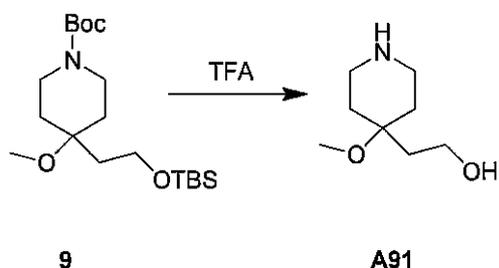
THF (10 mL) 中の NaH (240 mg、6 mmol) の懸濁液に、化合物 8 (720 mg、2 mmol) の溶液を室温で添加した。形成された混合物を 10 分間攪拌した。次いで、CH₃I (852 mg、6 mmol) を上の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。反応物を水によって反応停止処理し、形成された混合物を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、所望の生成物 9 (520 mg、69%) を得た。

30

【0341】

1.7.10 A91 の調製

【化76】



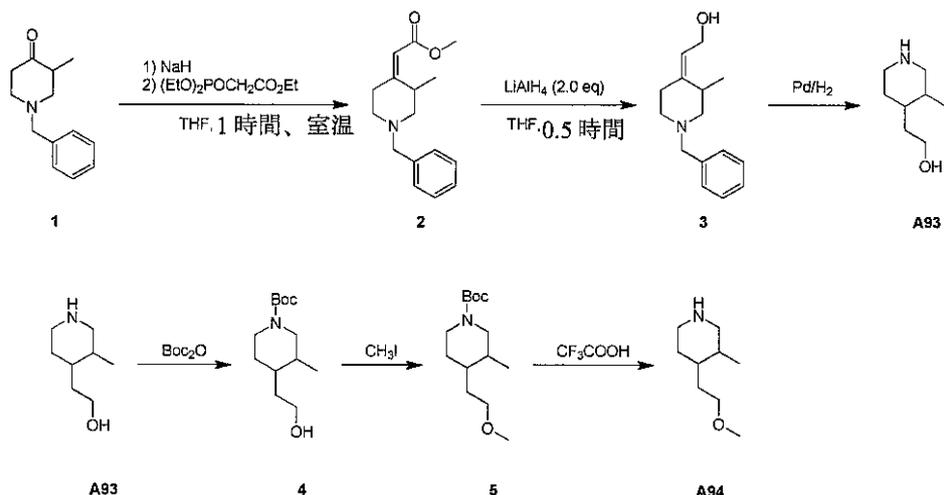
40

化合物 9 (373 mg、1 mmol) を DCM (5 mL) 中に溶解させ、次いで、CF₃COOH (5 mL) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮して、所望の化合物 A91 (273 mg、100%) を得た。

【0342】

1.8 A93 / 94 の調製

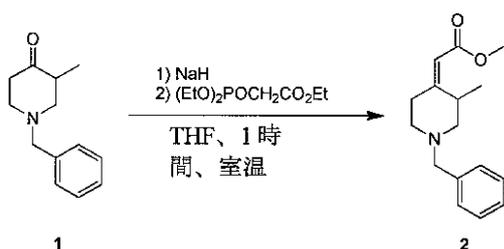
【化77】



10

1.8.1 化合物2の調製

【化78】



20

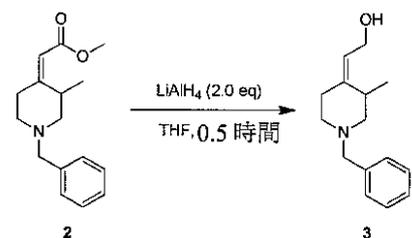
THF (50 mL) 中の (ジエトキシ - ホスホリル) - 酢酸エチルエステル (4.5 g、20 mmol) の溶液に、NaH (960 mg、24 mmol) を 0 で添加した。形成された混合物を 10 分間攪拌した。次いで、化合物 1 (4.1 g、20 mmol) を上の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。反応物を水によって反応停止処理し、形成された混合物を EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、所望の生成物 2 (3.36 g、71%) を得た。

30

【0343】

1.8.2 化合物3の調製

【化79】



40

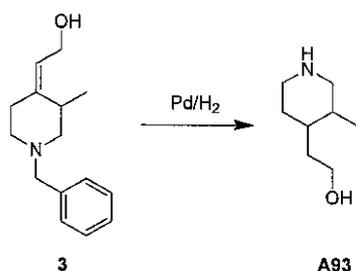
化合物 2 (2.59 g、10 mmol) を THF (40 mL) 中に溶解させ、次いで LiAlH₄ (380 mg、10 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (0.4 g) を添加し、次いで NaOH (0.4 mL、10%) を添加し、混合物を 30 分間攪拌し、水 (1.2 mL) を添加し、固体を濾過し、濾液を濃縮し、EtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を濃縮して、所望の化合物 5 (2.07 g、収率：90%) を得た。

【0344】

50

1.8.3 A93の調製

【化80】



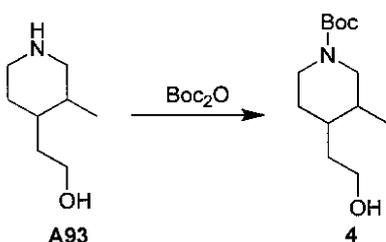
10

CH₃OH (30 mL) 中の化合物 3 (2.31 g、10 mmol) の溶液に、Pd / C (1.0 g) を添加した。形成された混合物を、H₂ 大気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 A93 (1.28 g、90%) を得た。

【0345】

1.8.4 化合物4の調製

【化81】



20

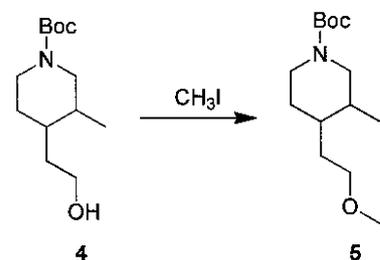
A93 (1.43 g、10 mmol) を MeOH (20 mL) 中に溶解させ、次いで Boc₂O (2.16 g、10 mmol) および TEA (1.5 g、15 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。残基を EA で溶解させ、1 N HCl および飽和 NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の化合物 4 (2.43 g、収率：100%) を得た。

【0346】

30

1.8.5 化合物5の調製

【化82】



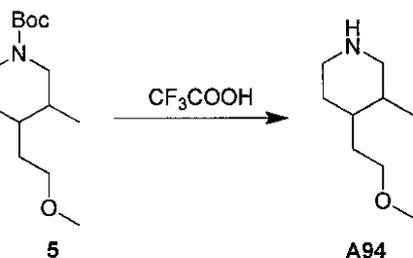
40

THF (50 mL) 中の NaH (1.2 g、30 mmol) の懸濁液に、化合物 4 (2.43 g、10 mmol) の溶液を室温で添加した。形成された混合物を10分間攪拌した。次いで、CH₃I (4.2 g、30 mmol) を上の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。反応物を水によって反応停止処理し、形成された混合物を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、所望の生成物 (2.05 g、80%) を得た。

【0347】

1.8.6 A94の調製

【化 8 3】



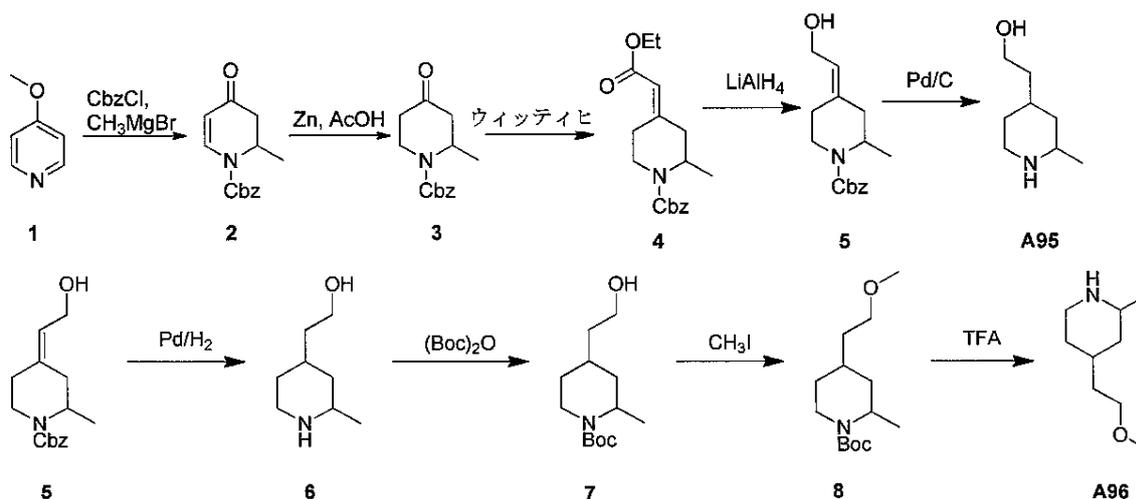
化合物 5 (2 . 5 7 g 、 1 0 m m o l) を D C M (2 0 m L) 中 に 溶 解 さ せ 、 次 い で 、
 C F ₃ C O O H (2 0 m L) を 添 加 し 、 混 合 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 溶 液 を 真 空 下 で
 濃 縮 し て 、 所 望 の A 9 4 (1 . 5 7 g 、 1 0 0 %) を 得 た。

10

【 0 3 4 8 】

1 . 9 A 9 5 / 9 6 の 調 製

【化 8 4】

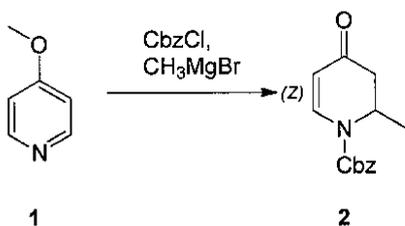


20

【 0 3 4 9 】

1 . 9 . 1 化 合 物 2 の 調 製

【化 8 5】



30

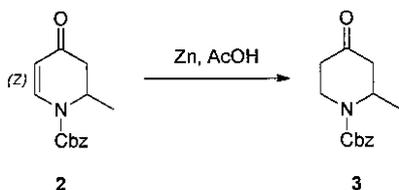
T H F (1 0 0 m L) 中 の 化 合 物 1 (1 0 . 9 g 、 1 0 0 m m o l) の 溶 液 に 、 C b z
 C l (1 7 . 6 g 、 1 0 0 m m o l) を 0 で 添 加 し た 。 形 成 さ れ た 混 合 物 を 1 0 分 間 攪
 拌 し た 。 次 い で 、 C H ₃ M g B r (1 0 0 m L 、 1 0 0 m m o l) を 上 の 混 合 物 に 添 加 し
 た 。 混 合 物 を 一 晩 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 水 に よ っ て 反 応 停 止 処 理 し 、 形 成 さ れ た 混 合 物 を E
 t O A c (2 0 0 m L) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 濃 縮 し て 、 粗 生 成 物 を 得 、 そ れ を カ ラ ム ク
 ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (P E : E t O A c = 4 : 1) に よ っ て 精 製 し て 、 所 望 の 生 成 物 2 (1
 4 . 7 m g 、 5 8 %) を 得 た。

40

【 0 3 5 0 】

1 . 9 . 2 化 合 物 3 の 調 製

【化 8 6】



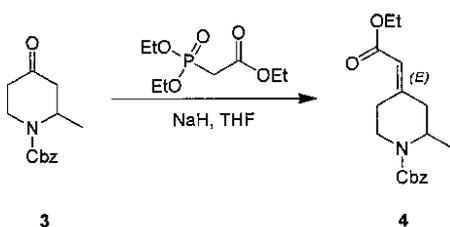
AcOH (50 mL) 中の Zn (6.5 g、100 mmol) の懸濁液に、化合物 2 (4.9 g、20 mmol) の溶液を室温で添加した。混合物を一晩攪拌した。反応を濾過し、濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、所望の生成物 3 (2.9 g、62%) を得た。

10

【0351】

1.9.3 化合物 4 の調製

【化 8 7】



20

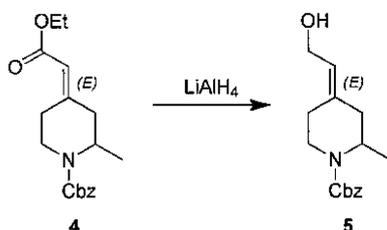
THF (50 mL) 中の (ジエトキシ - ホスホリル) - 酢酸エチルエステル (4.5 g、20 mmol) の溶液に、NaH (960 mg、24 mmol) を 0 で添加した。形成された混合物を 10 分間攪拌した。次いで、化合物 3 (4.94 g、20 mmol) を上の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。反応物を水によって反応停止処理し、形成された混合物を EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、所望の生成物 4 (3.94 g、62%) を得た。

【0352】

30

1.9.4 化合物 5 の調製

【化 8 8】



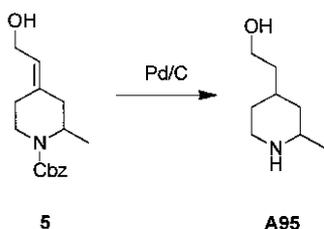
40

化合物 4 (3.17 g、10 mmol) を THF (40 mL) 中に溶解させ、次いで LiAlH₄ (380 mg、10 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (0.4 g) を添加し、次いで NaOH (0.4 mL、10%) を添加し、混合物を 30 分間攪拌し、水 (1.2 mL) を添加し、固体を濾過し、濾液を濃縮し、EtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を濃縮して、所望の化合物 5 (2.47 g、収率：90%) を得た。

【0353】

1.9.5 A95 の調製

【化89】



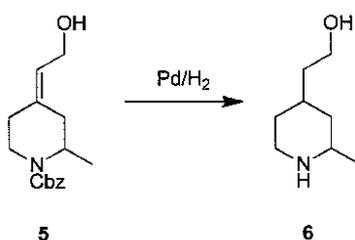
CH₃OH (30 mL) 中の化合物 5 (2.75 g、10 mmol) の溶液に、Pd / C (1.0 g) を添加した。形成された混合物を、H₂ 大気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 A33 (1.28 g、90%) を得た。

10

【0354】

1.9.6 化合物 6 の調製

【化90】



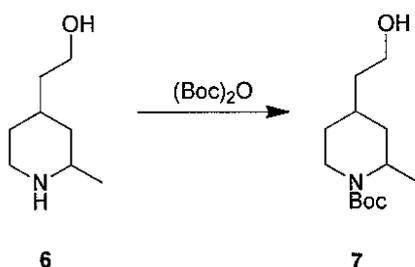
20

CH₃OH (30 mL) 中の化合物 5 (2.31 g、10 mmol) の溶液に、Pd / C (1.0 g) を添加した。形成された混合物を、H₂ 大気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 (1.28 g、90%) を得た。

【0355】

1.9.7 化合物 7 の調製

【化91】



30

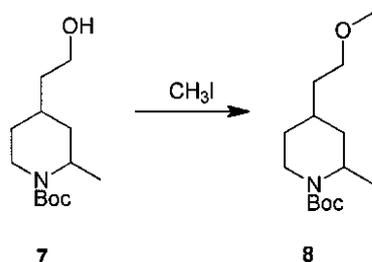
化合物 6 (1.43 g、10 mmol) を MeOH (20 mL) 中に溶解させ、次いで Boc₂O (2.16 g、10 mmol) および TEA (1.5 g、15 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、EA で溶解させ、1 N HCl および NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の化合物 7 (2.43 g、収率：100%) を得た。

40

【0356】

1.9.8 化合物 8 の調製

【化92】



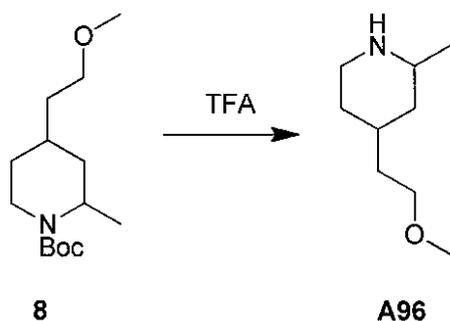
THF (50 mL) 中の NaH (1.2 g、30 mmol) の懸濁液に、化合物 7 (2.43 g、10 mmol) の溶液を室温で添加した。形成された混合物を 10 分間攪拌した。次いで、CH₃I (4.2 g、30 mmol) を上の混合物に添加した。混合物を一晚攪拌した。反応物を水によって反応停止処理し、形成された混合物を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、所望の生成物 (2.05 g、80%) を得た。

10

【0357】

1.9.9 A96 の調製

【化93】



20

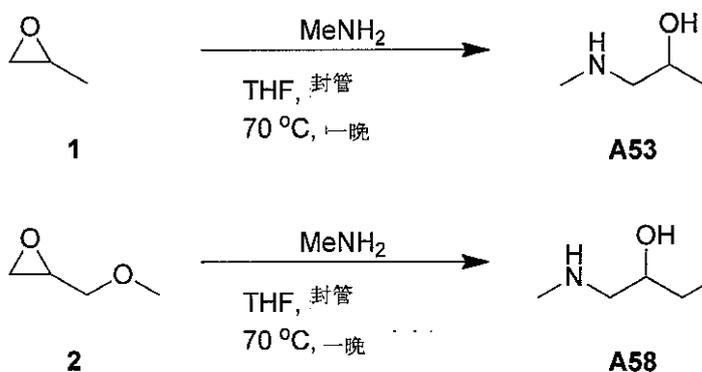
化合物 8 (2.57 g、10 mmol) を DCM (20 mL) 中に溶解させ、次いで、CF₃COOH (20 mL) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮して、所望の化合物 H (1.57 g、100%) を得た。

30

【0358】

1.10 A53 / 58 の調製

【化94】



40

THF 中の化合物 1 (1.2 g、20 mmol) および MeNH₂ の混合物を、70 まで封管中で一晚加熱した。混合物を真空下で濃縮した。残基をトルエン中に再溶解させ、真空下で濃縮して、所望の生成物 A53 (1.8 g、98%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): ppm: 3.79 - 3.84 (m、1H)、2.42 - 2.46 (m、2H)、3.35 (s、3H)、1.16 (d、2H)。

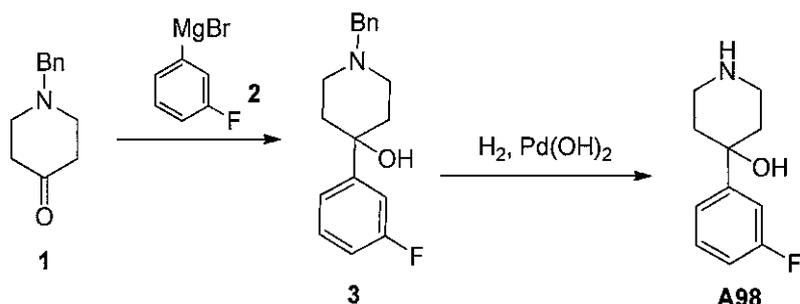
50

A 5 8 を、A 5 3 と同じ手順に従って調製した。

【 0 3 5 9 】

1 . 1 1 A 9 8 の調製

【 化 9 5 】

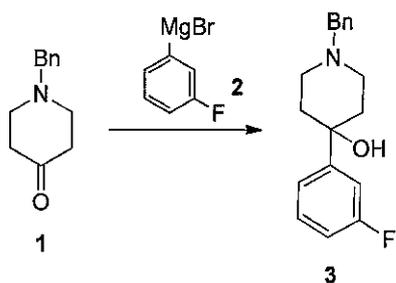


10

【 0 3 6 0 】

1 . 1 1 . 1 化合物 3 の調製

【 化 9 6 】



20

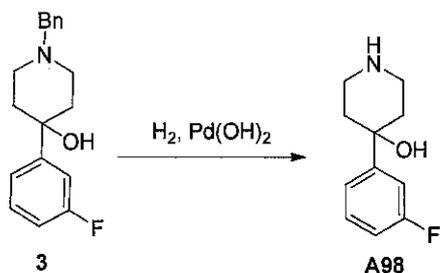
THF中の化合物 2 (1 0 m L、1 M、1 0 m m o l) の溶液に、THF (2 0 m L) 中の化合物 1 (0 . 9 5 g、5 m m o l) の溶液を 0 で添加した。形成された混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 溶液によって反応停止処理し、混合物を EtOAc (2 0 m L × 3) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (1 . 1 g、7 8 %) を得た。LCMS : 2 8 6 . 3 [M + 1]。

30

【 0 3 6 1 】

1 . 1 1 . 2 A 9 8 の調製

【 化 9 7 】



40

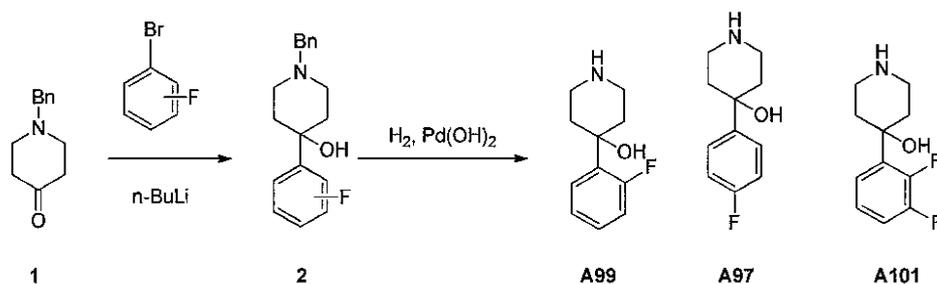
MeOH中の化合物 3 (1 . 1 g、3 . 8 m m o l) の溶液に、Pd(OH)₂/C (1 0 0 m g) を添加し、形成された混合物を H₂ バルーン下で一晩攪拌した。Pd を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 (6 8 0 m g、9 0 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) : p p m : 7 . 2 4 - 7 . 3 8 (m、3 H)、6 . 9 5 - 7 . 0 0 (m、1 H)、3 . 1 0 - 3 . 1 7 (m、2 H)、2 . 9 8 - 3 . 0 1 (m、2 H)、1 . 9 9 - 2 . 0 6 (m、2 H)、1 . 7 2 - 1 . 7 9 (m、2 H)。

50

【 0 3 6 2 】

1 . 1 2 A 9 7 / 9 9 / 1 0 1 の調製

【 化 9 8 】

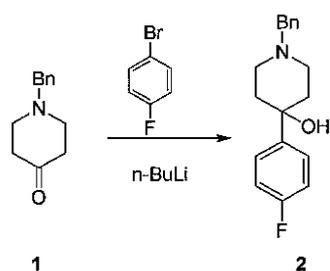


10

【 0 3 6 3 】

1 . 1 2 . 1 化合物 2 の調製

【 化 9 9 】



20

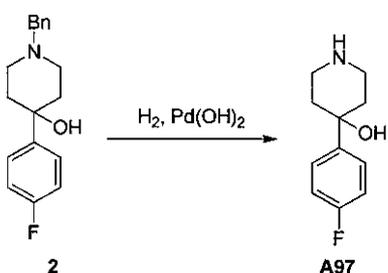
THF中の1-ブromo-4-フルオロベンゼン(1.75g、10mmol)の溶液に、n-BuLi(4mL、10mmol、2.5M)を-78℃で、N₂下で添加した。15分間攪拌した後、THF(20mL)中の化合物1(0.95g、5mmol)の溶液を-78℃で滴加した。形成された混合物を室温で3時間攪拌した。反応物をNH₄Cl溶液によって反応停止処理し、混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(0.9g、64%)を得た。LCMS: 286.3[M+1]。

30

【 0 3 6 4 】

1 . 1 2 . 2 A 9 7 の調製

【 化 1 0 0 】



40

MeOH中の化合物2(0.9g、3.1mmol)の溶液に、Pd(OH)₂/C(100mg)を添加し、形成された混合物をH₂バルーン下で一晩攪拌した。Pdを濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物(0.5g、82%)を得た。LCMS: 196.2[M+1]。

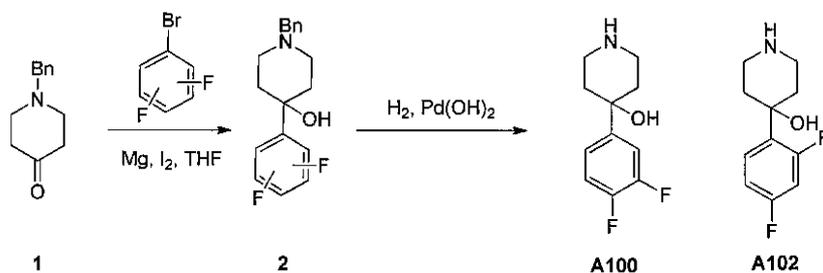
A99/101を、A97と同じ手順に従って調製した。

【 0 3 6 5 】

1 . 1 3 A 1 0 0 / 1 0 2 の調製

50

【化101】

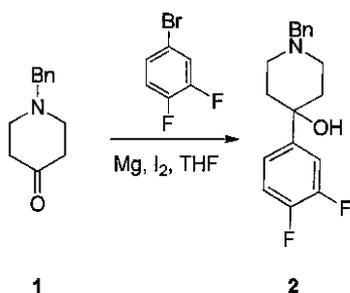


【0366】

10

1.12.1 化合物2の調製

【化102】



20

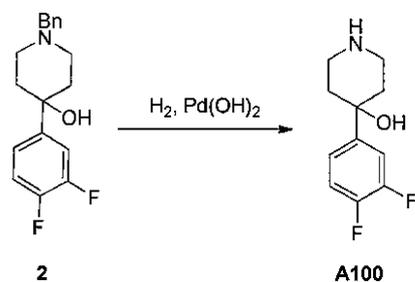
THF (50 mL) 中の4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼン (3.86 g、20 mmol) の溶液に、 I_2 (64 mg、0.25 mmol)、続いて Mg (0.48 g、20 mmol) を室温で、 N_2 下で添加した。1時間攪拌した後、Mg が消失し、THF (20 mL) 中の化合物1 (1.9 g、10 mmol) の溶液を0 で滴加した。形成された混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 溶液によって反応停止処理し、混合物を EtOAc (500 mL \times 3) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (2.8 g、93%) を得た。LCMS: 304.1 [M+1]。

【0367】

30

1.12.2 A100の調製

【化103】



40

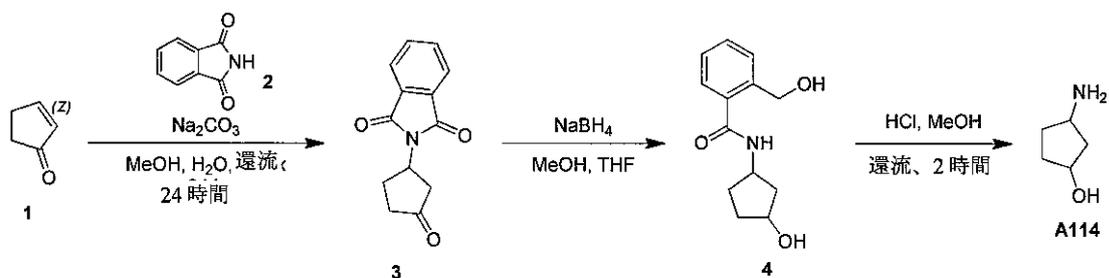
MeOH (200 mL) 中の化合物2 (2.8 g、9.3 mmol) の溶液に、 $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (0.5 g) を添加し、形成された混合物を H_2 バルーン下で一晩攪拌した。Pd を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 (1.6 g、80%) を得た。LCMS: 214.1 [M+1]。

A102を、A100と同じ手順に従って調製した。

【0368】

1.14 A114の調製

【化104】

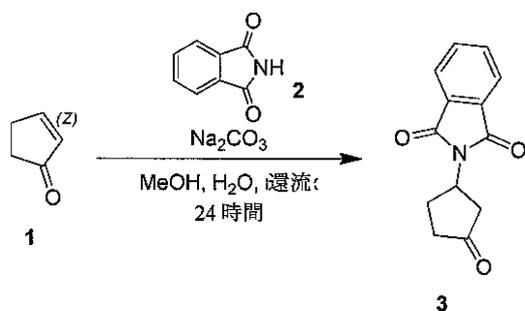


【0369】

10

1.14.1 化合物2の調製

【化105】



20

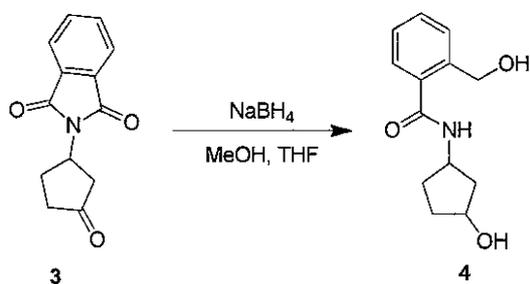
MeOH (100 mL) 中の化合物 1 (6.5 g、79 mmol) および化合物 2 (10.2 g、69 mmol) のスラリーに、水性 Na_2CO_3 (6 mL、2 N、12 mmol) を添加し、室温で 24 時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、 MeOH で洗浄し、真空下で乾燥させ、それを次のステップで使用した (14 g、粗)。LCMS: 230.2 [M+1]。

【0370】

1.14.1 化合物4の調製

【化106】

30



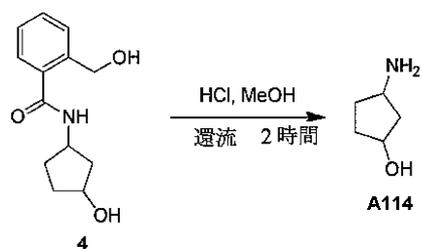
MeOH/THF (300 mL / 50 mL) 中の化合物 3 (14 g、61 mmol) の混合物に、 NaBH_4 (3.4 g、90 mmol) を 0 で添加し、室温で一晩攪拌した。1 N HCl を緩徐に添加して、反応物を反応停止処理した。混合物を真空下で濃縮し、混合物を EtOAc (500 mL \times 3) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 4 (8.0 g、57%) を得た。LCMS: 236.1 [M+1]。

40

【0371】

1.14.3 A114の調製

【化107】



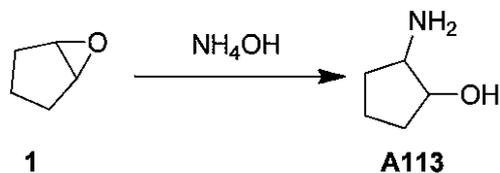
MeOH (100 mL) 中の化合物 4 (8.0 g、34 mmol) の混合物に、濃縮 HCl (10 mL) を添加し、2 時間加熱還流させた。混合物を真空下で濃縮した。残基を水で溶解させ、EA で洗浄した。水相を真空下で濃縮して、HCl 塩による所望の生成物 (2.8 g、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): ppm: 4.33 (bs、1H)、3.66 (bs、1H)、2.08 - 2.16 (m、2H)、1.74 - 1.90 (m、4H)。

10

【0372】

1.15 A113 の調製

【化108】



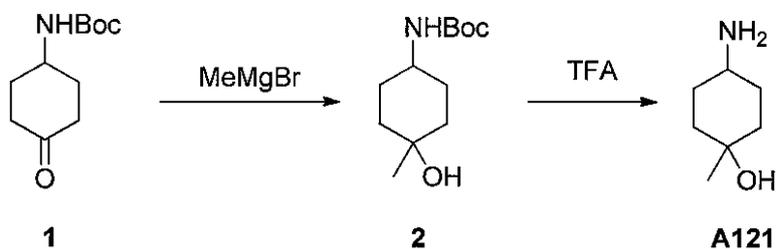
20

MeOH (100 mL) 中の化合物 1 (4.2 g、50 mmol) およびアンモニア (25%、20 mL) の混合物を、60 °C まで封管中で一晩加熱した。混合物を真空下で濃縮した。残基を 0.5 N HCl (20 mL) で溶解させ、EA で洗浄した。水相を真空下で濃縮して、所望の生成物 A44 を得、それを次のステップで直接使用した (3.0 g、59%)。

【0373】

1.16 A121 の調製

【化109】

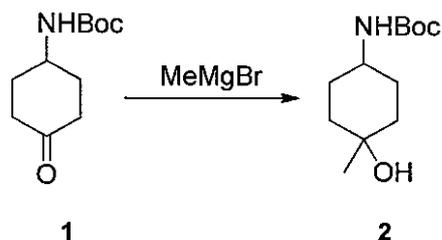


40

【0374】

1.16.1 化合物 2 の調製

【化 1 1 0】

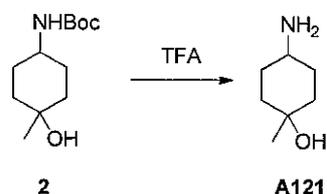


THF中のMeMgBr (3 mL、12 mmol)に、THF (20 mL)中の化合物 1 (1.0 g、4.7 mmol)の溶液を0~4 で滴加した。形成された混合物を室温で3時間攪拌した。反応物をNH₄Cl溶液によって反応停止処理し、混合物をEtOAc (20 mL × 3)で抽出した。有機層を濃縮して、所望の生成物 2 を得、更に精製することなく次のステップで直接使用した (0.97 g、94%)。

【0375】

1.16.2 A121の調製

【化 1 1 1】

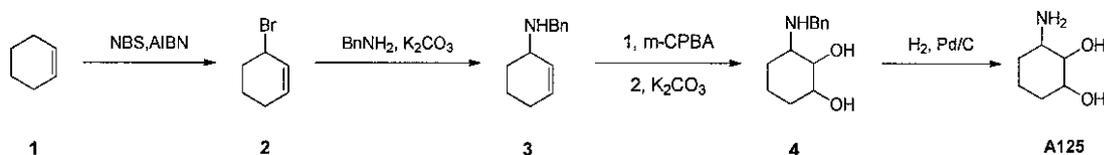


DCM (10 mL)中の化合物 2 (970 mg、4.43 mmol)の溶液に、TFA (5 mL)を添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して、生成物 A121 (1.3 g)を得、それを次のステップで直接使用した。

【0376】

1.17 A125の調製

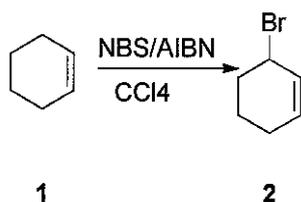
【化 1 1 2】



【0377】

1.17.1 化合物 2 の調製

【化 1 1 3】



CCl₄ (100 mL)中の化合物 1 (8.2 g、0.1 mol)およびNBS (21.4 g、0.12 mol)の溶液に、AIBN (3.3 g、20 mmol)を室温で添加し、3時間加熱還流させた。混合物を、Na₂SO₃、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 2 (8.5 g、53%)を得、次のステップで直接使用した。

10

20

30

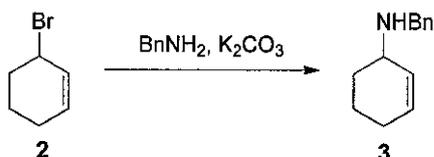
40

50

【0378】

1.17.2 化合物3の調製

【化114】



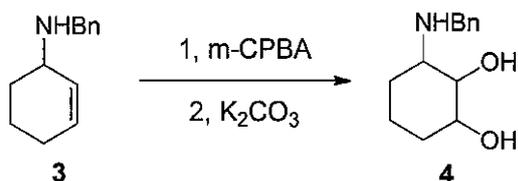
無水THF (60 mL) 中の化合物2 (4.0 g、24.8 mmol) およびフェニルメタンアミン (3.2 g、29.8 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (5.1 g、37.2 mmol) を添加し、60 °C まで5時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をEA および H_2O (80 mL) で希釈した。水相をEA (100 mL 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、それを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 20 ~ 50 % EtOAc) によって精製して、3 (3.1 g、収率68) を得た。LCMS : 187 [M + 1]。

10

【0379】

1.17.3 化合物4の調製

【化115】



20

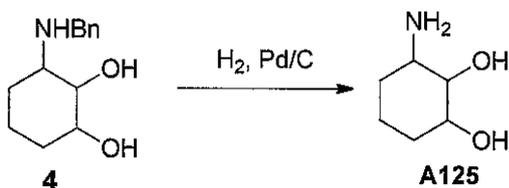
化合物3 (1.0 g、5.3 mmol) をDCM (20 mL) 中に溶解させ、 CF_3COOH (3.0 g、26.7 mmol) を添加し、室温で30分間攪拌した。*m*-CPBA (1.5 g、8.6 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。水性 NaHCO_3 を反応混合物に添加し、相を分離し、DCM (350 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗アミノジオールを得た。 SiO_2 (EA) 上でのクロマトグラフィーによる精製により、無色の油として4 (600 mg、51%) を得た。LCMS : 222 [M + 1]。

30

【0380】

1.17.4 A125の調製

【化116】



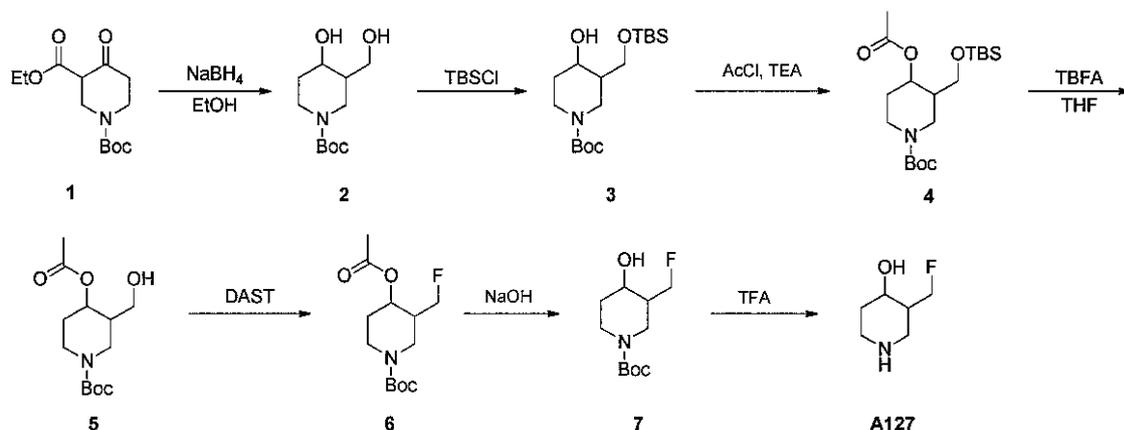
40

CH_3OH (8 mL) 中の化合物5 (600 mg、2.7 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (60 mg) を添加した。形成された混合物を、 H_2 大気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 (340 mg、95%) を得た。

【0381】

1.18 A127の調製

【化 1 1 7】

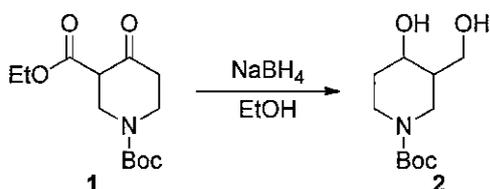


10

【 0 3 8 2 】

1 . 1 8 . 1 化合物 2 の調製

【化 1 1 8】



20

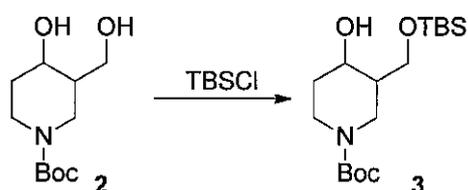
EtOH (100 mL) 中の化合物 1 (7.0 g、25.8 mmol) の溶液に、NaBH₄ (9.8 g、258 mmol) を 0 で少量ずつ添加した。反応混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ、DCM (100 mL 3) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、生成物 2 (4.5 g、75%) を得た。

【 0 3 8 3 】

1 . 1 8 . 3 化合物 3 の調製

30

【化 1 1 9】



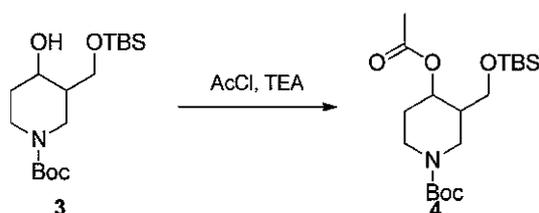
無水 DCM (30 mL) 中の化合物 2 (2.5 g、10.8 mmol) およびイミダゾール (0.9 g、12 mmol) の溶液に、TBSCl (1.7 g、11.4 mmol) を 0 で滴加した。完全な添加後、溶液を室温まで昇温させ、2 時間攪拌した。反応混合物を DCM で溶解させ、1 N HCl、飽和 NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 3 (3.3 g、89%) を得た。LCMS: 345 [M+1]。

40

【 0 3 8 4 】

1 . 1 8 . 4 化合物 4 の調製

【化120】



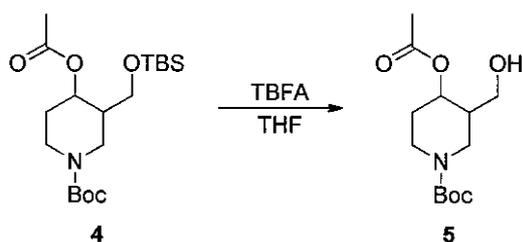
無水THF (30 mL) 中の化合物 3 (3.3 g、9.6 mmol) および TEA (1.16 g、11.5 mmol) の溶液に、AcCl (0.83 g、11.6 mmol) を 0 で滴加した。完全な添加後、溶液を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。反応混合物をDCMで溶解させ、1N HCl、飽和Na₂CO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 4 (3.5 g、95%) を得た。LCMS: 388 [M+1]

10

【0385】

1.18.5 化合物 5 の調製

【化121】



THF (40 mL) 中の化合物 4 (3.5 g、9.0 mmol) の溶液に、TBFA (2.75 g、10 mmol) を添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水中に注ぎ、EAで抽出した。組み合わせた有機相を1N HCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基を、カラムクロマトグラフィーを通して精製して、所望の生成物 5 (2.4 g、96%) を得た。

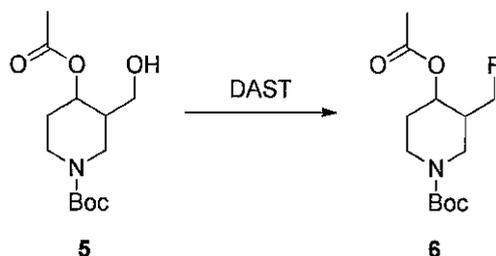
20

30

【0386】

1.18.6 化合物 6 の調製

【化122】



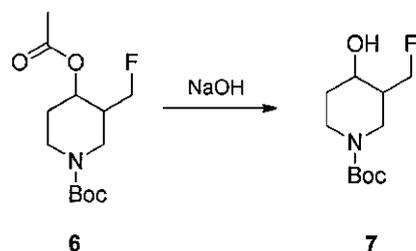
無水DCM (15 mL) 中の化合物 5 (1.0 g、3.7 mmol) の溶液に、DAST (1.19 g、7.4 mmol、2.0 当量) を -78 で、N₂ 下で滴加した。添加後、溶液を室温まで徐々に加温し、2時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃ (30 mL) で反応停止処理し、DCM (30 mL 3) で抽出し、有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 6 (870 mg、87%) を得た。

40

【0387】

1.18.7 化合物 7 の調製

【化 1 2 3】

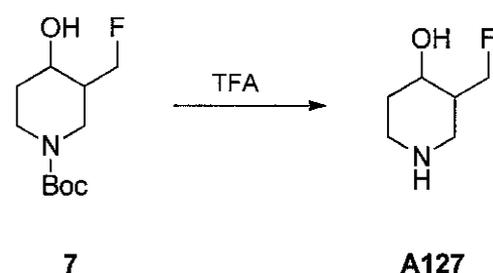


MeOH / H₂O (10 mL、v : v = 4 : 1) 中の化合物 6 (870 mg、3.2 mmol) および NaOH (256 mg、6.4 mmol) の溶液に。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1 N HCl 溶液で中和し、濃縮して、粗生成物 (720 mg、96%) を得た。

【0388】

1.18.7 A127 の調製

【化 1 2 4】

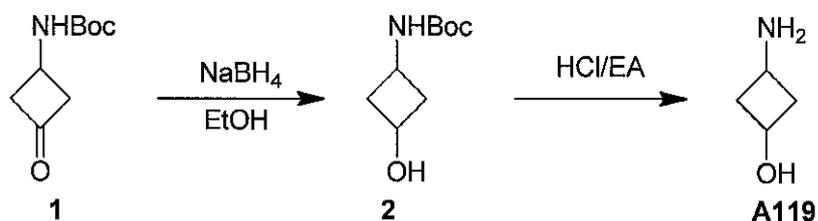


DCM (6 mL) 中の化合物 7 (720 mg、3.1 mmol) の溶液に、TFA (5 mL) を添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物 (800 mg、粗) を得、次のステップで直接使用した。

【0389】

1.19 A119 の調製

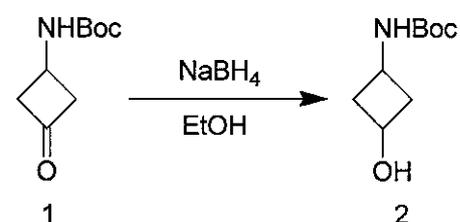
【化 1 2 5】



【0390】

1.19.1 化合物 2 の調製

【化 1 2 6】



エタノール (40 mL) 中の化合物 1 (4.0 g、21.6 mmol) の溶液に、NaBH₄ (1.64 g、43.2 mmol) を 0 で緩徐に添加した。反応混合物を室温で

10

20

30

40

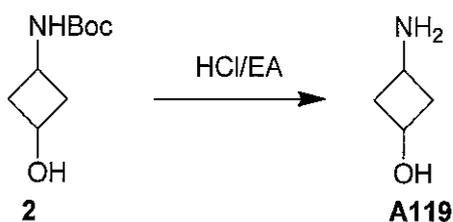
50

5 時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl (50 mL) で反応停止処理し、酢酸エチル (50 mL 3) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。

【0391】

1.19.2 A119 の調製

【化127】



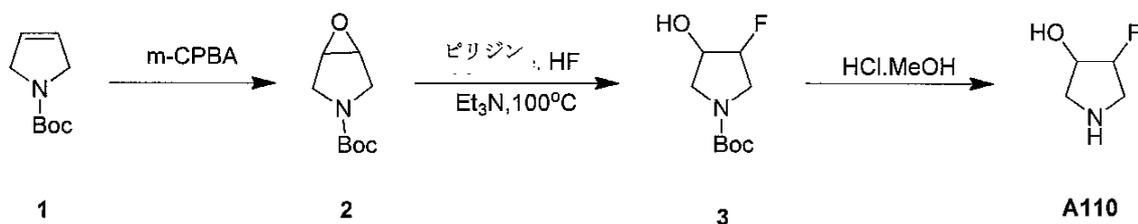
10

化合物 2 (4 g 21.6 mmol) を HCl / EA (25 mL) 中に溶解させた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物を得た。

【0392】

1.20 A110 の調製

【化128】

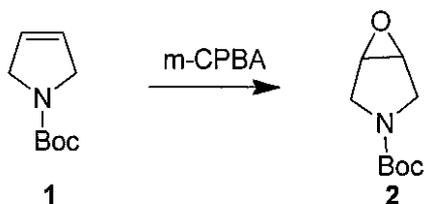


20

【0393】

1.20.1 化合物 2 の調製

【化129】



30

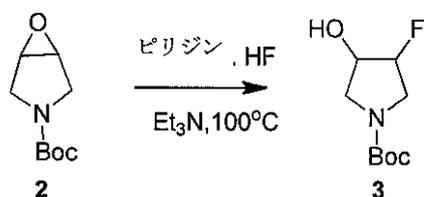
CH_2Cl_2 (40 mL) 中の化合物 1 (4.0 g、0.024 mmol) の溶液に、 $m\text{-CPBA}$ (0.3 mol) を室温で添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を Na_2SO_3 で反応停止処理し、 NaHCO_3 で洗浄し、濃縮して、化合物 2 (4.4 g、100%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): ppm: 3.73 (m, 2H)、3.60 (m, 2H)、3.23 (m, 2H)、1.37 (s, 9H)。

40

【0394】

1.20.2 化合物 3 の調製

【化130】



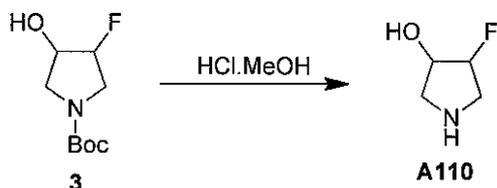
50

Et₃N (20 mL) 中の化合物 2 (2.0 g、0.01 mmol) の溶液に、ピリジンを添加した。0 の HF Py (3 mL)、混合物を 80 まで 12 時間加熱した。次いで、混合物を真空下で濃縮した。残基を AcOEt で希釈し、NH₄Cl 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 4 : 1) によって精製して、所望の生成物を得た。

【0395】

1.20.3 A110 の調製

【化131】



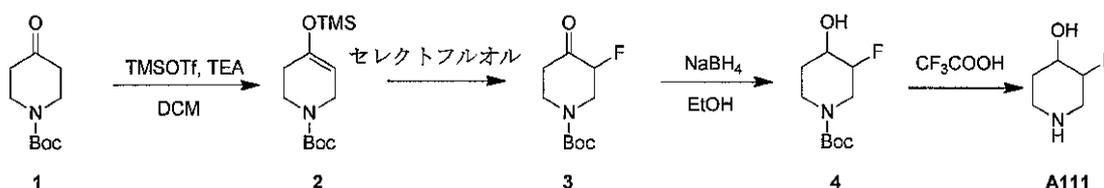
10

無水 DCM (2 mL) 中の化合物 3 (0.5 g、0.002 mol) の溶液に、TFA (2 mL) を 0 で添加した。形成された混合物を 2 時間攪拌し、濃縮して、所望の生成物を得、それを次のステップに使用した (500 mg、100%)。

【0396】

1.21 A111 の調製

【化132】

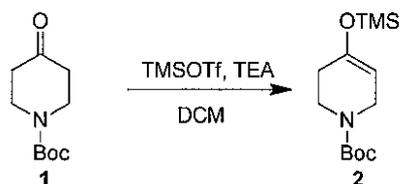


20

【0397】

1.21.1 化合物 2 の調製

【化133】



30

DCM (40 mL) 中の化合物 1 (4 g、0.02 mol) の溶液に、TMSOTf (6.6 g、0.03 mol)、Et₃N (6.0 g、0.06 mol) を室温で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで、混合物反応を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE : AcOEt = 10 : 1) によって精製して、化合物 2 (4.3 g、80%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm : 4.79 (s、1H)、3.87 (m、2H)、3.52 (m、2H)、2.11 (s、1H)、1.43 (s、9H)、0.16 (s、9H)。

40

【0398】

1.21.2 化合物 3 の調製

【化134】



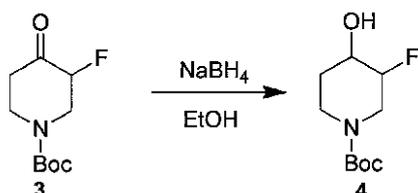
MeCN (20 mL) 中の化合物 2 (250 mg、0.92 mmol)、セレクトフルオル (360 mg、0.92 mmol) の混合物を 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE : AcOEt = 4 : 1) によって精製して、化合物 3 (180 mg、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm: 4.10 ~ 4.84 (m, 1H)、3.63 ~ 3.66 (m, 1H)、3.14 ~ 3.21 (m, 1H)、2.48 ~ 2.52 (m, 1H)、2.35 ~ 2.39 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。

10

【0399】

1.21.3 化合物 4 の調製

【化135】



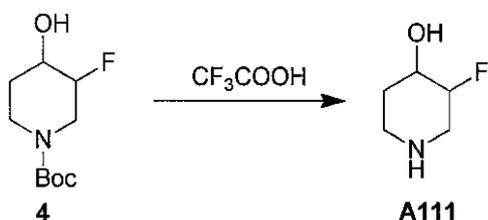
エタノール (10 mL) 中の化合物 3 (1 g、4.6 mmol) の溶液に、NaBH₄ (0.3 g、7.8 mmol) を 0 ° で緩徐に添加した。反応混合物を 0 ° で 0.5 時間攪拌し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl 水溶液で反応停止処理し、AcOEt で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を得た。

20

【0400】

1.21.4 化合物 A111 の調製

【化136】



無水 DCM (4 mL) 中の化合物 4 (0.6 g、2.7 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を 0 ° で添加した。形成された混合物を 2 時間攪拌し、濃縮して、所望の生成物を得、それを次のステップに使用した (600 mg、100%)。

30

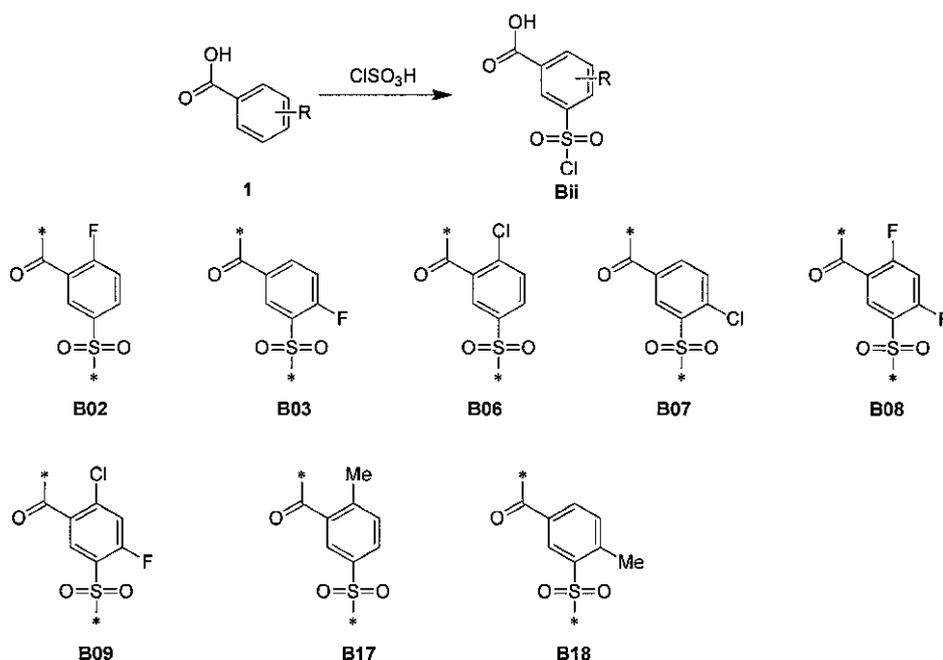
40

【0401】

2 領域 B 中間体の調製

2.1 B02、03、06、07、08、09、17、18 の調製

【化 1 3 7】



10

20

0 まで冷却されたクロルスルホン酸 (23 . 8 mL、350 mmol) に、2 - フルオロ安息香酸 (5 g、35 mmol) を少量ずつ添加した。完全な添加後、黄色の溶液を室温まで昇温させ、次いで 75 まで一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで氷水 (150 mL) に滴加した。白色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色の固体として所望の生成物 B02 (3 . 37 g、40 . 4%) を得た。

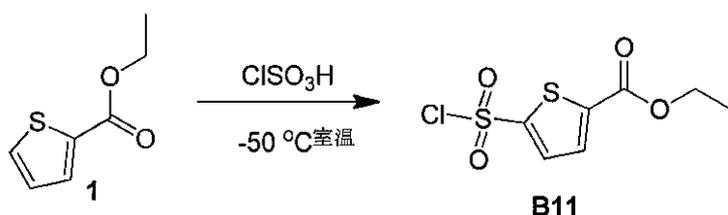
B03、06、07、08、09、17、18を、B02と同じ手順に従って調製した。B06/07/08/09は、140~150 等のはるかに高い温度、および6~12時間等のより長い反応時間の下で生成した。

【0402】

2.2 B11の調製

30

【化 1 3 8】



クロルスルホン酸 (8 . 5 mL、130 mmol) の溶液を、DCM (30 mL) 中の化合物 1 (5 . 0 g、34 mmol) に - 50 で、N₂下で添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を次いで氷水中に注ぎ、DCMで抽出し、有機相を Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基をクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物の混合物を得た (1 . 6 g、3位異性体副生成物を含む、それを分離することなく次のステップで使用した) 。

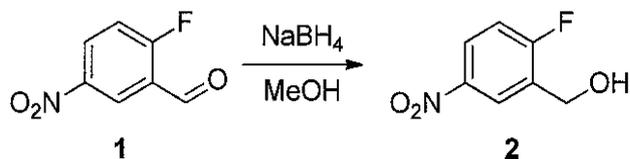
40

【0403】

3 領域 C 中間体の調製

3.1 C59の調製

【化143】



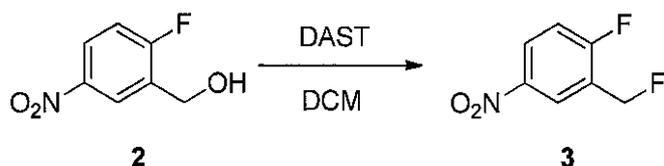
MeOH (100 mL) 中の化合物 1 (9.6 g、56.8 mmol) の混合物に、NaBH₄ を 0 で滴加した。添加後、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl で反応停止処理し、真空下で濃縮した。残基を、EtOAc (100 mL 3) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した。 (9.8 g、粗)

10

【0408】

3.2.2 化合物 3 の調製

【化144】



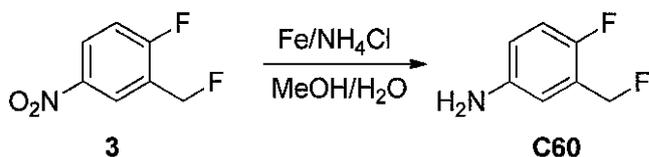
20

無水 DCM (80 mL) 中の化合物 2 (6.2 g、36.3 mmol) の溶液に、DAST (11.7 g、34.3 mmol) を -78 で、N₂ 下で滴加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、30 g の氷を含有するビーカー中に注いで、いずれの未反応の DAST も分解させた。混合物を、45 mL ずつの DCM で 2 回抽出した。組み合わせた有機層を 50 mL の水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下での蒸発乾固により、粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 100 : 1 ~ 50 : 1 で溶出) によって精製して、化合物 3 を得た。(4.5 g、収率 : 71%)

【0409】

3.2.3 C60 の調製

【化145】



30

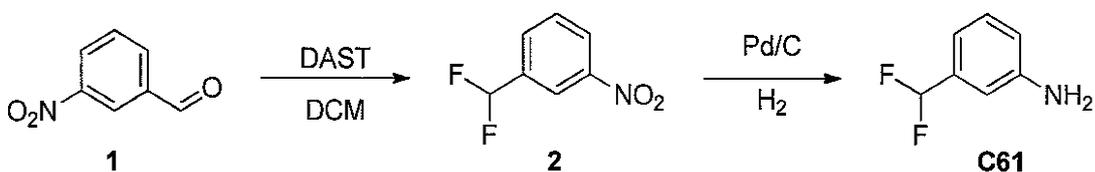
MeOH (40 mL) および水 (10 mL) 中の化合物 2 (4.2 g、24.3 mmol)、Fe 粉末 (7.0 g、0.12 mol、5 当量)、および NH₄Cl (6.8 g、0.12 mol) の溶液を、3 時間加熱還流させた。濾過し、濾液を真空下で濃縮して、固体を得、それを次のステップに直接使用した。

40

【0410】

3.3 C61 の調製

【化146】

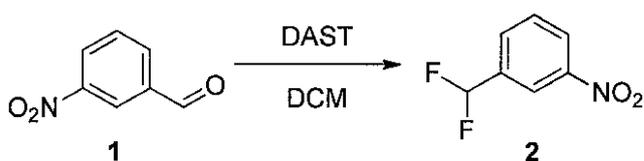


【0411】

50

3.3.1 化合物2の調製

【化147】

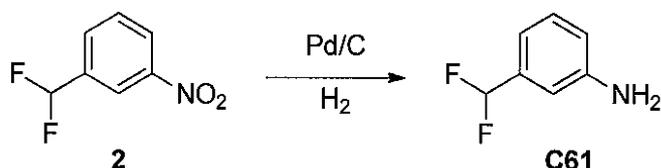


無水DCM (10 mL) 中の化合物1 (0.5 g、3.3 mmol) の溶液に、DAST (1.3 g、7.95 mmol) を -78 °C で、N₂ 下で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、5 g の氷を含有するビーカー中に注ぎ、いずれの未反応のDASTも分解させた。混合物をDCM (45 mL) で2回抽出した。組み合わせた有機層を50 mL の水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下での蒸発乾固により、粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 100 : 1 で溶出) によって精製して、化合物2 (0.45 g、収率 : 79 %) を得た。

【0412】

3.3.2 C61の調製

【化148】

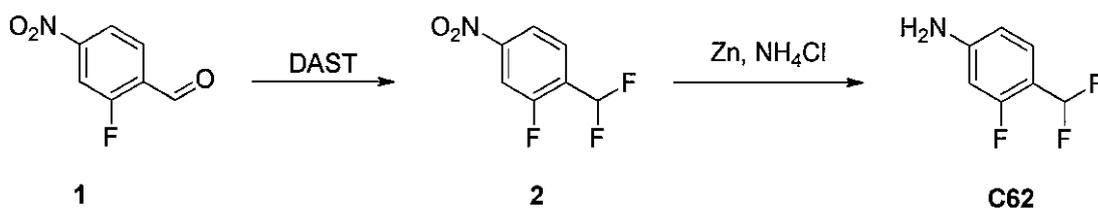


EtOH (5 mL) 中の化合物2 (0.45 g、2.9 mmol) およびPd/C (50 mg) の溶液を、H₂ 大気下で、室温で一晩攪拌した。Pd/C を濾去した。濾液を真空下で濃縮して、所望の生成物を得、それを次のステップに直接使用した。

【0413】

3.4 C62の調製

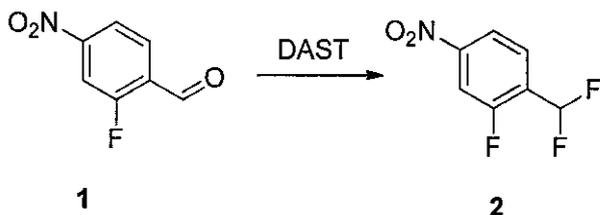
【化149】



【0414】

3.4.1 化合物2の調製

【化150】



無水DCM (50 mL) 中の化合物1 (3.0 g、17.8 mmol) の溶液に、DAST (6.3 g、39.0 mmol) を0 °C で、N₂ 下で添加した。形成された混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃ 溶液によって反応停止処理し、EA (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残基を

10

20

30

40

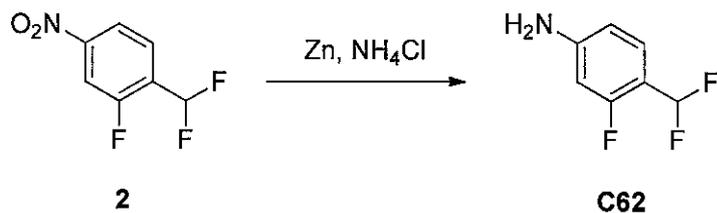
50

、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフ（PE：EA 5：1～3：1）によって精製して、化合物2（3.2 g、94.1%）を得た。

【0415】

3.4.2 C62の調製

【化151】



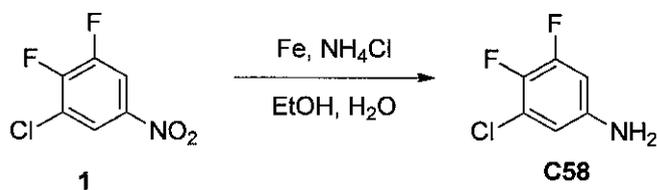
10

化合物2（3.2 g、16.8 mmol）、Zn（10.9 g、168 mmol）、およびNH₄Cl（9.0 g、168 mmol）の溶液を、水（20 mL）およびメタノール（50 mL）中、50℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残基をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（2.6 g、96.3%）を得た。LCMS：162 [M+1]。

【0416】

3.5 C58の調製

【化152】



20

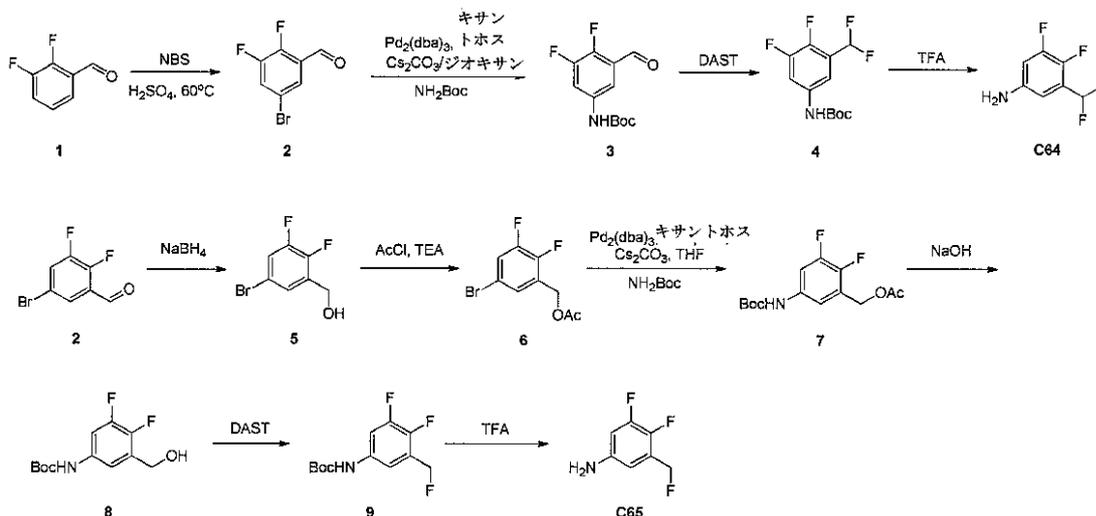
EtOH（80 mL）および水（10 mL）中の化合物1（5.0 g、25.83 mmol）、Fe粉末（14.47 g、258.3 mmol、10当量）、およびNH₄Cl（13.95 g、258.3 mmol）の溶液を、3時間加熱還流させた。反応混合物を濾過し、濃縮した。残基を水（50 mL）中に溶解させ、酢酸エチル（50 mL 2）で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、生成物を得、次のステップで直接使用した。LCMS：164 [M+1]。

【0417】

3.6 C64/65の調製

30

【化153】

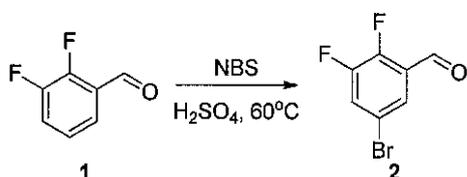


10

【0418】

3.6.1 化合物2の調製

【化154】



20

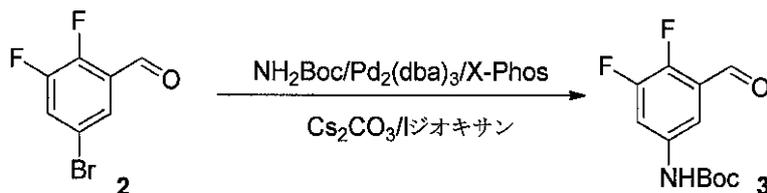
化合物1 (5.0 g、3.5 mmol) を濃縮 H_2SO_4 (16 mL) 中に溶解させ、60 まで加熱した。N-プロモスクシンイミド (7.5、4.2 mmol) を、3回に分けて、30分間の期間にわたって添加した。N₂ 下で3時間加熱した後、反応混合物を氷水中に注いだ。生成物を EtOAc で抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 10% EtOAc) による精製により、収率 45% で生成物 2 としてオレンジ色の液体を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 10.31 (d、1H、J = 1.2 Hz)、7.80 - 7.99 (m、1H)、7.64 - 7.60 (m、1H)。

30

【0419】

3.6.2 化合物3の調製

【化155】



40

30 mL のジオキサン中の化合物 2 (1.0 g、4.5 mmol)、NH₂Boc (660 mg、5.7 mmol)、Cs₂CO₃ (2.05 g、6.3 mmol)、Pd₂(dba)₃ (124 mg、0.135 mmol)、および X-Phos (193 mg、0.405 mmol) の混合物を、100 まで一晩加熱した。室温まで冷却した後、水溶液を EA で 3 回抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

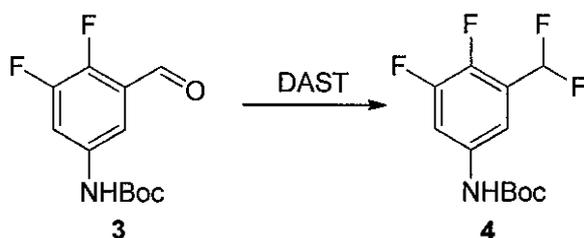
50

PE中0~10%EtOAc)によって精製して、3(300mg、13%)を得た。LCMS:258[M+1]。

【0420】

3.6.3 化合物4の調製

【化156】



10

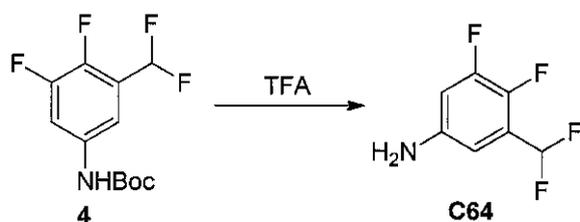
無水DCM(10mL)中の化合物3(500mg、1.95mmol)の溶液に、DAST(1.25g、7.78mmol、4.0当量)を-78℃で、N₂下で滴加した。添加後、溶液を室温まで徐々に加温し、2時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃(30mL)で反応停止処理し、DCM(10mL3)で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の生成物4(380mg、70%)を得た。LCMS:280.1[M+1]。

【0421】

20

3.6.4 C64の調製

【化157】



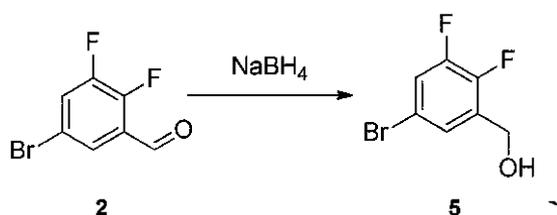
30

DCM(5mL)中の化合物4(280mg、1.0mmol)の溶液に、TFA(5mL)を添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物G(145mg、81%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 6.94-6.67(t、1H)、5.58-6.54(m、2H)、3.75(br、2H) LCMS:180.1[M+1]。

【0422】

3.6.5 化合物5の調製

【化158】



40

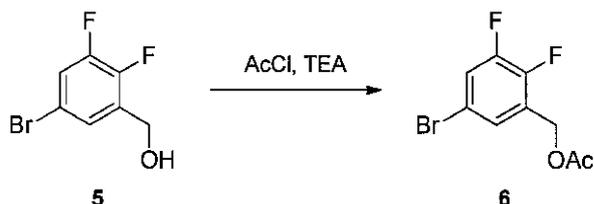
MeOH(20mL)中の化合物2(1.0g、3.5mmol)の溶液に、NaBH₄(200mg、5.0mmol)を0℃で緩徐に添加した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物を1N HCl(20mL)で反応停止処理し、真空下で濃縮した。残基をDCM(30mL3)で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、生成物5(1.05g、粗)を得た。

50

【0423】

3.6.6 化合物6の調製

【化159】

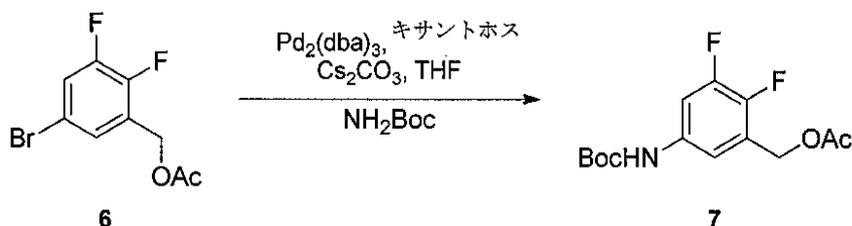


無水THF (20 mL) 中の化合物5 (2.0 g、9.0 mmol) およびTEA (1.36 g、13.5 mmol) の溶液に、AcCl (0.85 g、10.8 mmol) を0で滴加した。添加後、溶液を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。反応物をEtOAc (100 mL) で溶解させ、1N HCl、5% NaOH、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の生成物6 (2.3 g、96%) を得た。LCMS: 265 / 267 [M+1]。

【0424】

3.3.7 化合物7の調製

【化160】

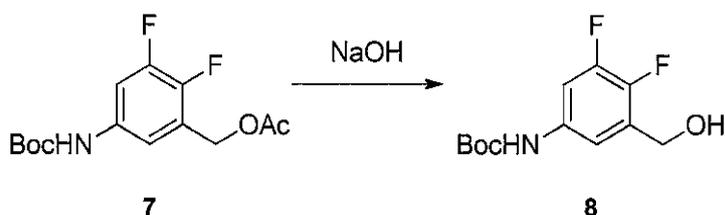


200 mL のジオキサン中の化合物6 (6.0 g、22.3 mmol)、NH₂Boc (3.3 g、27.9 mmol、1.2当量)、Cs₂CO₃ (10.2 g、31.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (613 mg、0.7 mmol、3%)、およびXant-Phos (955 mg、2.01 mmol、9%) の混合物を、100まで一晩加熱した。室温まで冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残基をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE中0~10% EtOAc) によって精製して、7 (4.5 g、収率66%) を得た。LCMS: 302 [M+1]。

【0425】

3.3.8 化合物8の調製

【化161】

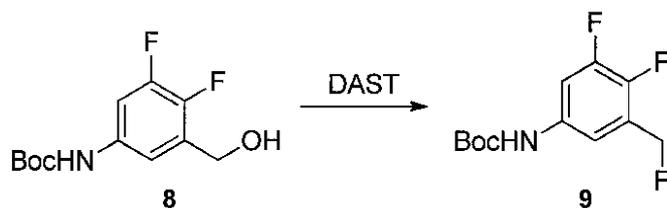


THF (50 mL) 中の化合物7 (490 mg、1.63 mmol) の溶液に、NaOHの水溶液 (80 mg、2.0 mmol、10%) を添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1N HCl溶液によって酸性化し、真空下で濃縮した。残基をEAで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の生成物8 (380 mg、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.38 - 7.33 (m、1H)、7.07 - 7.05 (m、1H)、4.75 (s、2H)、1.51 (s、9H)。LCMS: 260 [M+1]。

【 0 4 2 6 】

3 . 3 . 9 化合物 9 の調製

【 化 1 6 2 】



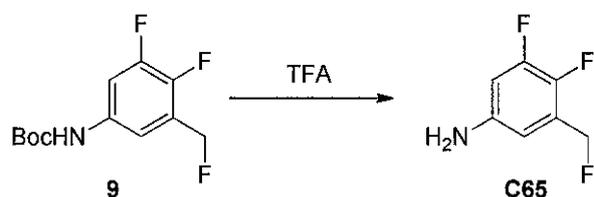
10

無水DCM (5 mL) 中の化合物 8 (380 mg、1.47 mmol) の溶液に、DAST (473 mg、2.94 mmol、2.0 当量) を -78 °C で、N₂ 下で滴加した。添加後、溶液を室温まで徐々に加温し、2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ (20 mL) 中に 0 °C で注ぎ、DCM (10 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 9 (370 mg、96%) を得た。LCMS : 262 [M + 1]。

【 0 4 2 7 】

3 . 3 . 1 0 C 6 5 の調製

【 化 1 6 3 】



20

DCM (5 mL) 中の化合物 9 (370 mg、1.7 mmol) の溶液に、TFA (5 mL) を添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、粗生成物 C65 (130 mg、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 6.42 - 6.38 (m、2 H)、5.38 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、5.26 (d、2 H、J = 1.2 Hz) LCMS : 162 [M + 1]。

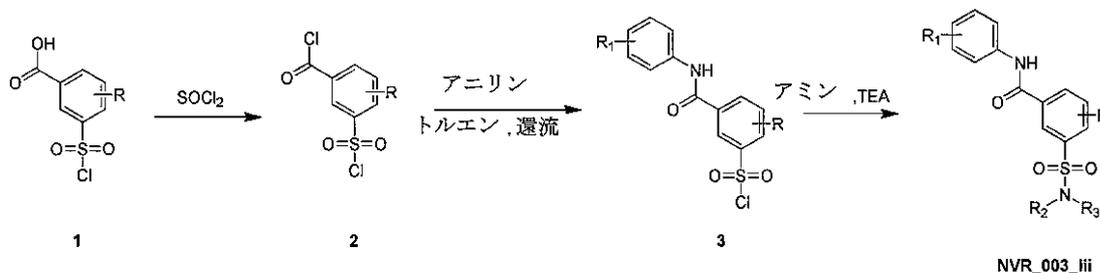
30

【 0 4 2 8 】

第 I I 部 標的のための一般手順

一般手順 A

【 化 1 6 4 】



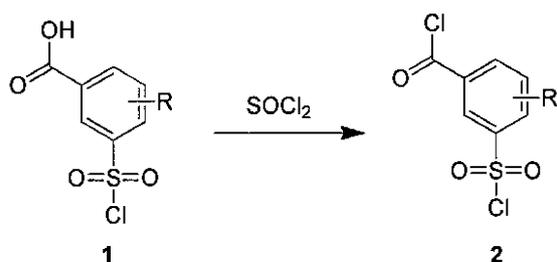
40

NVR_003_ii

【 0 4 2 9 】

1 . 1 化合物 2 の調製のための一般手順

【化165】



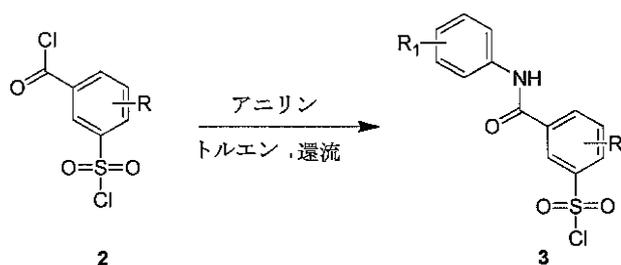
10

SOCl₂ (10 mL) 中の化合物 1 (4.53 mmol) の混合物を、一晩加熱還流させた。混合物を濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した。

【0430】

1.2. 化合物 3 の調製のための一般手順

【化166】



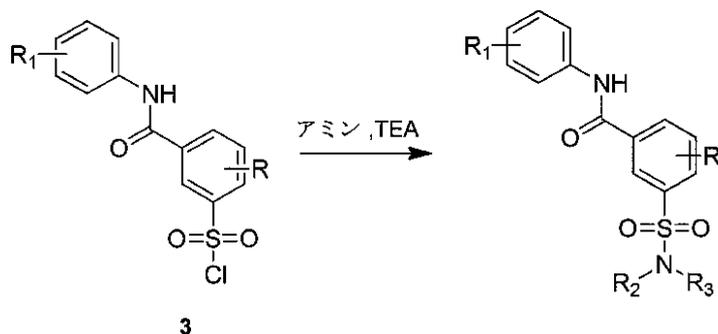
20

トルエン (10 mL) 中の化合物 2 (1.08 g, 4.52 mmol) の沸騰した溶液に、アニリン (4.52 mmol) を添加し、2 時間還流させた。混合物を真空下で濃縮して、固体を得、それを次のステップに直接使用した。

【0431】

1.3. iii の調製のための一般手順

【化167】



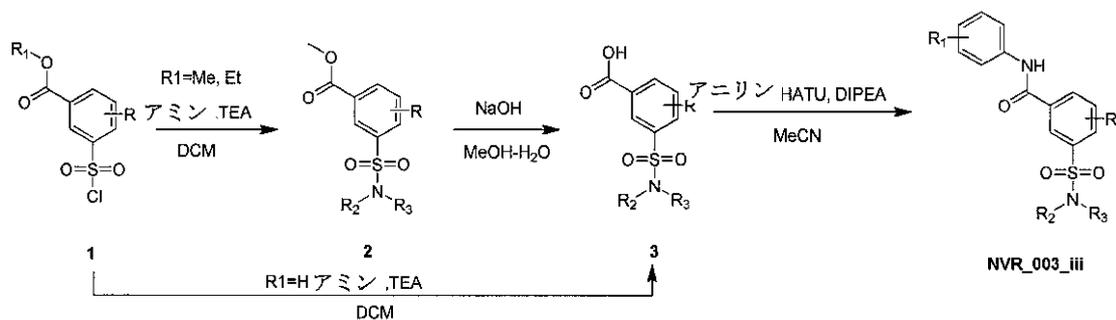
30

40

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の化合物 3 (0.3 mmol) の溶液に、アミン (0.3 mmol) および Et₃N (30 mg, 0.33 mmol) を室温で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機相を真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを分取 HPLC によって精製して、所望の生成物を得た。

一般手順 B

【化168】

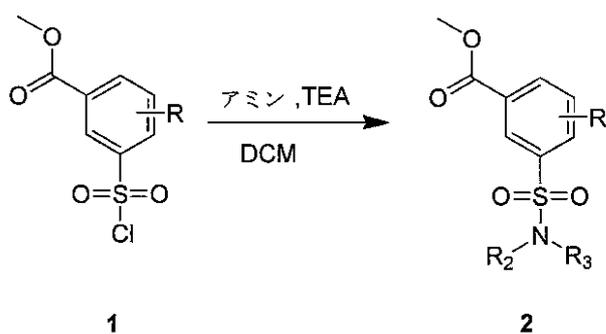


10

【0432】

1.1 化合物2の調製のための一般手順

【化169】



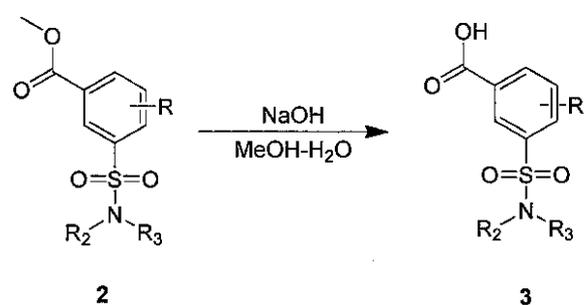
20

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の化合物 1 (10 mmol) の溶液に、アミン (10 mmol) および TEA (11 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を 1 N HCl および飽和 NaHCO₃ で洗浄し、真空下で濃縮した。残基をクロマトグラフィーによって精製して、所望生成物を得た。

【0433】

1.2 化合物3の調製のための一般手順

【化170】



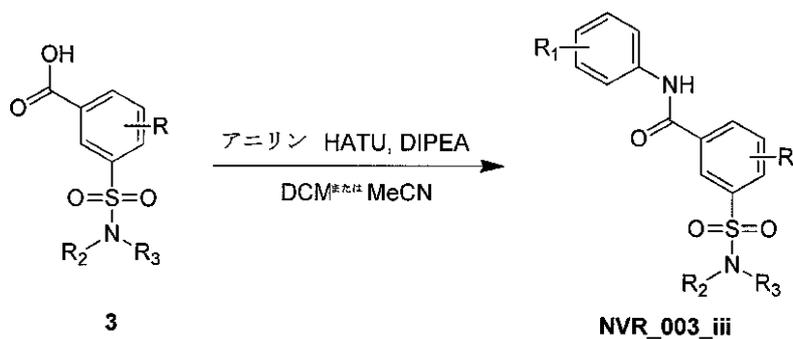
40

MeOH (40 mL) 中の化合物 2 (5 mmol) の溶液に、NaOH の水溶液 (7 mmol, 1 N) を添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1 N HCl 溶液によって pH 6 まで酸性化し、DCM で抽出した。組み合わせた有機相を真空下で濃縮して、生成物を得た。

【0434】

1.3 iii の調製のための一般手順

【化171】

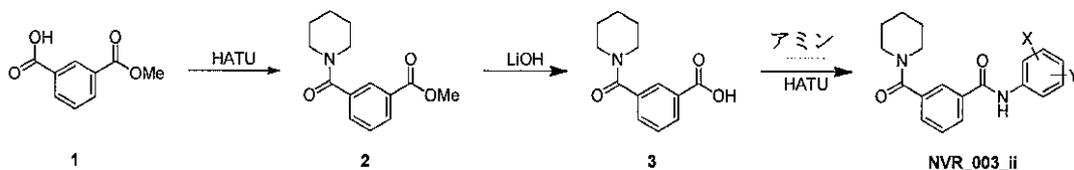


10

DCM (10 mL) 中の化合物 3 (1 mmol) およびアニリン (1 mmol) の溶液に、HATU (1.1 mmol)、続いてDIPEA (1.5 mmol) を添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それを分取HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

一般手順 C

【化172】

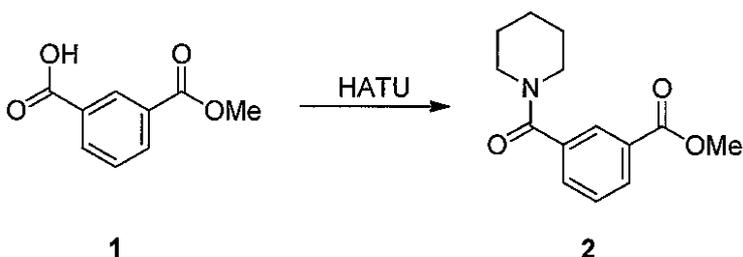


20

【0435】

1.1 化合物 2 の調製のための一般手順

【化173】



30

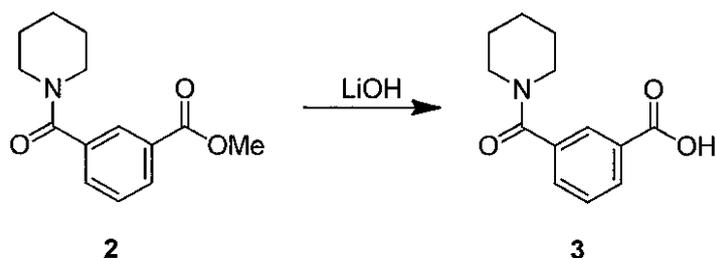
DCM (50 mL) 中の化合物 1 (1.80 g、10 mmol) およびピペリジン (2.1 g、25 mmol) の溶液に、HATU (3.8 g、10 mmol) を室温で添加した。形成された混合物を一晩攪拌した。混合物を 1N HCl、NaOH (5%)、およびブラインで洗浄し、真空下で濃縮して、所望の生成物 (2.1 g、85%) を得た。LCMS: 248 [M+1]。

40

【0436】

1.2 化合物 3 の調製のための一般手順

【化174】



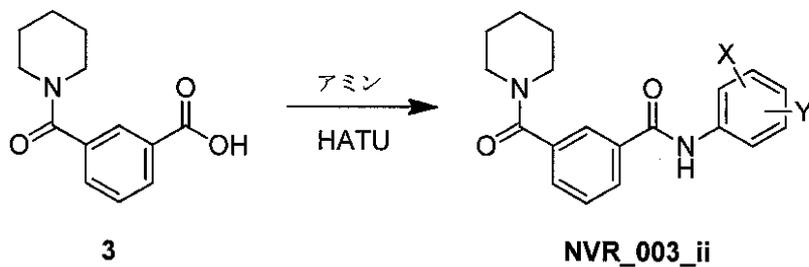
CH₃OH (40 mL) および H₂O (10 mL) 中のメチル化合物 2 (2.1 g、8.5 mmol) の溶液に、LiOH H₂O (0.6 g、15 mmol) を添加した。形成された混合物を一晩攪拌した。結果として生じた混合物を 1 N HCl によって酸性化し、真空下で濃縮した。残基を、DCM 抽出した。組み合わせた有機相を真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した (1.7 g、86%)。LCMS : 234 [M + 1]。

10

【0437】

1.3 iii の調製のための一般手順

【化175】



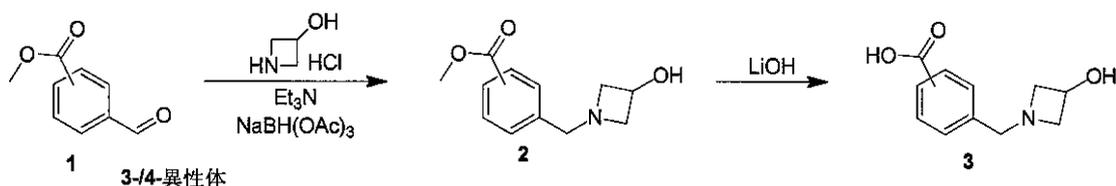
20

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の化合物 3 (0.3 mmol)、アミン (0.3 mmol)、および Et₃N (30 mg、0.33 mmol) の溶液に、HATU (0.33 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機相を真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを分取 HPLC 精製して、所望の生成物を得た。

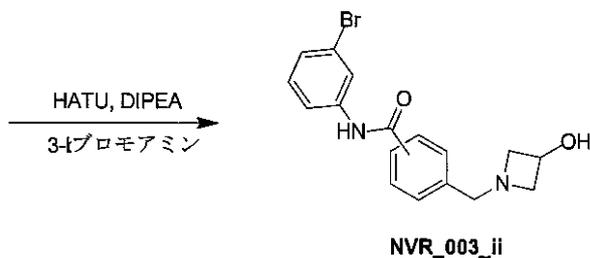
30

一般手順 D

【化176】



40

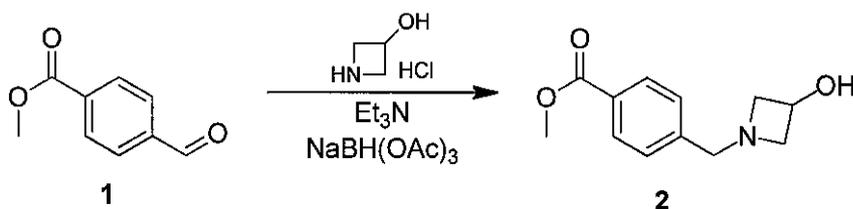


【0438】

1.1 化合物 2 の調製のための一般手順

50

【化177】



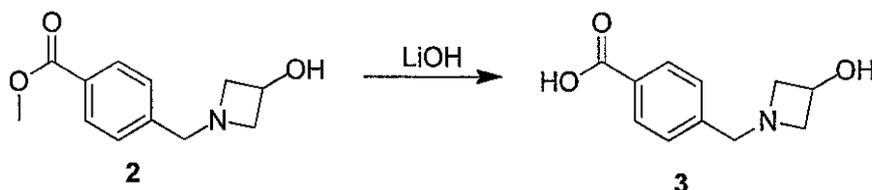
CH₂Cl₂ (3 mL) 中のメチル 4 - 安息香酸ホルミル (150 mg、0.914 mmol)、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (120 mg、1.10 mmol)、および Et₃N (111 mg、1.10 mmol) の溶液に、NaBH(OAc)₃ (580 mg、2.74 mmol) を添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を NaHCO₃ 溶液によって反応停止処理し、形成された混合物を CH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それを分取 TLC 精製して、所望の生成物 (150 mg、74%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm : 7.97 (d、2 H)、7.34 (d、2 H)、3.89 (s、3 H)、3.68 (s、2 H)、3.63 (m、2 H)、3.04 (m、2 H)。

10

【0439】

1.2 化合物 3 の調製のための一般手順

【化178】



20

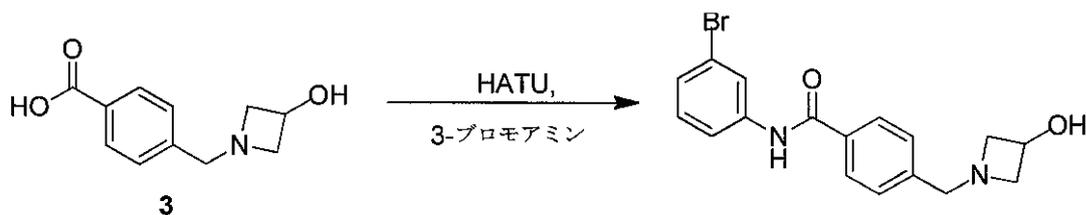
CH₃OH (3 mL) および H₂O (1 mL) 中のメチル 4 - ((3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)メチル)安息香酸塩 (150 mg、0.68 mmol) の溶液に、LiOH · H₂O (57 mg、1.36 mmol) を添加した。形成された混合物を一晩攪拌した。結果として生じた混合物を 1 N HCl によって酸性化し、真空下で濃縮した。残基を、DCM 抽出した。組み合わせた有機相を真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した (150 mg、粗)。

30

【0440】

1.3 iii の調製のための一般手順

【化179】



40

NVR_003_ii

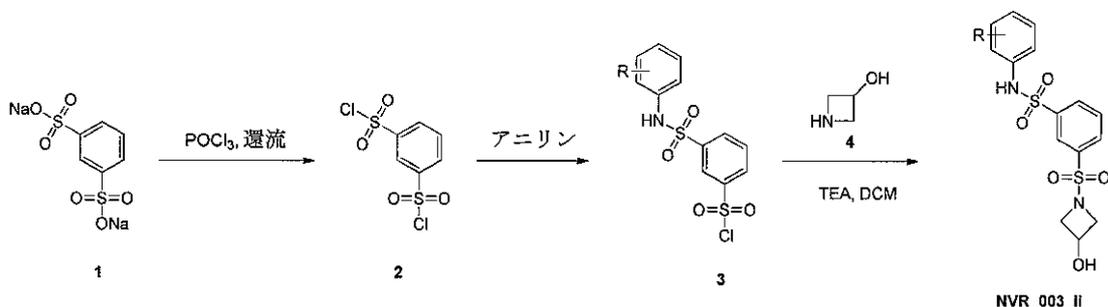
DMF (3 mL) 中の ((3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)メチル)安息香酸 (150 mg、0.723 mmol) および 3 - プロモアミン (187 mg、1.09 mmol) の溶液に、HATU (413 mg、1.09 mmol) および DIEA (187 mg、1.45 mmol) を室温で添加した。形成された混合物を一晩攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、水 (5 mL × 2) で洗浄した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それを分取 HPLC 精製して、所望の生成物 (15 mg、6%) を得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): ppm: 11.03 (br, 1H)、10.49 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.98 (d, 2H)、7.75 (m, 1H)、7.67 (d, 2H)、7.29 (m, 2H)、4.45 (m, 3H)、4.16 (m, 2H)、3.87 (m, 2H)。LCMS: 361 / 363 [M + 1 / M + 2]。

一般手順 E

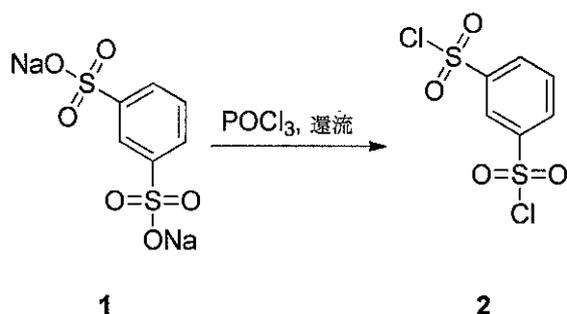
【化180】



【0441】

1.1 化合物2の調製のための一般手順

【化181】

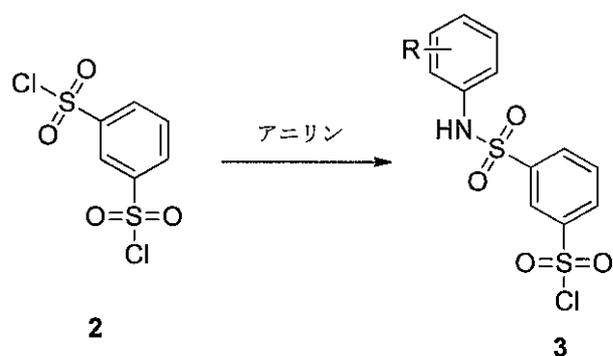


化合物1 (1.0 g, 3.54 mmol) を、10 g (65.22 mmol) の POCl_3 中に溶解させ、次いで、混合物を100℃まで加温し、一晩攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残基を次のステップのために調製した。

【0442】

1.2 化合物3の調製のための一般手順

【化182】

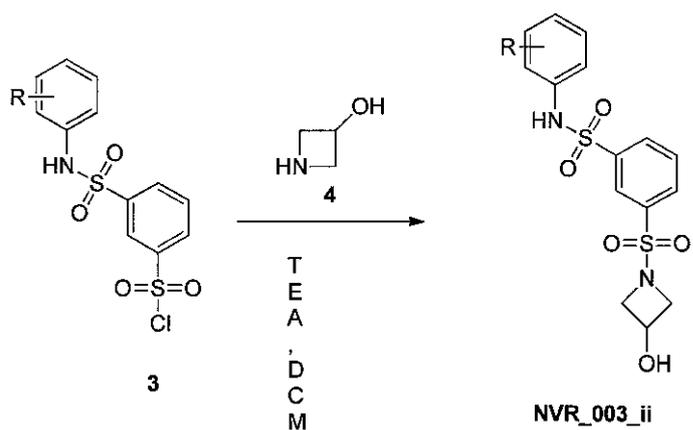


5 mL の DCM 中の化合物2 (138 mg, 0.50 mmol) の溶液に、アニリン (0.55 mmol) および Et_3N (51 mg, 0.50 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。水を混合物に添加し、 DCM で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。残基を次のステップのために調製した。

【0443】

1.3 iii の調製のための一般手順

【化183】



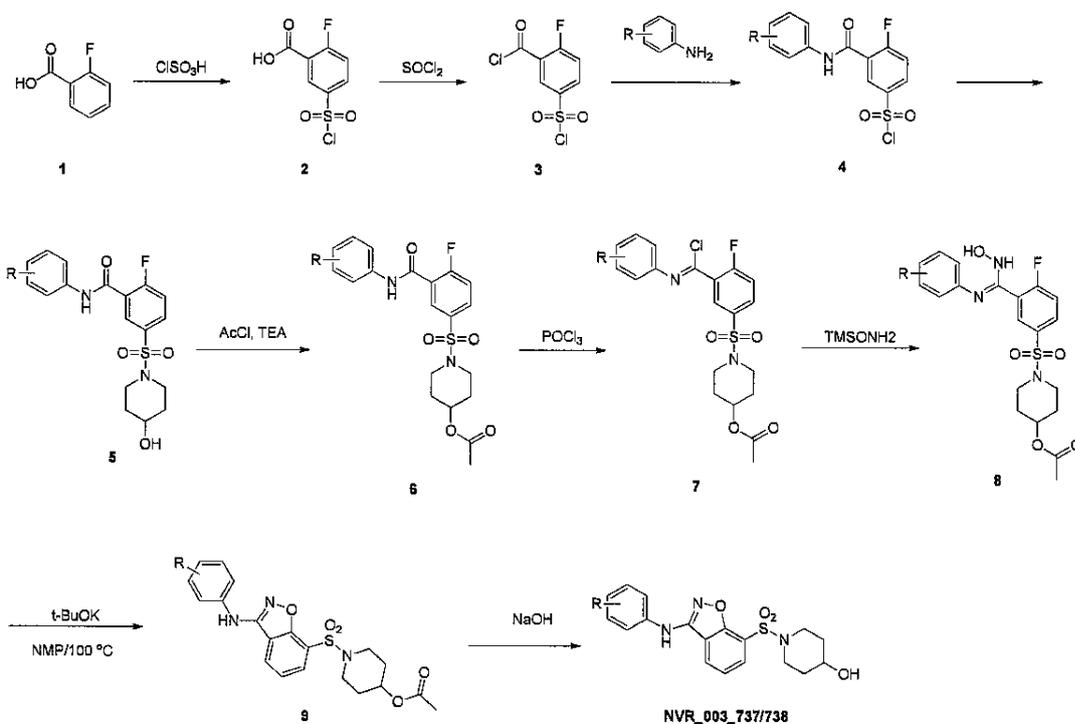
10

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の化合物 3 (0.3 mmol) の溶液に、アミン (0.3 mmol) および Et₃N (30 mg、0.33 mmol) を室温で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機相を真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを分取 HPLC 精製して、所望の生成物を得た。

20

一般手順 F

【化184】



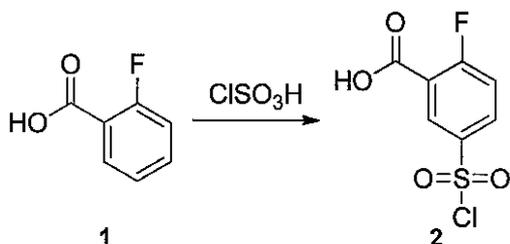
30

40

【0444】

1.1 化合物 2 の調製

【化 1 8 5】

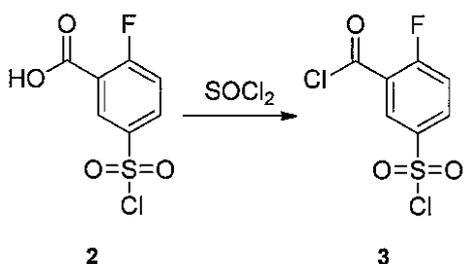


0 まで冷却したクロロスルホン酸 (65 g、0.56 mol) に、化合物 1 (10.2 g、73 mmol) を少量ずつ添加した。完全な添加後、黄色の溶液を室温まで加温し、次いで 70 まで一晩加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、次いで氷 (0.5 L) に滴加した。白色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色の固体として所望の生成物 (13.7 g、80%) を得た。

【 0 4 4 5】

1. 2 化合物 3 の調製

【化 1 8 6】

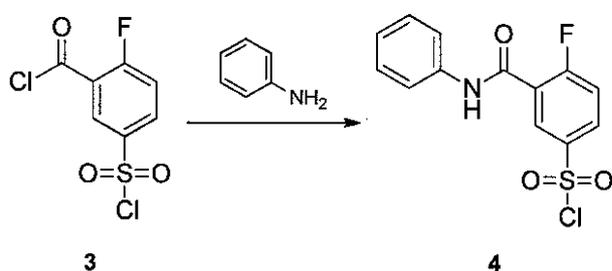


SOCl_2 (60 mL) 中の化合物 2 (13.7 g、57.6 mmol) の混合物を、一晩加熱還流させた。混合物を濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した。

【 0 4 4 6】

1. 3 化合物 4 の調製

【化 1 8 7】

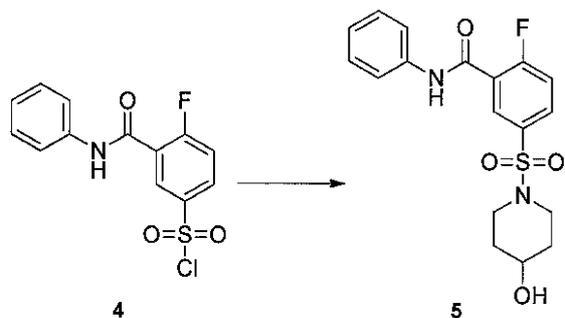


無水トルエン (50 mL) 中の化合物 3 (5.5 g、21 mmol) の沸騰した溶液に、アニリン (2.0 mg、21 mmol) の溶液を添加した。形成された混合物を更に 30 分間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、EtOAc (50 mL) で希釈した。混合物を氷水 (20 mL) で洗浄した。有機層を濃縮して、所望の生成物、それを次のステップに直接使用した (7.0 g、67%)。

【 0 4 4 7】

1. 4 化合物 5 の調製

【化188】

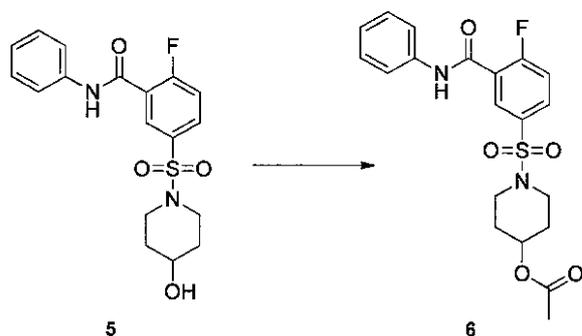


無水 CH_2Cl_2 (80 mL) 中の化合物 4 (7.0 g、22 mmol) の溶液に、ピペリジン - 4 - オール (2.2 g、22 mmol) および Et_3N (3 mL) を室温で添加した。形成された混合物を一晩攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、水 (50 mL 2) で洗浄した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (4.5 g、53%) を得た。

【0448】

1.5 化合物 6 の調製

【化189】

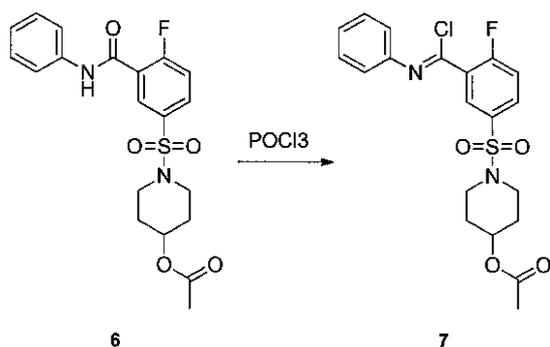


CH_2Cl_2 (50 mL) 中の化合物 5 (4.5 g、12.1 mmol) の溶液に、 Et_3N (2.5 mL)、続いて CH_3COCl (1.2 g、12.1 mmol) を 0 で添加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を Na_2CO_3 水溶液で洗浄し、水性層を、1N HCl によって酸性化した。形成された混合物を CH_2Cl_2 (100 mL 3) で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (3.0 g、60%) を得た。

【0449】

1.6 化合物 7 の調製

【化190】



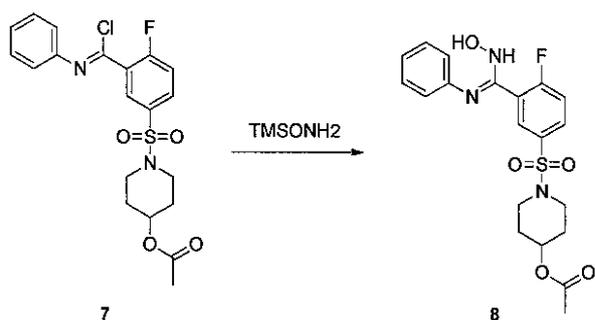
POCl_3 (3.5 mL) 中の化合物 6 (310 mg、0.73 mmol) の溶液を、80 まで3時間加熱した。有機層を濃縮して、所望の生成物を得、それを次のステップ

に直接使用した (340 mg、粗)。

【0450】

1.7 化合物8の調製

【化191】



10

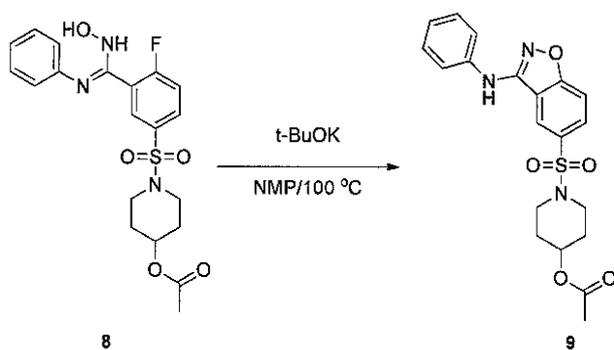
無水THF (5 mL) 中の化合物7 (340 mg、0.73 mmol) の溶液に、O-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン (94 mg、0.9 mmol) を0 で滴加した。形成された混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を1N HCl溶液で洗浄し、水性層を水性Na₂CO₃によって酸性化した。形成された混合物をCH₂Cl₂ (10 mL 3) で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得た。(360 mg、粗)

20

【0451】

1.8 化合物9の調製

【化192】



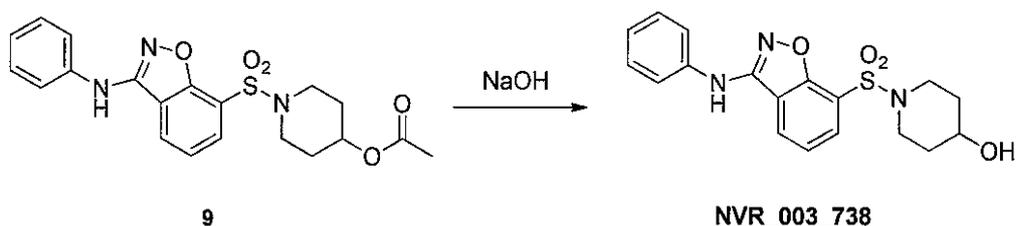
30

NMP (3 mL) 中の化合物8 (360 mg) の溶液に、t-BuOK (80 mg、0.71 mmol) を室温で添加し、混合物を、80 まで3時間加熱した。混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機相を真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを分取HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。(50 mg、収率：20%)

【0452】

1.9 738の調製

【化193】



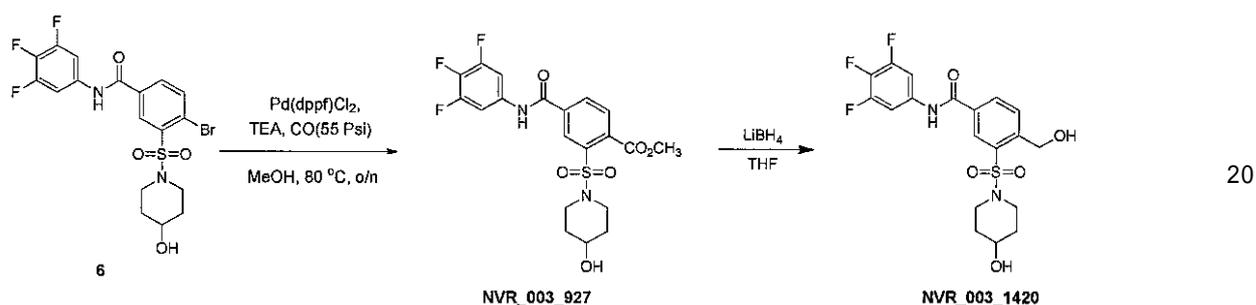
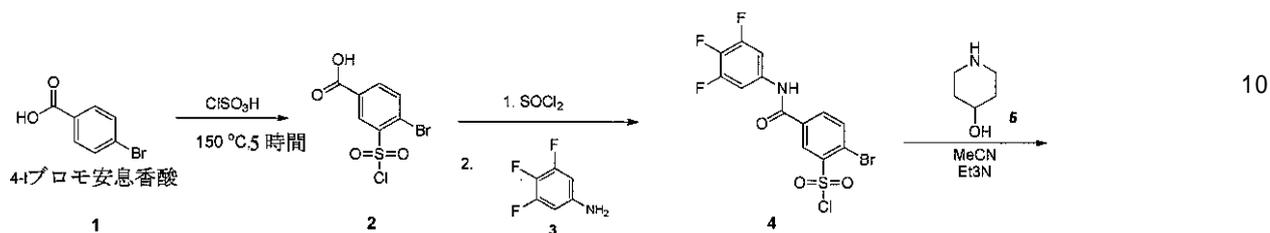
50

1 mLのMeOHおよび1 mLの水中の化合物9 (50 mg、0.12 mmol)、NaOH (10 mg、0.24 mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を除去し、分取HPLCによって精製して、20 mgの738 (20 mg、40%)を得た。LCMS: 374 [M+1]。

737を、738と同様の手順に従って調製した。

一般手順 G

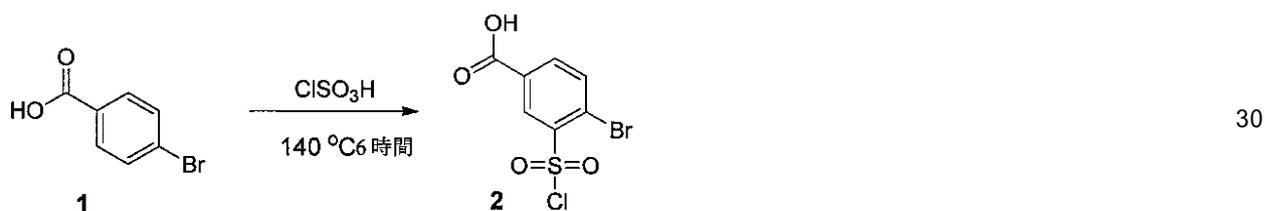
【化194】



【0453】

1.1 化合物2の調製

【化195】



0 まで冷却したクロロスルホン酸 (82.4 g、0.71 mol) に、化合物1 (5.0 g、25 mmol) を少量ずつ添加した。完全な添加後、黄色の溶液を室温まで加温し、次いで150 まで5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで水 (60 g) に滴加した。白色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色の固体として所望の生成物 (6.0 g、80%) を得た。

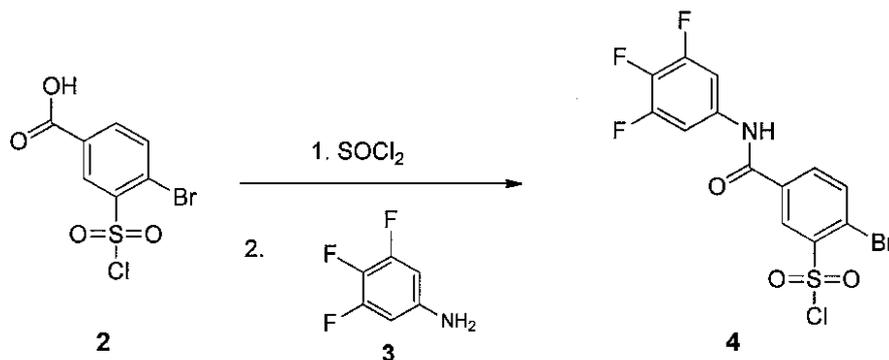
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): ppm: 8.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。

40

【0454】

1.2 化合物3の調製

【化 1 9 6】



10

S O C l ₂ (6 0 m L) 中の化合物 2 (6 . 0 g 、 2 0 . 1 m m o l) の混合物を、3 時間加熱還流させた。混合物を濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した。無水トルエン (6 0 m L) 中の化合物 3 (6 . 4 g 、 2 0 . 1 m m o l) の沸騰した溶液に、3 , 4 , 5 - トリフルオロアニリン (2 . 9 g 、 2 0 . 1 m m o l) を添加した。形成された混合物を、1 0 0 まで6時間加熱した。混合物を室温まで冷却させ、次いで濃縮して、所望の生成物を得、それを次のステップに直接使用した (7 . 5 g 、 8 7 %) 。

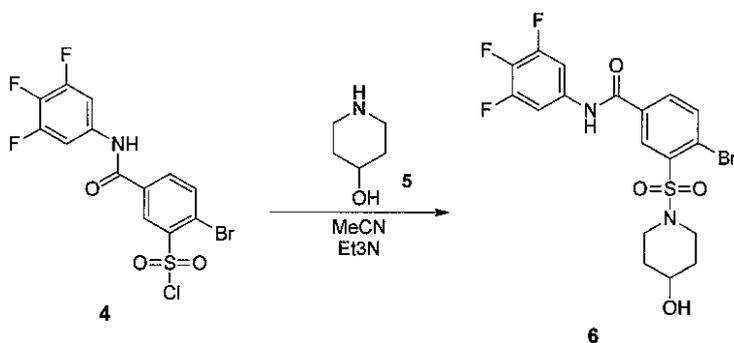
¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O) : p p m : 1 0 . 7 8 (s 、 1 H) 、 8 . 4 5 (d , J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 7 5 (m 、 4 H) 。

20

【 0 4 5 5】

1 . 3 化合物 6 の調製

【化 1 9 7】



30

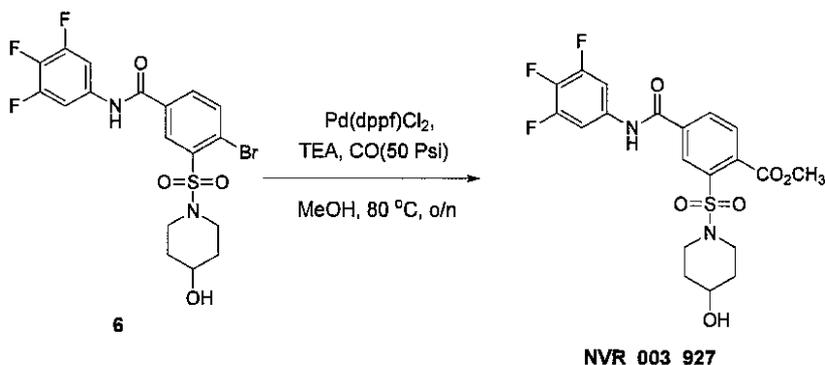
M e C N (2 0 m L) 中の化合物 4 (2 . 0 g 、 4 . 7 m m o l) の溶液に、ピペリジン - 4 - オール (0 . 4 7 g 、 4 . 7 m m o l) および E t ₃ N (1 . 4 m L) を室温で添加した。形成された混合物を2時間攪拌した。混合物を E A (1 5 0 m L) で希釈し、水 (5 0 m L 2) で洗浄した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (1 . 7 g 、 7 4 %) を得た。

40

【 0 4 5 6】

1 . 4 9 2 7 の調製

【化198】



10

MeOH (10 mL) 中の化合物 6 (200 mg、0.41 mmol) の溶液に、Et₃N (165 mg、1.62 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (33 mg、0.04 mmol) を、N₂ 下で添加した。形成された混合物を、50 Psi 圧力の CO 下で、80 °C で 12 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (150 mg、79%) を得た。LCMS: 473.1 [M+1]。

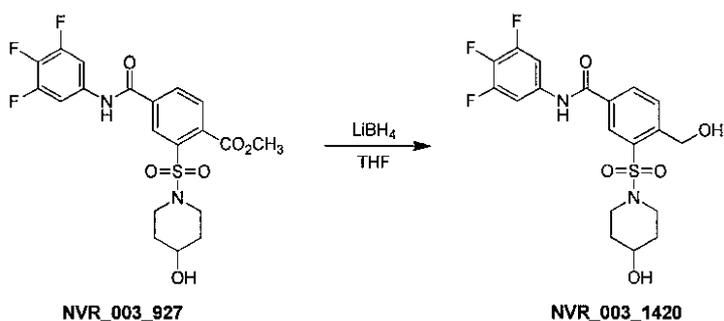
¹H NMR (400 MHz, DMSO): ppm: 10.86 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H)、4.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.61 (m, 1H)、3.35 (m, 2H)、2.95 (m, 2H)、1.75 (m, 2H)、1.38 (m, 2H)。

20

【0457】

1.5 1420 の調製

【化199】



30

THF (10 mL) 中の化合物 927 (200 mg、0.42 mmol) の溶液に、LiBH₄ (38 mg、1.72 mmol) を、N₂ 下で、0 °C で添加し、形成された混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EA (100 mL) で希釈し、ブライン (50 mL 2) で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (45 mg、24%) を得た。LCMS: 445.1 [M+1]。

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): ppm: 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.21 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.63 (m, 2H)、5.06 (s, 2H)、3.76 (m, 1H)、3.53 (m, 2H)、3.05 (m, 2H)、1.90 (m, 2H)、1.59 (m, 2H)。

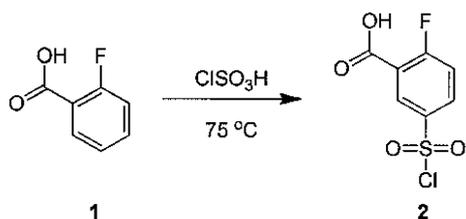
777 の調製のための具体的な実験手順

【0458】

1.1 化合物 2 の調製

50

【化200】



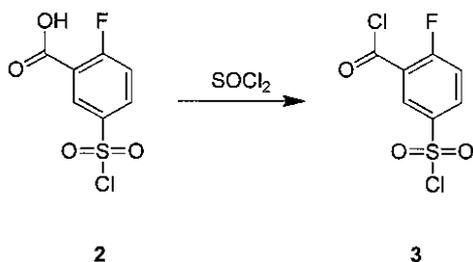
クロロスルホン酸 (23.8 mL、350 mmol) に、2-フルオロ安息香酸 (5 g、35 mmol) を 0 で少量ずつ添加した。添加後、黄色の溶液を室温まで昇温させ、次いで75 で12時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで氷水 (150 mL) 中に注いだ。白色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物 (3.37 g、40.4%) を得た。

10

【0459】

1.2 化合物3の調製

【化201】



20

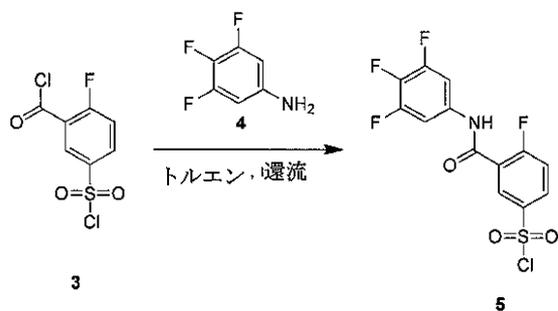
SOCl_2 (10 mL) 中の化合物2 (238 mg、1 mmol) の混合物を、還流状態に12時間加熱した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した。

【0460】

30

1.3 化合物5の調製

【化202】



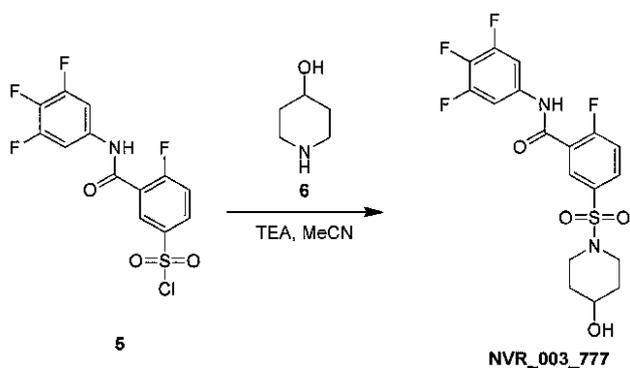
40

還流しているトルエン (10 mL) 中の化合物3 (260 mg、1 mmol) の溶液に、化合物4 (147 mg、1 mmol) を添加した。結果として生じた溶液を、還流状態に2時間加熱し、次いで真空下で濃縮して、固体を得、それを精製することなく次のステップに直接使用した。

【0461】

1.4 777の調製

【化203】



10

MeCN (15 mL) 中の粗化合物 5 (370 mg、1 mmol) および化合物 6 (101 mg、1 mmol) の溶液に、Et₃N (150 mg、1.5 mmol) を室温で添加した。添加後、結果として生じた混合物を 2 時間攪拌し、その時点で LCMS により、反応の完了が示された。溶液を蒸発させ、残基を分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 777 (251 mg、61%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.11 - 8.14 (m, 1H)、8.00 - 8.03 (m, 1H)、7.51 - 7.59 (m, 3H)、3.66 - 3.71 (m, 1H)、3.36 - 3.42 (m, 2H)、2.85 - 2.91 (m, 2H)、1.89 - 1.94 (m, 2H)、1.15 - 1.64 (m, 2H)。LCMS: 433 [M + 1]。

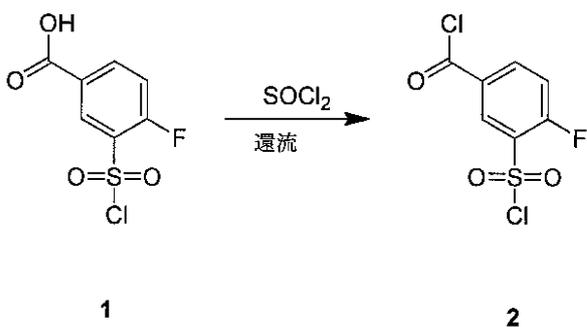
20

化合物 890 の調製のための具体的な実験手順

【0462】

1.1 化合物 2 の調製のための手順

【化204】



30

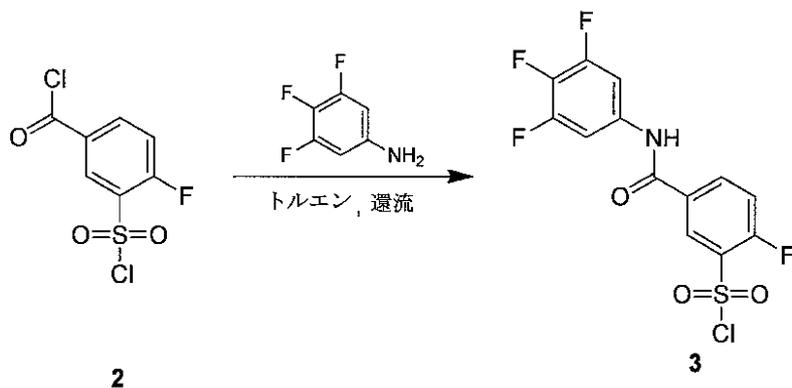
SOCl₂ (60 mL) 中の化合物 1 (10.0 g、42.0 mmol) の混合物を、一晩加熱還流させた。混合物を真空下で濃縮した。残基をトルエン (30 mL) で溶解させ、真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した。

【0463】

1.2 化合物 3 の調製のための手順

40

【化205】



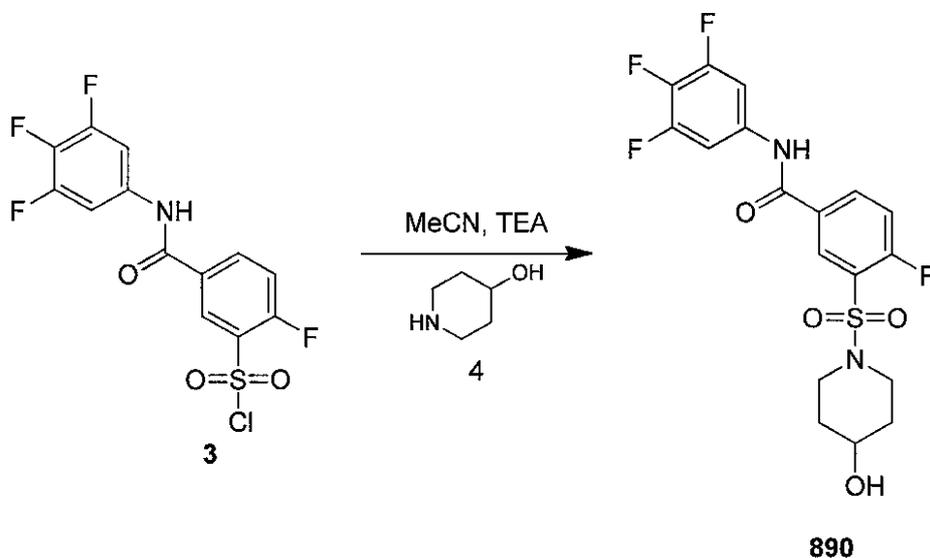
10

トルエン (100 mL) 中の粗化合物 2 (42 mmol) の沸騰した溶液に、トルエン (40 mL) 中のアニリン (6.17 g, 42 mmol) の懸濁液を緩徐に添加し、2 時間還流させた。混合物を真空下で濃縮して、固体を得、それを次のステップに直接使用した。

【0464】

1.3 890 の調製のための手順

【化206】



20

30

wMeCN (250 mL) 中の化合物 3 (42 mmol) の溶液に、アミン 4 (4.3 g, 42 mmol) および Et_3N (6.18 g, 61.2 mmol) を室温で添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。残基をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として所望の生成物 (15.7 g, 86.5%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4 400 MHz) : 8.41 - 8.39 (dd, $J = 6.5, 2.4$ Hz, 1H)、8.26 - 8.23 (m, 1H)、7.61 - 7.50 (m, 3H)、3.74 - 3.72 (m, 1H)、3.56 - 3.52 (m, 2H)、3.06 - 3.01 (m, 2H)、1.91 - 1.87 (m, 2H)、1.59 - 1.56 (m, 2H)。

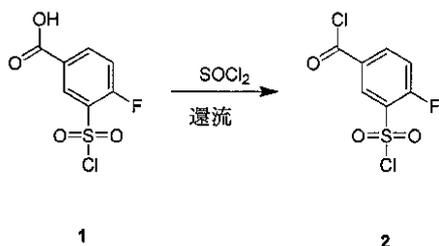
LCMS : 433.0 [M+1]。

894 の調製のための具体的な実験手順

【0465】

1.1 化合物 2 の調製のための手順

【化207】



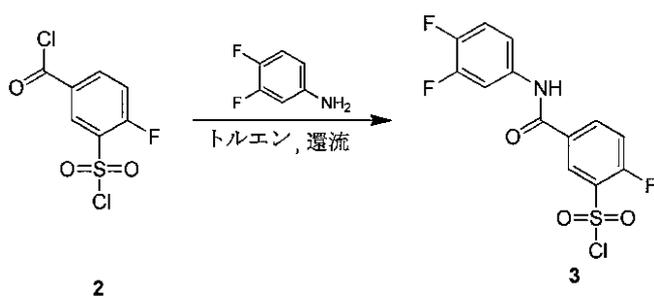
SOCl₂ (80 mL) 中の化合物 1 (3.0 g、12.6 mmol) の混合物を、一晩加熱還流させた。混合物を真空下で濃縮した。残基をトルエン (30 mL) で再溶解させ、真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した。

10

【0466】

1.2 化合物 3 の調製のための手順

【化208】



20

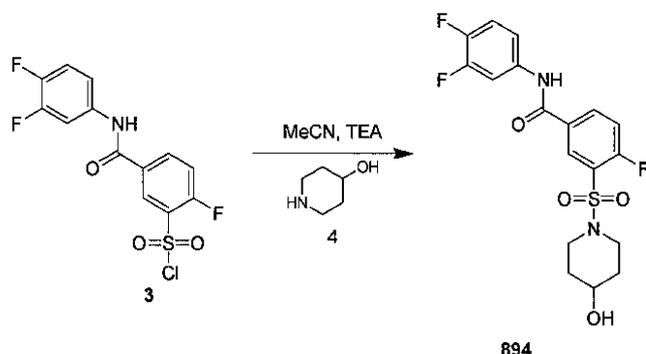
還流しているトルエン (10 mL) 中の粗化合物 2 (12.6 mmol) の溶液に、3,4-ジフルオロアニリン (1.6 g、12.6 mmol) を添加した。結果として生じた溶液を、還流状態に2時間加熱し、次いで真空下で濃縮して、固体を得、それを精製することなく次のステップに直接使用した。

【0467】

1.3 894 の調製のための手順

30

【化209】



40

MeCN (10 mL) 中の粗化合物 3 (600 mg、2.0 mmol) および化合物 4 (203 mg、2.0 mmol) の溶液に、Et₃N (303 mg、3.0 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その時点でLCMSにより、反応の完了が示された。溶液を真空下で濃縮した。残基を分取HPLCによって精製して、白色の固体として所望の生成物 (430 mg、60.3%) を得た。

H-NMR (メタノール-d₄ 400 MHz) : 8.40 - 8.42 (m, 1H)、8.23 - 8.25 (m, 1H)、7.75 - 7.82 (m, 1H)、7.42 - 7.52 (m, 2H)、7.25 - 7.28 (m, 1H)、3.74 - 3.74 (m, 1H)、3

50

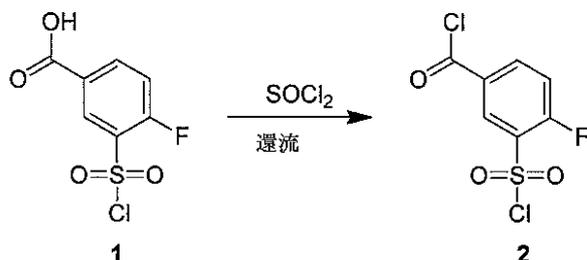
. 52 - 3.56 (m, 2H)、3.01 - 3.07 (m, 2H)、1.1.87 - 1.91 (m, 2H)、1.56 - 1.59 (m, 2H)。LCMS: 415.0 [M+1]

。化合物891の調製のための実験手順

【0468】

1.1 化合物2の調製のための手順

【化210】



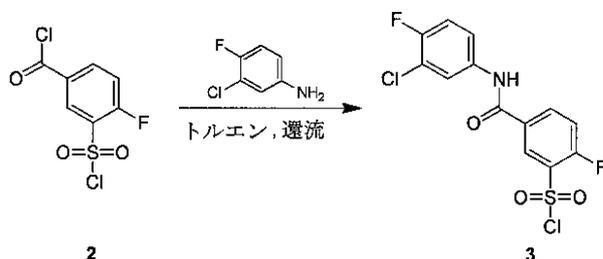
10

SOCl₂ (120 mL) 中の化合物1 (20.0 g、84.0 mmol) の混合物を、還流状態に3時間加熱した。混合物を真空下で濃縮した。残基をトルエン (60 mL) で溶解させ、真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを次のステップに直接使用した。

【0469】

1.2 化合物3の調製のための手順

【化211】



20

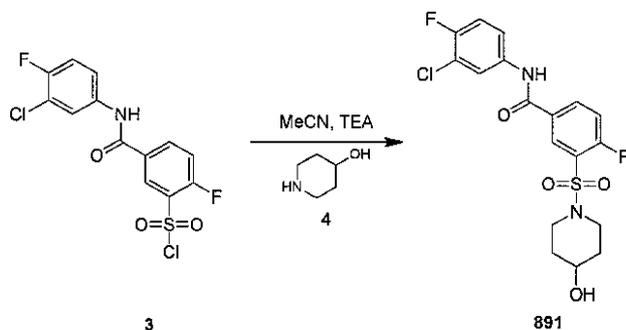
還流しているトルエン (200 mL) 中の粗化合物2 (84 mmol) の溶液に、3-クロロ-4-フルオロアニリン (12.3 g、42 mmol) を添加した。結果として生じた混合物を、5時間還流させた。混合物を真空下で濃縮して、固体を得、それを次のステップに直接使用した。

30

【0470】

1.3 化合物891の調製のための手順

【化212】



40

MeCN (30 mL) 中の粗化合物3 (2.0 g、5.5 mmol) および化合物4 (0.55 g、5.5 mmol) の溶液に、Et₃N (0.83 g、8.2 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、その時点でLCMSにより、反応の完了が示された。溶液を真空下で濃縮した。残基をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として所望の生成物 (1.41 g、60.3%) を得た。

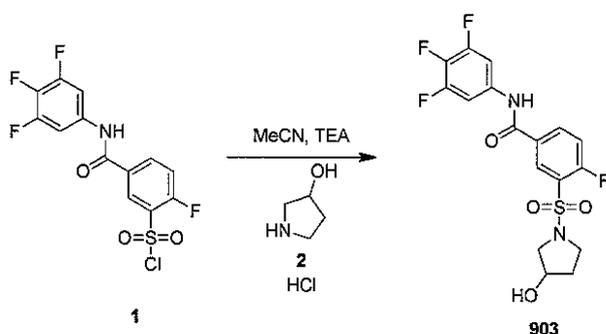
50

H - NMR (DMSO - d₆ 400 MHz) : 10.66 (s, 1H)、8.37 - 8.33 (m, 2H)、8.04 - 8.02 (m, 1H)、7.72 - 7.62 (m, 2H)、7.47 - 7.38 (m, 1H)、4.75 - 4.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、3.65 - 3.55 (m, 1H)、3.37 - 3.27 (m, 2H)、2.98 - 2.88 (m, 2H)、1.75 - 1.65 (m, 2H)、1.45 - 1.35 (m, 2H)。LCMS : 431.0 [M + 1]。

【0471】

化合物903の調製のための具体的な実験手順

【化213】



10

MeCN (70 mL) 中の化合物 1 (4.5 g、12.2 mmol) および化合物 2 (1.5 g、12.2 mmol) の溶液に、Et₃N (3.1 g、30.7 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、その時点でLCMSにより、反応の完了が示された。溶液を真空下で濃縮した。残基をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として所望の生成物 (2.69 g、52.7%) を得た。

20

H - NMR (メタノール - d₄ 400 MHz) : 8.59 - 8.33 (m, 1H)、8.13 - 8.10 (m, 1H)、7.51 - 7.42 (m, 2H)、7.41 - 7.35 (m, 1H)、4.27 - 4.24 (m, 1H)、3.42 - 3.37 (m, 3H)、3.25 - 3.20 (m, 1H)、1.90 - 1.86 (m, 1H)、1.82 - 1.78 (m, 1H)。

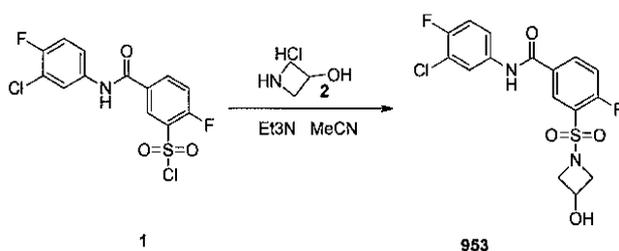
LCMS : 419.0 [M + 1]。

30

【0472】

化合物953の調製のための実験手順

【化214】



40

MeCN (80 mL) 中の化合物 1 (5.5 g、15.1 mmol) および化合物 2 (1.6 g、14.7 mmol) の溶液に、Et₃N (3.8 g、37.7 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、その時点でLCMSにより、反応の完了が示された。溶液を真空下で濃縮した。残基をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として純生成物 (1.1 g、18.3%) および不純生成物 (約1.0 g) を得た。

H - NMR (メタノール - d₄ 400 MHz) : 8.46 - 8.41 (m, 1H)、8.35 - 8.25 (m, 1H)、7.99 - 7.92 (m, 1H)、7.68 - 7.52 (m, 2H)、7.29 - 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、4.55 - 4.45

50

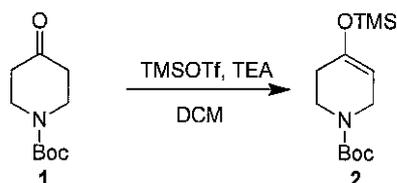
(m, 1H)、4.16 - 4.12 (m, 2H)、3.76 - 3.71 (m, 2H)。LCMS: 403.0 [M+1]。

【0473】

化合物960__D1および化合物960__D2の調製のための実験手順

1.1 化合物2の調製

【化215】



10

DCM (400 mL) 中の化合物1 (40 g, 188 mmol) の溶液に、TMSOTf (44 g, 198 mmol)、続いてEt₃N (38.0 g, 0.377 mol) を室温で添加した。反応混合物を1時間攪拌した。次いで、反応を濃縮して、粗生成物である化合物2 (48.0 g, 88.8%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm: 4.79 (s, 1H)、3.87 (m, 2H)、3.52 (m, 2H)、2.11 (s, 1H)、1.43 (s, 9H)、0.16 (s, 9H)。

【0474】

20

1.2 化合物3の調製

【化216】



MeCN (500 mL) 中の化合物2 (48 g, 167 mmol) およびセレクトフルオル (69 g, 184 mmol) の混合物を、4時間攪拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE: AcOEt = 5:1) によって精製して、化合物3 (14 g, 36%) を得た。

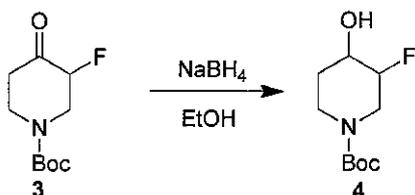
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm: 4.10 - 4.84 (m, 1H)、3.63 - 3.66 (m, 1H)、3.14 - 3.21 (m, 1H)、2.48 - 2.52 (m, 1H)、2.35 - 2.39 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。

【0475】

1.3 化合物4の調製

【化217】



40

エタノール (90 mL) 中の化合物3 (8.6 g, 36.1 mmol) の溶液に、NaBH₄ (2.13 g, 56.7 mmol) を0 で緩徐に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl水溶液で反応停止処理し、AcOEtで抽出した。有機層を乾燥させ、真空下で濃縮した。残基をカラムクロマトグラフィーによって精

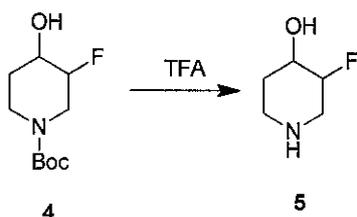
50

製して、シスおよびトランス異性体の混合物として所望の生成物 (8 . 3 g、97 . 6 %) を得た。

【0476】

1 . 4 化合物5の調製

【化218】



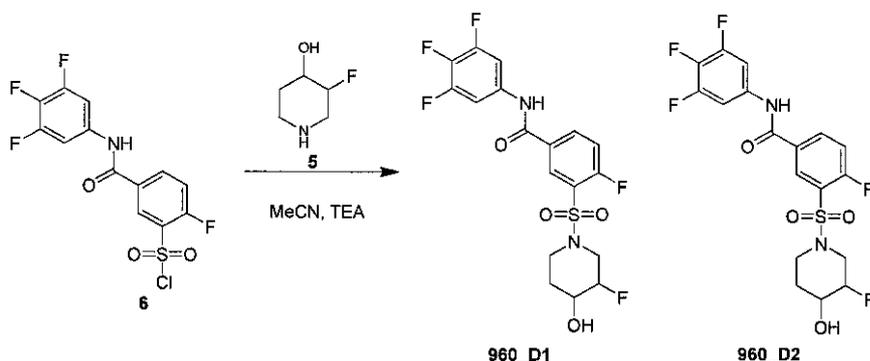
10

無水DCM (6 mL) 中の化合物4 (650 mg、2 . 73 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を添加した。混合物を2時間攪拌し、濃縮して、所望の生成物を得、それを次のステップに使用した (300 mg、80 %)。

【0477】

1 . 5 960__D1の調製

【化219】



20

MeCN (25 mL) 中の化合物6 (1 . 54 g、4 . 2 mmol) および化合物5 (500 mg、4 . 2 mmol) の溶液に、Et₃N (848 mg、8 . 4 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その時点でLCMSにより、反応の完了が示された。溶液を真空下で濃縮した。残基を分取HPLCによって精製して、白色の固体として所望の生成物 (580 mg、42 . 3 %) を得た。HPLCにおける第1のピークを960__D1と名付け、一方で第2のピークを960__D2と名付ける (12 . 83 mg、21 . 2 %)。

30

960__D1 : H - NMR (DMSO - d₆ 400 MHz) : 10 . 79 (s、1 H)、8 . 37 - 8 . 29 (m、2 H)、7 . 72 - 7 . 68 (m、3 H)、5 . 17 - 5 . 16 (d、J = 4 . 0 Hz、1 H)、4 . 71 - 4 . 58 (m、1 H)、3 . 69 - 3 . 53 (m、3 H)、3 . 200 - 3 . 10 (m、1 H)、2 . 95 - 2 . 93 (m、1 H)、1 . 71 - 1 . 66 (m、2 H)。

LCMS : 451 . 1 [M + 1]。

960__D2 : H - NMR (DMSO - d₆ 400 MHz) : 10 . 82 (s、1 H)、8 . 38 - 8 . 32 (m、2 H)、7 . 75 - 7 . 69 (m、3 H)、5 . 39 - 5 . 38 (d、J = 4 . 0 Hz、1 H)、4 . 48 - 4 . 67 (d、J = 4 . 0 Hz、1 H)、3 . 71 (s、1 H)、3 . 35 (s、2 H)、3 . 23 - 3 . 20 (t、J = 4 . 0 Hz、2 H)、1 . 88 - 1 . 85 (m、1 H)、1 . 56 - 1 . 52 (m、1 H)。

LCMS : 451 . 1 [M + 1]。

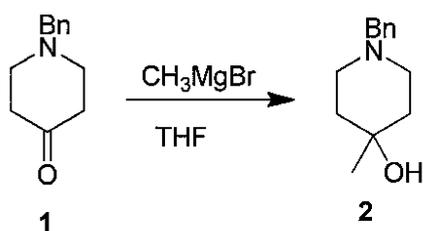
【0478】

化合物1161 / 911の調製のための具体的な実験手順

50

1.1 化合物2の調製

【化220】



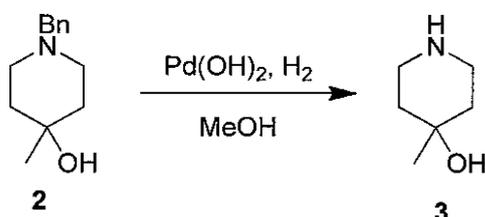
10

THF (50 mL) 中の CH_3MgBr (3 M、60 mmol) に、THF (50 mL) 中の化合物 1 (10.0 g、53 mmol) の溶液を 0 ~ 4 で緩徐に添加した。結果として生じた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl 溶液によって反応停止処理し、 EtOAc (100 mL \times 3) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (2.24 g、収率：20.7%) を得た。LCMS：206.0 [M+1]。

【0479】

1.2 化合物3の調製

【化221】



20

MeOH (40 mL) 中の化合物 2 (2.26 g、11 mmol) の溶液に、 Pd(OH)_2 (350 mg) を添加し、50 psi の H_2 下で 72 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 (1.26 g、収率：100%) を得た。

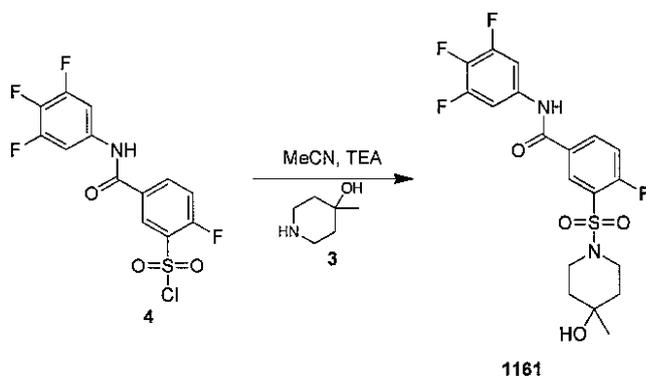
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 400 MHz)：2.85 - 2.91 (m、2H)、2.70 - 2.76 (m、2H)、2.47 - 2.51 (m、4H)、1.18 (s、3H)。

30

【0480】

1.3 化合物1161の調製のための手順

【化222】



40

MeCN (15 mL) 中の化合物 3 (350 mg、3 mmol) および化合物 4 (1.28 g、3.5 mmol) の溶液に、 Et_3N (2 mL) を室温で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を EA (150 mL) で溶解させ、ブライン (70 mL \times 2) で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (652 mg、48.7%) を得た

50

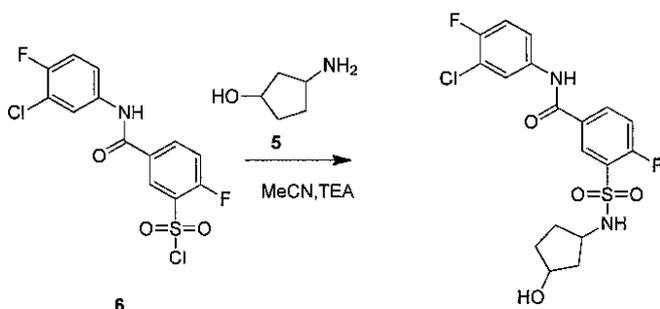
¹H NMR (メタノール-d₄ 400 MHz) : 8.43 - 8.41 (dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (dd, J = 9.8, 8.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 4H), 1.22 (s, 3H)。

LCMS : 447.0 [M + 1]。

【0481】

1.4.911の調製のための手順

【化223】



958

MeCN (14 mL) 中の化合物 3 (335 mg, 2.9 mmol) の溶液に、化合物 5 (1.22 g, 3.4 mmol) および Et₃N (2 mL) を室温で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を EA (150 mL) で希釈し、ブライン (70 mL × 2) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (686 mg, 54.9%) を得た。

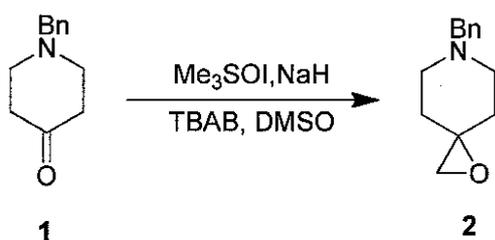
H-NMR (メタノール-d₄ 400 MHz) : 8.44 - 8.41 (dd, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.99 - 7.97 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.22 (s, 3H)。LCMS : 445.0 [M + 1] / 447.0 [M + 3]。

【0482】

化合物 916 の調製のための実験手順

1.1 化合物 2 の調製

【化224】



1

2

DMSO (400 mL) 中の Me₃SOI (87.5 g, 396 mmol) の溶液に、NaH (17 g, 706 mmol) を 0 で添加し、室温で1時間攪拌した。次いで、Bu₄NBr (8.05 g, 26 mmol) を溶液に添加し、続いて DMSO (200 mL) 中の化合物 1 (50.0 g, 265 mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を水中に徐々に注ぎ、EAで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の生成物 (50.5

10

20

30

40

50

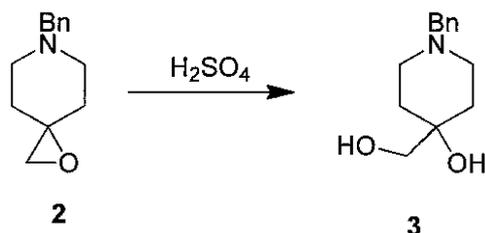
g、93%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 7.28 - 7.17 (m, 5H)、2.57 - 2.45 (m, 6H)、1.77 - 1.74 (m, 2H)、1.50 - 1.46 (m, 2H)、1.20 - 1.17 (m, 2H)。

【0483】

1.2 化合物3の調製

【化225】



10

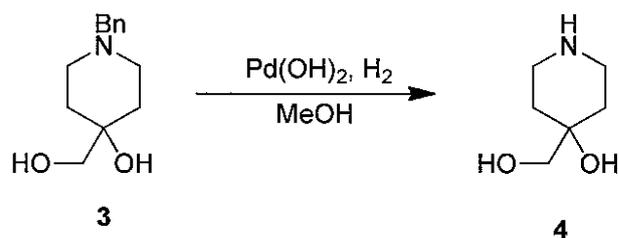
H_2SO_4 (37.5 g, 380 mmol, 0.2 M) 中の化合物 2 (30.5 g, 150 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を Na_2CO_3 で pH 10 に中和し、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 (20.0 g, 58%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): ppm: 7.29 - 7.22 (m, 5H)、3.50 (s, 2H)、3.44 (s, 2H)、3.31 - 3.27 (m, 2H)、2.61 - 2.58 (m, 2H)、2.41 - 2.36 (m, 2H)、1.69 - 1.64 (m, 2H)、1.51 - 1.49 (m, 2H)。

20

【0484】

1.3 化合物4の調製

【化226】



30

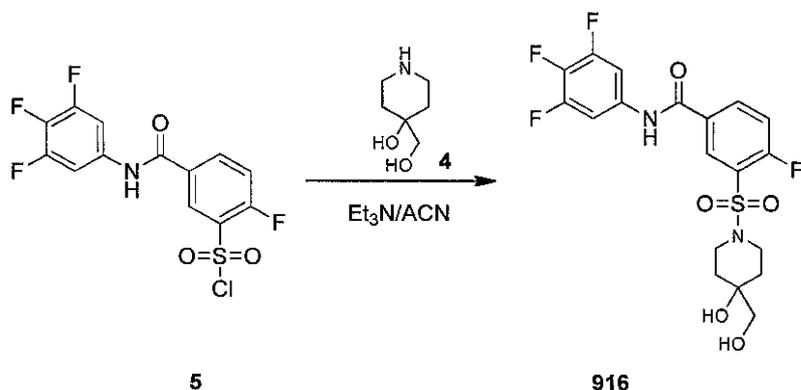
CH_3OH (800 mL) 中の化合物 3 (20 g, 90 mmol) の溶液に、無水 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2 g) を添加した。形成された混合物を、15 Psi 圧力の H_2 大気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 (12 g, 98%) を得た。

【0485】

1.4 化合物916の調製

40

【化227】



10

MeCN (100 mL) 中の化合物 5 (7.8 g、21.2 mmol) の溶液に、アミン 4 (2.8 g、21.2 mmol) および Et_3N (4.3 g、42.4 mmol) を室温で添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。残基を、PE : EA = 3 : 1 ~ 1 : 2 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として所望の生成物 (6.2 g) を得、それを EA (30 mL) からの再結晶化によって精製して、白色の固体として純生成物 (4.1 g、収率：41%) を得た。

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) : 8.48 - 8.39 (m、1H)、8.33 - 8.21 (m、1H)、7.63 - 7.59 (m、2H)、7.59 - 7.52 (m、1H)、3.72 - 3.69 (m、2H)、3.35 (s、2H)、3.03 - 2.94 (m、2H)、1.78 - 1.67 (m、2H)、1.63 - 1.60 (m、2H)

20

LCMS : 463.1 [M + 1]。

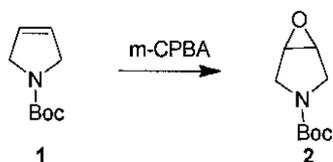
【0486】

化合物 826 / 922 の調製のための具体的な実験手順

実験データ：

1.1 化合物 2 の調製

【化228】



30

CH_2Cl_2 (40 mL) 中の化合物 1 (10 g、0.06 mol) の溶液に、m-CPBA (9.0 g、0.66 mol) を室温で添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を Na_2SO_3 で反応停止処理し、 NaHCO_3 で洗浄し、濃縮して、化合物 2 (10 g、90%) を得た。

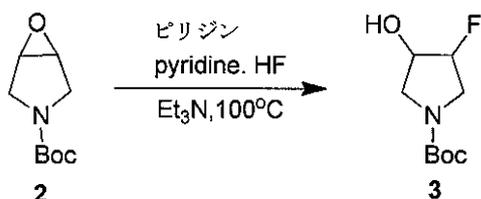
^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : ppm : 3.73 - 3.75 (m、2H)、3.59 - 3.60 (m、2H)、3.20 - 3.25 (m、2H)、1.37 (s、9H)。

40

【0487】

1.2 化合物 3 の調製

【化 2 2 9】



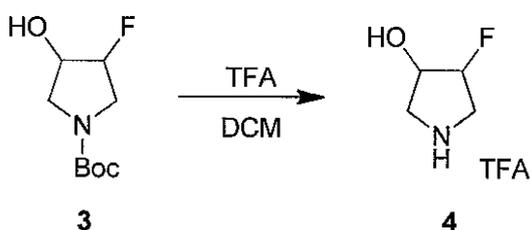
Et₃N (60 mL) 中の化合物 2 (10.0 g、0.054 mol) の溶液に、Py HF (20 mL) を 0 で添加し、混合物を、80 まで 12 時間加熱した。次いで、混合物を真空下で濃縮した。残基を AcOEt で希釈し、NH₄Cl 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 4 : 1) によって精製して、化合物 3 (4 g、36%) を得た。
¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm : 4.79 - 4.90 (m、1 H)、4.31 - 4.34 (m、1 H)、3.46 - 3.56 (m、4 H)、2.25 (s、1 H)、1.40 (s、9 H)。

10

【0 4 8 8】

1.3 化合物 4 の調製

【化 2 3 0】



20

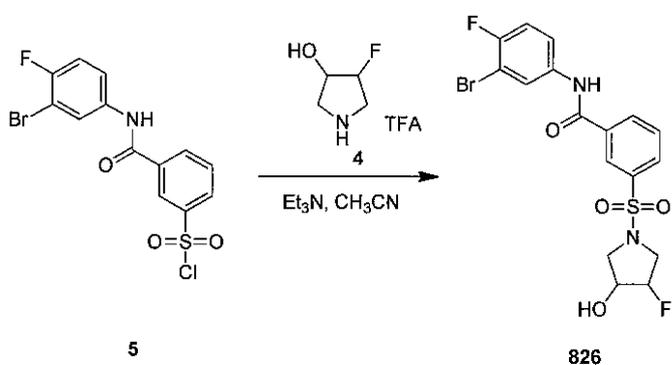
無水 DCM (10 mL) 中の化合物 3 (2 g、0.01 mol) の溶液に、TFA (10 mL) を 0 で添加した。形成された混合物を 2 時間攪拌し、濃縮して、TFA 塩として所望の生成物を得、それを次のステップに使用した (2.4 g)。

30

【0 4 8 9】

1.4 826 の調製

【化 2 3 1】



40

MeCN (50 mL) 中の化合物 5 (900 mg、2.3 mmol) および化合物 4 (580 mg) の溶液に、Et₃N (690 mg、6.9 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。残基をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 1) によって精製して、白色の固体として 826 (0.6 g、60%) を得た。

¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) : ppm : 8.40 (s、1 H)

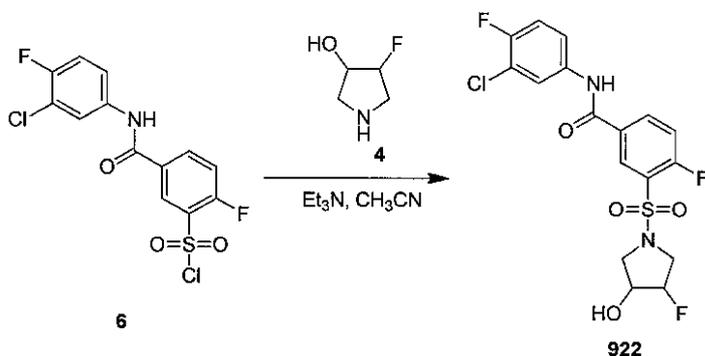
50

、 8.21 - 8.23 (d、J = 7.6 Hz, 1H)、8.06 - 8.13 (m、2H)、
 7.69 - 8.06 (m、2H)、4.77 - 4.88 (m、1H)、4.23 - 4.
 25 (m、1H)、3.43 - 3.66 (m、3H)、3.32 - 3.33 (m、1H)
 。

【0490】

1.5 922 の調製

【化232】



10

MeCN (50 mL) 中の化合物 6 (900 mg、2.47 mmol) および化合物 4
 (620 mg) の溶液に、Et₃N (750 mg、7.41 mmol) を室温で添加した
 。混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶液を AcOEt で希釈し、水で洗浄し、無水 Na₂
 SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残基をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : E
 A = 3 : 1) によって精製して、白色の固体として 922 (0.6 g、50%) を得た。
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : ppm : 8.40 (s、1H)、
 10.68 (s、1H)、8.39 - 8.42 (m、2H)、8.03 - 8.05 (m、
 1H)、7.68 - 7.70 (m、1H)、7.43 - 7.48 (m、1H)、5.61
 - 5.62 (d、J = 3.6 Hz、1H)、4.87 - 5.01 (m、1H)、4.20
 - 4.22 (m、1H)、3.57 - 3.65 (m、2H)、3.48 - 3.49 (m、
 1H)、3.45 - 3.47 (m、1H)。LCMS : 435.0 [M + 1]。

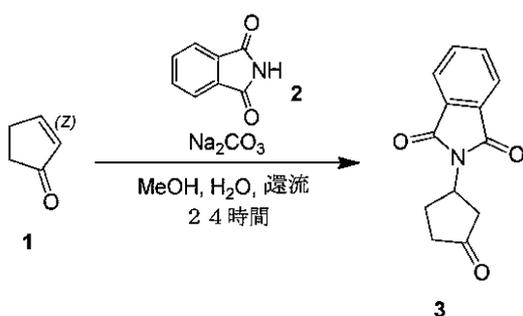
20

【0491】

化合物 958 のための具体的な実験手順

1.1 化合物 2 の調製

【化233】



40

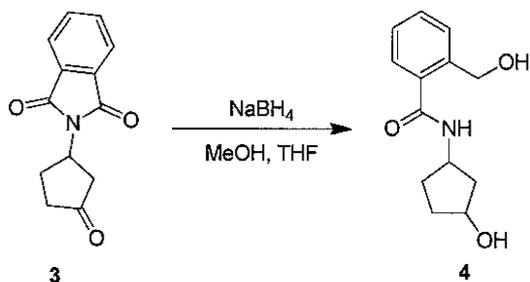
MeOH (100 mL) 中の化合物 1 (6.5 g、79 mmol) および化合物 2 (1
 0.2 g、69 mmol) のスラリーに、水性 Na₂CO₃ (6 mL、2 N、12 mmol
) を添加し、室温で 24 時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、MeOH で洗浄し
 、真空下で乾燥させ、それを次のステップで使用した (14 g、粗)。
 LCMS : 230.2 [M + 1]。

【0492】

1.2 化合物 4 の調製

50

【化 2 3 4】



10

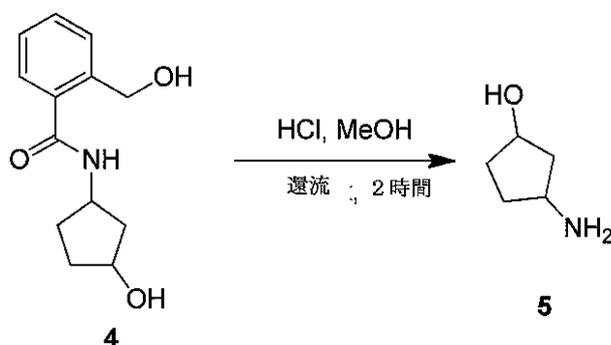
MeOH / THF (300 mL / 50 mL) 中の化合物 3 (14 g、61 mmol) の混合物に、NaBH₄ (3.4 g、90 mmol) を 0 で添加し、室温で一晩攪拌した。1N HCl を緩徐に添加して、反応物を反応停止処理した。結果として生じた混合物を真空下で濃縮した。残基を水および EtOAc で溶解させた。水相を EtOAc (500 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 4 (8.0 g、57%) を得た。LCMS : 236.1 [M + 1]。

【0493】

1.3 化合物 5 の調製

【化 2 35】

20



30

MeOH (100 mL) 中の化合物 4 (8.0 g、34 mmol) の混合物に、濃縮 HCl (10 mL) を添加し、2 時間加熱還流させた。混合物を真空下で濃縮した。残基を水で溶解させ、EA で洗浄した。水相を真空下で濃縮して、HCl 塩による所望の生成物 (2.8 g、82%) を得た。

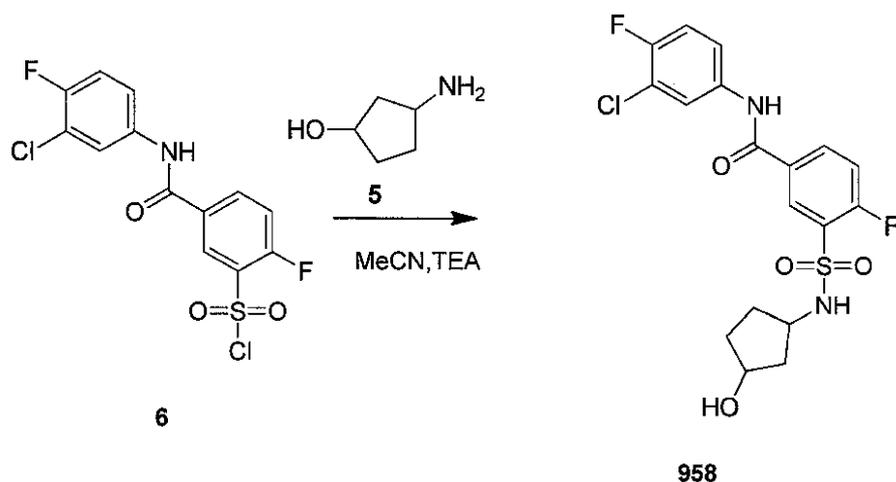
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : ppm : 4.33 (bs, 1H)、3.66 (bs, 1H)、2.08 - 2.16 (m, 2H)、1.74 - 1.90 (m, 4H)。

【0494】

1.4 958 の調製

40

【化 2 3 6】



10

MeCN (7 mL) 中の化合物 6 (626 mg、1.72 mmol) および化合物 5 (174 mg、1.72 mmol) の溶液に、Et₃N (260 mg、2.58 mmol) を室温で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。有機相を真空下で濃縮して、粗生成物を得、それを分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 (355 mg、48%) を得た。

20

¹H NMR (MeOD-d₄ 400 MHz): 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.230 - 8.22 (m, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.62 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 2.10 - 2.08 (m, 1H), 1.08 - 1.64 (m, 4H), 1.64 - 1.43 (m, 1H)。
LCMS: 431.0 [M+1]。

【0495】

実施例：

HBV 集合アッセイ

本発明の選択された化合物を、本明細書の他の箇所に記載されるように、HBV 集合アッセイにおいてアッセイした。集合アッセイは、96 ウェルプレート形式で行なった。集合反応は、50 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.5) および 150 mM NaCl 中で行った。化合物を、HBV CA タンパク質と共に 15 分間プレインキュベートし、集合反応を、NaCl の添加によって開始した。反応を室温で 1 時間継続させた。96 ウェルプレート集合アッセイは、一貫して 0.7 超の Z' 因子を有し、それはプレート間および日々の間の両方で頑健かつ再現可能であった。

30

カプシド集合に対する効果を決定するために、各試験化合物を、次の 4 つの異なる濃度で最初にスクリーニングした：二重により、10 μM、3 μM、1 μM、および 0.3 μM。主なヒット化合物は、集合アッセイにおいて 10 μM で 50% 超の活性を示す化合物であったが、これらの活性化合物の代表的群が表 2 に例示される。

40

【表 2】

「活性」は、HBV集合アッセイにおける活性を表す（「+」は、10 μ Mで50%超の活性を示す）

化合物	活性	化合物	活性
065	+	078	+
079	+	119	+
121	+	126	+
129	+	148	+
191	+	208	+
242	+	258	+
282	+	318	+
332	+	349	+
366	+	407	+
419	+	451	+
462	+	478	+
501	+	541	+
553	+	595	+
610D2	+	646	+
659D2	+	677R	+
688	+	713D2	+
719D1	+	725D1	+
743D1	+	758	+
765	+	775	+
803	+	820D2	+
824D2	+	826	+
843	+	867D2	+
885	+	890	+
900	+	901	+
903	+	914	+
916	+	927	+
928	+	935	+
946D2	+	953	+
955D1	+	955D2	+
958	+	959	+
960D1	+	960D2	+
989D1	+	1042	+
1057	+	1087	+
1094S	+	1099	+
1106	+	1113	+
1114	+	1116	+
1129	+	1130	+
1134CT2	+	1135D1	+
1149	+	1153	+
1157	+	1161	+
1189	+	1283	+
1338	+	1339	+
1345	+	1374CT1	+
1374CT2	+	1378CT2	+
1379	+	1380	+
1404	+	1410	+
1413	+	1420	+

【0496】

実施例：

ドットプロットアッセイ

HBV集合アッセイにおいて活性であることが示された、選択された化合物を、細胞ア

10

20

30

40

50

ッセイにおいてそれらの活性および毒性について試験した。第1の抗ウイルスアッセイにおいて、ドットプロット法を使用して、化合物が、HBV産生肝癌細胞株中のHBV複製を阻害する能力を評価した。

【0497】

コンフルエントなHepG2-2.2.15細胞の単層を、種々の濃度の試験化合物を含有する完全培地と共にインキュベートした。3日後、培養培地を、適切に希釈された試験化合物を含有する新鮮な培地と交換した。試験化合物の最初の投与の6日後、細胞培養上清を収集し、細胞溶解を行った。試料をNylon膜上に適用し、DNAをUV架橋によって膜に固定化した。プレハイブリダイゼーション後、HBVプローブを添加し、ハイブリダイゼーションを一晩行った。膜をKodakフィルムに曝露し、抗ウイルス活性を、HBV DNAレベルにおける低減(EC_{50})から算出した。抗ウイルス活性についての EC_{50} を、活性化合物の用量反応曲線から算出した。経時的なアッセイ性能を、標準陽性対照化合物ETV、BAY 41-4109、およびHAP-1の使用によって監視した。結果が表3に例示される。

【0498】

細胞傷害性(CC_{50})を、この同じHepG2-2.2.15細胞株中で、製造業者(Promega)によって推奨されるように用いたCellTiter Blueベースの細胞傷害性アッセイを使用して測定した。表3における全ての化合物は、5 μ Mで低い毒性を示した。

【表 3】

「活性」は、ドットプロットアッセイにおける活性を表す（「+」は、10 μ Mで50%超の活性を示す）

化合物	活性	化合物	活性
065	+	078	+
079	+	119	+
121	+	126	+
129	+	148	+
191	+	208	+
242	+	258	+
282	+	318	+
332	+	349	+
366	+	407	+
419	+	451	+
462	+	478	+
501	+	541	+
553	+	595	+
610D2	+	646	+
659D2	+	677R	+
688	+	713D2	+
719D1	+	725D1	+
743D1	+	758	+
765	+	775	+
803	+	820D2	+
826	+	843	+
867D2	+	885	+
890	+	900	+
901	+	903	+
914	+	916	+
927	+	928	+
935	+	946D2	+
953	+	955D1	+
955D2	+	958	+
959	+	960D1	+
960D2	+	989D1	+
1042	+	1057	+
1087	+	1094S	+
1099	+	1106	+
1113	+	1114	+
1116	+	1129	+
1130	+	1134CT2	+
1135D1	+	1149	+
1153	+	1157	+
1161	+	1189	+
1283	+	1338	+
1339	+	1345	+
1374CT1	+	1374CT2	+
1378CT2	+	1379	+
1380	+	1404	+
1410	+	1413	+
1420	+	824D2	+

10

20

30

40

【0499】

実施例：

HBVプレゲノムRNA (pgRNA) 組み込みの防止

本発明の化合物を、それらが、HBV複製の2つの異なる細胞培養モデルにおいて細胞

50

外および細胞内両方のHBV DNA産生を抑制する能力に基づいて評価した。細胞内ウイルスカプシド、ならびにカプシド形成されたプレゲノムRNAおよびDNAの定量化を可能にする粒子ゲルアッセイを行った。アッセイは、ウイルスカプシドの遊離カプシド/コアサブユニットからの、ならびにウイルスpg-RNAおよびDNAのアガロースゲル分離に依存した。

【0500】

このアッセイにより、本発明の化合物が、細胞内コア粒子レベルに有意な効果を与えることなく、プレゲノムRNAのウイルスカプシド中へのパッケージングを防止することが明らかとなった。この効果は、インピトロ集合を誤った方向へ導き、異常な非機能的粒子の形成をもたらすアロステリックエフェクターとして作用する、本発明の化合物の生化学活性と一致している。強力な抗ウイルス効果は、pg-RNAカプシド形成がウイルスDNA合成に必要とされることに起因している。

10

【0501】

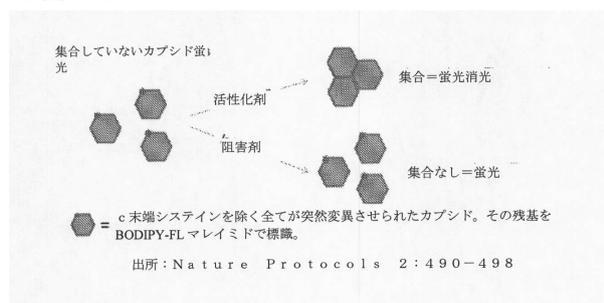
本明細書で引用されるありとあらゆる特許、特許出願、および刊行物は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0502】

本発明は、具体的な実施形態を参照して開示されてきたが、当業者によって、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、本発明の他の実施形態および変形が考案されてもよいことは明らかである。添付の特許請求の範囲は、全てのかかる実施形態および同等な変形を含むように解釈されることが意図される。

20

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 211/96	(2006.01)	C 0 7 D 211/96
C 0 7 D 213/76	(2006.01)	C 0 7 D 213/76
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 265/30	(2006.01)	C 0 7 D 265/30
C 0 7 D 295/192	(2006.01)	C 0 7 D 295/192
C 0 7 D 295/26	(2006.01)	C 0 7 D 295/26
C 0 7 D 307/22	(2006.01)	C 0 7 D 307/22
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 C 311/17	(2006.01)	C 0 7 C 311/17
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/4453	(2006.01)	A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K 31/4468	(2006.01)	A 6 1 K 31/4468
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/20

(72)発明者 ジョージ・ディー・ハートマン
 アメリカ合衆国・ペンシルベニア・19087・ラドノア・ノース・ラドノア-チェスター・ロード・259・スイート・220・ノヴィラ・セラピューティクス内

(72)発明者 オスバルド・エー・フロレス
 アメリカ合衆国・ペンシルベニア・19087・ラドノア・ノース・ラドノア-チェスター・ロード・259・スイート・220・ノヴィラ・セラピューティクス内

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 中国特許出願公開第102093320(CN,A)
 国際公開第2009/131065(WO,A1)
 国際公開第2006/067445(WO,A1)
 特表2010-535172(JP,A)
 特表2008-525406(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 C 3 1 1 / 2 0
 C 0 7 C 3 1 1 / 1 7
 C 0 7 D 2 0 5 / 0 4

C07D 207/48
C07D 211/44
C07D 211/58
C07D 211/96
C07D 213/76
C07D 213/82
C07D 265/30
C07D 295/192
C07D 295/26
C07D 307/22
C07D 401/12
C07D 417/12
A61K 31/18
A61K 31/341
A61K 31/397
A61K 31/40
A61K 31/427
A61K 31/4406
A61K 31/4409
A61K 31/445
A61K 31/4453
A61K 31/4468
A61K 31/454
A61K 31/4545
A61K 31/495
A61K 31/5375
A61K 45/00
A61P 1/16
A61P 31/20
CAplus/REGISTRY(STN)