

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I
C 0 7 C 233/52		C 0 7 C 233/52
A 6 1 K 31/215		A 6 1 K 31/215
A 6 1 P 31/16		A 6 1 P 31/16

請求項の数19(全 241 頁)

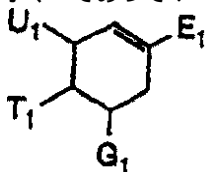
(21)出願番号	特願平8-526442	(73)特許権者	999999999 ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ 353
(86) (22)出願日	平成8年2月26日(1996.2.26)	(72)発明者	ビスチョフバーガー, ノーベルト ダブリュー. アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サンカルロス, グラスゴウ レーン 105
(65)公表番号	特表平11-501908	(74)代理人	999999999 弁理士 山本 秀策
(43)公表日	平成11年2月16日(1999.2.16)	審査官	爾見 武志
(86)国際出願番号	PCT/US96/02882		
(87)国際公開番号	WO96/26933		
(87)国際公開日	平成8年9月6日(1996.9.6)		
審査請求日	平成12年12月26日(2000.12.26)		
(31)優先権主張番号	08/395, 245		
(32)優先日	平成7年2月27日(1995.2.27)		
(33)優先権主張国	米国 (US)		
(31)優先権主張番号	08/476, 946		
(32)優先日	平成7年6月6日(1995.6.6)		
(33)優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ウイルスまたは細菌ノイラミニダーゼの新規な選択的インヒビター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】以下の式を有する、化合物ならびにその塩、溶媒和物、分割されたエナンチオマー、および精製されたジアステレオマーであって：



ここで：

E<sub>1</sub>が、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>5a</sub>W<sub>5</sub>または-CO<sub>2</sub>W<sub>5</sub>であり；

G<sub>1</sub>が、-N(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>11</sub>)C(N(R<sub>11</sub>))(N(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>)、または-C(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>であり；

T<sub>1</sub>が、-NH(C(O)CH<sub>3</sub>)、-NH(C(O)CH<sub>2</sub>F)、-NH(C(O)CHF<sub>2</sub>)、または-NH(C(O)CF<sub>3</sub>)であり；

U<sub>1</sub>が、-OR<sub>4</sub>、-SR<sub>4</sub>、NHR<sub>4</sub>またはN(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>であり；

R<sub>11</sub>が、独立して、HまたはR<sub>5</sub>であり；

R<sub>1</sub>は、独立してHまたは1個~12個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sub>2</sub>は、独立してR<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>であり、ここで、各R<sub>4</sub>は、独立して0個~3個のR<sub>3</sub>基で置換され；

10 R<sub>3</sub>は、独立して

F, Cl, Br, I, -CN, N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>6a</sub>, -OR<sub>1</sub>, -N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>1</sub>)(R<sub>6b</sub>), -N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>, -SR<sub>1</sub>, -SR<sub>6a</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -S(O)OR<sub>1</sub>, -S(O)OR<sub>6a</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>6a</sub>, -C(O)OR<sub>1</sub>, -C(O)R<sub>6c</sub>, -C(O)OR<sub>6a</sub>, -OC(O)R<sub>1</sub>, -N(R<sub>1</sub>)

$(C(O)R_1)$ ,  $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$ ,  $-N(R_1)(C(O)OR_1)$ ,  $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$ ,  $-C(O)N(R_1)_2$ ,  $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$ ,  $-C(O)N(R_{6b})_2$ ,  $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$ ,  $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ ,  $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$ ,  $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$ ,  $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$ ,  $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$ ,  $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$ ,  $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$ ,  $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ ,  $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$ ,  $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ ,  $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$ ,  $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$ ,  $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$ ,  $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$ ,  $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R_1)$  or  $=N(R_{6b})$ ;

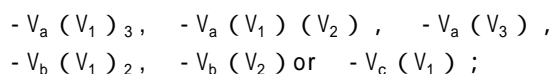
であり;

$R_4$  は、独立して1個~12個の炭素原子を有するアルキル、2個~12個の炭素原子を有するアルケニル、または2個~12個の炭素原子を有するアルキニルであり;

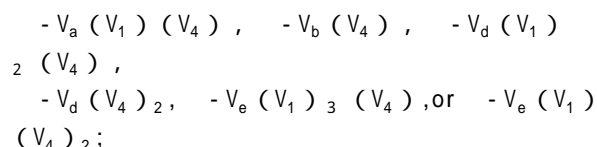
$R_5$  は、独立して $R_4$ であり、ここで、各 $R_4$ は0個~2個の $R_3$ 基で置換され;

$R_{5a}$  は、独立して1個~12個の炭素原子を有するアルキレン、2個~12個の炭素原子を有するアルケニレン、または2個~12個の炭素原子を有するアルキニレンであり、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのうちの任意の1つは、0個~3個の $R_3$ 基で置換され;

$R_{6a}$  は、独立してH;ヒドロキシル、チオ、カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネートまたはスルホン酸のための保護基;以下の式を有する基:



(ここで、 $V_a$ は、CまたはSiであり; $V_b$ は、B、Al、NまたはPであり; $V_c$ は、O、SまたはSeであり; $V_1$ は、 $W_6$ であり; $V_2$ は、 $=C(V_1)_2$ であり;そして $V_3$ は、C( $V_1$ )である);あるいは以下の式を有する基:



(ここで、 $V_d$ は、PまたはNであり; $V_e$ は、Sであり;そして $V_4$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-V_1$ 、または $=C(V_1)_2$ であり、ただし、少なくとも1つの $V_4$ は、 $=O$ 、 $=S$ または $=N-V_1$ である)であり;

$R_{6b}$  は、独立してH、 $-C(O)R_4$ 、アミノ保護基、あるいは天然のアミノ酸またはポリペプチドの残基であ

り;

$R_{6c}$  は、独立してH、 $-NHSO_2R_4$ 、 $NHC(O)R_4$ 、 $-N(R_4)_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(R_4)$ あるいは天然のアミノ酸またはポリペプチドの残基であり;

$W_5$  は、炭素環または複素環であり、(ここで、該炭素環は、3~7個の炭素単環または7~12個の炭素原子の二環であり、該複素環は、3~7個の環メンバー(2~6個の炭素原子、ならびにN、O、PおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子)を有する単環、または7~10個の環メンバー(4~9個の炭素原子、ならびにN、O、PおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子)を有する二環であり)、ここで、 $W_5$ は、独立して0~3個の $R_2$ 基で置換され;

$W_6$  は、 $-R_5$ 、 $-W_5$ 、 $-R_{5a}W_5$ 、 $-C(O)OR_{6a}$ 、 $-C(O)R_{6c}$ 、 $-C(O)N(R_{6b})_2$ 、 $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$ 、 $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$ 、 $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$ 、 $-C(S)N(R_{6b})_2$ 、または $-C(O)R_2$ である、化合物。

**【請求項2】**  $G_1$ が、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(N(H))(NH_2)$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2O$

$H$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、または $-CH_2-NH_2$ であり;

$T_1$ が、 $-N(H)(C(O)CH_3)$ 、 $-N(H)(C(O)CH_2F)$ 、 $-N(H)(C(O)CHF_2)$ 、または $-N(H)(C(O)CF_3)$ であり;そして

$R_4$ が、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ または $NHR_4$ であり、ここで、 $R_4$ が分枝鎖である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項3】**  $R_4$ が1個~12個の炭素原子を有するアルキルであり、そして $R_{11}$ が $R_4$ である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項4】**  $R_4$ が、1個~8個の炭素原子を有するアルキル、あるいは2個~8個の炭素原子を有するアルケニルまたはアルキニルであり、そして $R_{11}$ が $R_4$ である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項5】**  $R_4$ が、1個~6個の炭素原子を有するアルキル、あるいは2個~6個の炭素原子を有するアルケニルまたはアルキニルであり、そして $R_{11}$ が $R_4$ である、請求項1に記載の化合物。

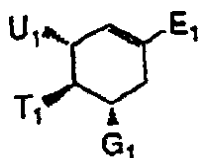
**【請求項6】**  $R_4$ が、1個~6個の炭素原子を有するアルキルであり、そして $R_{11}$ が $R_4$ である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項7】**  $R_4$ が、1個~6個の炭素原子を有するアルキルであり、そして各 $R_{11}$ がHである、請求項1に記載の化合物。

**【請求項8】**  $E_1$ が $C(O)OCH_2CH_3$ であり; $G_1$ が $NH_2$ 、 $NHC$

$H_3$ または $NHCH_2CH_3$ であり; $T_1$ が $NH(C(O)CH_3)$ であり;そして $U_1$ が $OCH(CH_2CH_3)_2$ である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項9】** 以下の式を有する、請求項1に記載の化合物であって:



ここで：

E<sub>1</sub>が、-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>であり；

G<sub>1</sub>が、-NH<sub>2</sub>、-N(H)(R<sub>5</sub>)または-N(H)(C(N(H))(NH<sub>2</sub>))であり；

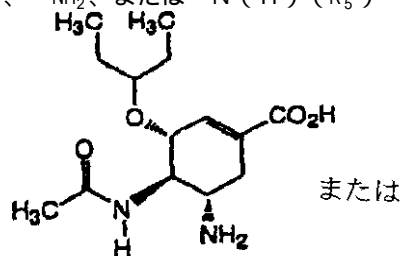
T<sub>1</sub>が、-N(H)(C(O)CH<sub>3</sub>)であり；

U<sub>1</sub>が、-OR<sub>60</sub>であり；

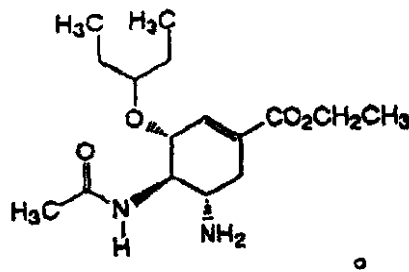
R<sub>1</sub>が、H、あるいは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個の炭素原子を有するアルキルであり；そして

R<sub>60</sub>が、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個の炭素原子を有する分枝アルキルである、化合物。

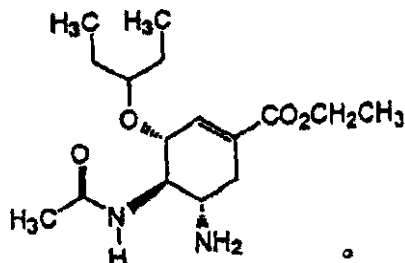
【請求項10】G<sub>1</sub>が、-NH<sub>2</sub>、または-N(H)(R<sub>5</sub>)



または



【請求項15】以下の式を有する、請求項1に記載の化合物：



【請求項16】インフルエンザ感染を処置または予防するための薬学的組成物を調製するための、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項17】ノイラミニダーゼを含んでいると推測される試料と請求項1～15に記載の化合物とをエキソピボで接触させる工程を包含する、ノイラミニダーゼの活性を阻害する方法。

【請求項18】請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項19】ノイラミニダーゼを含んでいると推測される試料中のノイラミニダーゼを検出する方法であって、以下の工程：ノイラミニダーゼを含んでいると推測される試料を、標識に結合された請求項1に記載の化合物を含有する組成物で処理する工程；および該試料の該標識の活性に対する効果を観察する工程、を包含する、

である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】R<sub>60</sub>が、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を有する分枝アルキルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】R<sub>1</sub>が、H、あるいは1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を有するアルキルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項13】請求項9に記載の化合物であって、ここで：

10 G<sub>1</sub>が、-NH<sub>2</sub>であり；

R<sub>1</sub>が、H、あるいは1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を有するアルキルであり；そして

R<sub>60</sub>が、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を有する分枝アルキルである、化合物。

【請求項14】以下の式を有する、請求項1に記載の化合物：

方法。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

発明の分野

ノイラミニダーゼ（シアリダーゼ、アシルノイラミニルヒドロラーゼ、およびEC 3.2.1.18としても公知である）は、動物および多くの微生物の間で共通の酵素である。これは、糖タンパク質、糖脂質、およびオリゴ糖から末端 - ケトシド結合したシアリ酸を切断する糖加水分解酵素である。ノイラミニダーゼを含む多くの微生物は、ヒト、ならびにニワトリ、ウマ、ブタ、およびアザラシを包含する他の動物に対して病原性である。これらの病原性の有機体としては、インフルエンザウイルスが挙げられる。

40 ノイラミニダーゼは、インフルエンザウイルスの病原性に関係してきた。これは感染細胞からの新規に合成されたビリオンの溶出に役立ち、そして気道の粘液を介しての（加水分解酵素活性を通じて）ウイルスの運動を助けると考えられている。

関連分野の簡単な説明

Itzstein, M. vonら；「Nature」、363(6428):418-423(1993)は、インフルエンザウイルス複製のシアリダーゼベースインヒビターの理論的なデザインを開示している。

50 Colman, P. M.ら；国際特許公開番号W0 92/06691（国際

出願番号PCT/AU90/00501、公開日1992年4月30日)、Itzstein, L.M.vonら、欧州特許公開第0 539 204 A1号(欧州特許出願第92309684.6号、公開日1993年4月28日)、およびItzstein, L.M.vonら、国際公開番号W0 91/16320(国際出願番号PCT/AU91/00161、公開日1991年10月31日)は、ノイラミニダーゼに結合し、そしてインピボで抗ウイルス活性を示すとされる化合物を開示している。

発明の目的

本発明の主な目的は、ウイルス(特にインフルエンザウイルス)の阻害である。特に、ノイラミニダーゼのような解糖酵素の阻害、特にウイルス性または細菌性ノイラミニダーゼの選択的阻害を目的とする。

本発明のさらなる目的は、尿による排泄の速度が遅く、全身循環から鼻または肺の分泌に入り、治療的に有効な充分な経口バイオアベイラビリティを有し、向上した効力を有し、臨床的に受容可能な毒性プロファイルを示し、かつ他の所望の薬理学的特性を有するノイラ

ミニダーゼインヒビターを提供することである。

別の目的は、ノイラミニダーゼインヒビターの改善されかつ低コストの合成方法を提供することである。

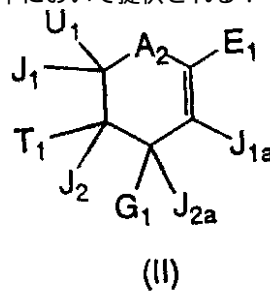
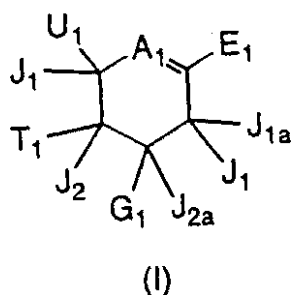
またさらなる目的は、公知および新規なノイラミニダーゼインヒビターの改善された投与方法を提供することである。

さらなる目的は、ポリマー、界面活性剤、または免疫原を調製するに有用であり、そして他の工業的プロセスおよび物品に使用するための組成物を提供することである。

これらおよび他の目的は、全体として本発明を考慮すれば、当業者に容易に明らかである。

発明の要旨

式(I)または(II)を有する化合物または組成物、ならびにそれらの塩、溶媒和物、分割されたエナンチオマー、および精製されたジアステレオマーが、本明細書中において提供される:



ここで

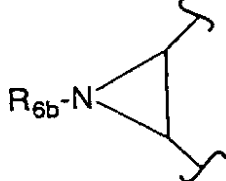
A<sub>1</sub>は - C ( J<sub>1</sub> ) = または - N = であり;

A<sub>2</sub>は - C ( J<sub>1</sub> )<sub>2</sub> -, - N ( J<sub>1</sub> ) -, - N ( O ) ( J<sub>1</sub> ) -, - N ( O ) =, - S -, - S ( O ) -, - S ( O )<sub>2</sub> -, または - O - であり;

E<sub>1</sub>は - ( CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub> )<sub>m1</sub> W<sub>1</sub> であり;

G<sub>1</sub>は、N<sub>3</sub>、- CN、- OH、- OR<sub>6a</sub>、- NO<sub>2</sub>、または - ( CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub> )<sub>m1</sub> W<sub>2</sub> であり;

T<sub>1</sub>は、- NR<sub>1</sub>W<sub>3</sub>、複素環であるか、あるいはU<sub>1</sub>またはG<sub>1</sub>と一緒に以下で形成される構造を有する基を形成し



U<sub>1</sub>はHまたは - X<sub>1</sub>W<sub>6</sub> であり;

J<sub>1</sub>およびJ<sub>1a</sub>は、独立してR<sub>1</sub>、Br、Cl、F、I、CN、N<sub>2</sub>、またはN<sub>3</sub> であり;

J<sub>2</sub>およびJ<sub>2a</sub>は、独立してHまたはR<sub>1</sub> であり;

R<sub>1</sub>は、独立してHまたは1個~12個の炭素原子を有するアルキルであり;

R<sub>2</sub>は、独立してR<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub> であり、ここで、各R<sub>4</sub>は、

独立して0個~3個のR<sub>3</sub>基で置換され;

R<sub>3</sub>は、独立してF、Cl、Br、I、- CN、N<sub>3</sub>、- NO<sub>2</sub>、- OR<sub>6a</sub>、- OR<sub>1</sub>、- N ( R<sub>1</sub> )<sub>2</sub>、- N ( R<sub>1</sub> ) ( R<sub>6b</sub> )、- N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub>、- SR<sub>6a</sub>、- S ( O ) R<sub>1</sub>、- S ( O )<sub>2</sub> R<sub>1</sub>、- S ( O ) O R<sub>1</sub>、- S ( O ) OR<sub>6a</sub>、- S ( O )<sub>2</sub> OR<sub>1</sub>、- S ( O )<sub>2</sub> OR<sub>6a</sub>、- C ( O ) OR<sub>1</sub>、- C ( O ) R<sub>6c</sub>、- C ( O ) OR<sub>6a</sub>、- OC ( O ) R<sub>1</sub>、- N ( R<sub>1</sub> ) ( C ( O ) R<sub>1</sub> )、- N ( R<sub>6b</sub> ) ( C ( O ) R<sub>1</sub> )、- N ( R<sub>1</sub> ) ( C ( O ) OR<sub>1</sub> )、- N ( R<sub>6b</sub> ) ( C ( O ) OR<sub>1</sub> )、- C ( O ) N ( R<sub>1</sub> )<sub>2</sub>、- C ( O ) N ( R<sub>6b</sub> ) ( R<sub>1</sub> )、- C ( O ) N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub>、- C ( NR<sub>1</sub> ) ( N ( R<sub>1</sub> )<sub>2</sub> )、- C ( N ( R<sub>6b</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> )<sub>2</sub> )、- C ( N ( R<sub>1</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> ) ( R<sub>6b</sub> ) )、- C ( N ( R<sub>6b</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> ) ( R<sub>6b</sub> ) )、- C ( N ( R<sub>1</sub> ) ) ( N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub> )、- C ( N ( R<sub>6b</sub> ) ) ( N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub> )、- N ( R<sub>1</sub> ) C ( N ( R<sub>1</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> )<sub>2</sub> )、- N ( R<sub>1</sub> ) C ( N ( R<sub>1</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> ) ( R<sub>6b</sub> ) )、- N ( R<sub>1</sub> ) C ( N ( R<sub>6b</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> )<sub>2</sub> )、- N ( R<sub>6b</sub> ) C ( N ( R<sub>1</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> )<sub>2</sub> )、- N ( R<sub>6b</sub> ) C ( N ( R<sub>1</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> ) ( R<sub>6b</sub> ) )、- N ( R<sub>6b</sub> ) C ( N ( R<sub>1</sub> ) ) ( N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub> )、- N ( R<sub>6b</sub> ) C ( N ( R<sub>6b</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> ) ( R<sub>6b</sub> ) )、- N ( R<sub>6b</sub> ) C ( N ( R<sub>6b</sub> ) ) ( N ( R<sub>1</sub> ) ( R<sub>6b</sub> ) )、- N ( R<sub>6b</sub> ) C ( N ( R<sub>1</sub> ) ) ( N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub> )、- N ( R<sub>1</sub> ) C ( N ( R<sub>6b</sub> ) ) ( N ( R<sub>6b</sub> ) )

$_2$ ),  $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$ ,  
 $=O, =S, =N(R_1)$  または  $=N(R_{6b})$   
 であり;

$R_4$  は、独立して1個から12個の炭素原子を有するアルキル、2個~12個の炭素原子を有するアルケニル、または2個~12個の炭素原子を有するアルキニルであり;

$R_5$  は、独立して $R_4$ であり、ここで、各 $R_4$ は0個~3個の $R_3$ 基で置換され;

$R_{5a}$  は、独立して1個~12個の炭素原子を有するアルキレン、2個~12個の炭素原子を有するアルケニレン、または2個~12個の炭素原子を有するアルキニレンであり、これらのアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンのうちの任意の1つが0個~3個の $R_3$ 基で置換され;

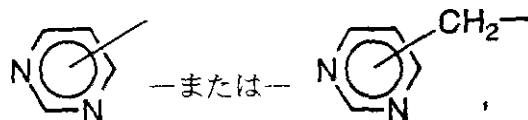
$R_{6a}$  は、独立してH、あるいはエーテル形成基またはエステル形成基であり;

$R_{6b}$  は、独立してH、アミノに対する保護基、またはカルボキシル含有化合物の残基であり;

$R_{6c}$  は、独立してHまたはアミノ含有化合物の残基であり;

$W_1$  は、酸性水素を含む基、保護酸性基、または酸性水素を含む基の $R_{6c}$ アミドであり;

$W_2$  は、塩基性ヘテロ原子または保護塩基性ヘテロ原子、または塩基性ヘテロ原子の $R_{6b}$ アミドを含む基であり;



であり;

(d)  $T_1$  は  $-NHR_{20}$  であり;

(e)  $R_{20}$  はH; 1個~4個の炭素原子を有するアシル基; 1個~6個の炭素原子を有する直鎖または環状アルキル基またはそのハロゲン置換アナログ; アリル基または未置換アリール基またはハロゲンにより置換されたアリール、OH基、 $NO_2$ 基、 $NH_2$ 基、またはCOOH基であり;

(f)  $J_1$  はHであり、そして $J_{1a}$  は、H、F、Cl、Br、またはCNであり;

(g)  $J_2$  はHであり、そして $J_{2a}$  は、H、CN、または $N_3$

$W_3$  は、 $W_4$ または $W_5$ であり;

$W_4$  は、 $R_5$ または $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)W_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、または $-SO_2W_5$ であり;

$W_5$  は炭素環または複素環であり、ここで、 $W_5$  は、独立して0個~3個の $R_2$ 基で置換され;

$W_6$  は、 $-R_5$ 、 $-W_5$ 、 $-R_{5a}W_5$ 、 $-C(O)OR_{6a}$ 、 $-C(O)R_{6c}$ 、 $-C(O)N(R_{6b})_2$ 、 $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$ 、 $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$ 、 $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$ 、 $-C(S)N(R_{6b})_2$ 、または $-C(O)R_2$ であり;

$X_1$  は、結合、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(W_6)-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(OW_6)-$ 、 $-N(NH_2)-$ 、 $-N(N(H)(W_6))-$ 、 $-N(N(W_6)_2)-$ 、 $-N(H)N(W_6)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり;そして

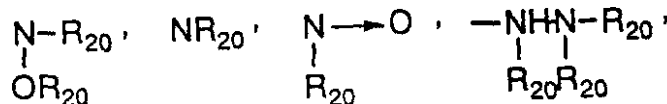
各 $m_1$ は、独立して0~2の整数であり;

ただし、以下の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容し得る塩および溶媒和物は除く。ここで:

(a)  $A_1$  は  $-CH-$  または  $-N=-$  であり、そして $A_2$  は  $-CH_2-$  であり;

(b)  $E_1$  は  $COOH$ 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $SOOH$ 、 $SO_3H$ 、またはテトラゾールであり;

(c)  $G_1$  は、 $CN$ 、 $N(H)R_{20}$ 、 $N_3$ 、 $SR_{20}$ 、 $OR_{20}$ 、グアニジノ、 $-N(H)CN$ 、



であり;

(h)  $U_1$  は、 $CH_2YR_{20a}$ 、 $CHYR_{20a}CH_2YR_{20a}$ 、または $CHYR_{20a}CHYR_{20a}CH_2YR_{20a}$  であり;

(i)  $R_{20a}$  は、Hまたは1個~4個の炭素原子を有するアシルであり;

(j)  $Y$  はO、S、H、またはNHであり;

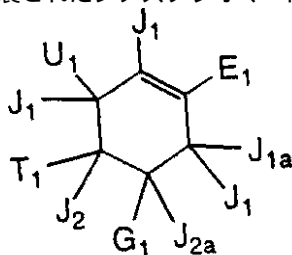
(k) 0個~2個の $YR_{20a}$  はHであり、そして

(l)  $U_1$  基中の連続するY部分は同一かまたは異なり、そしてYがHである場合は $R_{20a}$  は共有結合であり、ただし、 $G_1$  が $N_3$ である場合には $U_1$  は  $-CH_2OCH_2Ph$ ではない。

本発明の別の実施態様は、以下の式を有する化合物、ならびにその塩、溶媒和物、分割されたエナンチオマー、および精製されたジアステレオマーに関し:



本発明の別の実施態様は、以下の式を有する化合物、ならびにその塩、溶媒和物、分割されたエナンチオマー、および精製されたジアステレオマーに関し：



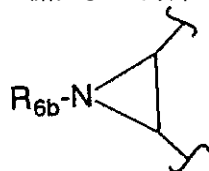
(III)

ここで

$E_1$  は  $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$  であり；

$G_1$  は、 $N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR_{6a}$ 、 $-NO_2$ 、または  $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$  であり；

$T_1$  は、 $-NR_1W_3$ 、複素環であるか、あるいは  $U_1$  または  $G_1$  と一緒になって以下の構造を有する基を形成し



；

$U_1$  は  $H$  または  $-X_1W_6$  であり；

$J_1$  および  $J_{1a}$  は、独立して  $R_1$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $I$ 、 $CN$ 、 $N$ 、 $O_2$ 、または  $N_3$  であり；

$J_2$  および  $J_{2a}$  は、独立して  $H$  または  $R_1$  であり；

$R_1$  は、独立して  $H$  または 1 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R_2$  は、独立して  $R_3$  または  $R_4$  であり、ここで、各  $R_4$  は、独立して 0 個 ~ 3 個の  $R_3$  基で置換され；

$R_3$  は、独立して  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $-CN$ 、 $N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{6a}$ 、 $-OR_1$ 、 $-N(R_1)_2$ 、 $-N(R_1)(R_{6b})$ 、 $-N(R_{6b})_2$ 、 $-SR_{6a}$ 、 $-S(O)R_1$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)OR_1$ 、 $-S(O)OR_{6a}$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2OR_{6a}$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)R_{6c}$ 、 $-C(O)OR_{6a}$ 、 $-OC(O)R_1$ 、 $-N(R_1)(C(O)R_1)$ 、 $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$ 、 $-N(R_1)(C(O)OR_1)$ 、 $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$ 、 $-C(O)N(R_1)_2$ 、 $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$ 、 $-C(O)N(R_{6b})_2$ 、 $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$ 、 $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ 、 $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$ 、 $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$ 、 $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$ 、 $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$ 、 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$ 、 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$ 、 $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ 、 $-N(R_{6b})C(N(R_1))$

$(N(R_1)_2)$ 、 $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ 、 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$ 、 $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$ 、 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$ 、 $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$ 、 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$ 、 $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$ 、 $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R_1)$  または  $=N(R_{6b})$

であり；

$R_4$  は、独立して 1 個から 12 個の炭素原子を有するアルキル、2 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルケニル、または 2 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキニルであり；

$R_5$  は、独立して  $R_4$  であり、ここで、各  $R_4$  は 0 個 ~ 3 個の  $R_3$  基で置換され；

$R_{5a}$  は、独立して 1 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキレン、2 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルケニレン、または 2 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキニレンであり、0 個 ~ 3 個の  $R_3$  基で置換され；

$R_{6a}$  は、独立して  $H$ 、あるいはエーテル形成基またはエステル形成基であり；

$R_{6b}$  は、独立して  $H$ 、アミノに対する保護基、またはカルボキシル含有化合物の残基であり；

$R_{6c}$  は、独立して  $H$  またはアミノ含有化合物の残基であり；

$W_1$  は、酸性水素を含む基、保護酸性基、または酸性水素を含む基の  $R_{6c}$  アミドであり；

$W_2$  は、塩基性ヘテロ原子または保護塩基性ヘテロ原子を含む基、あるいは塩基性ヘテロ原子の  $R_{6b}$  アミドを含む基であり；

$W_3$  は  $W_4$  または  $W_5$  であり；

$W_4$  は、 $R_5$  または  $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)W_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、または  $-SO_2W_5$  であり；

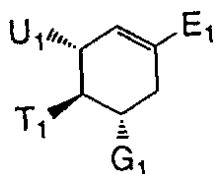
$W_5$  は炭素環または複素環であり、ここで、 $W_5$  は独立して 0 個 ~ 3 個の  $R_2$  基で置換され；

$W_6$  は、 $-R_5$ 、 $-W_5$ 、 $-R_{5a}W_5$ 、 $-C(O)OR_{6a}$ 、 $-C(O)R_{6c}$ 、 $-C(O)N(R_{6b})_2$ 、 $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$ 、 $-C(S)N(R_{6b})_2$ 、または  $-C(O)R_2$  であり；

$X_1$  は、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(W_6)-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(OW_6)-$ 、 $-N(NH_2)-$ 、 $-N(N(H)(W_6))-$ 、 $-N(N(W_6)_2)-$ 、 $-N(H)N(W_6)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または  $-SO_2-$  であり；そして

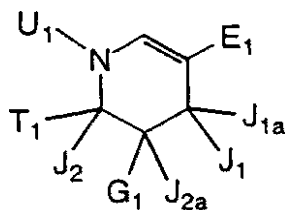
各  $m1$  は、独立して 0 ~ 2 の整数である。

本発明の別の実施態様は、以下の式を有する化合物、ならびにその塩、溶媒和物、分割されたエナンチオマー、および精製されたジアステレオマーに関し：



ここで：

- E<sub>1</sub> は -CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub> であり；
- G<sub>1</sub> は、-NH<sub>2</sub>、-N(H)(R<sub>5</sub>)、または -N(H)(C(N(H))(NH<sub>2</sub>)) であり；
- T<sub>1</sub> は -N(H)(C(O)CH<sub>3</sub>) であり；
- U<sub>1</sub> は -OR<sub>60</sub> であり；

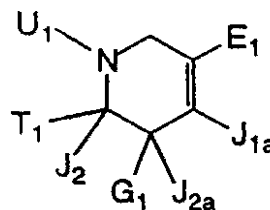


(VII)

R<sub>1</sub> は、H または 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、または 12 個の炭素原子を有するアルキルであり；そして

R<sub>60</sub> は、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、または 12 個の炭素原子を有する分枝アルキルである。

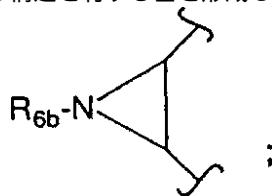
本発明の別の実施態様は、以下の式 (VII) または (VIII) を有する化合物、ならびにその塩、溶媒和物、分割されたエナンチオマー、および精製されたジアステレオマーに関し；



(VIII)

ここで

- E<sub>1</sub> は - (CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>m1</sub>W<sub>1</sub> であり；
- G<sub>1</sub> は、N<sub>3</sub>、-CN、-OH、-OR<sub>6a</sub>、-NO<sub>2</sub>、または - (CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>m1</sub>W<sub>2</sub> であり；
- T<sub>1</sub> は、-NR<sub>1</sub>W<sub>3</sub>、複素環であるか、あるいはG<sub>1</sub>と一緒に以下構造を有する基を形成し



- U<sub>1</sub> は -X<sub>1</sub>W<sub>6</sub> であり；
- J<sub>1</sub> および J<sub>1a</sub> は、独立して R<sub>1</sub>、Br、Cl、F、I、CN、N<sub>2</sub>、または N<sub>3</sub> であり；
- J<sub>2</sub> および J<sub>2a</sub> は、独立して H または R<sub>1</sub> であり；
- R<sub>1</sub> は、独立して H または 1 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sub>2</sub> は、独立して R<sub>3</sub> または R<sub>4</sub> であり、ここで、各 R<sub>4</sub> は、独立して 0 個 ~ 3 個の R<sub>3</sub> 基で置換され；

- R<sub>3</sub> は、独立して F、Cl、Br、I、-CN、N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-OR<sub>6a</sub>、-OR<sub>1</sub>、-N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>6b</sub>)、-N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>6a</sub>、-S(O)R<sub>1</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-S(O)OR<sub>1</sub>、-S(O)OR<sub>6a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>6a</sub>、-C(O)OR<sub>1</sub>、-C(O)R<sub>6c</sub>、-C(O)OR<sub>6a</sub>、-OC(O)R<sub>1</sub>、-N(R<sub>1</sub>)(C(O)R<sub>1</sub>)、-N(R<sub>6b</sub>)(C(O)R<sub>1</sub>)、-N(R<sub>1</sub>)(C(O)OR<sub>1</sub>)、-N(R<sub>6b</sub>)(C(O)OR<sub>1</sub>)、-C(O)N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sub>6b</sub>)(R<sub>1</sub>)、-C(O)N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>、-C(NR<sub>1</sub>)(N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>)、-C(N(R<sub>6b</sub>))(N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>)、-C(N(R<sub>1</sub>))(N(R<sub>1</sub>)(R<sub>6b</sub>))、-C(N

- (R<sub>6b</sub>)、-C(N(R<sub>1</sub>))(N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>)、-C(N(R<sub>6b</sub>))(N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>)、-N(R<sub>1</sub>)C(N(R<sub>1</sub>))(N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>)、-N(R<sub>1</sub>)C(N(R<sub>1</sub>))(N(R<sub>1</sub>)(R<sub>6b</sub>))、-N(R<sub>1</sub>)C(N(R<sub>6b</sub>))(N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>)、-N(R<sub>6b</sub>)C(N(R<sub>1</sub>))(N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>)、-N(R<sub>6b</sub>)C(N(R<sub>1</sub>))(N(R<sub>1</sub>)(R<sub>6b</sub>))、-N(R<sub>1</sub>)C(N(R<sub>6b</sub>))(N(R<sub>1</sub>)(R<sub>6b</sub>))、-N(R<sub>1</sub>)C(N(R<sub>1</sub>))(N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>)、-N(R<sub>6b</sub>)C(N(R<sub>6b</sub>))(N(R<sub>1</sub>)(R<sub>6b</sub>))、-N(R<sub>6b</sub>)C(N(R<sub>1</sub>))(N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>)、-N(R<sub>1</sub>)C(N(R<sub>6b</sub>))(N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>)、-N(R<sub>6b</sub>)C(N(R<sub>6b</sub>))(N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>)、=O、=S、=N(R<sub>1</sub>) または =N(R<sub>6b</sub>)；

R<sub>4</sub> は、独立して 1 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキル、2 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルケニル、または 2 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキニルであり；

R<sub>5</sub> は、独立して R<sub>4</sub> であり、ここで、各 R<sub>4</sub> は 0 個 ~ 3 個の R<sub>3</sub> 基で置換され；

R<sub>5a</sub> は、独立して 1 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキレン、2 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルケニレン、または 2 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキニレンであり、これらのアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンうちの任意の 1 つは 0 個 ~ 3 個の R<sub>3</sub> 基で置換され；

R<sub>6a</sub> は、独立して H、あるいはヒドロキシルまたはチオに対する保護基であり；

R<sub>6b</sub> は、独立して H、アミノに対する保護基、またはカルボキシル含有化合物の残基であり；

R<sub>6c</sub> は、独立して H または アミノ含有化合物の残基で



あり；

W<sub>1</sub> は、酸性水素を含む基、保護酸性基、または酸性水素を含む基のR<sub>6c</sub> アミドであり；

W<sub>2</sub> は、塩基性ヘテロ原子または保護塩基性ヘテロ原子を含む基、あるいは塩基性ヘテロ原子のR<sub>6b</sub> アミドを含む基であり；

W<sub>3</sub> はW<sub>4</sub> またはW<sub>5</sub> であり；

W<sub>4</sub> は、R<sub>5</sub> または - C ( O ) R<sub>5</sub>、 - C ( O ) W<sub>5</sub>、 - SO<sub>2</sub> R<sub>5</sub>、または - SO<sub>2</sub> W<sub>5</sub> であり；

W<sub>5</sub> は、炭素環または複素環であり、ここで、W<sub>5</sub> は、独立して0個～3個のR<sub>2</sub> 基で置換され；

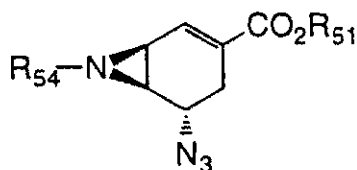
W<sub>6</sub> は、 - R<sub>5</sub>、 - W<sub>5</sub>、 - R<sub>5a</sub> W<sub>5</sub>、 - C ( O ) OR<sub>6a</sub>、 - C ( O ) R<sub>6c</sub>、 - C ( O ) N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub>、 - C ( NR<sub>6b</sub> ) ( N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub> )、 - C ( NR<sub>6b</sub> ) ( N ( H ) ( R<sub>6b</sub> ) )、 - C ( N ( H ) ( N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub> ) )、 - C ( S ) N ( R<sub>6b</sub> )<sub>2</sub>、または - C ( O ) R<sub>2</sub> であり；

X<sub>1</sub> は、結合、 - O -、 - N ( H ) -、 - N ( W<sub>6</sub> ) -、 - S -、 - SO -、または - SO<sub>2</sub> - であり；そして

各m<sub>1</sub>は、独立して0～2の整数であり；

ただし、U<sub>1</sub> がHまたは - CH<sub>2</sub>CH ( OH ) CH<sub>2</sub> ( OH ) である化合物は除かれる。

本発明の別の実施態様では、本発明の化合物または組



281

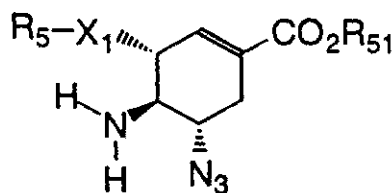
成物は、さらに薬学的に受容可能なキャリアを含むように提供される。

本発明の別の実施態様では、ノイラミニダーゼの活性は、ノイラミニダーゼを含有すると予想されるサンプルを本発明の化合物または組成物で処理する工程を包含する方法により阻害される。

本発明の別の実施態様は、ノイラミニダーゼを含有すると予想されるサンプルを、本発明の実施態様の組成物と接触させる工程を包含する、ノイラミニダーゼの活性を阻害する方法を提供する。

本発明の別の実施態様は、WO 91/16320号、WO 92/066 91号、または米国特許第5,360,817号に記載の抗ウイルス活性化合物の治療の有効用量を、気道に対する局所的以外の経路により宿主に投与する工程を包含する、宿主内のウイルス、特にインフルエンザウイルス感染の治療または予防のための方法である。

他の実施態様においては、本発明の化合物の新規合成方法が提供される。このような実施態様の1つにおいて、式281の化合物を使用する方法が提供され、ここで、この方法は、化合物281を式R<sub>5</sub> - X<sub>1</sub> - Hの化合物で処理して式281.1の化合物を形成する工程を包含し



281.1

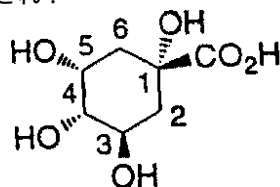
ここで：

X<sub>1</sub> およびR<sub>5</sub> は上記の通りであり；

R<sub>51</sub> は、カルボン酸に対する酸に安定な保護基であり；そして

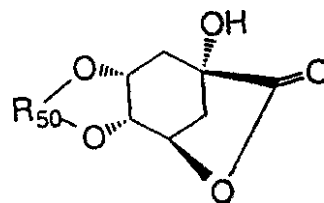
R<sub>54</sub> は、アジリジン活性基である。

別の実施態様では、以下の式を有する化合物を使用する方法が提供され：



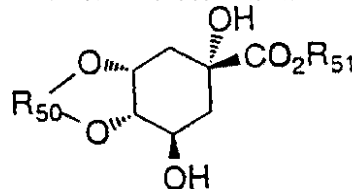
キナ酸

ここで、該方法は、キナ酸をジェミナルジアルコキシアルカンまたはジェミナルジアルコキシシクロアルカンおよび酸で処理して以下の式を有する化合物を形成する工程：



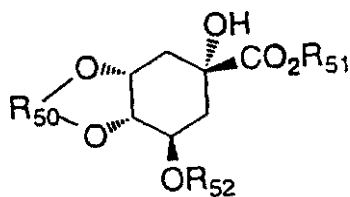
274 ;

化合物274を金属アルコキシドおよびアルコールで処理して以下の式を有する化合物を形成する工程：



275 ;

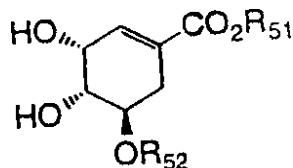
化合物275をスルホン酸ハロゲン化物およびアミンで処理して以下の式を有する化合物を形成する工程：



276

; ならびに

化合物276を脱水剤で処理し、その後、酸およびアルカ  
ノールで処理して以下の式を有する化合物を形成する工  
程：



272

を包含し、ここで：

R<sub>50</sub> は、1,2ジオール保護基であり；

R<sub>51</sub> は、酸に安定なカルボン酸保護基であり；そして

R<sub>52</sub> は、ヒドロキシ活性基である。

図面の簡単な説明

図1および図2は、公知の抗インフルエンザ化合物であるGG167 (4 - グアニジノ - 2,4 - ジデオキシ - 2,3 - デヒドロ - N - アセチルノイラミン酸) (図1)、および本発明の化合物203 (図2) のi.p.用量を変化させて処置したインフルエンザ - A感染マウスの動脈酸素飽和 (SaO<sub>2</sub>) レベルを示す:50、10、2、および0.5mpk (mg/kg/日) のテスト化合物および生理食塩水コントロールを、それぞれ四角、黒丸、三角、菱形、および白丸で表す。全ての図面において、生理食塩水コントロールと比較して\* P < 0.05、\*\* P < 0.01である。

図3 ~ 5は、リバピリン (三角)、化合物203 (四角)、およびGG167 (黒丸) のp.o.用量を用いて処置したインフルエンザA感染マウスにおいて達成されたSaO<sub>2</sub> レベルを比較する；生理食塩水コントロールは白丸である：図3:150mpkの化合物203およびGG167のそれぞれ、100mpkのリバピリン；図4:50mpkの化合物203およびGG167のそれぞれ、32mpkのリバピリン；図5:10mpkの化合物203およびGG167のそれぞれ、10mpkのリバピリン。

図6 ~ 8は、化合物262 (丸) および260 (黒四角) およびGG167 (三角) の低p.o.用量で処置されたインフルエンザA感染マウスにおけるSaO<sub>2</sub> レベルを示す；生理食塩水コントロールは白丸であり、そして非感染コントロールは白四角である：図6:mpkの各テスト化合物；図7:1mpkの各テスト化合物；図8:0.1mpkの各テスト化合物。

詳細な説明

本発明の組成物

本発明の化合物は、今までに公知の化合物を除外す

る。しかし、他の実施態様において以下でさらに明らかとなるように、今までは抗ウイルス性化合物の調製における中間体としてのみ製造されかつ使用されてきた公知の化合物を、抗ウイルス剤の目的のために使用することは本発明の範囲内である。米国に関して、本明細書中の化合物または組成物は、米国特許法第102条に基づいて記載されているか、または米国特許法第103条に基づいて自明である化合物を除く。特に、添付の請求の範囲は、WO 91/16320号、WO 92/06691号、および米国特許第5,360,817号、またはChandler, M.ら、J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1、1995、1189 - 1197に記載されているか、または新規性を有していない化合物を除く意味に解釈されるべきである。

それにもかかわらず、本発明の実施態様においては、WO 91/16320号、WO 92/06691号、または米国特許第5,360,817号の一般的な範囲に入り得る化合物が認識されるが、しかしこれらの化合物は、(a) '320出願の式I aを有し、(b) '320出願における基「A」について炭素を有し、そして(c) '320および'691出願のR<sup>5</sup>が「-CH<sub>2</sub>YR<sup>6</sup>、-CHYR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>YR<sup>6</sup>、または-CHYR<sup>6</sup>CHYR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>YR<sup>6</sup>」である。ここで、YR<sup>6</sup>はOHまたは保護OHのいずれでもあり得ず、ここで保護基は加水分解可能であって、ヒトの胃腸管の条件下で遊離OHを生じる(すなわち、この化合物は胃腸管内での加水分解に適する)。従って、'320または'691出願の化合物であって、その出願におけるR<sup>5</sup>がアセチルまたは1個~4個の炭素原子を有する他のカルボアシルである化合物は、代表的には本実施態様から除かれる。

代用の胃腸管分泌液中における化合物の安定性を測定するための処方および方法は公知である。化合物は、代用の腸液内または胃液内において、37 °Cで1時間インキュベートしたときに約50モル%未満の保護基が脱保護される場合、胃腸管内で安定であると本明細書中で定義される。このような化合物は、本実施態様の使用に適切である。化合物が胃腸管に対して安定であることのみで、それらの化合物がインビボで加水分解し得ないことを意味するのではないことに留意すべきである。プロドラッグは、代表的には消化系において安定であるが、消化管腔、肝臓、または他の代謝器官内で、または一般に細胞内で実質的に加水分解されて、親薬剤となる。

しかし、以下に、さらに詳細に記載される本発明の他の実施態様は、WO 91/16320号、WO 92/06691号、または米国特許第5,360,817号に事実、具体的に開示されている化合物 (YR<sup>6</sup>が遊離ヒドロキシル、またはアセチルのような容易に加水分解可能な基により保護されたヒドロキシルである化合物を包含する) の使用を意図していることを理解すべきである。しかし、この場合において、化合物は、新規な経路の投与により送達される。

別の実施態様において、本明細書中の化合物は以下の化合物を除く：

(a)  $E_1$  が、 $-CO_2H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、テトラゾリル、 $-CH_2CHO$ 、 $-CHO$ 、または  $-CH(CHO)_2$  であり；

(b)  $G_1$  が、 $-CN$ 、 $N_3$ 、 $-NHR_{20}$ 、 $NR_{20}$ 、 $-OR_{20}$ 、グアニジノ、 $SR_{20}$ 、 $-N(R_{20})O$ 、 $-N(R_{20})(O$

$R_{20})$ 、 $-N(H)(R_{20})N(R_{20})_2$ 、非置換ピリミジニル、または非置換(ピリミジニル)メチルであり；

(c)  $T_1$  が、 $-NHR_{20}$ 、 $-NO_2$  であり；そして  $R_{20}$  が、H；1個～4個の炭素原子を有するアシル基；1個～6個の炭素原子を有する直鎖または環状アルキル基、あるいはそれらのハロゲン置換アナログ；アリール基、もしくは非置換アリール基、あるいはハロゲン、OH基、 $NO_2$ 基、 $NH_2$ 基、またはCOOH基によって置換されたアリールであり；

(d) 各  $J_1$  が H であり；そして

(e)  $X_1$  が、結合、 $-CH_2-$ 、または  $-CH_2CH_2-$  であり；

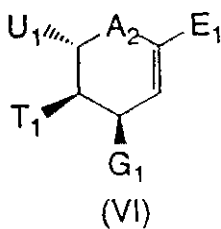
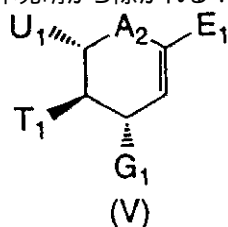
この場合において、 $W_6$  が、H、 $W_7$ 、または  $-CH_2W_7$  ではない(ここで、 $W_7$  は、H、 $-OR_{6a}$ 、 $-OR_1$ 、 $-N(R_1)_2$ 、 $-N(R_1)(R_{6b})$ 、 $-N(R_{6b})_2$ 、 $-SR_1$ 、または  $-SR_{6a}$  である)。

さらなる実施態様において、本発明の化合物は、 $U_1$  が  $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OAc$ 、または  $-CH_2OCH_2Ph$  ではない化合物である。

さらなる実施態様において、本発明の化合物は、 $E_1$  が  $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OTMS$ 、または  $-CHO$  ではない化合物である。

さらなる実施態様において、本発明の化合物は、 $U_1$  が炭素原子により核の環に直接結合していないか、または  $U_1$  がヒドロキシルまたはヒドロキシエステルで置換されておらず、特に  $U_1$  が、ポリヒドロキシアルカン、とりわけ  $-CH(OH)CH(OH)CH_2OH$  ではない化合物である。さらなる実施態様において、 $U_1$  は、以下に記載されるような分枝鎖基  $R_5$ 、または少なくとも1つの基  $R_5$  で置換された炭素環である。

さらなる実施態様において、以下の式を有する化合物は本発明から除かれる：



ここで：

1. 式 (V) において：

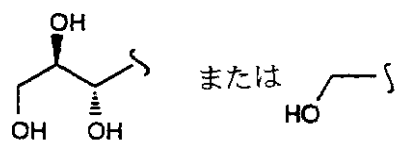
$A_2$  は  $-O-$  または  $-CH_2-$  であり；

$E_1$  は  $-CO_2H$  であり；

$G_1$  は  $-N(H)(C(NH)(NH_2))$  であり；

$T_1$  は  $-N(H)(Ac)$  であり；そして

$U_1$  は以下の式を有する：



2. 式 (V) において：

$A_2$  は  $-O-$  または  $-CH_2-$  であり；

$E_1$  は  $-CO_2H$  であり；

$G_1$  は  $-NH_2$  であり；

10  $T_1$  は  $-N(H)(Ac)$  であり；そして

$U_1$  は  $-CH_2OH$  である；

3. 式 (V) において：

$A_2$   $-CH_2-$ ；

$E_1$  は  $-CH_2OH$  または  $-CH_2OTMS$  であり；

$G_1$  は  $-N_3$  であり；

$T_1$  は  $-N(H)(Ac)$  であり；そして

$U_1$  は  $-CH_2OCH_2Ph$  である；

4. 式 (V) において：

$A_2$   $-CH_2-$ ；

20  $E_1$  は  $-CO_2H$  または  $-CO_2CH_3$  であり；

$G_1$  は  $-N_3$  であり；

$T_1$  は  $-N(H)(Ac)$  であり；そして

$U_1$  は  $-CH_2OH$  である；

5. 式 (V) において：

$A_2$   $-CH_2-$ ；

$E_1$  は  $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、または  $-CH_2OH$  であり；

$G_1$  は  $-N_3$  であり；

$T_1$  は  $-N(H)(Ac)$  であり；そして

$U_1$  は  $-CH_2OCH_2Ph$  である；

30 6. 式 (VI) において：

$A_2$   $-CH_2-$ ；

$E_1$  は  $-CO_2H$  であり；

$G_1$  は  $-OCH_3$  であり；

$T_1$  は  $-NH_2$  であり；そして

$U_1$  は  $-CH_2OH$  であり；そして

7. 式 (VI) において：

$A_2$   $-CH_2-$ ；

$E_1$  は  $-CO_2H$  であり；

$G_1$  は  $-OCH_3$  であり；

$T_1$  は  $-N(H)(Ac)$  であり；そして

$U_1$  は  $-CH_2OAc$  である。

本明細書中に記載される化合物が、1つを越える同じ表現の基(例えば、「 $R_1$ 」または「 $R_{6a}$ 」)で置換される場合は、これらの基は、同一または異なり得る(すなわち、各基は独立して選択される)ことが理解される。

本明細書中に用いられる「複素環」としては、例として、Paquette, Leo A., 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A. Benjamin, New York, 1968)、特に第1、3、4、6、7、および9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Mon

ographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950から現在)、特に第13、14、16、19、および28巻；ならびに「J. Am. Chem. Soc.」、82:5566(1960)に記載されている複素環が挙げられるが、これらの複素環に限定されない。

複素環の例としては、これらに限定されないが、ピリジル、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、イオウ酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、2 - ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H - 1,2,5 - チアアジニル、2H,6H - 1,5,2 - ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチニル、2H - ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H - インドリル、1H - インダゾリル(1H - indazolyl)、プリニル、4H - キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH - カルバゾリル、カルバゾリル、 $\beta$  - カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニル、およびイサチノイルが挙げられる。

例としては、これらに限定されないが、炭素結合複素環は、ピリジンの2、3、4、5、または6位で；ピリダジンの3、4、5、または6位で；ピリミジンの2、4、5、または6位で；ピラジンの2、3、5、または6位で；フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール、またはテトラヒドロピロールの2、3、4、または5位で；オキサゾール、イミダゾール、またはチアゾールの2、4、または5位で；イソキサゾール、ピラゾール、またはイソチアゾールの3、4、または5位で；アジリジンの2または3位で；アゼチジンの2、3、または4位で；キノリンの2、3、4、5、6、7、または8位で；あるいはイソキノリンの1、3、4、5、6、7、または8位で結合される。さらにより代表的には、炭素結合複素環としては、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、5 - ピリジ

ル、6 - ピリジル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、5 - ピリダジニル、6 - ピリダジニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、6 - ピリミジニル、2 - ピラジニル、3 - ピラジニル、5 - ピラジニル、6 - ピラジニル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、または5 - チアゾリルが挙げられる。

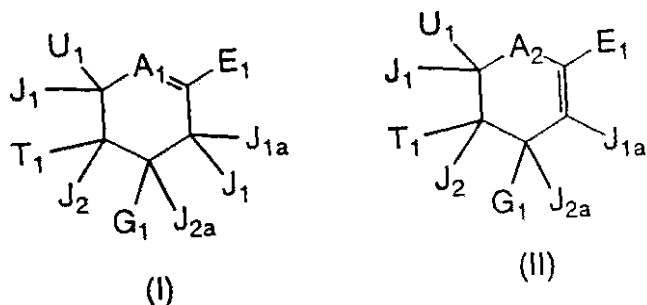
例としては、これらに限定されないが、窒素結合複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリン、3 - ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2 - イミダゾリン、3 - イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2 - ピラゾリン、3 - ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H - イミダゾールの1位で；イソインドールまたはイソインドリンの2位で；モルホリンの4位で；そしてカルバゾールまたは $\beta$  - カルボリンの9位で結合される。さらにより代表的には、窒素結合複素環としては、1 - アジリジル、1 - アゼチル、1 - ピロリル、1 - イミダゾリル、1 - ピラゾリル、および1 - ピペリジニルが挙げられる。

本明細書中で用いられる「アルキル」は、特に指示のない限り、ノルマル、二級、三級、または環状炭素原子を含有する $C_1 \sim C_{12}$ 炭化水素である。例としては、

メチル(Me,  $-CH_3$ )、エチル(Et,  $-CH_2CH_3$ )、1 - プロピル(n - Pr, n - プロピル,  $-CH_2CH_2CH_3$ )、2 - プロピル(i - Pr, i - プロピル,  $-CH(CH_3)_2$ )、1 - ブチル(n - Bu, n - ブチル,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2 - メチル - 1 - プロピル(i - Bu, i - ブチル,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ )、2 - ブチル(s - Bu, s - ブチル,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、2 - メチル - 2 - プロピル(t - Bu, t - ブチル,  $-C(CH_3)_3$ )、1 - ペンチル(n - ペンチル,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2 - ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3 - ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)_2$ )、2 - メチル - 2 - ブチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3 - メチル - 2 - ブチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ )、3 - メチル - 1 - ブチル( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ )、2 - メチル - 1 - ブチル( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1 - ヘキシル( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2 - ヘキシル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、3 - ヘキシル( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ )、2 - メチル - 2 - ペンチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ )、3 - メチル - 2 - ペンチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、4 - メチル - 2 - ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ )、3 - メチル - 3 - ペンチル( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ )、2 - メチル - 3 - ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ )、2,3 - ジメチル - 2 - ブチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3,3 - ジメチル - 2 - ブチル( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ )

がある。アルキル基の例は、基2 ~ 5、7、9、および100 ~ 399として表2に示す。

本発明の化合物は、以下のいずれかの式を有する化合物を含む：



代表的な実施態様においては、式 I の化合物が選択される。

$J_1$  および  $J_{1a}$  は、独立して  $R_1$ 、Br、Cl、F、I、CN、N $O_2$ 、または  $N_3$  であり、代表的には  $R_1$  または F であり、より代表的には H または F であり、さらにより代表的には H である。

$J_2$  および  $J_{2a}$  は、独立して H または  $R_1$  であり、代表的には H である。

$A_1$  は、 $-C(J_1)$  = または  $-N=$  であり、代表的には  $-C(J_1)=$  であり、より代表的には  $-CH=$  である。

$A_2$  は、 $-C(J_1)_2$ 、 $-N(J_1)$ 、 $-N(O)$ 、 $-S$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 、または  $-O-$  であり、代表的には  $-C(J_1)_2$ 、 $-N(J_1)$ 、 $-S-$ 、または  $-O-$  であり、より代表的には  $-C(J_1)_2$  または  $-O-$  であり、さらにより代表的には  $-CH_2-$  または  $-O-$  であり、またさらに代表的には  $-CH_2-$  である。

$E_1$  は  $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$  である。

代表的には、 $R_1$  は H または 1 個 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキルであり、通常 H、あるいは 1 個 ~ 4 個または 5 個 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキルであり、またより代表的には H、あるいは 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 個の炭素原子を有するアルキルであり、さらにより代表的には H、あるいはメチル、エチル、*n*-プロピル、および *i*-プロピルが選択される 1 個 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルである。最も代表的には  $R_1$  は H である。

$m1$  は、0 ~ 2 の整数であり、代表的には 0 または 1 であり、最も代表的には 0 である。

$m2$  は 0 ~ 1 の整数である。

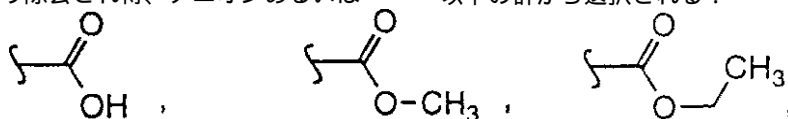
$m3$  は 1 ~ 3 の整数である。

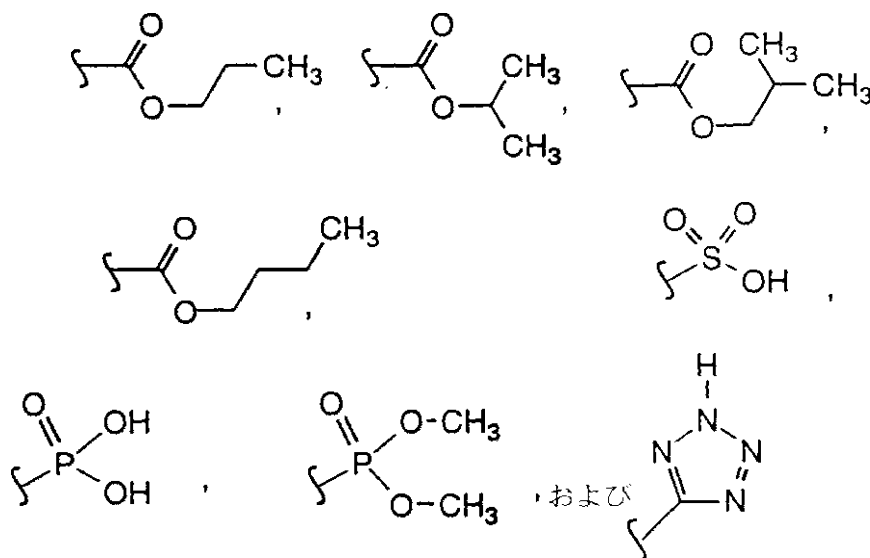
$W_1$  は、酸性水素を含有する基、保護酸性基、または酸性水素を含有する基の  $R_{6c}$  アミドであり、本発明の文脈においては、塩基により除去され得、アニオンあるいは

10 その対応する塩または溶媒和物を生じる水素原子を有する基を意味する。有機物質の酸性および塩基性の一般的原则は、十分に理解されており、そして  $W_1$  を定義するように理解されるべきである。それらはここで詳述しない。しかし、説明は、Streitwieser, A. および Heathcock, C. H., 「Introduction to Organic Chemistry, 第二版」(Macmillan, New York, 1981) 60 ~ 64 頁に示されている。一般に、本発明の酸性基は、水よりも小さい pK 値を有し、通常 pK = 10 未満であり、代表的には pK = 8 未満であり、そしてしばしば pK = 6 未満である。それらとしては、テトラゾール、ならびに炭素、イオウ、リン、および窒素の酸が挙げられ、代表的には、カルボン酸、硫酸、スルホン酸、スルフィン酸、リン酸、およびホスホン酸、ならびにこれらの酸の  $R_{6c}$  アミドおよび  $R_{6b}$  エステルが挙げられる。(  $R_{6a}$  および  $R_{6c}$  は以下で定義する )  $W_1$  の例は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{6a}$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2H$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-PO_3(R_{6a})_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO_3(H)(R_{6a})$ 、および  $-OPO_3(R_{6a})_2$  である。 $W_1$  は、代表的には  $E_1$  であり、そして  $E_1$  は代表的には  $-CO_2H$ 、 $-CO_2R_{6a}$ 、 $-CO_2R_4$ 、または  $CO_2R_1$  であり、そして最も代表的には  $CO_2R_{14}$  であり、ここで、 $R_{14}$  はノルマルまたは末端が二級の  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

$W_1$  はまた保護酸性基であり得、これは、本発明の文脈内においては、上記のような酸性基であって、このような基について当該分野で一般に用いられる基のうちのひとつにより保護されている基を意味し、そして  $R_{6a}$  として以下に記載されている。より代表的には、保護  $W_1$  は、 $-CO_2R_1$ 、 $-SO_3R_1$ 、 $-S(O)OR_1$ 、 $-P(O)(OR_1)_2$ 、 $-C(O)NHSO_2R_4$ 、または  $-SO_2NHC(O)R_4$  であり、ここで、 $R_1$  は上記で定義される通りである。

40 最も代表的には、 $E_1$  は、 $-C(O)O(CH_2)_bCH((CH_2)_cCH_3)_2$  (ここで、 $b = 0 \sim 4$ 、 $c = 0 \sim 4$ 、そして  $b + c = 1 \sim 4$ ) から選択されるか、または以下の群から選択される：





E<sub>1</sub>基の例を、表3a～3bに示す。

G<sub>1</sub>は、N<sub>3</sub>、-CN、-OH、OR<sub>6a</sub>、-NO<sub>2</sub>、または-(CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>m1</sub>W<sub>2</sub>であり、ここで、R<sub>1</sub>およびm<sub>1</sub>は、上記で定義された通りである。通常は、G<sub>1</sub>は-(CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>m1</sub>W<sub>2</sub>である。

W<sub>2</sub>は、塩基性ヘテロ原子を含有する基、保護塩基性ヘテロ原子、または塩基性ヘテロ原子のR<sub>6b</sub>アミドである。W<sub>2</sub>は、一般に塩基性ヘテロ原子を含む。塩基性ヘテロ原子は、本発明の文脈内においては、代表的にはW<sub>1</sub>について上述した範囲の酸性を有する酸性水素によりプロトン化し得る、炭素以外の原子を意味する。塩基性の基本原則は、StreitwieserおよびHeathcock（前述）に記載されており、そして当業者に理解されるような用語塩基性ヘテロ原子についての意味を与える。一般に、本発明の化合物に用いられる塩基性ヘテロ原子は、対応するプロトン化形態について、W<sub>1</sub>について上述した値の範囲内にあるpK値を有する。塩基性ヘテロ原子としては、非共有電子対、非結合電子対、n-型電子対などを有する有機化合物に共通するヘテロ原子が挙げられる。例としては、これらに限定されないが、代表的な塩基性ヘテロ原子としては、アルコール、アミン、アミジン、グアニジン、スルフィドなど、多くはアミン、アミジン、およびグアニジンのような基の酸素原子、窒素原子、および硫黄原子が挙げられる。通常、W<sub>2</sub>は、アミノまたはアミノアルキル（一般的には低級アルキル）基（例えば、アミノメチル、アミノエチル、またはアミノプロピル）；アミジニルまたはアミジノアルキル基（例えば、アミジノメチル、アミジノエチル、またはアミジノプロピル）；あるいはグアニジニルまたはグアニジノアルキル基（例えば、グアニジノメチル、グアニジノエチル、またはグアニジノプロピル）である（それぞれの場合において、アルキル基は塩基性置換基を炭素環に架橋する働きをする）。より代表的には、W<sub>2</sub>は、アミノ、アミジン、グアニジン、複素環、1個または2個のアミノまた

はグアニジノ基（通常1個）で置換された複素環、あるいはアミノまたはグアニジノで置換された2個または3個の炭素原子を有するアルキル、あるいはアミノ、ならびにヒドロキシおよびアミノからなる群より選択される第2の基で置換されたこのようなアルキルである。W<sub>2</sub>として有用な複素環は、代表的にはNまたはSを含有する5員環または6員環を包含し、ここで、該環は1個または2個のヘテロ原子を含有する。このような複素環は、一般的には環炭素原子で置換される。それらは、飽和または不飽和であり得、そして低級アルキル（m<sub>1</sub>=1または2）によるか、または-NR<sub>1</sub>-により核のシクロヘキセンに結合され得る。さらにより代表的には、

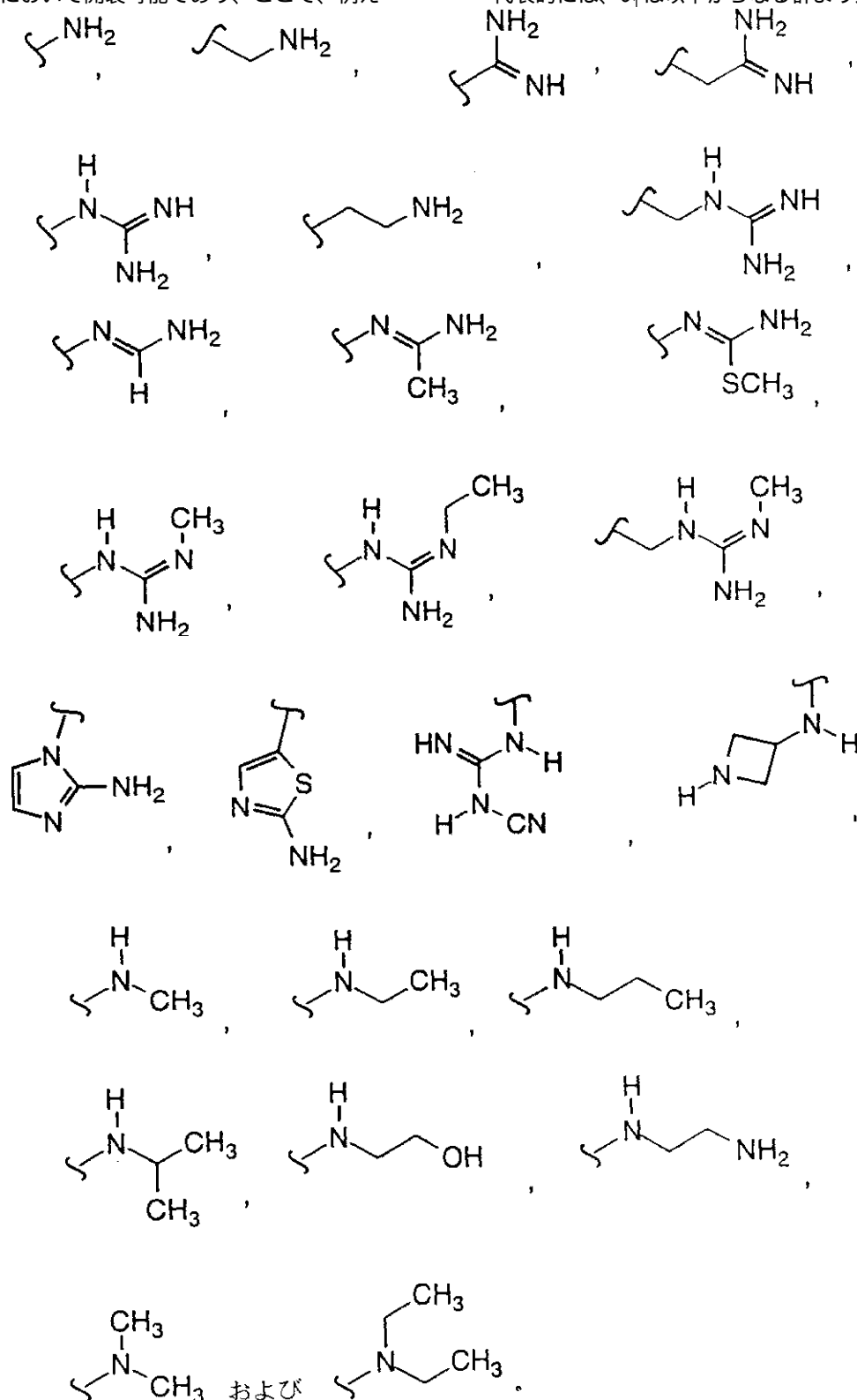
W<sub>2</sub>は-NHR<sub>1</sub>、-C(NH)(NH<sub>2</sub>)、-NR<sub>1</sub>-C(NR<sub>1</sub>)(NR<sub>1</sub>R<sub>3</sub>)、-NH-C(NH)(NHR<sub>3</sub>)、-NH-C(NH)(NHR<sub>1</sub>)、-NH-C(NH)NH<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)、-CH(CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>)、-CH(NHR<sub>1</sub>)-(CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>m2</sub>-CH(NHR<sub>1</sub>)R<sub>1</sub>、-CH(OH)-(CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>m2</sub>-CH(NHR<sub>1</sub>)R<sub>1</sub>、or -CH(NHR<sub>1</sub>)-(CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>m2</sub>-CH(OH)R<sub>1</sub>、-(CR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>m2</sub>-S-C(NH)NH<sub>2</sub>、-N=C(NHR<sub>1</sub>)(R<sub>3</sub>)、-N=C(SR<sub>1</sub>)N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>1</sub>)C(NH)N(R<sub>1</sub>)C=N、または-N=C(NHR<sub>1</sub>)(R<sub>1</sub>)であり；ここで、各m<sub>2</sub>は、通常0であり、通常R<sub>1</sub>はHであり、そしてR<sub>3</sub>はC(O)N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>である。

W<sub>2</sub>は、場合によっては保護塩基性ヘテロ原子である。この保護塩基性ヘテロ原子は、本発明の文脈内においては、当該分野において一般的な基のうちの1つのようなR<sub>6b</sub>により保護された上記の塩基性ヘテロ原子を意味する。このような基は、以下に示されるようにGreene（上述）中で詳細に記載されている。このような基としては、例示する目的であり限定されないがアミド、カルバメート、アミノ、アセタール、イミン、エナミン、N-アルキルまたはN-アリーールホスフィニル、N-アルキルまたはN-アリーールスルフェニルまたはスルホニル、N-アルキルまたはN-アリーールシリル、チオエーテ

ル、チオエステル、ジスルフィド、スルフェニルなどが挙げられる。いくつかの実施態様においては、保護基<sub>6b</sub>は、生理学的条件下において開裂可能であり、代表的にはインピボにおいて開裂可能であり、ここで、例え

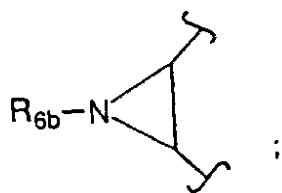
ば、塩基性ヘテロ原子は、R<sub>6a</sub>基について以下に記載する天然のアミノ酸またはポリペプチドのような有機酸またはアミノ酸とアミドを形成する。

代表的には、G<sub>1</sub>は以下からなる群より選択される：

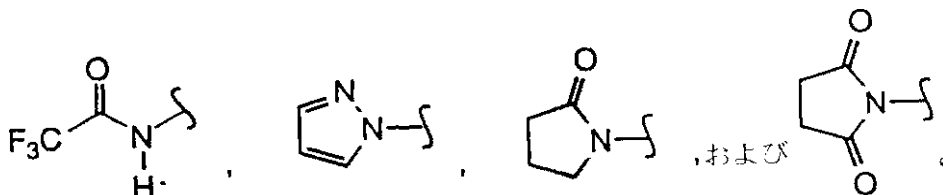
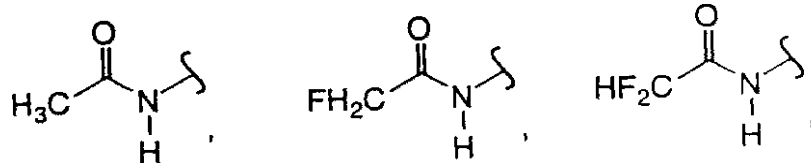


さらなるG<sub>1</sub>基の例を表4に示す。

T<sub>1</sub>は -NR<sub>1</sub>W<sub>3</sub>または複素環であるか、あるいはU<sub>1</sub>またはG<sub>1</sub>と一緒に以下の構造を有する基を形成し、



ここで、 $R_{6b}$  は、以下に定義される通りであり、そして $R_1$  および $W_3$  は、上記に定義される通りである。一般に、 $T_1$  は、以下からなる群より選択される：



$T_1$  基の例を表5に示す。

$W_3$  は $W_4$  または $W_5$  であり、ここで、 $W_4$  は、 $R_1$ 、または $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)W_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、または $-SO_2W_5$  である。代表的には、 $W_3$  は $-C(O)R_5$  または $W_5$  である。

$R_2$  は、独立して以下に定義される $R_3$  または $R_4$  であり、但し、各 $R_4$  は、独立して0個～3個の $R_3$  基で置換され；

$R_3$  は、独立してF, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $N_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR_{6a}$ ,  $-OR_1$ ,  $-N(R_1)_2$ ,  $-N(R_1)(R_{6b})$ ,  $-N(R_{6b})_2$ ,  $-SR_{6a}$ ,  $-S(O)R_1$ ,  $-S(O)_2R_1$ ,  $-S(O)OR_1$ ,  $-S(O)OR_{6a}$ ,  $-S(O)_2OR_1$ ,  $-S(O)_2OR_{6a}$ ,  $-C(O)OR_1$ ,  $-C(O)R_{6c}$ ,  $-C(O)OR_{6a}$ ,  $-OC(O)R_1$ ,  $-N(R_1)(C(O)R_1)$ ,  $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$ ,  $-N(R_1)(C(O)OR_1)$ ,  $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$ ,  $-C(O)N(R_1)_2$ ,  $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$ ,  $-C(O)N(R_{6b})_2$ ,  $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$ ,  $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ ,  $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$ ,  $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$ ,  $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$ ,  $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$ ,  $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$ ,  $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$ ,  $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ ,  $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$ ,  $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R_1)$  または  $=N(R_{6b})$

である。代表的には、 $R_3$  は、F, Cl,  $-CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $-OR_{6a}$ ,  $-OR_1$ ,  $-N(R_1)_2$ ,  $-N(R_1)(R_{6b})$ ,  $-N(R_{6b})_2$ ,

$-SR_1$ ,  $-SR_{6a}$ ,  $-C(O)OR_1$ ,  $-C(O)R_{6c}$ ,  $-C(O)OR_{6a}$ ,  $-OC(O)R_1$ ,  $-NR_1C(O)R_1$ ,  $-N(R_{6b})C(O)R_1$ ,  $-C(O)N(R_1)_2$ ,  $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$ ,  $-C(O)N(R_{6b})_2$ , または  $=O$ 。

である。 $R_{6b}$  を含む、より代表的な $R_3$  基としては、 $-C(O)N(R_{6b})_2$ ,  $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$ ,  $-C(S)N(R_{6b})_2$ , または  $-C(S)N(R_{6b})(R_1)$  が挙げられる。さらにより代表的な $R_3$  は、F, Cl,  $-CN$ ,  $N_3$ ,  $-OR_1$ ,  $-N(R_1)_2$ ,  $-SR_1$ ,  $-C(O)OR_1$ ,  $-OC(O)R_1$ , または  $=O$  である。さらにより代表的な $R_3$  は、F,  $-OR_1$ ,  $-N(R_1)_2$ , または  $=O$  である。

本明細書の文脈において、「 $=O$ 」は、二重結合した酸素原子（オキシ）を示し、そして「 $=S$ 」、 $=N(R_{6b})$  および「 $=N(R_1)$ 」はイオウおよび窒素アナログを示す。

$R_4$  は、1個～12個の炭素原子を有するアルキル、および2個～12個の炭素原子を有するアルキニルまたはアルケニルである。アルキル $R_4$  は、代表的には1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子を有し、そしてアルケニルおよびアルキニル $R_4$  は、代表的には2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子を有する。 $R_4$  は、通常、アルキル（上記で定義される通り）である。 $R_4$  がアルケニルである場合、代表的には、

エテニル ( $-CH=CH_2$ )、1-プロプ-1-エニル ( $-CH=CHCH_3$ )、1-プロプ-2-エニル ( $-CH_2CH=CH_2$ )、2-プロプ-1-エニル ( $-C(=CH_2)(CH_3)$ )、1-ブト-1-エニル ( $-CH=CHCH_2CH_3$ )、1-ブト-2-エニル ( $-CH_2CH=CHCH_3$ )、1-ブト-3-エニル ( $-CH_2CH_2CH=CH_2$ )、2-メチル-1-プロプ-1-エニル ( $-CH=C(CH_3)_2$ )、2-メチル-1-プロプ-2-エニル ( $-CH_2C(=CH)(CH_3)$ )、2-ブト-1-エニル ( $-C(=CH_2)CH_2CH_3$ )、2-ブト-2-エニル ( $-C(C$



H<sub>3</sub>) = CHCH<sub>3</sub>), 2 - ブト - 3 - エニル ( - CH ( CH<sub>3</sub> ) CH = CH<sub>2</sub> ), 1 - ペント 1 - エニル ( - C = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ), 1 - ペント - 2 - エニル ( - CHCH = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ), 1 - ペント - 3 - エニル ( - CHCH<sub>2</sub>CH = CHCH<sub>3</sub> ), 1 - ペント - 4 - エニル ( - CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub> ), 2 - ペント - 1 - エニル ( - C ( = CH<sub>2</sub> ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ), 2 - ペント - 2 - エニル ( - C ( CH<sub>3</sub> ) = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ), 2 - ペント - 3 - エニル ( - CH ( CH<sub>3</sub> ) CH = CHCH<sub>3</sub> ), 2 - ペント - 4 - エニル ( - CH ( CH<sub>3</sub> ) CH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub> ) または 3 - メチル - 1 - ブト - 2 - エニル ( - CH<sub>2</sub>CH = C ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> )

である。より代表的には、R<sub>4</sub> アルケニル基は、2、3、または4個の炭素原子を有する。R<sub>4</sub>がアルキニルである場合、代表的には

エチニル ( - CCH ) , 1 - プロブ - 1 - イニル ( - CCC H<sub>3</sub> ) , 1 - プロブ - 2 - イニル ( - CH<sub>2</sub>CCH ) , 1 - ブト - 1 - イニル ( - CCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 1 - ブト - 2 - イニル ( - CH<sub>2</sub>C CCH<sub>3</sub> ) , 1 - ブト - 3 - イニル ( - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH ) , 2 - ブト - 3 - イニル ( CH ( CH<sub>3</sub> ) CCH ) , 1 - ペント - 1 - イニル ( - CCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 1 - ペント - 2 - イニル ( - CH<sub>2</sub>CCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 1 - ペント - 3 - イニル ( - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCCH<sub>3</sub> ) または 1 - ペント - 4 - イニル ( - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH )

である。より代表的には、R<sub>4</sub> アルキニルは、2、3、または4個の炭素原子を有する。

R<sub>5</sub>は、上記の定義された通りR<sub>4</sub>であるか、または0個～3個のR<sub>3</sub>基で置換されたR<sub>4</sub>である。代表的にはR<sub>5</sub>は0個～3個のフッ素原子で置換された1個～4個の炭素原子を有するアルキルである。

R<sub>5a</sub>は、1個～12個の炭素原子を有するアルキレン、2個～12個の炭素原子を有するアルケニレン、または2個～12個の炭素原子を有するアルキニレンであり、これは0個～3個のR<sub>3</sub>基で置換される。R<sub>4</sub>について上記に定義されるように、R<sub>5a</sub>は、アルキレンの場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子を有し、そしてアルケニレンまたはアルキニレンの場合、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子を有する。代表的なR<sub>4</sub>基のそれぞれは、代表的にはR<sub>5a</sub>基であり、ただし、記載されたR<sub>4</sub>基の水素原子の1つが外れて、R<sub>5a</sub>に対する第2の結合が付加する炭素原子に対して、空の原子価 ( open valence ) を形成する。

R<sub>10</sub>は、0個～3個のR<sub>2</sub>で置換された、1個～12個の炭素原子を有するアルキル、アルケニル、アルキニルである。

R<sub>11</sub>は、独立してHまたはR<sub>10</sub>である。

R<sub>12</sub>は、3個～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、または4個～10個の炭素原子を有するシクロアルケニルである。

R<sub>14</sub>は、ノルマルまたは末端が2級のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。

W<sub>5</sub>は、炭素環または複素環であり、ただし、各W<sub>5</sub>が、

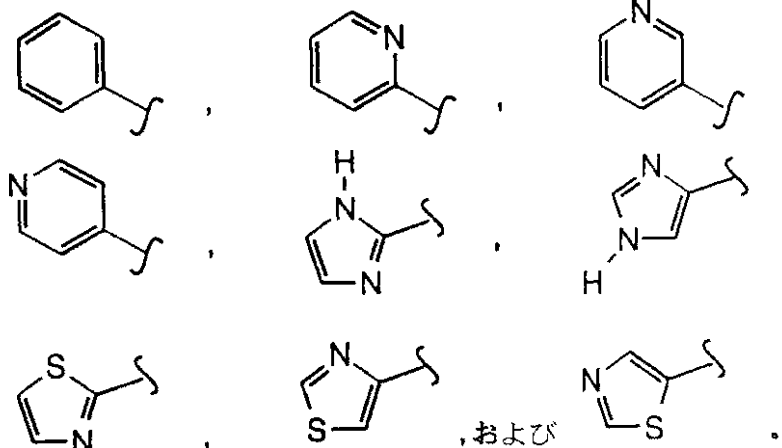
独立して0個～3個のR<sub>2</sub>基で置換される。W<sub>5</sub>炭素環ならびにT<sub>1</sub>およびW<sub>5</sub>複素環は、安定な化学構造である。このような構造は、測定可能な収率で、測定可能な純度で、反応混合物から - 78 ～ 200 の温度にて単離可能である。各W<sub>5</sub>は、独立して0個～3個のR<sub>2</sub>基で置換される。代表的には、T<sub>1</sub>およびW<sub>5</sub>は、単環式または二環式炭素環または複素環を含む飽和、不飽和、または芳香環である。より代表的には、T<sub>1</sub>またはW<sub>5</sub>は、3個～10個の環原子を有し、さらにより代表的には3個～7個の環原子を有し、そして通常は3個～6個の環原子を有する。T<sub>1</sub>およびW<sub>5</sub>環は、3個の環原子を含む場合に飽和であり、そして4個の環原子を含む場合に飽和またはモノ不飽和であり、5個の環原子を含む場合に飽和、あるいはモノ飽和またはジ不飽和であり、そして6個の環原子を含む場合に飽和、モノ飽和、またはジ不飽和、あるいは芳香族である。

W<sub>5</sub>が炭素環である場合、これは代表的には3個～7個の炭素原子の単環、または7個～12個の炭素原子の二環である。より代表的には、W<sub>5</sub>単環式炭素環は、3個～6個の環原子を有し、さらにより代表的には5個または6個の環原子を有する。W<sub>5</sub>二環式炭素環は、ビシクロ [ 4, 5 ]、[ 5, 5 ]、[ 5, 6 ]、または [ 6, 6 ] 系として配置される7個～12個の環原子を有し、さらにより代表的には、ビシクロ [ 5, 6 ] または [ 6, 6 ] 系として配置される9個または10個の環原子を有する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1 - シクロペンテ - 1 - エニル、1 - シクロペンテ - 2 - エニル、1 - シクロペンテ - 3 - エニル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキセ - 1 - エニル、1 - シクロヘキセ - 2 - エニル、1 - シクロヘキセ - 3 - エニル、フェニル、スピリル、およびナフチルが挙げられる。

T<sub>1</sub>またはW<sub>5</sub>複素環は、代表的には3員～7員 ( 2個～6個の炭素原子およびN、O、P、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子 ) を有する単環、または7員～10員 ( 4個～9個の炭素原子およびN、O、P、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子 ) を有する二環である。より代表的には、T<sub>1</sub>およびW<sub>5</sub>複素環式単環は、3個～6個の環原子 ( 2個～5個の炭素原子、およびN、O、およびSから選択される1個～2個のヘテロ原子 ) を有し、さらにより代表的には5個または6個の環原子 ( 3個～5個の炭素原子、およびNおよびSから選択される1個～2個のヘテロ原子 ) を有する。T<sub>1</sub>およびW<sub>5</sub>複素環式二環は、ビシクロ [ 4, 5 ]、[ 5, 5 ]、[ 5, 6 ]、または [ 6, 6 ] 系として配置される、7個～10個の環原子 ( 6個～9個の炭素原子、およびN、O、およびSから選択されるヘテロ原子 ) を有し、さらにより好ましくはビシクロ [ 5, 6 ] または [ 6, 6 ] 系として配置される、9個～10個の環原子 ( 8個～9個の炭素原子、およびNおよびSから選択される1個～2個のヘテロ原子 ) を有する。

代表的には、 $T_1$ および $W_5$ 複素環は、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、*s*-トリアジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフラニル、チエニル、またはピロリルから選択される。

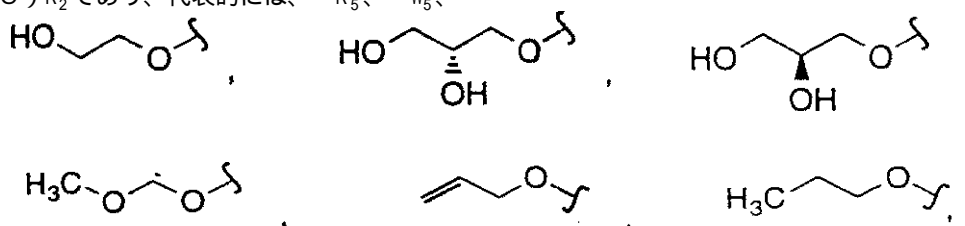
より代表的には、 $T_1$ および $W_5$ の複素環は、それらの炭素原子または窒素原子を介して結合される。さらにより



$U_1$ は、Hまたは $-X_1W_6$ であるが、代表的には後者である。

$X_1$ は、結合、 $-CR_5R_5-$ 、 $-(CR_5R_5)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(W_6)-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(OR_5)-$ 、 $-N(NH_2)-$ 、 $-N(N(H)(W_6))-$ 、 $-N(N(W_6)_2)-$ 、 $-N(H)N(W_6)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり；代表的には、 $X_1$ は、結合、 $-CR_5R_5-$ 、 $-(CR_5R_5)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(OR_5)-$ 、 $-N(NH_2)-$ 、 $-N(N(H)(R_5))-$ 、 $-N(N(R_5)_2)-$ 、 $-N(H)N(R_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり、より代表的には、 $X_1$ は、結合、 $-CR_1R_1-$ 、 $-(CR_1R_1)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-N(OR_1)-$ 、 $-N(NR_1R_1)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ である。通常は、 $X_1$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ である。

$W_6$ は、 $-R_5$ 、 $-W_5$ 、 $-R_{5a}W_5$ 、 $-C(O)OR_{6a}$ 、 $-C(O)R_{6c}$ 、 $-C(O)N(R_{6b})_2$ 、 $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$ 、 $-C(NR_{6b})(N(H)R_{6b})$ 、 $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$ 、 $-C(S)N(R_{6b})_2$ 、または $-C(O)R_2$ であり、代表的には、 $-R_5$ 、 $-W_5$ 、



代表的には、 $T_1$ 複素環は、本発明の組成物のシクロヘキセン環に対し、それらの窒素原子を介して安定な共有結合により結合され、そして $W_5$ 複素環は、本発明の組成物のシクロヘキセン環に対し、それらの炭素または窒素原子を介して安定な共有結合により結合される。安定な共有結合は、上記のような化学的に安定な構造である。

$W_5$ は、必要に応じて以下からなる群より選択される：

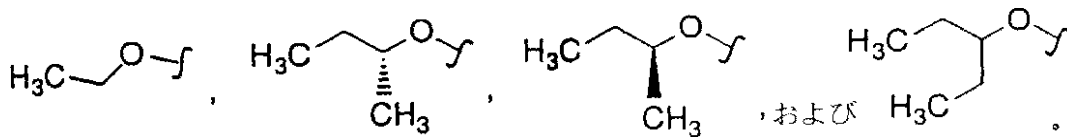
または $-R_{5a}W_5$ であり；いくつかの実施態様においては、 $W_6$ は、 $R_1$ 、 $-C(O)-R_1$ 、 $-CHR_1W_7$ 、 $-CH(R_1)_aW_7$ 、 $-CH(W_7)_2$ （ここで、 $a$ は0または1であるが、 $W_7$ が二価である場合0である）、または $-C(O)W_7$ である。いくつかの実施態様においては、

$W_6$ は $-CHR_1W_7$ または $-C(O)W_7$ 、または $W_6$ は $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)_2$ 、 $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_3$ ； $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$ ； $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)$ ； $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_2((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)$ 、 $(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_3$ または $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$ 。

であり；そしてここで、 $m_3$ は1～3の整数である。

$W_7$ は $R_3$ または $R_5$ であるが、代表的には0個～3個の $R_3$ 基で置換される1個～12個の炭素原子を有するアルキルであり、後者は、代表的には $-NR_1(R_{6b})$ 、 $-N(R_{6b})_2$ 、 $-OR_{6a}$ 、または $SR_{6a}$ からなる群より選択される。より代表的には、 $W_7$ は $-OR_1$ または $OR_1$ で置換された3個～12個の炭素原子を有するアルキルである。

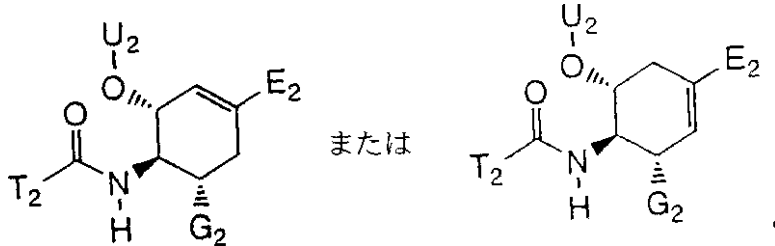
一般に、 $U_1$ は、 $R_1O-$ 、 $-OCHR_1W_7$ 、



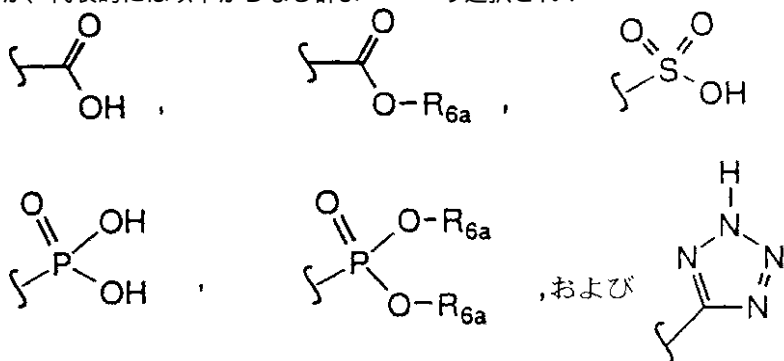
U<sub>1</sub> 基の例を表 2 に示す。

む：

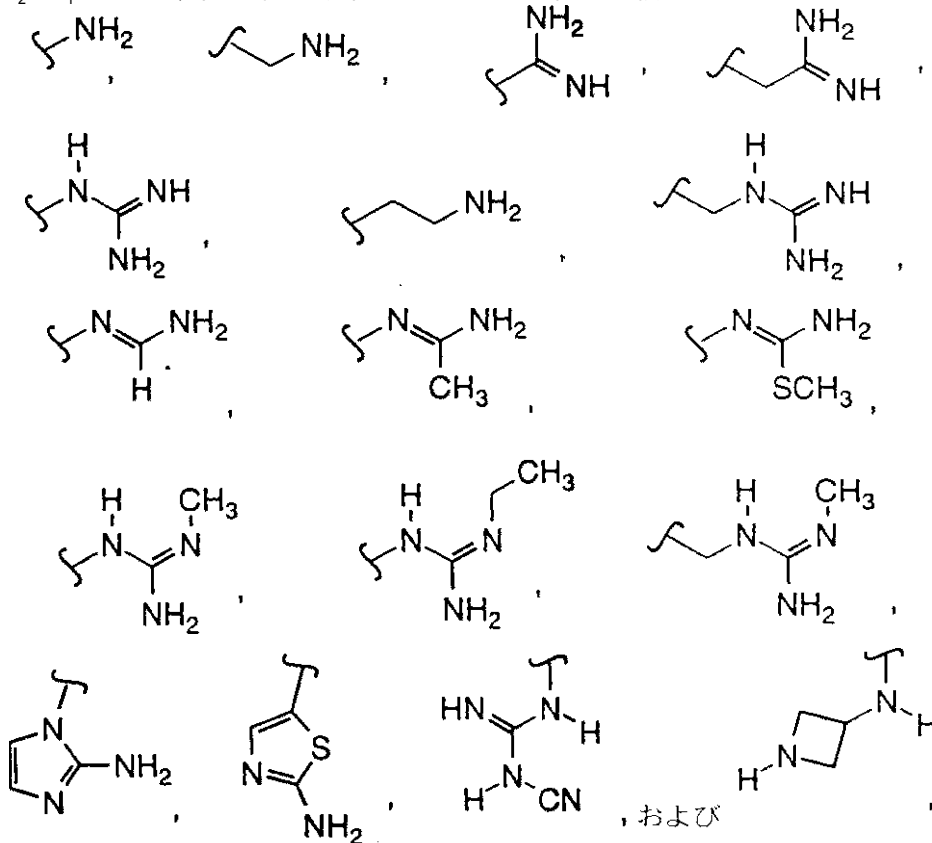
本発明の実施態様は、以下の式を有する化合物を含



ここで、E<sub>2</sub> は E<sub>1</sub> であるが、代表的には以下からなる群より選択され：

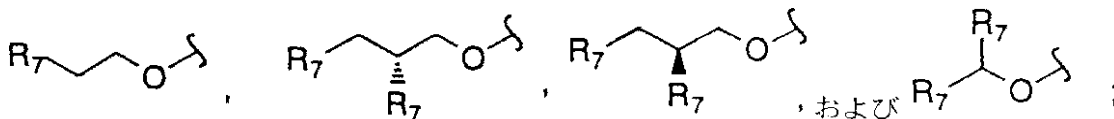


そしてここで、G<sub>2</sub> は G<sub>1</sub> であるが、代表的には以下からなる群から選択され：



そしてここで、T<sub>2</sub> は R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> である。一般に、T<sub>2</sub> は、0 個 ~ 3 個のフッ素原子で置換された 1 個 ~ 2 個の炭素

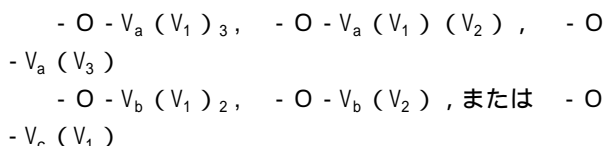
原子を有するアルキルである。U<sub>2</sub> は以下のうちの 1 つであり：



ここで、 $R_7$ は、 $H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OAc$  ( $-O-C(O)CH_3$ )、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-SH$ であり、代表的には $H$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。

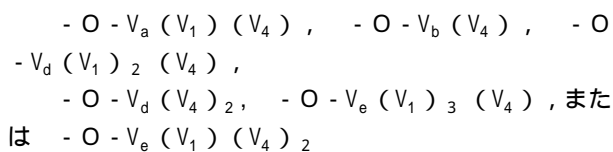
基 $R_{6a}$ および $R_{6b}$ は重要な官能基ではなく、そして広範に変化し得る。 $H$ でない場合、これらの機能は、親薬剤物質のための中間体として作用することである。これは、それらが生物学的に不活性であることを意味していない。それどころか、これらの基の重要な機能は、親薬剤をプロドラッグに変換することであり、その結果、親薬剤はインピボにおけるプロドラッグの変換によって放出される。活性プロドラッグは、親薬剤よりも効果的に吸収されるので、それらは、事実、インピボでしばしば親薬剤よりも大きな効力を有する。 $R_{6a}$ および $R_{6b}$ は、インピトロ（化学中間体の場合）、またはインピボ（プロドラッグの場合）のいずれかで除去される。化学中間体では、得られるプロファンクショナルリティ（profunctionality）生成物（例えば、アルコール）が生理学的に受容され得ることは特に重要ではないが、一般に、その生成物が薬学的に無毒であればさらに望ましい。

$R_{6a}$ は、 $H$ あるいはエーテル形成基またはエステル形成基である。「エーテル形成基」は、親分子との間に安定な共有結合を形成し得る基を意味し、そして以下の式を有する基である：



ここで、 $V_a$ は、代表的には $C$ および $Si$ から選択される四価の原子であり； $V_b$ は、代表的には $B$ 、 $Al$ 、 $N$ 、および $P$ 、より代表的には $N$ および $P$ から選択される三価の原子であり； $V_c$ は、代表的には $O$ 、 $S$ 、および $Se$ から選択される二価の原子であり、より代表的には $S$ であり； $V_1$ は、安定な1つの共有結合により $V_a$ 、 $V_b$ または $V_c$ に結合する基であり、代表的には $V_1$ は $W_6$ 基であり、より代表的には $V_1$ は $H$ 、 $R_2$ 、 $W_5$ 、または $-R_{6a}W_5$ 、さらにより代表的には $H$ または $R_2$ であり； $V_2$ は、安定な共有二重結合により $V_a$ または $V_b$ に結合する基であり、ただし、 $V_2$ は $=O$ 、 $=S$ または $=N$ ではなく、代表的には $V_2$ は、 $=C(V_1)_2$ であり、ここで、 $V_1$ は上記に定義される通りであり；そして $V_3$ は安定な共有三重結合により $V_a$ に結合する基であり、代表的には $V_3$ は $C(V_1)$ であり、ここで、 $V_1$ は上記に定義される通りである。

「エステル形成基」は、親分子との間に安定な共有結合を形成し得る基を意味し、そして以下の式を有する基である：



ここで、 $V_a$ 、 $V_b$ 、および $V_1$ は、上記に定義される通りであり； $V_d$ は、代表的には $P$ および $N$ から選択される五価の原子であり； $V_e$ は、六価の原子（代表的には $S$ ）であり；そして $V_4$ は、安定な共有二重結合により $V_a$ 、 $V_b$ 、 $V_d$ または $V_e$ に結合する基であり、ただし、少なくとも1つの $V_4$ は、 $=O$ 、 $=S$ または $=N-V_1$ であり、代表的には $V_4$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、または $=N$ 以外の場合、 $=C(V_1)_2$ であり、ここで、 $V_1$ は上記に定義される通りである。

$-OH$ 官能性（ヒドロキシ、酸または他の官能性のいずれか）のための保護基は、「エーテルまたはエステル形成基」の具体例である。

特に重要なものは、本明細書中に示される合成スキーム中で保護基として機能し得るエーテルまたはエステル形成基である。しかし、いくつかのヒドロキシルおよびチオ保護基は、当業者により理解されるように、エーテル形成基またはエステル形成基のいずれでもなく、そして以下で $R_{6c}$ について議論されるアミドの中に含まれる。 $R_{6c}$ は、親分子からの加水分解によりヒドロキシルまたはチオを生じるように、ヒドロキシルまたはチオ基を保護し得る。

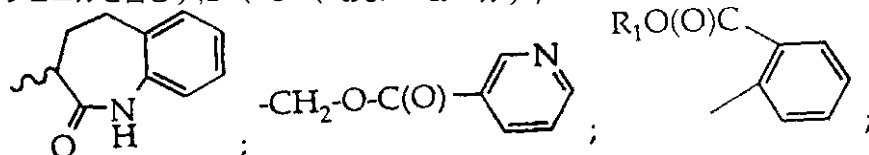
エステル形成の役割において、 $R_{6a}$ は、代表的には、任意の酸性基（例としては、限定されないが、 $-CO_2H$ または $-C(S)OH$ 基）に結合し、それにより、 $-CO_2R_{6a}$ を生じる。 $R_{6a}$ は、例えば、 $WO\ 95/07920$ 号に列挙されたエステル基から導き出される。

$R_{6a}$ の例としては、（上記の） $C_3 \sim C_{12}$ 複素環またはアリールが挙げられる。これらの芳香基は、必要に応じて多環式または単環式である。例としては、フェニル；スピリル；2-および3-ピロリル；2-および3-チエニル；2-および4-イミダゾリル；2-、4-、および5-オキサゾリル；3-および4-イソキサゾリル；2-、4-、および5-チアゾリル；3-、4-、および5-イソチアゾリル；3-および4-ピラゾリル；1-、2-、3-、および4-ピリジニル；ならびに1-、2-、4-、および5-ピリミジニルが挙げられる；

ハロ、 $R_1$ 、 $R_1-O-C_1-C_{12}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、カルボキシ、カルボキシエステル、チオール、チオエステル、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル、（1個～6個のハロゲン原子）、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルで置換された $C_3 \sim C_{12}$ 複素環またはアリールがある。このような基としては、2-、3-

-、および4 - アルコキシフェニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル); 2 -、 3 -、 および4 - メトキシフェニル; 2 -、 3 -、 および4 - エトキシフェニル; 2,3 -、 2,4 -、 2,5 -、 2,6 -、 3,4 -、 および3,5 - ジエトキシフェニル; 2 - および3 - カルボエトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル; 2 - および3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル; 2 - および3 - エトキシ - 5 - ヒドロキシフェニル; 2 - および3 - エトキシ - 6 - ヒドロキシフェニル; 2 -、 3 -、 および4 - O - アセチルフェニル; 2 -、 3 -、 および4 - ジメチルアミノフェニル; 2 -、 3 -、 および4 - 10  
メチルメルカプトフェニル; 2 -、 3 -、 および4 - ハロフェニル (2 -、 3 -、 および4 - フルオロフェニル、ならびに2 -、 3 -、 および4 - クロロフェニルを含む); 2,3 -、 2,4 -、 2,5 -、 2,6 -、 3,4 -、 および3,5 - ジメチルフェニル; 2,3 -、 2,4 -、 2,5 -、 2,6 -、 3,4 -、 および3,5 - ビスカルボキシエチルフェニル; 2,3 -、 2,4 -、 2,5 -、 2,6 -、 3,4 -、 および3,5 - ジメトキシフェニル; 2,3 -、 2,4 -、 2,5 -、 2,6 -、 3,4 -、 および3,5 - ジハロフェニル (2,4 - ジフルオロフェニルおよび3,5 - ジフルオロフェニルを含む); 2 -、 3 -、 およ

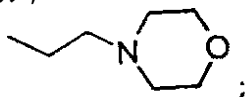
び4 - ハロアルキルフェニル (1個 ~ 5個のハロゲン原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル (4 - トリフルオロメチルフェニルを含む)); 2 -、 3 -、 および4 - シアノフェニル; 2 -、 3 -、 および4 - ニトロフェニル; 2 -、 3 -、 および4 - ハロアルキルベンジル (1個 ~ 5個のハロゲン原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル (4 - トリフルオロメチルベンジル、ならびに2 -、 3 -、 および4 - トリクロロメチルフェニル、ならびに2 -、 3 -、 および4 - トリクロロメチルフェニルを含む)); 4 - N - メチルピペリジニル; 3 - N - メチルピペリジニル; 1 - エチルピペラジニル; ベンジル; アルキルサリチルフェニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル (2 -、 3 -、 および4 - エチルサリチルフェニルを含む)); 2 -、 3 -、 および4 - アセチルフェニル; 1,8 - ジヒドロキシナフチル (-C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>-OH) およびアリールオキシエチル [C<sub>6</sub> ~ C<sub>9</sub> アリール (フェノキシエチルを含む)]; 2,2' - ジヒドロキシビフェニル; 2 -、 3 -、 および4 - N,N - ジアルキルアミノフェノール; -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; トリメトキシベンジル; トリエトキシベンジル; 2 - アルキルピリジニル (C<sub>1-4</sub> アルキル);



2 - カルボキシフェニルのC<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub> エステル; ならびにアリール部分が、 3個 ~ 5個のハロゲン原子、あるいはハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルコキシ (メトキシおよびエトキシを含む)、シアノ、ニトロ、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> ハロアルキル (1個 ~ 6個のハロゲン原子; -CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>を含む)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル (メチルおよびエチルを含む)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub> アルケニルまたはC<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキニルから選択される1個 ~ 2個の原子または基によって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン - C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> - アリール (ベンジル、 -CH<sub>2</sub>-ピロリル、 -CH<sub>2</sub>-チエニル、 -CH<sub>2</sub>-イミダゾリル、 -CH<sub>2</sub>-オキサゾリル、 -CH<sub>2</sub>-イソキサゾリル、 -CH<sub>2</sub>-チアゾリル、 -CH<sub>2</sub>-イソチアゾリル、 -CH<sub>2</sub>-ピラゾリル、 -CH<sub>2</sub>-ピリジニル、 および -CH<sub>2</sub>-ピリジニルを含む);

アルコキシエチル [C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> (メトキシエチル)を含む)];

アリールについての上述した任意の基、特にOH、または1個 ~ 3個のハロゲン原子 (-CH<sub>3</sub>、 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、 および -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>を含む)によって置換されたアルキル;



- N - 2 - プロピルモルホリン; 2,3 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシインデン; セサモール; カテコールモノエステル; -CH<sub>2</sub>-C(O)-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-S(O)(R<sup>1</sup>); -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>1</sup>); -CH<sub>2</sub>-CH(OC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)-CH<sub>2</sub>(OC(O)CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>); コレステリル; エノールピルベート (HOOC-C(=CH<sub>2</sub>)-); グリセロール;

5個あるいは6個の炭素の単糖、二糖、またはオリゴ糖 (3個 ~ 9個の単糖残基);

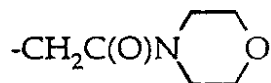
トリグリセリド、例えば、トリグリセリドのグリセリル酸素を介して本明細書中の親化合物のアシルに結合した -D- -ジグリセリド (ここで、グリセリド脂質を構成する脂肪酸は、一般的には天然に存在する飽和または不飽和C<sub>6-26</sub>、C<sub>6-18</sub>、またはC<sub>6-10</sub> 脂肪酸 (例えば、リノール酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パルミトール酸、リノレン酸などの脂肪酸)である);

リン脂質のホスフェートを介してカルボキシル基に結合したリン脂質;

フタリジル (Claytonら、Antimicrob. Agents Chemo. 5 (6):670-671 [1974]の図1に示されている);

環状カーボネート、例えば、(5-R<sub>d</sub>-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル (Sakamotoら、Chem. Pharm. Bull. 32 (6) 2241-2248 [1984])、ここでR<sub>d</sub>は、R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、またはアリールである;

ならびに



が挙げられる。

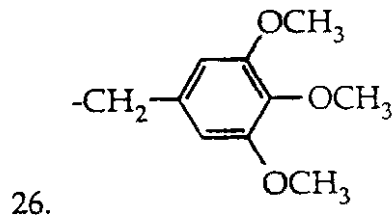
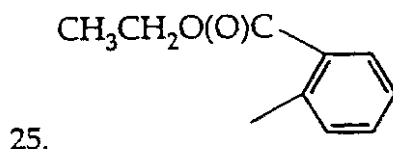
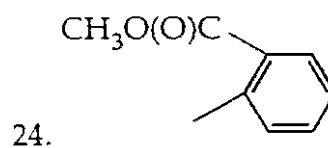
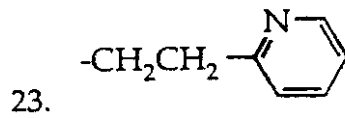
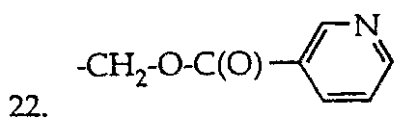
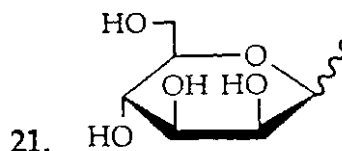
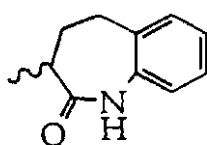
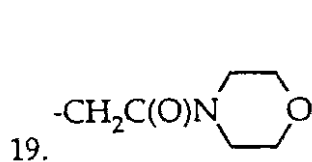
本発明の化合物のヒドロキシル基は、必要に応じてWO 94/21604号に開示の基III、IV、またはVのうちの1つ、またはイソプロピルで置換される。

さらなる実施態様として、表Aは、例えば、酸素を介して  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$  および  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-)_2$  基に結合し得る  $\text{R}_{6a}$  エステル部分の例を示す。いくつかの  $\text{R}_{6c}$  アミデートもまた示されており、これらは  $-\text{C}(\text{O})-$  または  $-\text{P}(\text{O})_2$  に直接結合する。構造1~5、8~10、および16、17、19~22のエステルは、遊離ヒドロキ

シルを有する本明細書中の化合物と、対応するハロゲン化物（クロライドまたはアシルクロライドなど）および  $\text{N},\text{N}$ -ジシクロヘキシル-N-モルホリンカルボキサミジン（またはDBU、トリエチルアミン、 $\text{CsCO}_3$ 、 $\text{N},\text{N}$ -ジメチルアニリンなどのような別の塩基）とをDMF（またはアセトニトリルまたはN-メチルピロリドンのような他の溶媒）中で反応させることにより合成される。 $\text{W}_1$  がホスホネートである場合、構造5~7、11、12、21、および23~26のエステルは、アルコールまたはアルコキシド塩（あるいは13、14、および15のような化合物の場合には対応するアミン）と、モノクロロホスホネートまたはジクロロホスホネート（あるいは別の活性化ホスホネート）との反応により合成される。

表 A

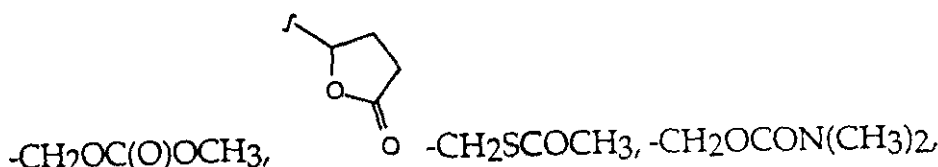
- |  |   |
|--|---|
| 1. $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)_2^*$                  | 10. $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$   |
| 2. $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$                              | 11. $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$  |
| 3. $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$                            | 12. $-\text{C}_6\text{H}_5$   |
| 4. $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ | 13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$  |
| 5. 3-コレステリル  | 14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$  |
| 6. 3-ピリジル  | 15. $-\text{NHR}_1$   |
| 7. N-エチルモルホリノ  | 16. $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$  |
| 8. $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$            | 17. $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  |
| 9. $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$          | 18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-\text{CH}_2-$<br>$-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$ |



#-キラル中心は、(R)、(S)、またはラセミ体である。

本明細書中での使用に適切な他のエステルは、欧州特許第632,048号に記載されている。

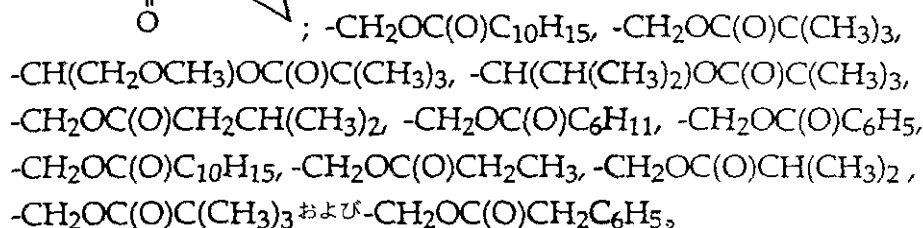
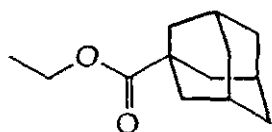
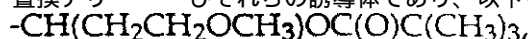
$\text{R}_{6a}$  はまた、「二重エステル」形成プロファンクショナルリティ（例えば、



あるいは、(酸性基の酸素に結合した)構造  $-\text{CH}(\text{R}_1$  または  $\text{W}_5)$   $\text{O}((\text{CO})\text{R}_{37})$  または  $-\text{CH}(\text{R}_1$  または  $\text{W}_5)$   $((\text{CO})\text{OR}_{38})$  のアルキル - またはアリール - アシルオキシアルキル基であり、ここで、 $\text{R}_{37}$  および  $\text{R}_{38}$  は、アルキル、アリール、またはアルキルアリール基である (米

国特許第4,968,788号参照)。しばしば、 $\text{R}_{37}$  および  $\text{R}_{38}$  は、嵩高い基 (例えば、分枝アルキル、オルト置換アリ

ール、メタ置換アリール、またはそれらの組合せ) であり、1個 ~ 6個の炭素原子を有する、ノルマル、二級、イソ、および三級アルキルを含む。例としては、ピバロイルオキシメチル基がある。これらは、経口投与のためにプロドラッグで特に用いられる。このような有用な  $\text{R}_{6a}$  基の例は、アルキルアシルオキシメチルエステルおよびそれらの誘導体であり、以下を含む：



プロドラッグの目的のために、代表的に選択されるエステルは、抗生物質薬物のために以前から用いられているエステルであって、特に環状カーボネート、2重エステル、またはフタリジル、アリール、またはアルキルエステルである。

指摘したように、 $\text{R}_{6a}$ 、 $\text{R}_{6c}$ 、および  $\text{R}_{6b}$  基は必要に応じて用いられ、合成手順の間の被保護基との副反応を防止する。従って、これらは合成時に保護基 (PRT) として機能する。たいてい、保護を行う場合、どの基を保護するかの決定、および PRT の性質は、保護されるべき反応の化学的性質 (例えば、酸性、塩基性、酸化状態、還元状態、または他の状態) および意図する合成方向 (direction) に依存する。化合物が複数の PRT で置換されるなら、PRT は同一である必要ではなく、一般的に同一ではない。一般に、PRT はカルボキシル、ヒドロキシル、またはアミノ基を保護するために用いられる。遊離基を得る脱保護の順序は、意図される合成方向および用いられる反応条件に依存し、そして当業者によって決定される通り、任意の順序で行われる。

非常に多くの  $\text{R}_{6a}$  ヒドロキシ保護基および  $\text{R}_{6c}$  アミド形成基、および対応する化学的切断反応は、「Protective Groups in Organic Chemistry」、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN - 0 - 471 - 62301 - 6) (「Greene」) に記載されている。Kocienski, Philip J.; 「Protecting Groups」 (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) (この全体は本明細書中に参考として援用される) も参照の

こと。特に第1章、保護基：概要、1頁 ~ 20頁、第2章、ヒドロキシ保護基、21頁 ~ 94頁、第3章、ジオール保護基、95頁 ~ 117頁、第4章、カルボキシ保護基、118頁 ~ 154頁、第5章、カルボニル保護基、155頁 ~ 184頁を参照のこと。 $\text{R}_{6a}$  カルボン酸、リン酸、ホスホネート、スルホン酸、および  $\text{W}_1$  酸のための他の保護基については、以下で述べる Greene を参照のこと。このような基としては、エステル、アミド、ヒドラジドなどが挙げられるが、これらは例示のためであり、限定のためのではない。

いくつかの実施態様においては、 $\text{R}_{6a}$  保護された酸性基は、酸性基のエステルであり、 $\text{R}_{6a}$  はヒドロキシル含有官能基の残基である。他の実施態様においては、 $\text{R}_{6c}$  アミノ化合物は、酸官能基を保護するために用いられる。適切なヒドロキシまたはアミノ含有官能基の残基は、上述のものか、または W095/07920 に見出される。アミノ酸、アミノ酸エステル、ポリペプチド、またはアリールアルコールの残基が特に重要である。代表的なアミノ酸、ポリペプチド、およびカルボキシルエステル化アミノ酸残基は、11頁 ~ 18頁および基 L1 または L2 として W095 - 07920 の関連する本文に記載されている。W095/07920 は、リン酸のアミデートを明確に教示するが、このようなアミデートは、本明細書で述べられている任意の酸基と W095/07920 で述べられている任意のアミノ酸とを用いて形成されることを理解すべきである。

$\text{W}_1$  酸官能基を保護するための代表的な  $\text{R}_{6a}$  エステルもまた、W095/07920 に記載されているが、同一のエステル

が、'920公開公報のホスホネートを用いて形成されるように、本明細書の酸基を用いて形成され得ることをここでも理解すべきである。代表的なエステル基は、少なくともWO 95/07920、89頁～93頁(R<sup>31</sup>～R<sup>35</sup>として)、105頁の表、および21頁～23頁(Rとして)で定義されている。非置換アリール(例えば、フェニルまたはアリールアルキル(例えば、ベンジル))のエステルまたはヒドロキシ-、ハロ-、アルコキシ-、カルボキシ-、および/またはアルキルエステルカルボキシ-置換アリールもしくはアルキルアリール(特にフェニル、オルト-エトキシフェニル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルエステルカルボキシフェニル(サリチル酸C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキルエステル)のエステルが重要である。

保護された酸性基W<sub>1</sub>は、特にWO 95/07920のエステルまたはアミドを用いる場合、経口投与用のプロドラッグとして有用である。しかし、本発明の化合物が経口経路によって有効に投与されるためには、W<sub>1</sub>酸性基が保護されることは必要不可欠ではない。保護された基を有する本発明の化合物(特にアミノ酸アミデート、または置換および非置換アリールエステル)は、全身的に投与されるか、あるいは経口投与される場合、これらの化合物は、インビボで加水分解により開裂し得、遊離酸を与える。

1 またはそれ以上の酸性ヒドロキシルが保護される。  
2 以上の酸性ヒドロキシルが保護される場合、同一または異なる保護基が用いられる。例えば、エステルは異なり得、あるいは同一であり得、あるいはアミデートとエステルとの混合物が用いられ得る。

Greene (14頁～118頁)に記載されている代表的なR<sub>6a</sub>ヒドロキシ保護基としては、以下が挙げられる: エーテル(メチル); 置換メチルエーテル(メトキシメチル、メチルチオメチル、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、p-メトキシベンジルオキシメチル、(4-メトキシフェノキシ)メチル、グアイアコールメチル、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシメチル)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロpチオピラニル(tetrahydropthiopyranil)、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロpチオピラニル(4-Methoxytetrahydroptiopyranil)、S,S-ジオキシド、1-[ (2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル、35、1,4-ジオキサソ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル);

置換エチルエーテル(1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル); 置換ベンジルエーテル(p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-および4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、p,p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、-ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル、4,4',4"-トリリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4"-トリリス(レプリノイルオキシフェニル)メチル、4,4',4"-トリリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イルメチル)ピス(4',4"-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントラニル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントラニル、1,3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンズイソチアゾリル S, S-ジオキシド); シリルエーテル(トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリエチルプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエトキシイソプロピルシリル、ジメチルテキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、t-ブチルメトキシフェニルシリル); エステル(ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、o-クロロフェノキシアセテート、p-ポリ-フェニルアセテート、3-フェニルプロピオネート、4-オキソペンタノエート(レプリネート)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノエート、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、2,4,6-トリメチルベンゾエート(メシトエート)); カーボネート(メチル、9-フルオレニルメチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(フェニルスルホニル)エチル、2-(トリフェニルホスホニオ)エチル、イソブ



チル、ビニル、アリル、p-ニトロフェニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメチルベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチル、メチルジチオカルボネート)；開裂を補助する基(2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ(Nitro)-4-メチルペンタノエート、o-(ジブromoメチル)ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-(メチルチオメトキシ)エチルカーボネート、4-(メチルチオメトキシ)ブチレート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート)；その他のエステル(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート(Chlorodiphenylacetate)、イソブチレート、モノスクシネート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート(チグロネート)、o-(メトキシカルボニル)ベンゾエート、p-ポリ-ベンゾエート、-ナフトエート、ニトレート、アルキルN,N,N',N'-テトラメチルホスホロジアミデート、N-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、2,4-ジニトロフェニルスルフェネート)；およびスルホネート(スルホネート、メタンスルホネート(メシレート)、ベンジルスルホネート、トシレート)。

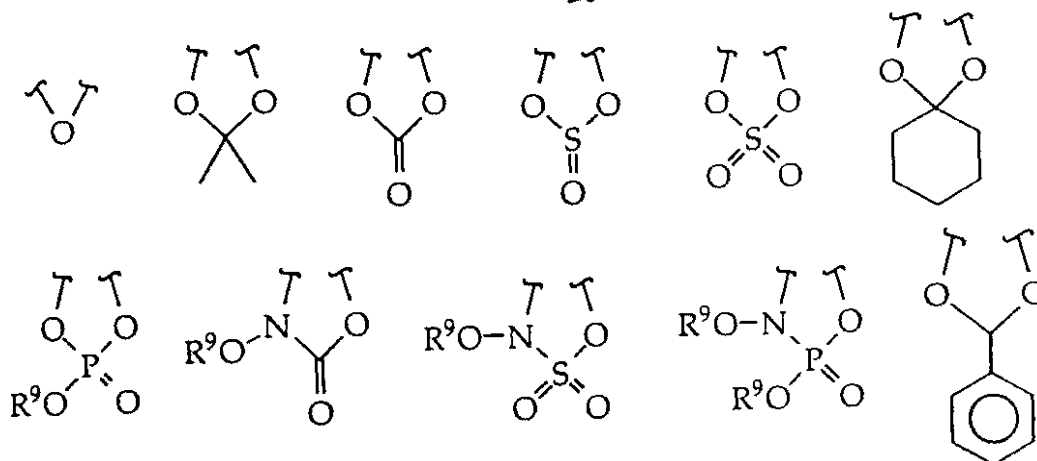
より代表的には、R<sub>6a</sub> ヒドロキシ保護基としては、置換エチルエステル、置換ベンジリエーテル、ジリリエーテル、およびエステル(スルホン酸エステルを含む)が

挙げられ、さらにより代表的には、トリアルキルシリルエーテル、トシレートおよびアセテートが挙げられる。

代表的な1,2-ジオール保護基(従って、一般的に2つのOH基がR<sub>6a</sub> 保護官能基となっている)は、Greeneの18頁~142頁に記載されており、環式アセタールおよびケタール(メチレン、エチリデン、1-t-ブチルエチリデン、1-フェニルエチリデン、(4-メトキシフェニル)エチリデン、2,2,2-トリクロロエチリデン、アセトニド(イソプロピリデ)、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン、ベンジリデン、p-メトキシベンジリデン、2,4-ジメトキシベンジリデン、3,4-ジメトキシベンジリデン、2-ニトロベンジリデン)；環式オルトエステル(メトキシメチレン、エトキシメチレン、ジメトキシメチレン、1-メトキシエチリデン、1-エトキシエチリデン、1,2-ジメトキシエチリデン、-メトキシベンジリデン、1-(N,N-ジメチルアミノ)エチリデン誘導体、-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジリデン誘導体、2-オキシシクロペンチリデン)；シリル誘導体(ジ-t-ブチルシリレン基、1,3-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサニリデン)、およびテトラ-t-ブトキシジシロキサン-1,3-ジイリデン)、環状カーボネート、環式ポロネート、エチルポロネートおよびフェニルポロネートが挙げられる。

より代表的には、1,2-ジオール保護基としては、表Bに示されるものが挙げられ、さらにより代表的には、エポキシド、アセトニド、環式ケタール、およびアリールアセタールである。

表 B



R<sup>9</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである。

R<sub>6b</sub>はH、アミノ保護基、またはカルボキシル含有化合物の残基であり、特にH、-C(O)R<sub>4</sub>、アミノ酸、ポリペプチド、もしくは-C(O)R<sub>4</sub>、アミノ酸、またはポリペプチドではない保護基である。アミドを形成するR<sub>6b</sub>は例えば、G<sub>1</sub>基において見出される。R<sub>6b</sub>がアミノ酸またはポリペプチドである場合、R<sub>6b</sub>は構造R<sub>15</sub>NHCH(R<sub>16</sub>)C(O)-(ここで、R<sub>15</sub>はH、アミノ酸、また

はポリペプチド残基であるか、またはR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>16</sub>以下に定義される)を有する。

R<sub>16</sub>は低級アルキル、またはアミノ置換低級アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)、カルボキシル、アミド、カルボキシエステル、ヒドロキシル、C<sub>6</sub>~C<sub>7</sub>アリール、グアニジニル、イミダゾリル、インドリル、スルフヒドリル、スルホキシド、および/またはアルキルホスフェートである。R<sub>10</sub>もまたアミノ酸Nと一緒にプロリン残基(R

$_{10} = - (CH_2)_3 -$  )を形成する。しかし、 $R_{10}$  は一般に、天然のアミノ酸の側鎖（例えば、 $H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHCH_3-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-C_6H_4OH$ 、 $-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ および $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$  )である。 $R_{10}$  としてはまた、1 - グアニジノプロブ - 3 - イル、ベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、イミダゾール - 4 - イル、インドール - 3 - イル、メトキシフェニルおよびエトキシフェニルが挙げられる。

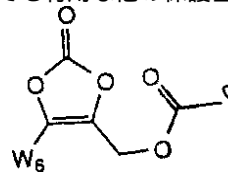
$R_{6b}$  は、その大部分が、カルボン酸の残基であるが、Greeneの315頁～383頁に記載されている任意の代表的なアミノ保護基が有用である。これらとしては、カルバメート（メチルおよびエチル、9 - フルオレニルメチル、9 (2 - スルホ)フルオロエニルメチル、9 - (2,7 - ジプロモ)フルオレニルメチル、2,7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10,10 - ジオキソ - 10,10,10,10 - テトラヒドロチオキサントール)メチル、4 - メトキシフェナシル]；置換エチル(2,2,2 - トリクロロエチル(trichloroethyl)、2 - トリメチルシリルエチル、2 - フェニルエチル、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチル、1,1 - ジメチル - 2 - ハロエチル、1,1 - ジメチル - 2,2 - ジプロモエチル、1,1 - ジメチル - 2,2,2 - トリクロロエチル、1 - メチル - 1 (4 - ピフェニルイル)エチル、1 - (3,5 - ジ - t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチル、2, (2' - および4' - ピリジル)エチル、2 - (N,N - ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチル、t - ブチル、1 - アダマンチル、ビニル、アリル、1 - イソプロピルアリル、シンナミル、4 - ニトロシンナミル、8 - キノリル、N - ヒドロキシピペリジニル、アルキルジチオ、ベンジル、p - メトキシベンジル、p - ニトロベンジル、p - プロモベンジル、p - クロロベンジル、2,4 - ジクロロベンジル、4 - メチルスルフィニルベンジル、9 - アントリルメチル、ジフェニルチル)；開裂を補助する基(2 - メチルチオエチル、2 - メチルスルホニルエチル、2 - (p - トルエンスルホニル)エチル、[2 - (1,3 - ジチアニル)]メチル、4 - メチルチオフェニル、2,4 - ジメチルチオフェニル、2 - ホスホニオエチル、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピル、1,1 - ジメチル - 2 - シアノエチル、m - クロロ(choro) - p - アシロキシベンジル、p - (ジヒドロキシボリル)ベンジル、5 - ベンズイソキサゾリルメチル、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチル)；光分解開裂し得る基(m - ニトロフェニル、3,5 - ジメトキシベンジル、o - ニトロベンジル、3,4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジル、フェニル(o - ニトロフェニル)メチル)；尿素型誘導体(フェノチアジニル - (10) - カルボニル、N' - p - トルエンスルホニルア

ミノカルボニル、N' - フェニルアミノチオカルボニル)；その他のカルバメート(t - アミル、S - ベンジルチオカルバメート、p - シアノベンジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、p - デシルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、2,2 - ジメトキシカルボニルビニル、o - (N,N - ジメチルカルボキサミド)ベンジル、1,1 - ジメチル - 3 - (N,N - ジメチルカルボキサミド)プロピル、1,1 - ジメチルプロピニル、ジ(2 - ピリジル)メチル、2 - フラニルメチル、2 - ヨードエチル、イソボルニル、イソブチル、イソニコチニル、p - (p' - メトキシフェニルアゾ)ベンジル、1 - メチルシクロブチル、1 - メチルシクロヘキシル、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチル、1 - メチル - 1 - (3,5 - ジメトキシフェニル)エチル、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル)エチル、1 - メチル - 1 - フェニルエチル、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル)エチル、フェニル、p - (フェニルアゾ)ベンジル、2,4,6 - トリ - t - ブチルフェニル、4 - (トリメチルアンモニウム)ベンジル、2,4,6 - トリメチルベンジル)；アミド(N - ホルミル、N - アセチル、N - クロロアセチル(N - choroacetyl)、N - トリクロロアセチル(N - trichloroacetyl)、N - トリフルオロアセチル、N - フェニルアセチル、N - 3 - フェニルプロピオニル、N - ピコリノイル、N - 3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル、N - ベンゾイル、N - p - フェニルベンゾイル)；開裂を補助するアミド(N - o - ニトロフェニルアセチル、N - o - ニトロフェノキシアセチル、N - アセトアセチル、(N' - ジチオベンジルオキシカルボニルアミド)アセチル、N - 3 - (p - ヒドロキシフェニル)プロピオニル、N - 3 - (O - ニトロフェニル)プロピオニル、N - 2 - メチル - 2 - (o - ニトロフェノキシ)プロピオニル、N - 2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ)プロピオニル、N - 4 - クロロブチリル、N - 3 - メチル - 3 - ニトロブチリル、N - o - ニトロシンナモイル、N - アセチルメチオニン、N - o - ニトロベンゾイル、N - o - (ベンゾイルオキシメチル)ベンゾイル、4,5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン)；環式イミド誘導体(N - フタルイミド、N - ジチアスクシノイル、N - 2,3 - ジフェニルマレオイル、N - 2,5 - ジメチルピロリル、N - 1,1,4,4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体、5 - 置換1,3 - ジメチル - 1,3,5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換1,3 - ジベンジル - 1,3,5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換3,5 - ジニトロ - 4 - ピリドニル)；N - アルキルおよびN - アリールアミン(N - メチル、N - アリル、N - [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル、N - 3 - アセトキシプロピル、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロリン - 3 - イル)、第4級アン

モニウム塩、N - ベンジル、N - ジ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル、N - 5 - ジベンゾスベリル、N - トリフェニルメチル、N - ( 4 - メトキシフェニル ) ジフェニルメチル、N - 9 - フェニルフルオレニル、N - 2,7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレン、N - フェロセニルメチル、N - 2 - ピコリルアミンN' - オキシド)、イミン誘導体 ( N - 1,1 - ジメチルチオメチレン、N - ベンジリデン、N - p - メトキシベンジリデン、N - ジフェニルメチレン、N - [ ( 2 - ピリジル ) メシチル ] メチレン、N、( N', N' - ジメチルアミノメチレン、N, N' - イソプロピリデン、N - p - ニトロベンジリデン、N - サリチリデン、N - 5 - クロロサリチリデン、N - ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) フェニルメチレン、N - シクロヘキシリデン ) ; エナミン誘導体 ( N - ( 5,5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル ) ) ; N - 金属誘導体 ( N - ボラン誘導体、N - ジフェニルほう酸誘導体、N - [ フェニル ( ペンタカルボニルクロムまたはタングステン ) ] カルベニル、N - 銅またはN - 亜鉛キレート ) ; N - N誘導体 ( N - ニトロ、N - ニトロソ、N - オキシド ) ; N - P誘導体 ( N - ジフェニルホスフィニル、N - ジメチルチオホスフィニル、N - ジフェニルチオホスフィニル、N - ジアルキルホスホリル、N - ジベンジルホスホリル、N - ジフェニルホスホリル ) ; N - Si誘導体 ; N - S誘導体 ; N - スルフェニル誘導体 ( N - ベンゼンスルフェニル、N - o - ニトロベンゼンスルフェニル、N - 2,4 - ジニトロベンゼンスルフェニル、N - ペンタクロロベンゼンスルフェニル、N - 2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェニル、N - トリフェニルメチルスルフェニル、N - 3 - ニトロピリジンスルフェニル ) ; およびN - スルホニル誘導体 ( N - p - トルエンスルホニル、N - ベンゼンスルホニル、N - 2,3,6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホニル、N - 2,4,6 - トリメトキシベンゼンスルホニル、N - 2,6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホニル、N - ペンタメチルベンゼンスルホニル、N - 2,3,5,6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホニル、N - 4 - メトキシベンゼンスルホニル、N - 2,4,6 - トリメチルベンゼンスルホニル、N - 2,6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホニル、N,2,2,5,7,8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホニル、N - メタンスルホニル、N - - トリメチルシリエタンスルホニル ( trimethylsilylthanesulfonyl )、N - 9 - アントラセンスルホニル、N - 4 - ( 4',8' - ジメトキシナルチルメチル ) ベンゼンスルホニル、N - ベンジルスルホニル、N - トリフルオロメチルスルホニル、N - フェニルスルホニル ) が挙げられる。

より代表的には、保護されたアミノ基としては、カルバメートおよびアミドが挙げられ、よりさらに代表的には、 $-NHC(O)R_1$  または  $-N=CR_1N(R_1)_2$  が挙げられる。G<sub>1</sub> 部位、特にアミノまたは  $-NH(R_5)$  について

口ドラッグとしても有用な他の保護基は以下である :



例えば、Alexander, JR; J. Med. Chem, 1996, 39, 480 - 486 を参照のこと。

R<sub>6c</sub> はHまたはアミノ含有化合物の残基であり、特にアミノ酸、ポリペプチド、保護基、 $-NHSO_2R_4$ 、 $NHC(O)R_4$ 、 $-N(R_4)_2$ 、 $NH_2$ 、または  $-NH(R_4)$  (H) である。ここで例えば、W<sub>1</sub>のカルボン酸またはリン酸基はこのアミンと反応し、 $-C(O)R_{6c}$ 、 $-P(O)(R_{6c})_2$  または  $-P(O)(OH)(R_{6c})$  におけるようにアミドを形成する。一般的には、R<sub>6c</sub> は構造R<sub>17</sub>  $C(O)CH(R_{16})NH-$  (ここで、R<sub>17</sub> はOH、OR<sub>6a</sub>、OR<sub>5</sub>、アミノ酸またはポリペプチド残基である) を有する。

アミノ酸は低分子量 (約1000MW未満のオーダー) の化合物であり、少なくとも1つのアミノまたはイミノ基、および少なくとも1つのカルボキシル基を含む。一般に、アミノ酸は天然に見出される。すなわち、アミノ酸は生物学的物質 (例えば、細菌または他の微生物、植物、動物またはヒト) 中に検出され得る。適切なアミノ酸は、代表的には アミノ酸である。すなわち、1つのアミノまたはイミノの窒素原子が、1置換または非置換

炭素原子によって1つのカルボキシル基の炭素原子から隔てられていることによって特徴づけられる化合物である。特に重要なのは、疎水性残基 (例えば、モノまたはジ - アルキルあるいはアリールアミノ酸、シクロアルキルアミノ酸など) である。これらの残基は、親薬剤の分配係数を増加させることにより、細胞浸透性に寄与する。代表的には、残基はスルフヒドリルまたはグアニジノ置換基を含有しない。

天然のアミノ酸残基は、植物、動物、または微生物 (特にこれらのタンパク質) に天然に見出される。ポリペプチドは、最も代表的には、このような天然のアミノ酸残基で実質的に構成される。これらのアミノ酸は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒドロキシリジン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、およびヒドロキシプロリンである。

R<sub>6b</sub> およびR<sub>6c</sub> が単一のアミノ酸残基またはポリペプチドである場合、これらは通常、R<sub>3</sub>、W<sub>6</sub>、W<sub>1</sub> および/またはW<sub>2</sub>で置換されるが、代表的にはW<sub>1</sub>またはW<sub>2</sub>だけで置換される。これらの結合体 (conjugate) は、アミノ酸のカルボキシル基 (または、例えば、ポリペプチドのC末端のアミノ酸) とW<sub>2</sub>との間にアミド結合を形成することにより生成される。同様に、W<sub>1</sub>と、アミノ酸またはポリ

ペプチドのアミノ基との間で結合が形成される。一般に、親分子の任意の部分の1つだけが、本明細書に記載されるようなアミノ酸でアミド化されるが、1つを超える許容された部位でアミノ酸を導入するのは、本発明の範囲内である。通常、 $W_1$ のカルボキシル基がアミノ酸でアミド化される。一般に、アミノ酸の - アミノ基または - カルボキシ基、またはポリペプチドの末端アミノ基もしくはカルボキシル基が、親官能基に結合している。すなわち、アミノ酸側鎖のカルボキシル基またはアミノ基は、通常、親化合物とアミド結合を形成するためには用いられない(これらの基は、さらに以下に記載されるように結合体の合成の間に保護を必要とし得るが)。

アミノ酸またはポリペプチドのカルボキシル含有側鎖に関して、カルボキシル基は必要に応じて、例えば $R_{6a}$ でブロックされるか、 $R_5$ でエステル化されるか、あるいは $R_{6c}$ でアミド化されることが理解される。同様に、アミノ側鎖 $R_{16}$ は、必要に応じて $R_{6b}$ でブロックされるか、または $R_5$ で置換される。

側鎖アミノ基またはカルボキシル基でのこのようなエステル結合またはアミド結合は、親分子でのエステルまたはアミドのように、インビオまたはインビトロで、酸性条件下( $pH < 3$ )または塩基性条件下( $pH > 10$ )で、必要に応じて加水分解性である。あるいは、これらはヒトの胃腸管内で実質的に安定であるが、血液内、あるいは細胞内環境において酵素によって加水分解する。エステルまたはアミノ酸、あるいはポリペプチドアミドまたは、遊離アミノ基またはカルボキシル基を含有する親分子の調製のための、中間体として有用である。親化合物の遊離酸または塩基は、例えば、本発明のエステル、またはアミノ酸、あるいはポリペプチド結合体から通常の加水分解手順により容易に形成される。

アミノ酸残基が1またはそれ以上のキラル中心を含む場合、任意のD、L、メソ、トレオ、またはエリトロ(適切な)ラセミ体、スケールメート(scalemate)、またはこれらの混合物のいずれもが用いられ得る。(アミドが遊離酸または遊離アミンの化学的中間体として用いられる場合のように)一般に中間体が酵素によらずに加水分解されるのなら、D異性体が有用である。他方、L異性体はより用途が広い。なぜなら、L異性体は酵素によらない加水分解および酵素による加水分解の両方に鋭敏であり得、そして胃腸管内のアミノ酸またはジペプチジル輸送系によってより効率よく輸送され得る。

残基が $R_{6b}$ および $R_{6c}$ によって表現される適切なアミノ酸の例としては、以下が挙げられる：

グリシン；

アミノポリカルボン酸(例えば、アスパラギン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシアスパラギン酸、グルタミン酸、 $\beta$ -ヒドロキシグルタミン酸、 $\alpha$ -メチルアスパラギン酸、 $\beta$ -メチルグルタミン酸、 $\alpha$ -ジメチルアスパラギン

酸、 $\beta$ -ヒドロキシグルタミン酸、 $\gamma$ -ジヒドロキシグルタミン酸、 $\alpha$ -フェニルグルタミン酸、 $\alpha$ -メチルグルタミン酸、3-アミノアジピン酸、2-アミノピメリン酸、2-アミノスベリン酸、および2-アミノセバシン酸)；

アミノ酸アミド(例えば、グルタミンおよびアスパラギン)；

ポリアミノ-または多塩基-モノカルボン酸(例えば、アルギニン、リジン、 $\alpha$ -アミノアラニン、 $\alpha$ -アミノブチリン、オルチニン、シトルリン、ホモアルギニン、ホモシトルリン、ヒドロキシリジン、アロヒドロキシリジン、およびジアミノ酪酸)；

他の塩基性アミノ酸残基(例えば、ヒスチジン)；

ジアミノジカルボン酸(例えば、 $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノコハク酸、 $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノグルタル酸、 $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノアジピン酸、 $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノピメリン酸、 $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノ- $\beta$ -ヒドロキシピメリン酸、 $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノスベリン酸、 $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノアゼライン酸、および $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノセバシン酸)；

イミノ酸(例えば、プロリン、ヒドロキシプロリン、アロヒドロキシプロリン、 $\alpha$ -メチルプロリン、ピペコリン酸、5-ヒドロキシピペコリン酸、およびアゼチジン-2-カルボン酸)；

モノ-またはジ-アルキル(代表的には $C_1$ - $C_8$ 分枝または直鎖)アミノ酸(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、アリルグリシン、ブチリン(butyryne)、ノルバリン、ノルロイシン、ヘプチリン、 $\alpha$ -メチルセリン、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -メチル- $\beta$ -ヒドロキシ吉草酸、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -メチル- $\beta$ -ヒドロキシ吉草酸、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -メチル- $\beta$ -ヒドロキシカプロン酸、イソバリン、 $\alpha$ -メチルグルタミン酸、 $\alpha$ -アミノイソ酪酸、 $\alpha$ -アミノジエチル酢酸、 $\alpha$ -アミノジイソプロピル酢酸、 $\alpha$ -アミノジ-n-プロピル酢酸、 $\alpha$ -アミノジイソブチル酢酸、 $\alpha$ -アミノジ-n-ブチル酢酸、 $\alpha$ -アミノエチルイソプロピル酢酸、 $\alpha$ -アミノ-n-プロピル酢酸、 $\alpha$ -アミノジイソアミル酢酸( $\alpha$ -aminodiisomyacetic acid)、 $\alpha$ -メチルアスパラギン酸、 $\alpha$ -メチルグルタミン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、イソロイシン、アロイソロイシン、tert-ロイシン、 $\alpha$ -メチルトリプトファン、および $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -エチル- $\beta$ -フェニルプロピオン酸)；

$\alpha$ -フェニルセリニル；

脂肪族 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酸(例えば、セリン、 $\alpha$ -ヒドロキシロイシン、 $\alpha$ -ヒドロキシノルロイシン、 $\alpha$ -ヒドロキシノルバリン、および $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシステアリン酸)；

$\alpha$ -アミノ、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -または $\epsilon$ -ヒドロキシ酸(ホモセリン、 $\alpha$ -ヒドロキシノルバリン、 $\beta$ -ヒドロキシノルバリン、および $\alpha$ -ヒドロキシノルロイシン残基；カナビン(canavine)およびカナリン； $\alpha$ -ヒド

ロキシオルチニン；

2 - ヘキサミン酸 (hexosaminic acid) (例えば、D - グルコサミン酸、または D - ガラクトサミン酸)；  
- アミノ - - チオール (例えば、ペニシルアミン、  
- チオールノルバリン、または - チオールブチリン)；

システインを含む他のイオウ含有アミノ酸残基；ホモシステイン、  
- フェニルメチオニン、メチオニン、S - アリル - L - システインスルホキド、2 - チオールヒスチジン、シスタチオニン、ならびにシステインまたはホモシステインのチオールエーテル；

フェニルアラニン、トリプトファン、および環置換アミノ酸 (例えば、フェニル - またはシクロヘキシルアミノ酸 - アミノフェニル酢酸、  
- アミノシクロヘキシル酢酸、および - アミノ - - シクロヘキシルプロピオン酸；アリール、低級アルキル、ヒドロキシ、グアニジノ、オキシアルキルエーテル、ニトロ、イオウ、または八口置換フェニルを含有するフェニルアラニンアナログおよび誘導体 (例えば、チロシン、メチルチロシン、および o - クロロ、p - クロロ、3,4 - ジクロロ、  
o - 、m - 、または p - メチル、2,4,6 - トリメチル、2 - エトキシ - 5 - ニトロ、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロおよび p - ニトロ - フェニルアラニン)；フリル - 、  
チエニル - 、ピリジル - 、ピリミジニル - 、プリニル - 、またはナフチル - アラニン；およびトリプトファンアナログおよび誘導体 (キヌレニン、3 - ヒドロキシキヌレニン、2 - ヒドロキシトリプトファンおよび 4 - カルボキシトリプトファンを含む)；

- アミノ置換アミノ酸 (サルコシニン (N - メチルグリシン)、N - ベンジルグリシン、N - メチルアラニン、N - ベンジルアラニン、N - メチルフェニルアラニン、N - ベンジルフェニルアラニン、N - メチルバリンおよび N - ベンジルバリンを含む)；および

- ヒドロキシおよび置換 - ヒドロキシアミノ酸 (セリン、トレオニン、アロトレオニン、ホスホセリン、およびホスホトレオニンを含む)。

ポリペプチドは、あるアミノ酸モノマーのカルボキシル基が、アミド結合で隣のアミノ酸モノマーのアミノ基またはイミノ基と結合しているアミノ酸のポリマーである。ポリペプチドとしては、ジペプチド、低分子量ポリペプチド (約 1500 - 5000MW)、およびタンパク質が挙げられる。タンパク質は、必要に応じて、3、5、10、50、75、100 またはこれ以上の残基を含有し、さらに適切にはヒト、動物、植物、または微生物タンパク質と実質

的に配列が相同である。これには、酵素 (例えば、ヒドロゲンペルオキシダーゼ) および KLH のような免疫原、または抗体、あるいはそれに対する免疫反応が生じることが望まれる任意のタイプのタンパク質が挙げられる。ポリペプチドの性質および種類は、非常に広範囲で変化する。

ポリペプチドアミデートは、ポリペプチド (投与される動物において免疫原性でなければ) または本発明の化合物の残余部分上のエピトープのいずれかに対する抗体を生じることにおいて、免疫原として有用である。

親の非ペプチジル化合物に結合し得る抗体は、例えば、診断または親化合物の製造において、混合物から親化合物を分離するために用いられる。親化合物とポリペプチドとの結合体は、一般に、非常に相同の動物において、そのポリペプチドよりも免疫原性であり、従ってポリペプチドがより免疫原性になり、これに対する抗体を生じさせることが促進される。従って、ポリペプチドまたはタンパク質は、抗体を生じるために一般的に用いられる動物 (例えば、ウサギ、マウス、ウマ、またはラット) において免疫原性である必要は必ずしもないが、最終生成物である結合体は、少なくとも 1 種のそのような動物において免疫原性であるべきである。ポリペプチドは、必要に応じて、酸性ヘテロ原子に近接する第 1 残基と第 2 残基との間のペプチド結合にペプチド分解性酵素切断部位を有する。このような切断部位は、酵素認識構造 (例えば、ペプチド分解性酵素により認識される特定の残基配列) に隣接する。

本発明のポリペプチド結合体を切断するペプチド分解性酵素は周知であり、そして特にカルボキシペプチダーゼを包含する。カルボキシペプチダーゼは、C 末端残基を除去することによりポリペプチドを切断し、そして多くの場合、特定の C 末端配列に特異的である。このような酵素およびそれらの一般的な基質に必要とされる条件は周知である。例えば、(残基の所定の対および遊離カルボキシル末端を有する) ジペプチドは、その - アミノ基により本明細書中の化合物のリン原子または炭素原子に共有結合する。W<sub>1</sub> がホスホネートである実施態様においては、このペプチドは、適切なペプチド分解性酵素によって切断され、近接するアミノ酸残基のカルボキシルが、ホスホアミデート結合を自己触媒的に切断するようになると考えられる。

適切なジペプチジル基 (これらの 1 文字コードにより示される) は、

AA, AR, AN, AD, AC, AE, AQ, AG, AH, AI, AL, AK, AM, AF, AP, AS, AT, AW, AY, AV, RA, FR, RN, RD, RC, RE, RQ, RG, RH, RI, RL, RK, RM, RF, RP, RS, RT, RW, RY, RV, NA, NR, NN, ND, NC, NE, NQ, NG, NH, NI, NL, NK, NM, NF, NP, NS, NT, NW, NY, NV, DA, DR, DN, DD, DC, DE, DQ, DG, DH, DI, DL, DK, DM, DF, DP, DS, DT, DW, DY, DV, CA, CR, CN, CD, CC, CE, CQ, CG, CH, CI, CL, CK, CM, CF, CP, CS, CT, CW, CY, CV, EA, ER, EN, ED, EC, EE, EQ, EG, EH, EI, EL, EK, EM, EF, EP, ES, ET, EW, EY, EV, QA, QR, QN, QD, QC, QE, QQ, QG, QH, QI, QL, QK, QM, QF, QP, QS, QT, QW, QY, QV, GA, GR, GN, GD, GC, GE, GQ, GG, GH, GI, GL, GK, GM, GF, GP, GS, GT, GW, GY, GV, HA, HR, HN, HD, HC, HE, HQ, HG, HH, HI, HL, HK, HM, HF, HP, HS, HT, HW, HY, HV, IA, IR, IN, ID, IC, IE, IQ, IG, IH, IL, IK, IM, IF, IP, IS, IT, IW, IY, IV, LA, LR, LN, LD, LC, LE, LQ, LG, LH, LI, LL, LK, LM, LF, LP, LS, LT, LW, LY, LV, KA, KR, KN, KD, KC, KE, KQ, KG, KH, KI, KL, KK, KM, KF, KP, KS, KT, KW, KY, KV, MA, MR, MN, MD, MC, ME, MQ, MG, MH, MI, ML, MK, MM, MF, MP, MS, MT, MW, MY, MV, FA, FR, FN, FD, FC, FE, FQ, FG, FH, FI, FL, FK, FM, FF, FP, FS, FT, FW, FY, FV, PA, PR, PN, PD, PC, PE, PQ, PG, PH, PI, PL, PK, PM, PF, PP, PS, PT, PW, PY, PV, SA, SR, SN, SD, SC, SE, SQ, SG, SH, SI, SL, SK, SM, SF, SP, SS, ST, SW, SY, SV, TA, TR, TN, TD, TC, TE, TQ, TG, TH, TI, TL, TK, TM, TF, TP, TS, TT, TW, TY, TV, WA, WR, WN, WD, WC, WE, WQ, WG, WH, WI, WL, WK, WM, WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR, YN, YD, YC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL, YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YY, YV, VA, VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI, VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW, VYおよびVVである。

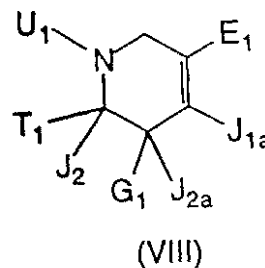
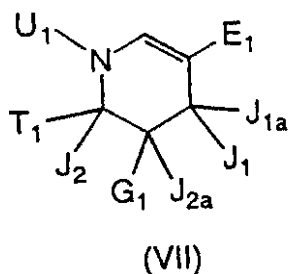
トリペプチド残基もまた、 $R_{6b}$  または  $R_{6c}$  として有用である。 $W_1$  がホスホネートである場合、配列 - X4 - pro - X5 - (ここで、X4は任意のアミノ酸残基であり、そしてX5はアミノ酸残基、プロリンのカルボキシルエステル、または水素である) は、管腔内 (luminal) カルボキシペプチダーゼによって切断され、遊離カルボキシルを有するX4を生じ、これは次にホスホアミデート結合を自己触媒的に切断すると考えられる。X5のカルボキシ基は、必要に応じて、ベンジルでエステル化される。

ジペプチド種またはトリペプチド種は、腸の粘膜または他の細胞型への輸送に影響を与え得る公知の輸送特性および/またはペプチダーゼへの感受性に基づいて選択され得る。 - アミノ基を欠くジペプチドまたはトリペプチドは、腸の粘膜細胞の刷子縁膜に見出されるペプチド輸送体のための輸送基質である (Bai, J.P.F., 「Pharm Res.」 9:969 - 978 (1992) )。従って、輸送に適した (transport competent) ペプチドは、アミデート化合物のバイオアベイラビリティを増強するために用いられ得る。D立体配置で1つまたはそれ以上のアミノ酸を有するジ - またはトリペプチドもまた、ペプチド輸送に

適合し、そして本発明のアミデート化合物中に用いられ得る。D立体配置のアミノ酸は、刷子縁に一般的なプロテアーゼ (例えば、アミノペプチダーゼN (EC.3.4.11.2) ) による加水分解に対するジ - またはトリペプチドの感受性を低下させるために用いられ得る。さらに、ジ - またはトリペプチドは、あるいは、腸の管腔に見出されるプロテアーゼによる加水分解に対する相対的な耐性に基づいて選択される。例えば、aspおよび/またはgluを欠くトリペプチドまたはポリペプチドは、アミノペプチダーゼA (EC.3.4.11.7) に対する基質としては十分でなく、N末端側に疎水性アミノ酸 (leu, tyr, phe, val, trp) のアミノ酸残基を欠くジ - またはトリペプチドは、エンドペプチダーゼ24.11 (EC 3.4.24.11) に対する基質としては十分でなく、そして遊離カルボキシル末端から2番目の部分のpro残基を欠くペプチドは、カルボキシペプチダーゼP (EC 3.4.17) に対する基質としては十分ではない。同様の考察が、サイトソル、腎臓、肺、血清および他のペプチダーゼによる加水分解に対して比較的耐性であるか、あるいは比較的影響を受けやすいかのいずれかであるペプチドの選択に当てはま

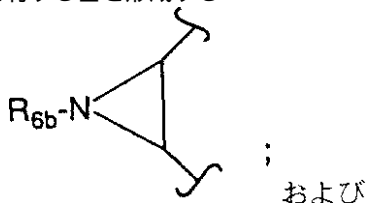
る。このような切断されにくいポリペプチドアミドは、免疫原性であるか、または免疫原を調製するためにタンパク質と結合するために有用である。

本発明の他の実施態様は、式 (VII) または (VIII)



ここで、 $E_1$ 、 $G_1$ 、 $T_1$ 、 $U_1$ 、 $J_1$ 、 $J_{1a}$ 、 $J_2$  および  $J_{2a}$  は、以下を除き、上記で定義された通りである：

$T_1$  は  $-NR_1W_3$ 、ヘテロ環、または  $G_1$  と一緒になって以下の構造を有する基を形成する



$X_1$  は、結合、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または  $-SO_2-$  である；但し、 $U_1$  が H または  $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$  である化合物を除く。

上記に詳細に記載された式 (I) - (VI) の代表的または通常各々の実施態様もまた、式 (VII) および (VIII) の代表的実施態様である。

式 (VII) および (VIII) (ここで、 $U_1$  は H または  $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$  である) の多くの化合物の合成は、Nishimura, Yら; J. Antibiotics, 1993, 46 (2)、300; 46 (12)、1883; および Nat. Prod. Lett. 199

の組成物、およびその塩、溶媒和物、分割されたエナンチオマー、および精製されたジアステレオマーに関する：

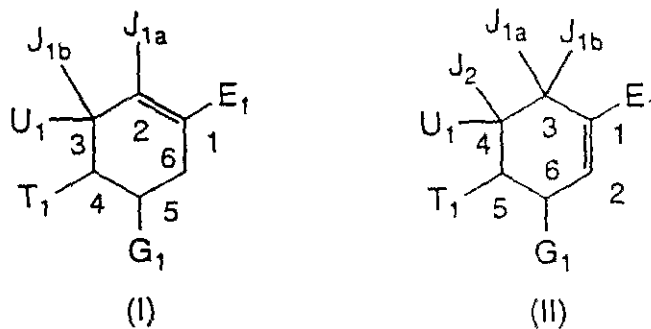
2、1 (1)、39 で提供されている。本発明の  $U_1$  基の付着は、それらに記載されたように行われる。

立体異性

本発明の化合物は、任意のまたは全ての不斉原子で富化または分割された光学異性体である。例えば、表記から明らかなキラル中心体は、キラル異性体またはラセミ混合物として提供される。ラセミおよびジアステレオマー混合物の両方、および単離あるいは合成され、エナンチオマーの一方あるいはジアステレオマーの一方が実質的に存在しない個々の光学異性体は、全て本発明の範囲内である。ラセミ混合物は、その個々の実質的に光学的に純粋な異性体に、周知の方法 (例えば、光学活性な補助体 (例えば、酸または塩基) を用いて形成されたジアステレオマー塩を分離し、次いで光学活性物質に戻す方法) によって分離される。ほとんどの場合、所望の光学異性体は、(所望の出発物質の適切な立体異性体を用いて開始する) 立体特異的反応によって合成される。

本発明の化合物の例示的な立体化学を以下の表 C に述べる。

表 C



式 (I)

E <sub>1</sub>	J <sub>1a</sub>	J <sub>1b</sub>	U <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>	G <sub>1</sub>
-	-	α	β	α	α
-	-	β	α	α	α
-	-	α	β	β	α
-	-	α	β	α	β
		β	α	β	α
		β	α	α	β
		α	β	β	β
		β	α	β	β

式 (II)

E <sub>1</sub>	J <sub>1a</sub>	J <sub>1b</sub>	J <sub>2</sub>	U <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>	G <sub>1</sub>
-	α	β	α	β	α	α
-	β	α	α	β	α	α
-	α	β	β	α	α	α
-	α	β	α	β	β	α
-	α	β	α	β	α	β
-	β	α	β	α	α	α
-	β	α	α	β	β	α
-	β	α	α	β	α	β
-	α	β	β	α	β	α
-	α	β	β	α	α	β
-	α	β	α	β	β	β
-	β	α	β	α	β	α
-	β	α	β	β	α	β
-	β	α	α	β	β	β
-	α	β	β	α	β	β
-	β	α	β	α	β	β

本発明の化合物は、特定の場合、互変異性体として存在し得る。例えば、イミダゾール、グアニジン、アミジン、およびテトラゾール系については、エン-アミン互変異性体が存在し得、そして全ての可能な互変異性形態は本発明の範囲内である。

例示的に列挙された化合物

例示を目的とし、制限を目的とせず、実施態様の化合物は、以下の表形式(表6)で命名される。一般に、各々の化合物は置換された核として表され、核が大文字で示され、そして各々の置換基は、小文字、または数字の

順で示される。表1aおよび表1bは、主として環の不飽和の位置および環置換基の性質によって異なる核の一覧表である。各々の核には、表1aおよび表1bからのアルファベット記号が与えられ、そしてこの記号が、各々の化合物の名称の最初にくる。同様に、表2a~av、3a~b、4a~c、および5a~dは、選択されたQ<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>、およびQ<sub>4</sub>置換基を同様に文字および数字の記号で示して列挙する。従って各々命名された化合物は、表1a~1bからの核を示す大文字、次いでQ<sub>1</sub>置換基を示す数字、Q<sub>2</sub>置換基を示す小文字、Q<sub>3</sub>置換基を示す数字、およびQ<sub>4</sub>置換基を示



す小文字（単数または複数）により表記される。従って、スキーム1の構造8は、A.49.a.4.iと表される。Q<sub>1</sub>  
表 1a

~Q<sub>4</sub>は、基や原子を表すのではなく、単に連結した（connectivity）記号であると理解されるべきである。

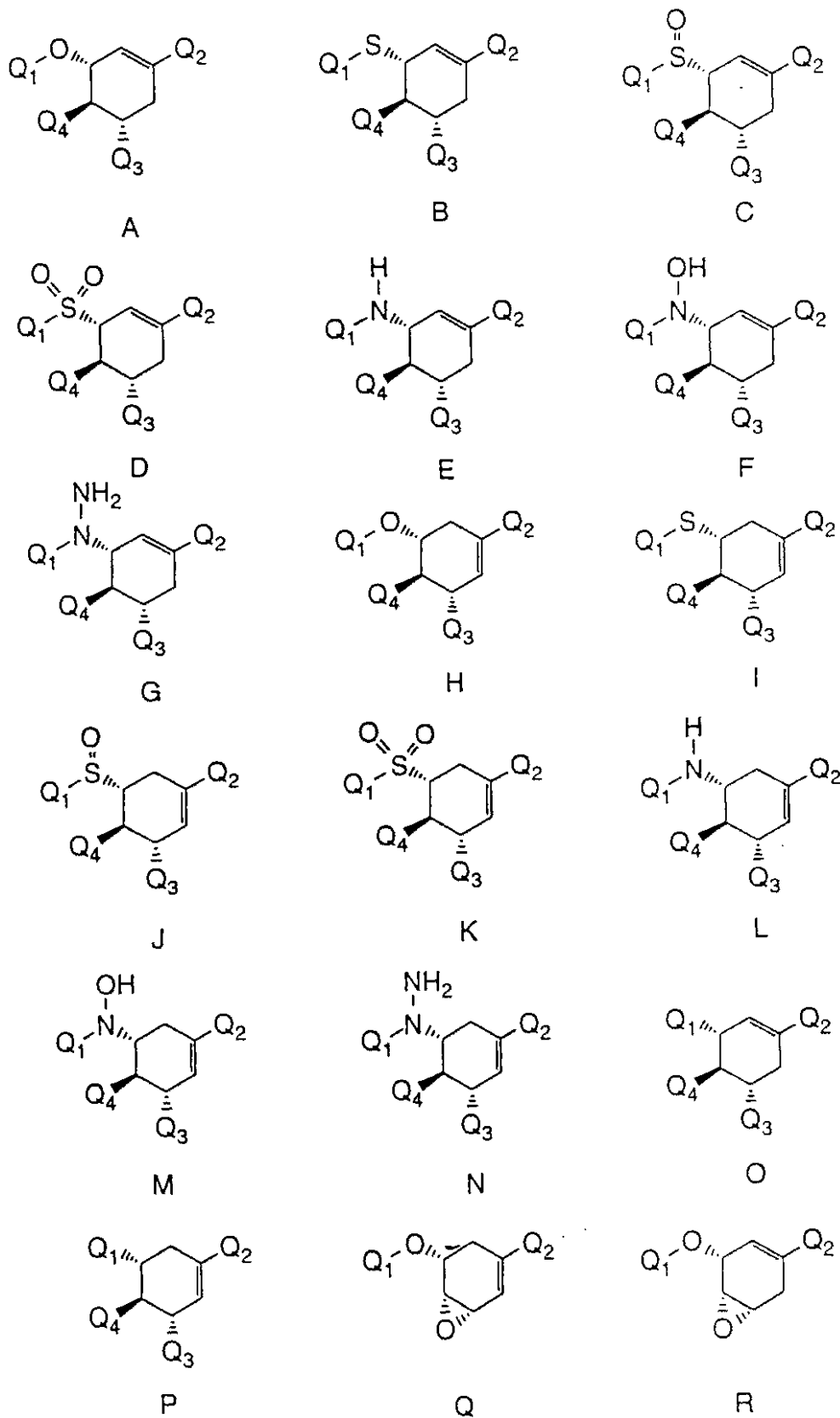
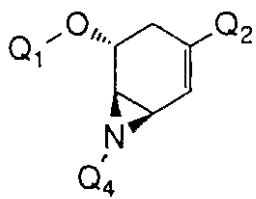
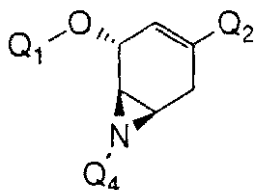


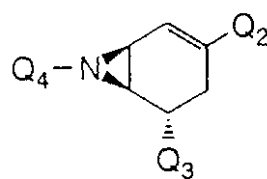
表 1b



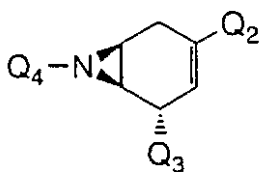
S



T



U



V

表 2a

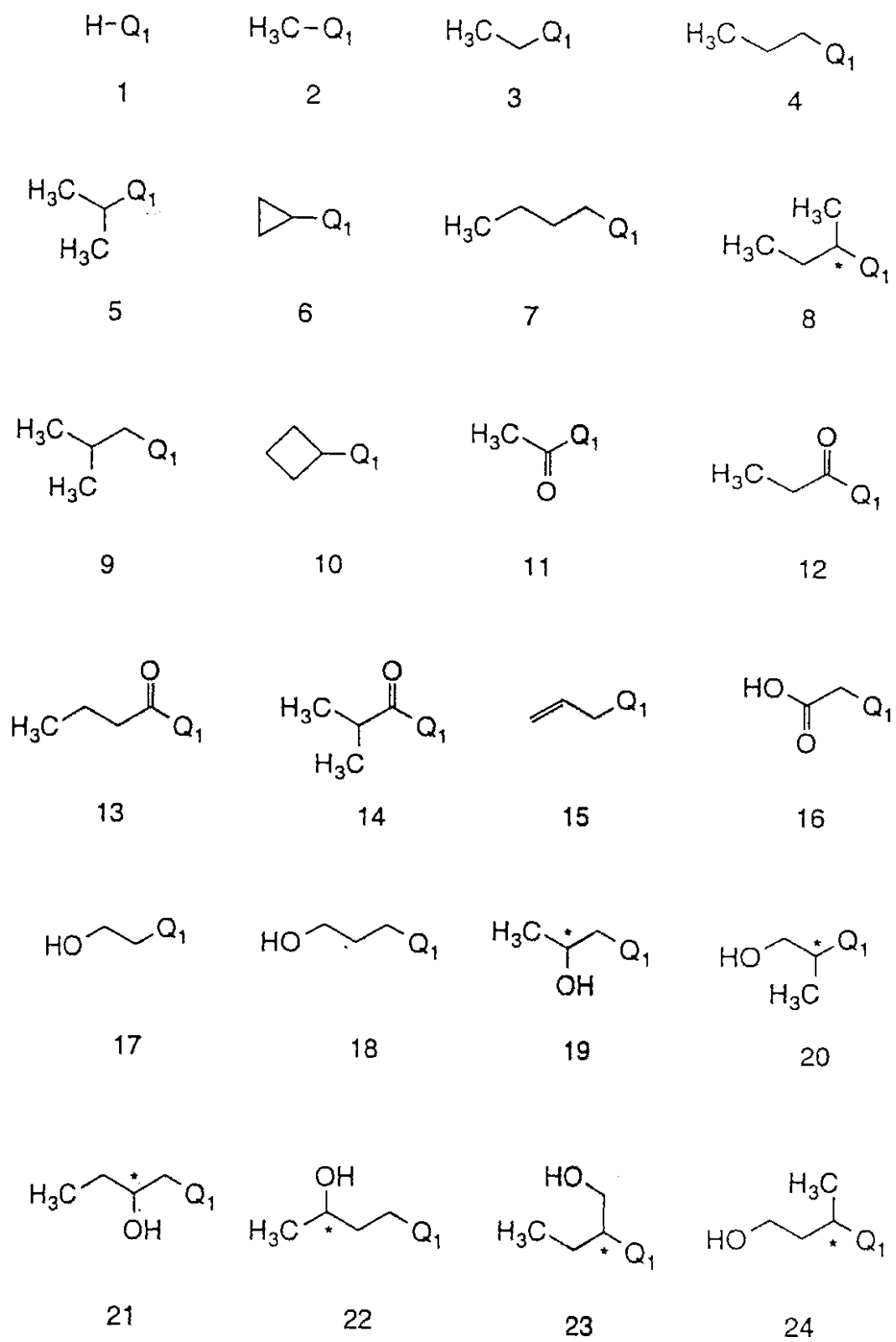
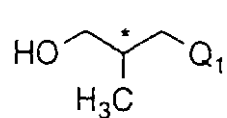
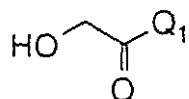


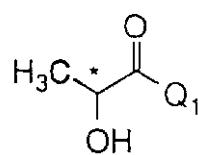
表 2b



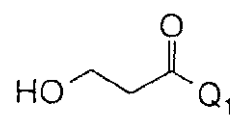
25



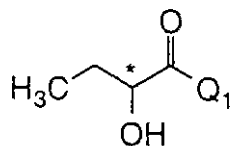
26



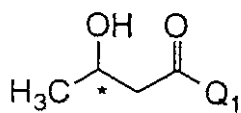
27



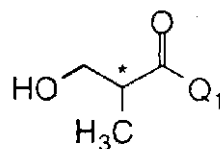
28



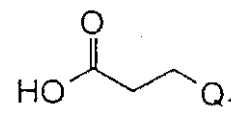
29



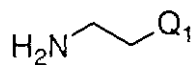
30



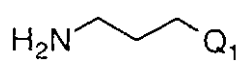
31



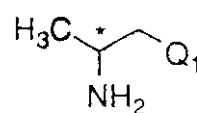
32



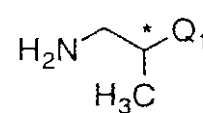
33



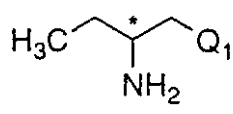
34



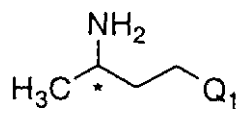
35



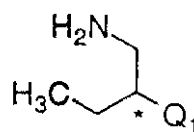
36



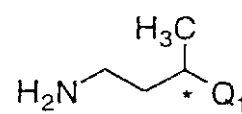
37



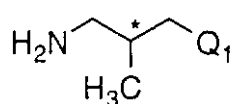
38



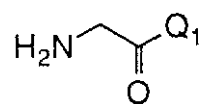
39



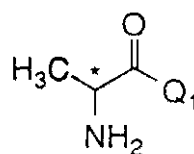
40



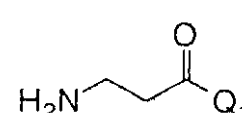
41



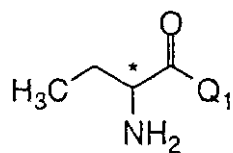
42



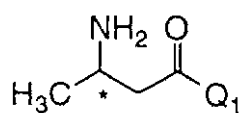
43



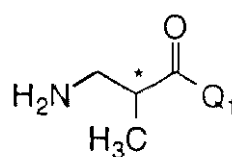
44



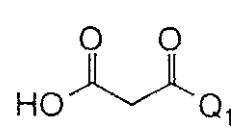
45



46

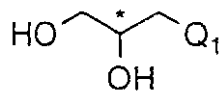


47

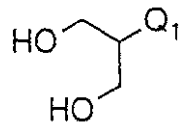


48

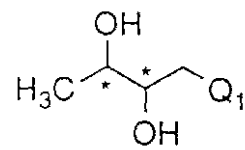
表 2c



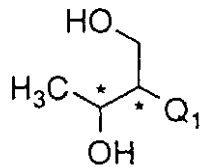
49



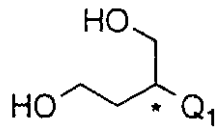
50



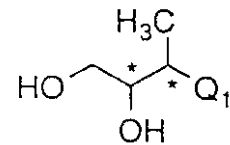
51



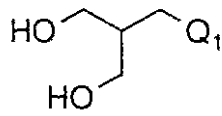
52



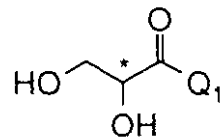
53



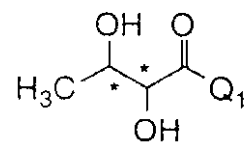
54



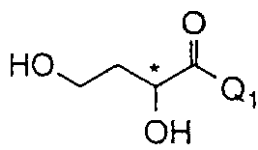
55



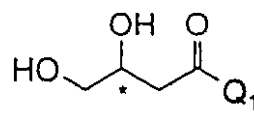
56



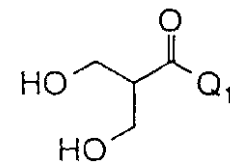
57



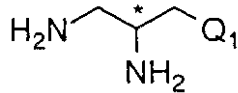
58



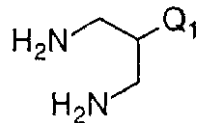
59



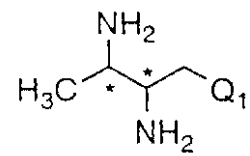
60



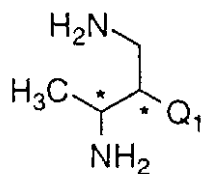
61



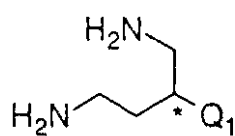
62



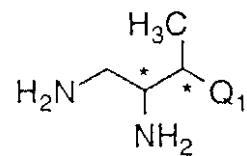
63



64

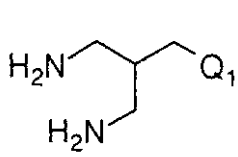


65

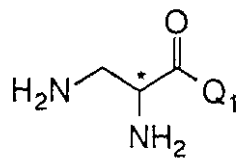


66

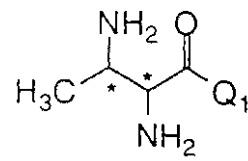
表 2d



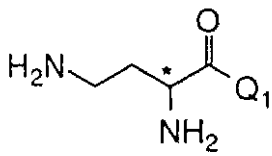
67



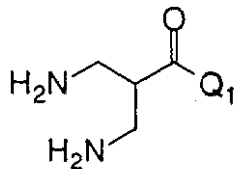
68



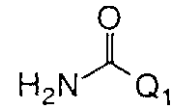
69



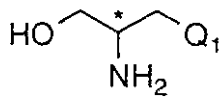
70



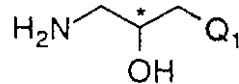
71



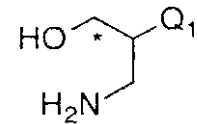
72



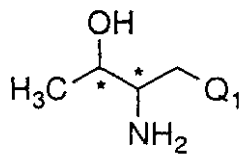
73



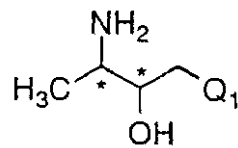
74



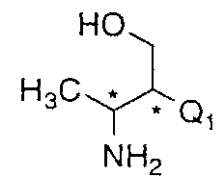
75



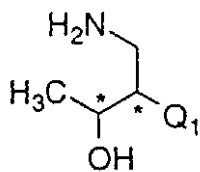
76



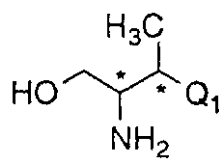
77



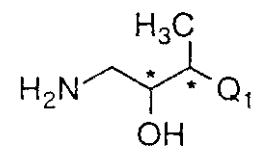
78



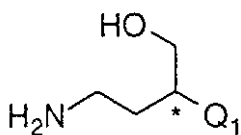
79



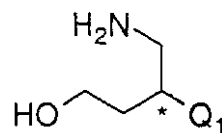
80



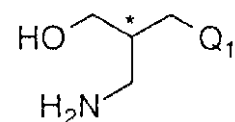
81



82

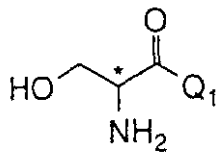


83

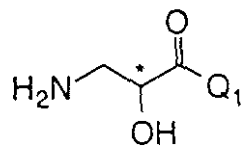


84

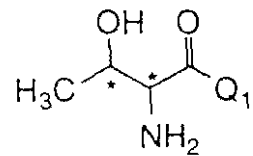
表 2e



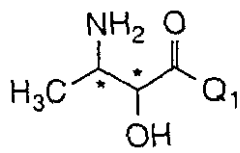
85



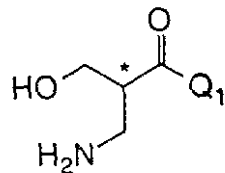
86



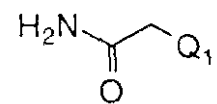
87



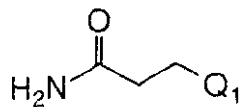
88



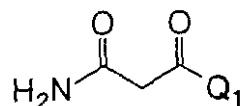
89



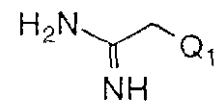
90



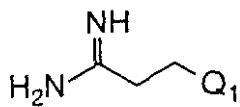
91



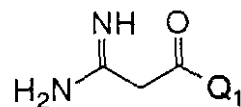
92



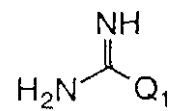
93



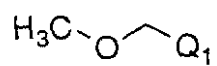
94



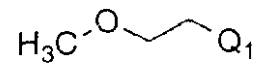
95



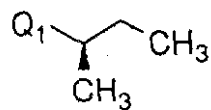
96



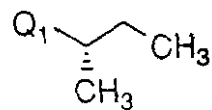
97



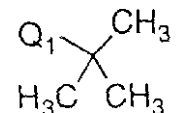
98



100

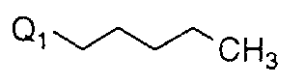


101

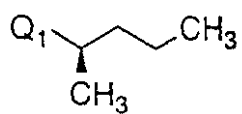


102

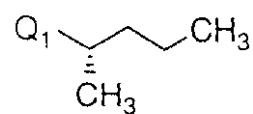
表 2f



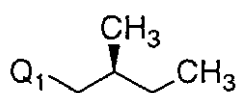
103



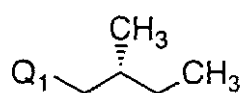
104



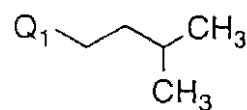
105



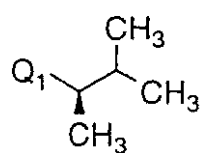
106



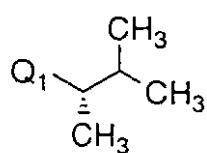
107



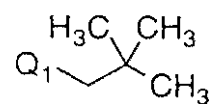
108



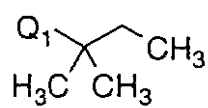
109



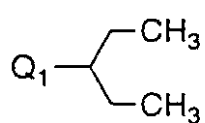
110



111



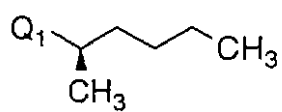
112



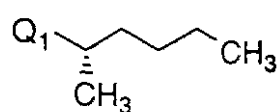
113



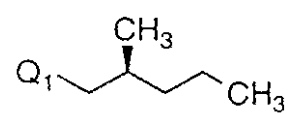
114



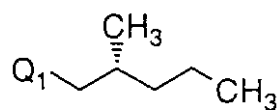
115



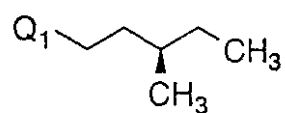
116



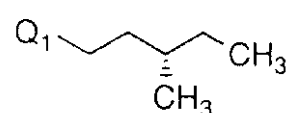
117



118



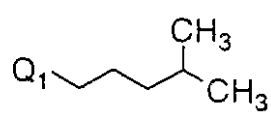
119



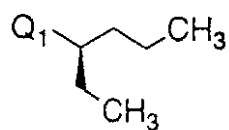
120



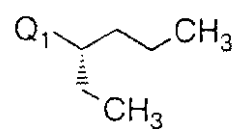
表 2g



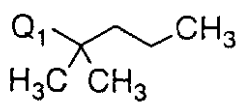
121



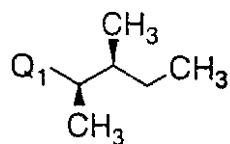
122



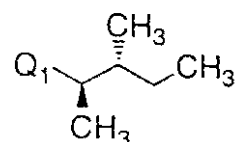
123



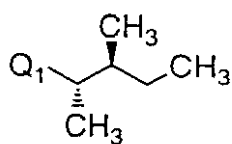
124



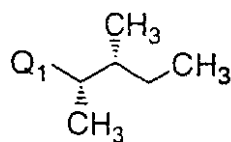
125



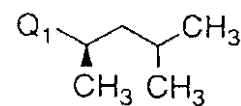
126



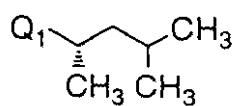
127



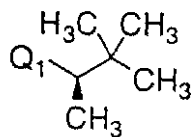
128



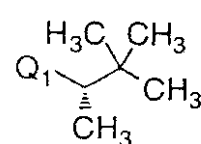
129



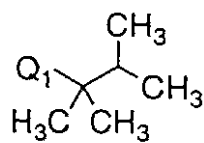
130



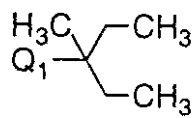
131



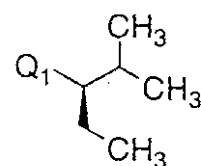
132



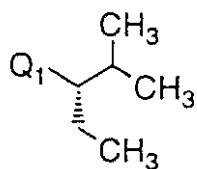
133



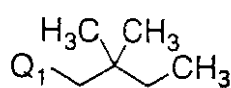
134



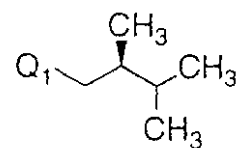
135



136

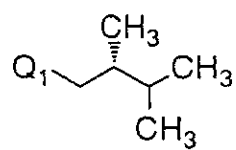


137

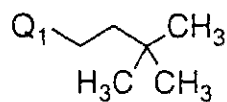


138

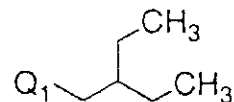
表 2h



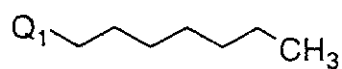
139



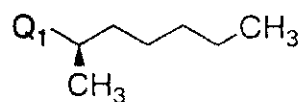
140



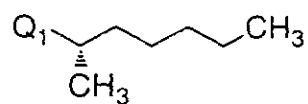
141



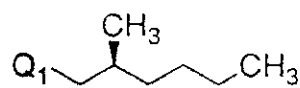
142



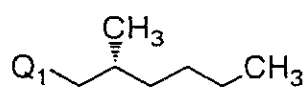
143



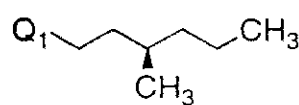
144



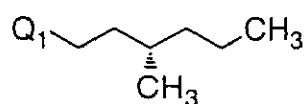
145



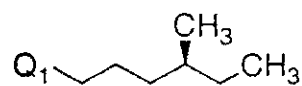
146



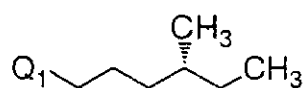
147



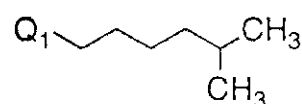
148



149

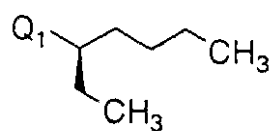


150

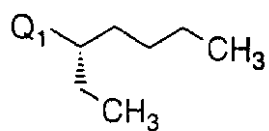


151

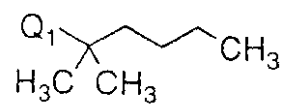
表 2i



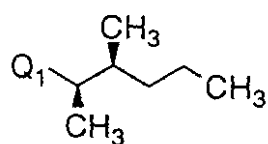
152



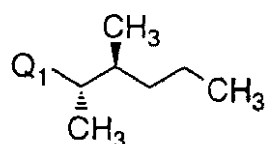
153



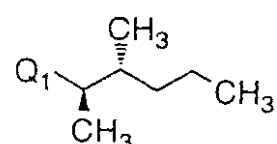
154



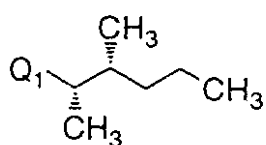
155



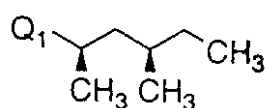
156



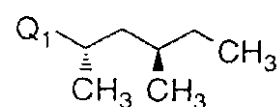
157



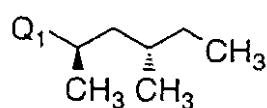
158



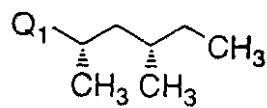
159



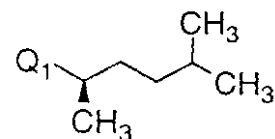
160



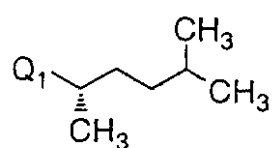
161



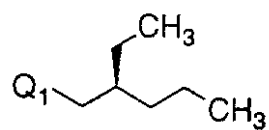
162



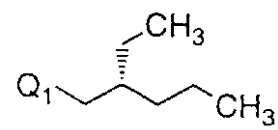
163



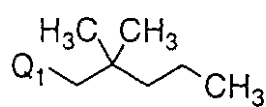
164



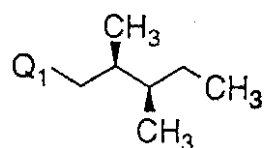
165



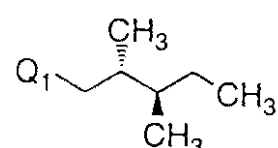
166



167

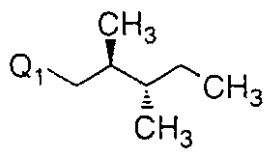


168

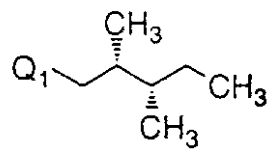


169

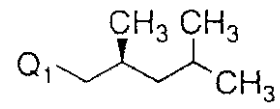
表 2j



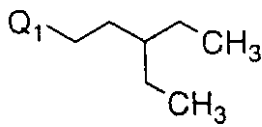
170



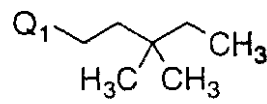
171



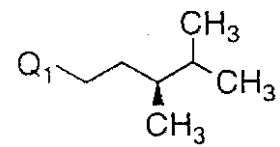
172



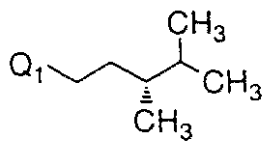
173



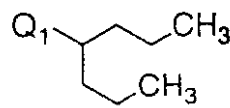
174



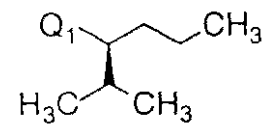
175



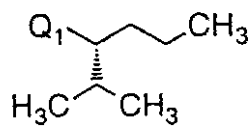
176



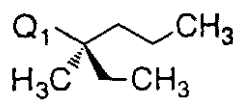
177



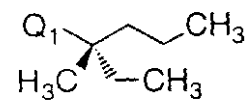
178



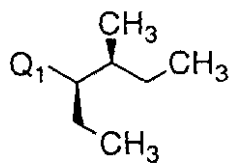
179



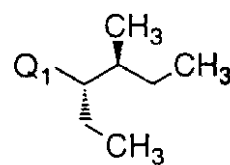
180



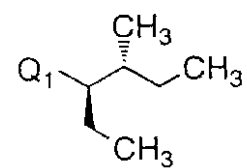
181



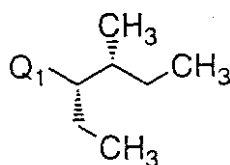
182



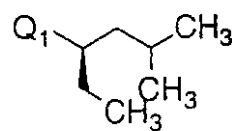
183



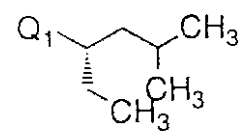
184



185

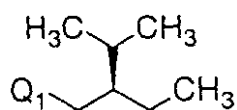


186

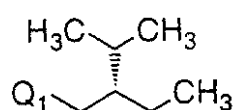


187

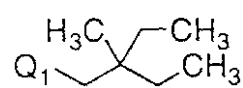
表 2k



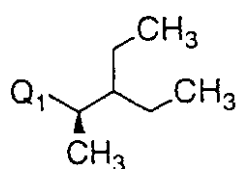
188



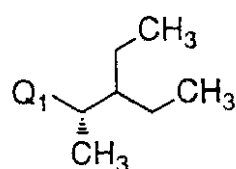
189



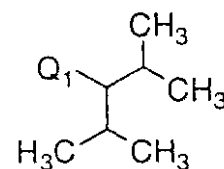
190



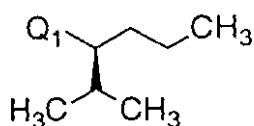
191



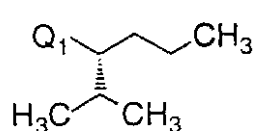
192



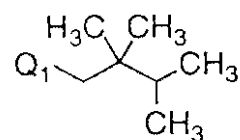
193



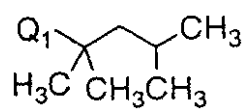
194



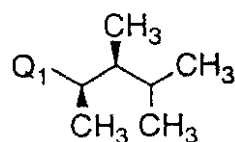
195



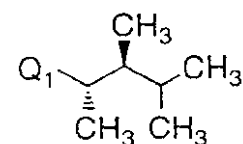
196



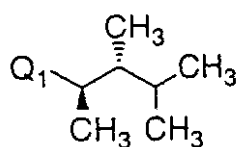
197



198



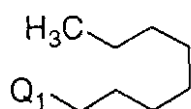
199



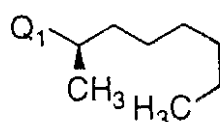
200



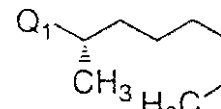
201



202

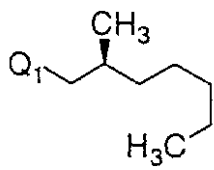


203

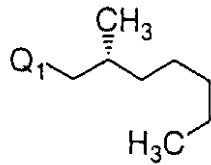


204

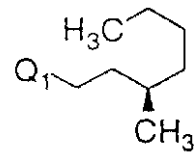
表 21



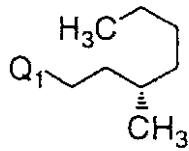
205



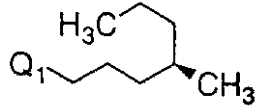
206



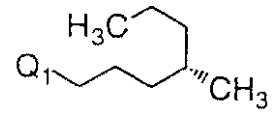
207



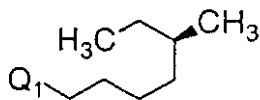
208



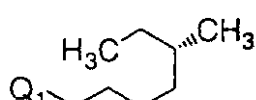
209



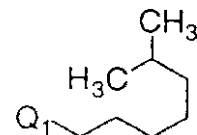
210



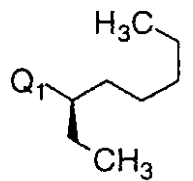
211



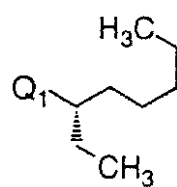
212



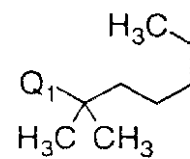
213



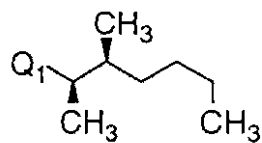
214



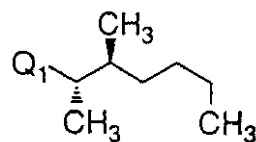
215



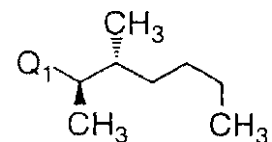
216



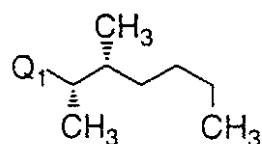
217



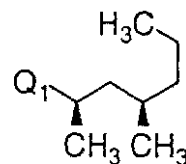
218



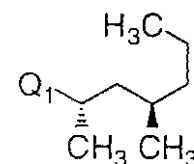
219



220

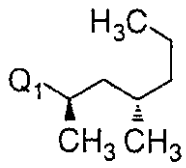


221

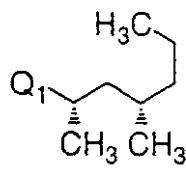


222

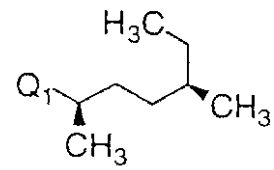
表 2m



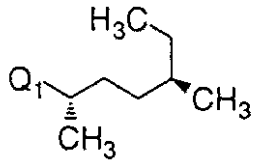
223



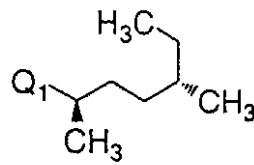
224



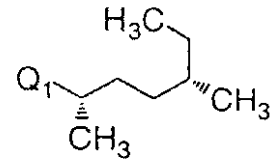
225



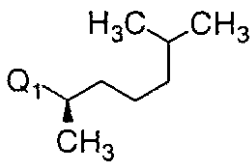
226



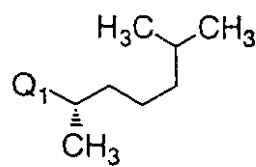
227



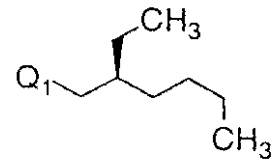
228



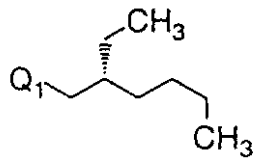
229



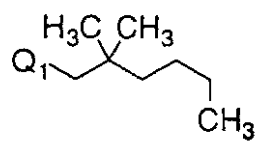
230



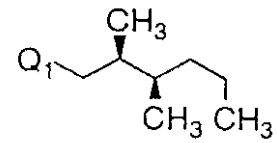
231



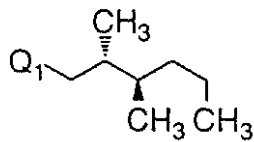
232



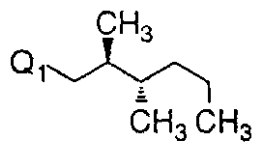
233



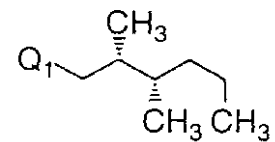
234



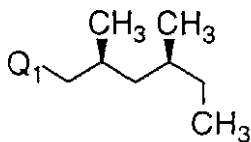
235



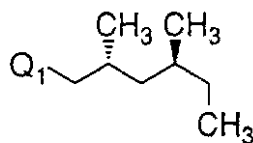
236



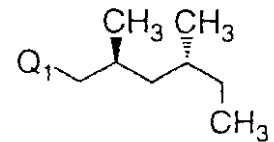
237



238



239



240

表 2n

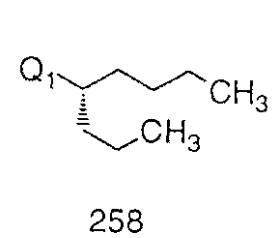
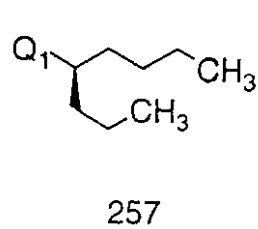
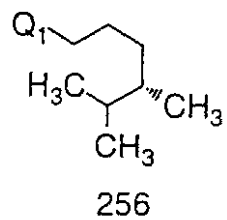
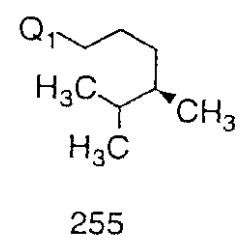
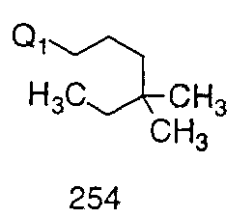
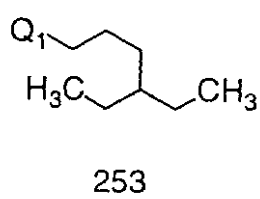
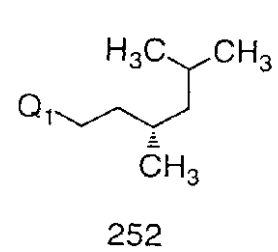
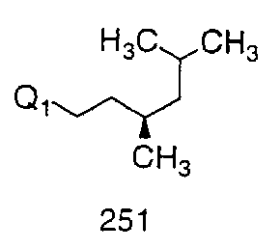
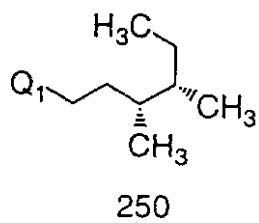
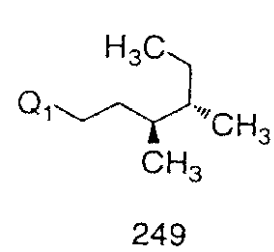
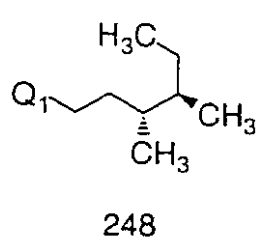
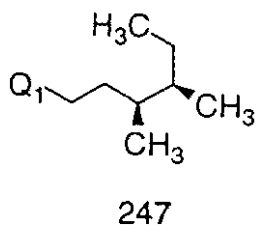
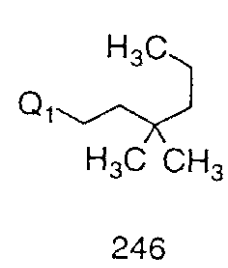
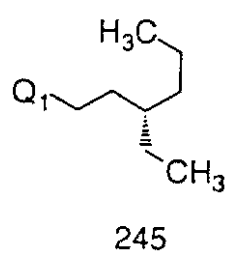
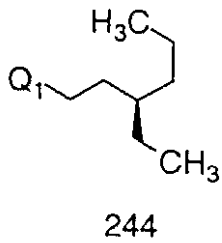
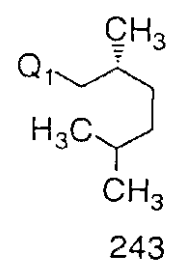
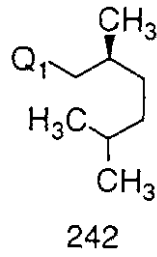
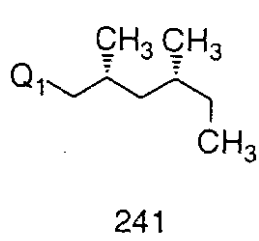
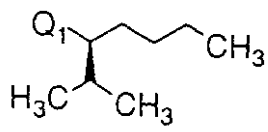
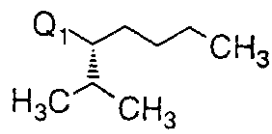




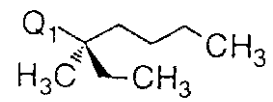
表 20



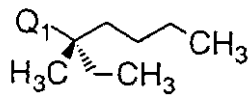
259



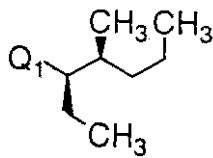
260



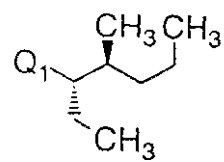
261



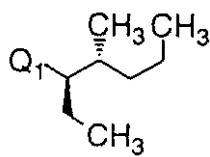
262



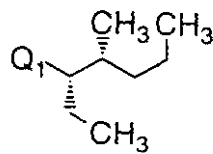
263



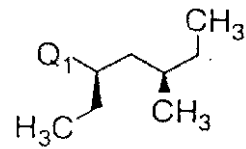
264



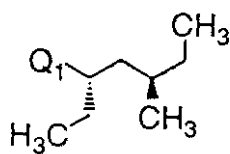
265



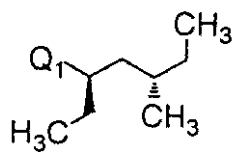
266



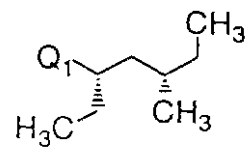
267



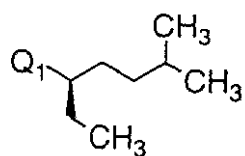
268



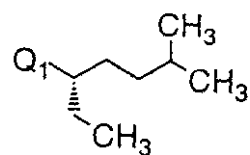
269



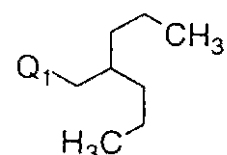
270



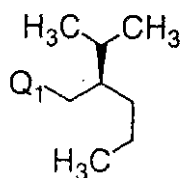
271



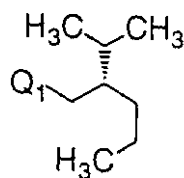
272



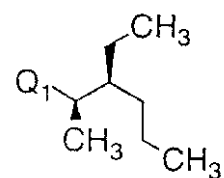
273



274

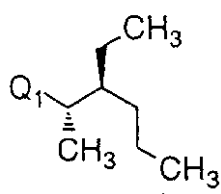


275

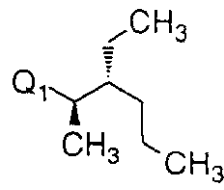


276

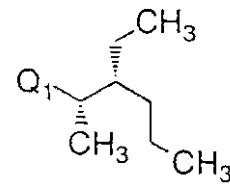
表 2p



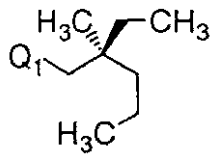
277



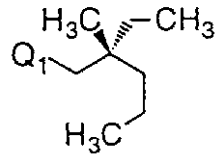
278



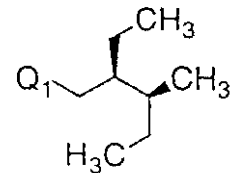
279



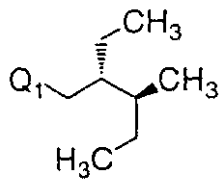
280



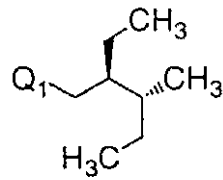
281



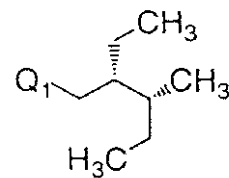
282



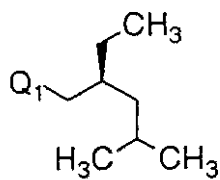
283



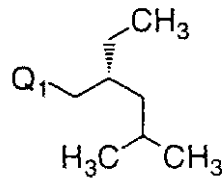
284



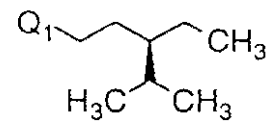
285



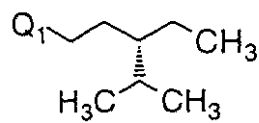
286



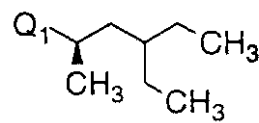
287



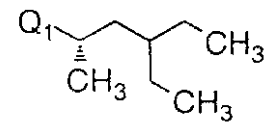
288



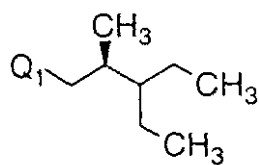
289



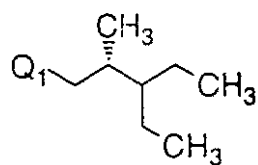
290



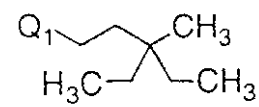
291



292

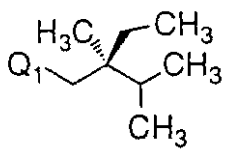


293

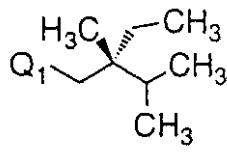


294

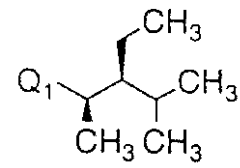
表 2q



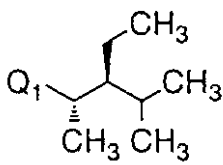
295



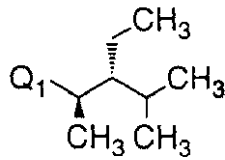
296



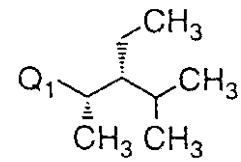
297



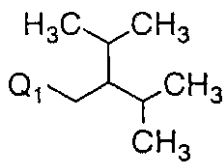
298



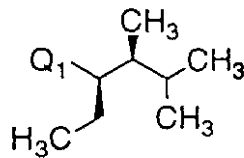
299



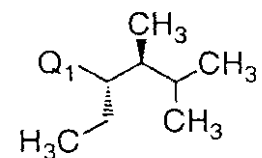
300



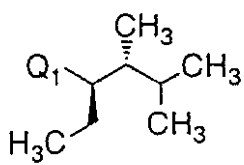
301



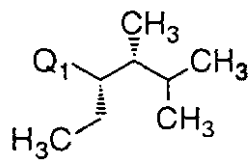
302



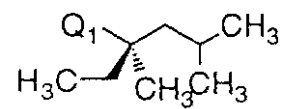
303



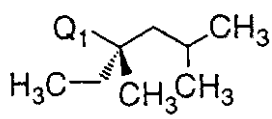
304



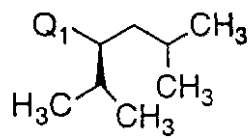
305



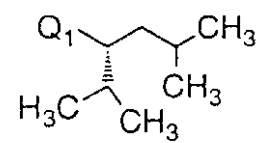
306



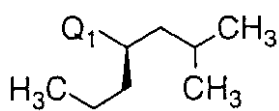
307



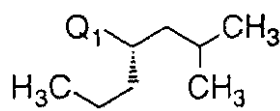
308



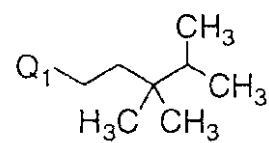
309



310

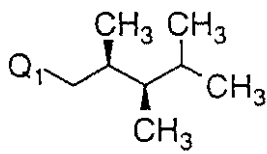


311

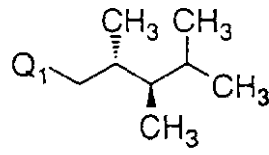


312

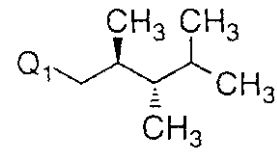
表 2r



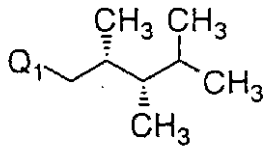
313



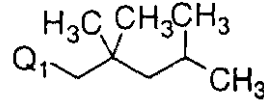
314



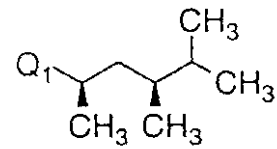
315



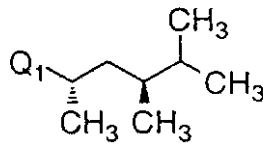
316



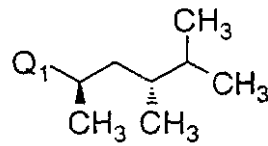
317



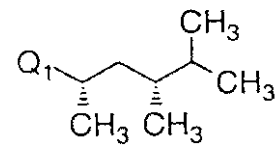
318



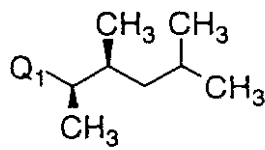
319



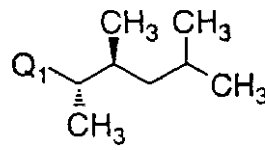
320



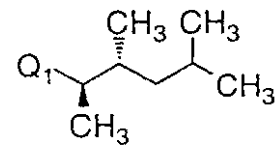
321



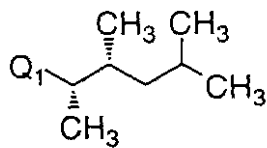
322



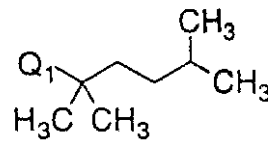
323



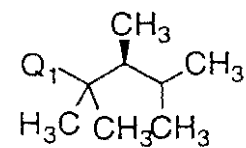
324



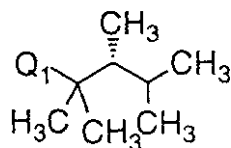
325



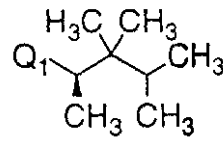
326



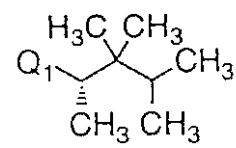
327



328

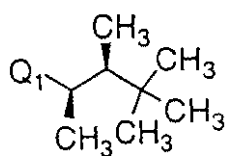


329

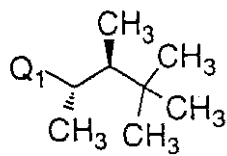


330

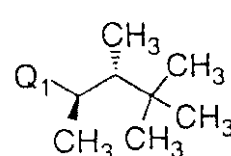
表 2s



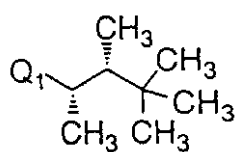
331



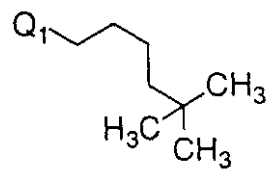
332



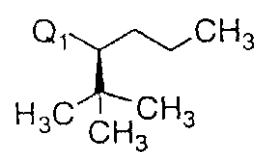
333



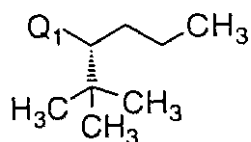
334



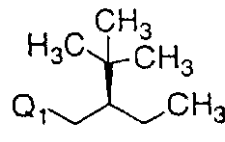
335



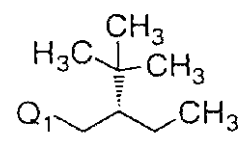
336



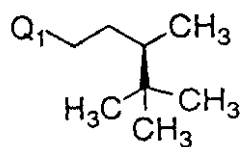
337



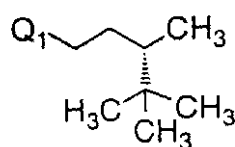
338



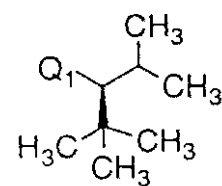
339



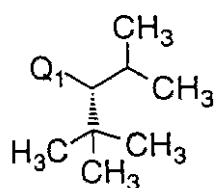
340



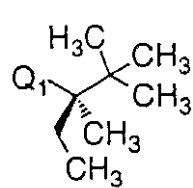
341



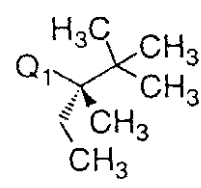
342



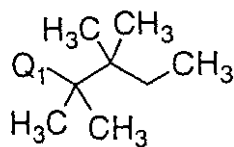
343



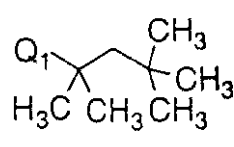
344



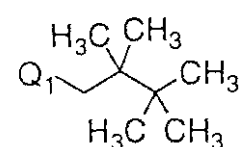
345



346

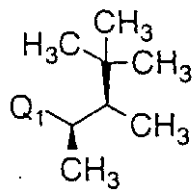


347

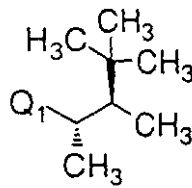


348

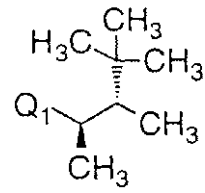
表 2t



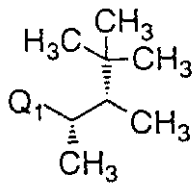
349



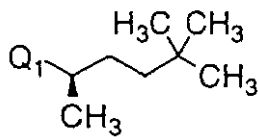
350



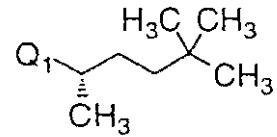
351



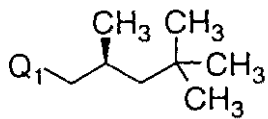
352



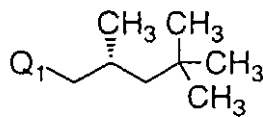
353



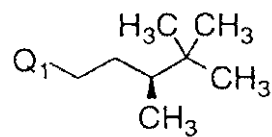
354



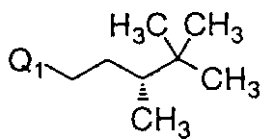
355



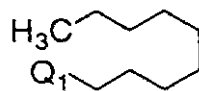
356



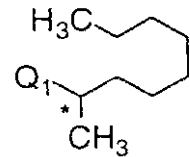
357



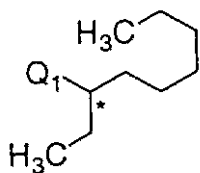
358



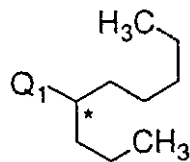
359



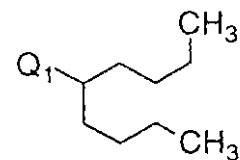
360



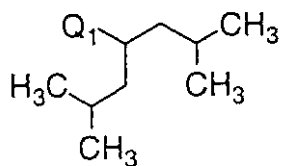
361



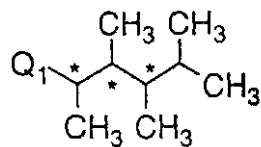
362



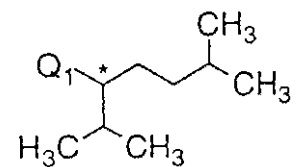
363



364

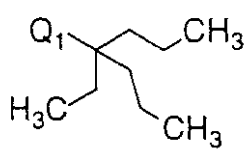


365

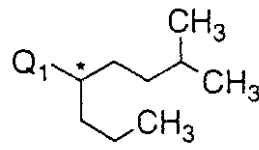


366

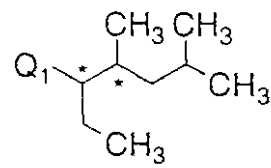
表 2u



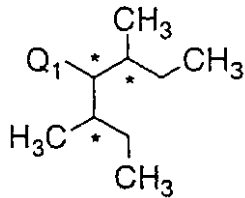
367



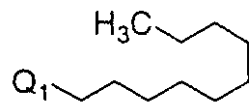
368



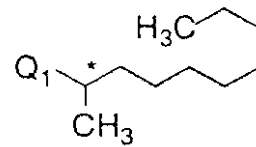
369



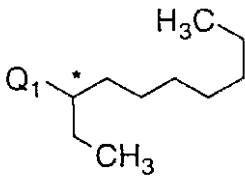
370



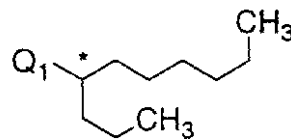
371



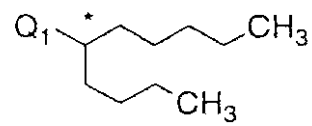
372



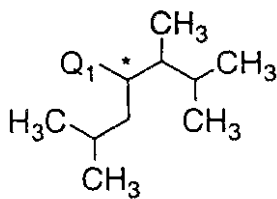
373



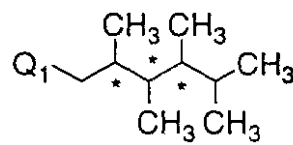
374



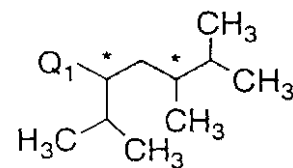
375



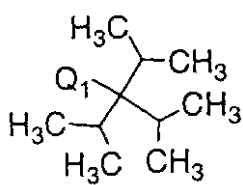
376



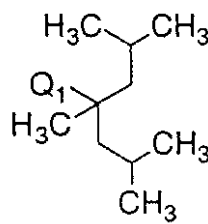
377



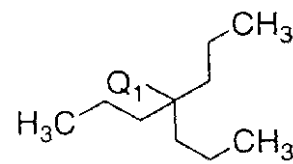
378



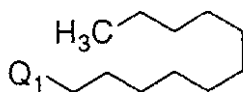
379



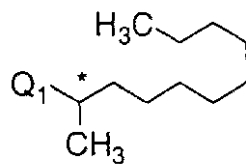
380



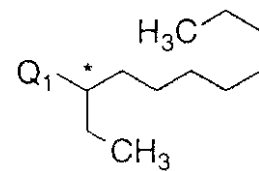
381



382

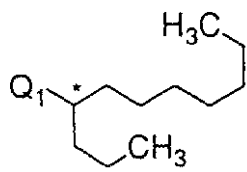


383

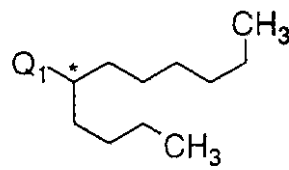


384

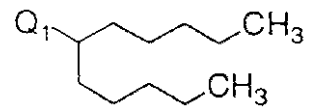
表 2v



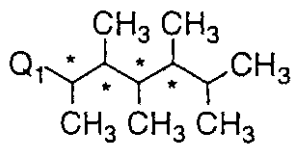
385



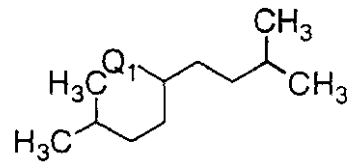
386



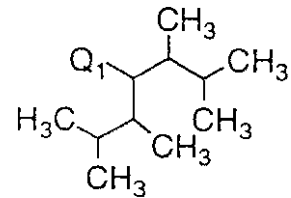
387



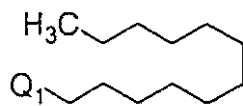
388



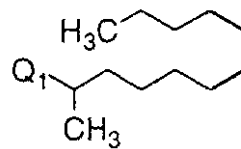
389



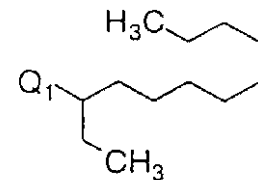
390



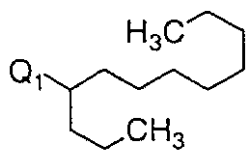
391



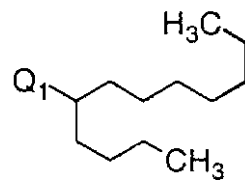
392



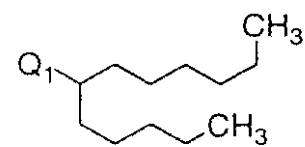
393



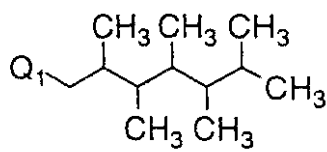
394



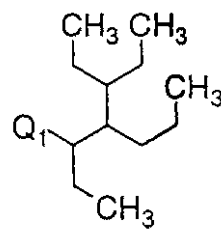
395



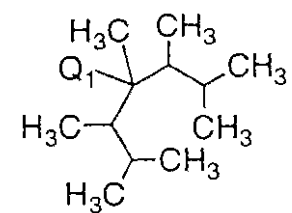
396



397



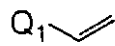
398



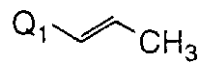
399



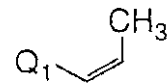
表 2w



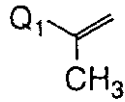
400



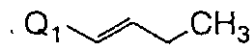
401



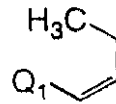
402



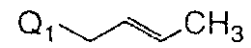
403



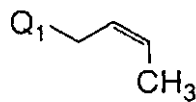
404



405



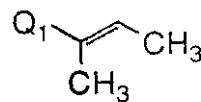
406



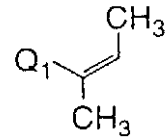
407



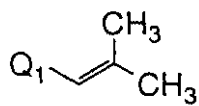
408



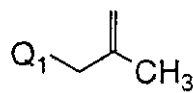
409



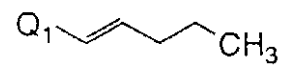
410



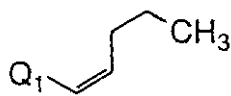
411



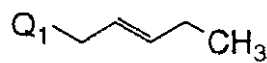
412



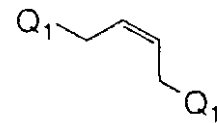
413



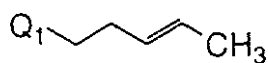
414



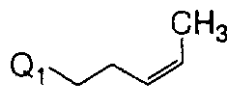
415



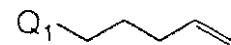
416



417

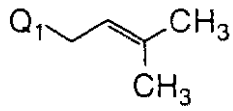


418

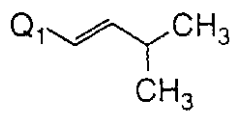


419

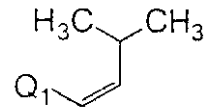
表 2x



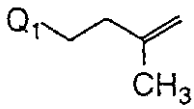
420



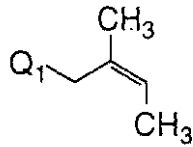
421



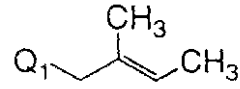
422



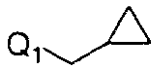
423



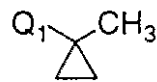
424



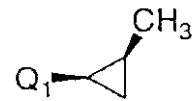
425



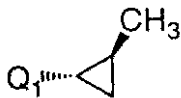
426



427



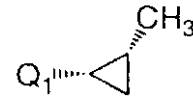
428



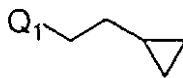
429



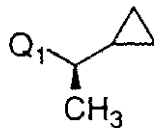
430



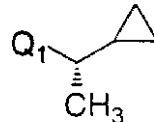
431



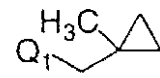
432



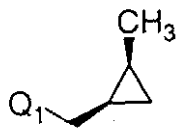
433



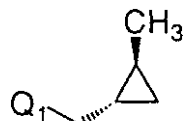
434



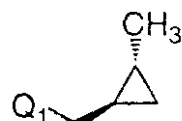
435



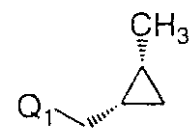
436



437

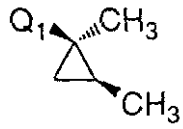


438

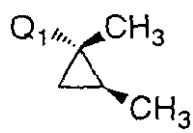


439

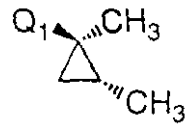
表 2y



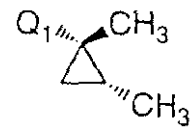
440



441



442



443



444



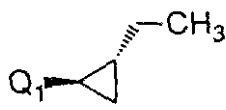
445



446



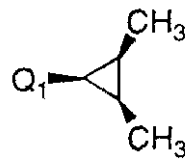
447



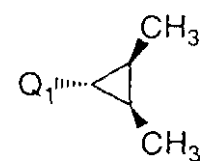
448



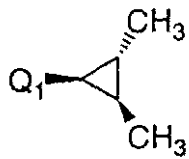
449



450



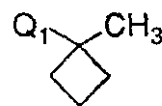
451



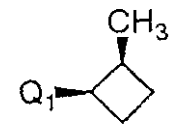
452



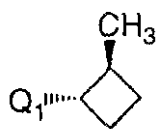
453



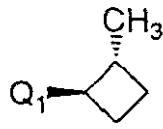
454



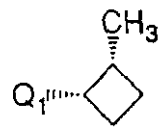
455



456



457



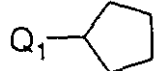
458



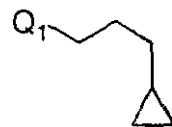
459



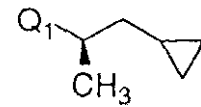
460



461



462



666

表 2z

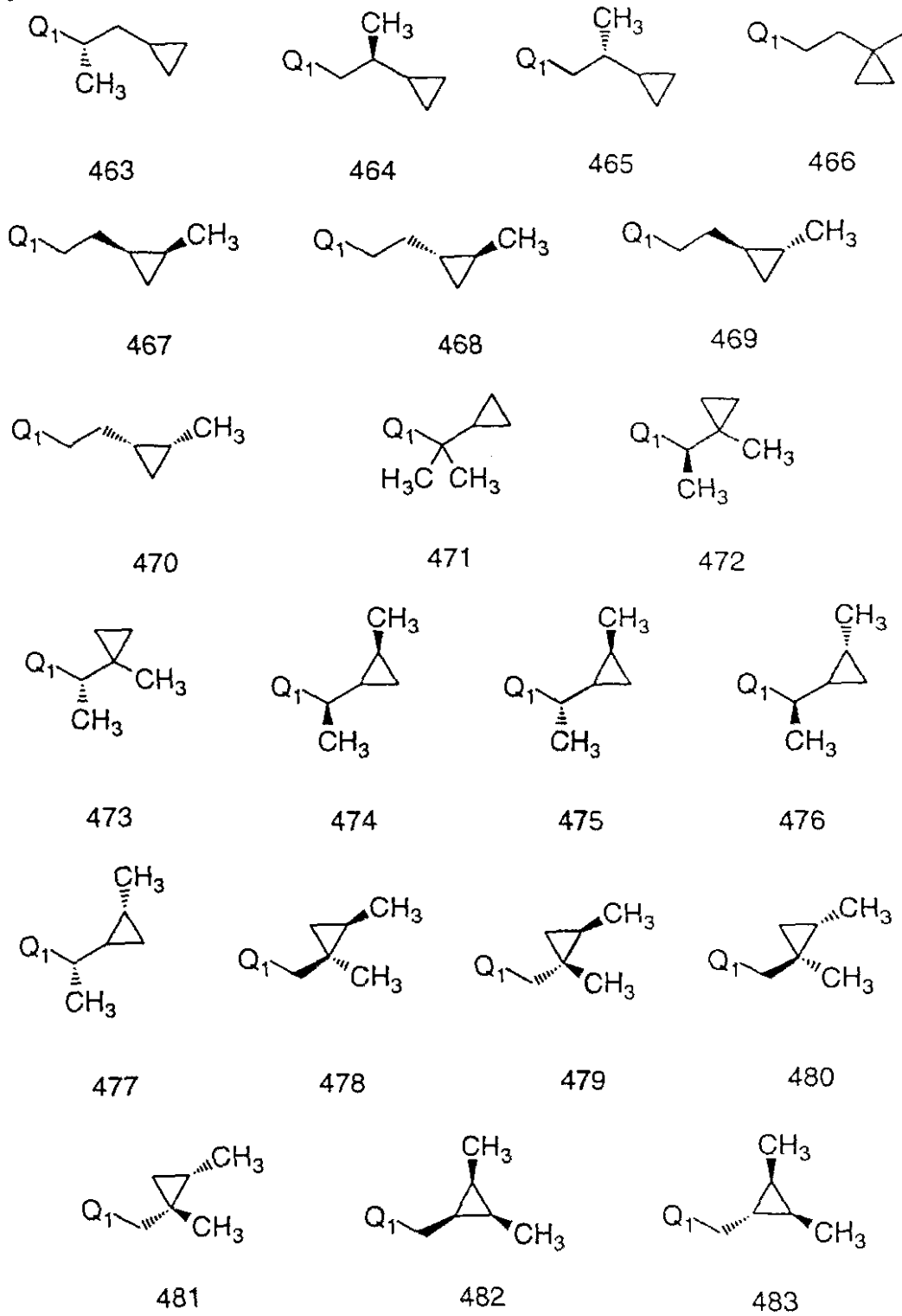
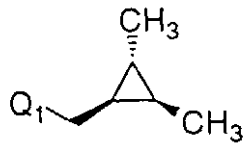
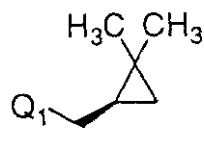


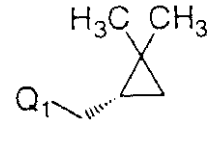
表 2aa



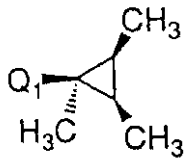
484



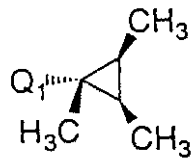
485



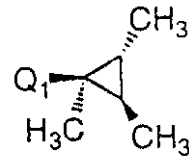
486



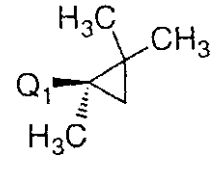
487



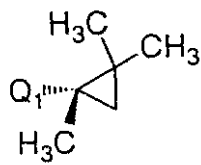
488



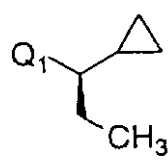
489



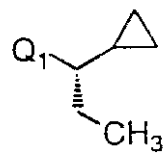
490



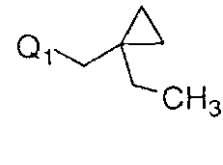
491



492



493



494



495



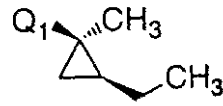
496



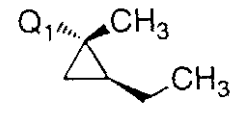
497



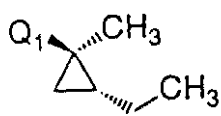
498



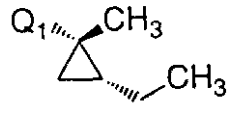
499



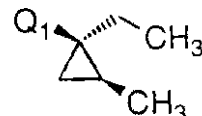
500



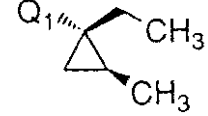
501



502



503



504

表 2ab

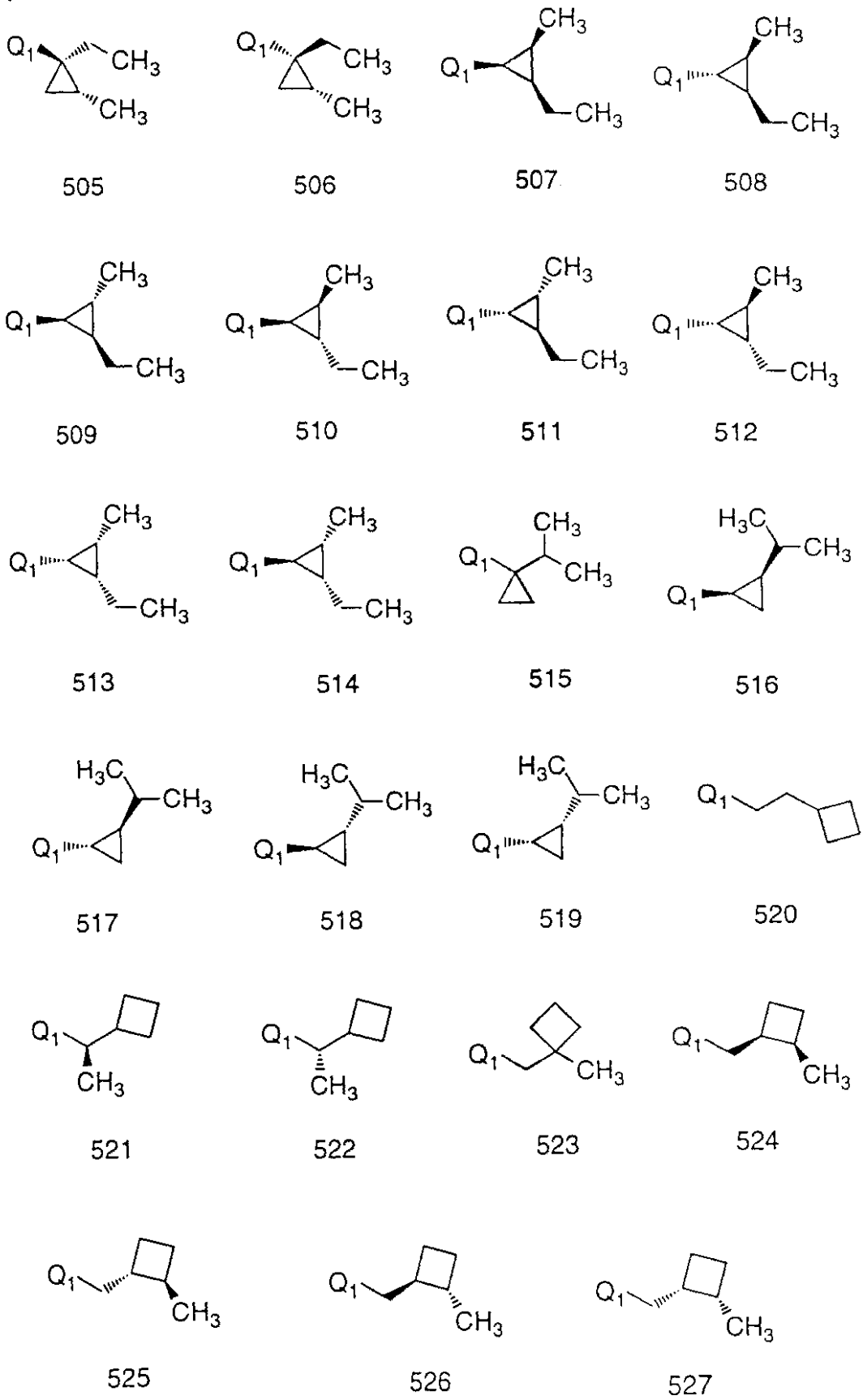


表 2ac

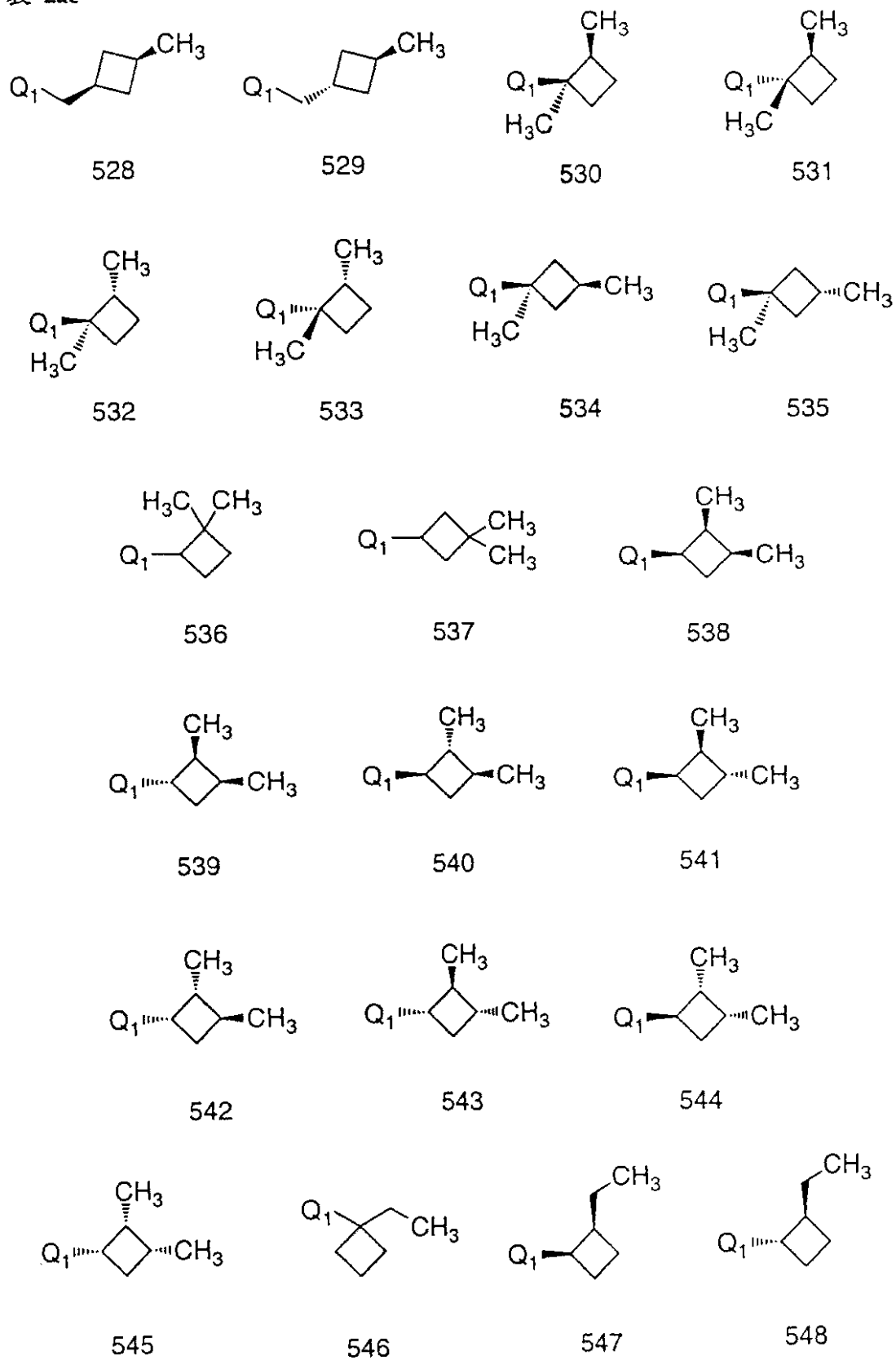


表 2ad

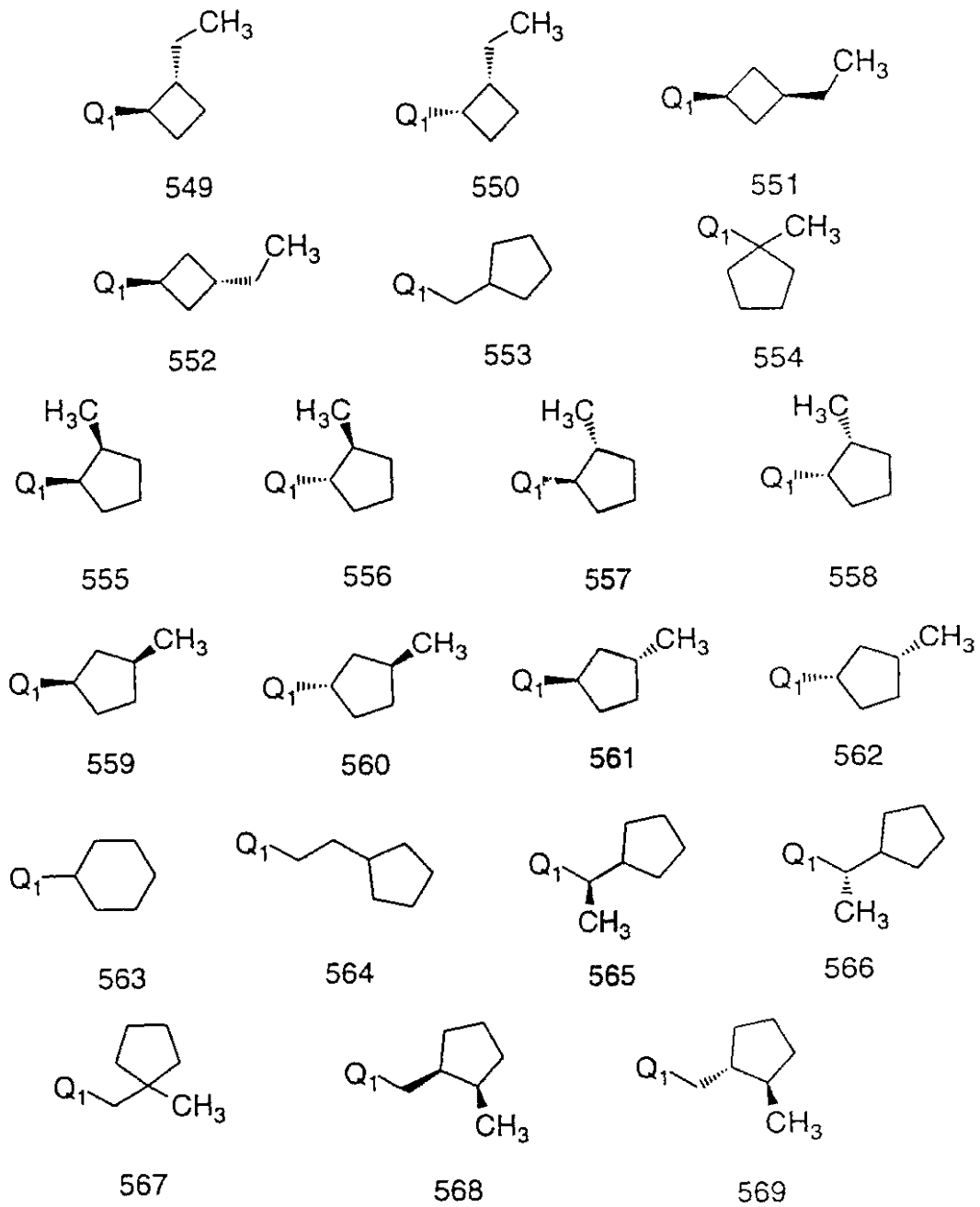
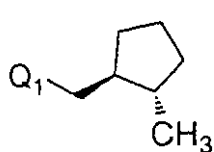
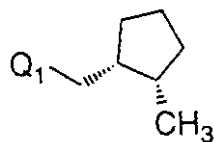




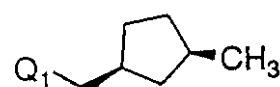
表 2ae



570



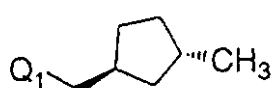
571



572



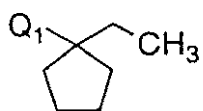
573



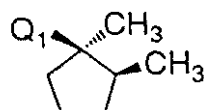
574



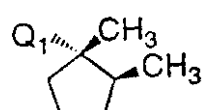
575



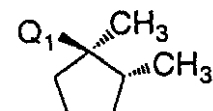
576



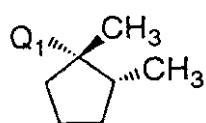
577



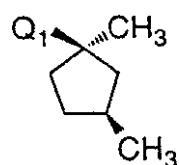
578



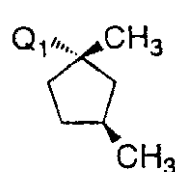
579



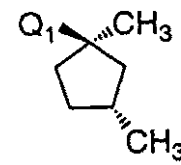
580



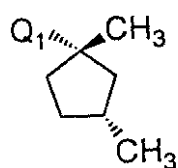
581



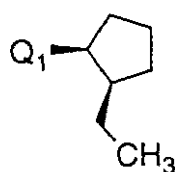
582



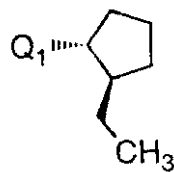
583



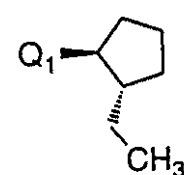
584



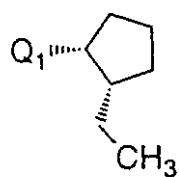
585



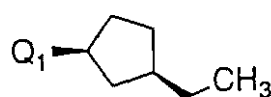
586



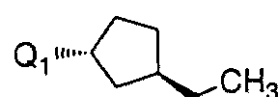
587



588

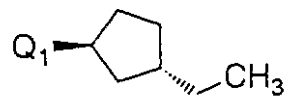


589

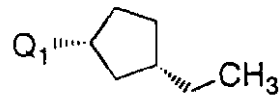


590

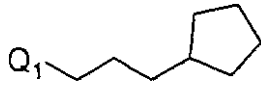
表 2af



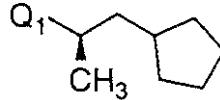
591



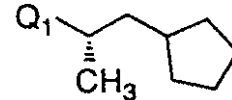
592



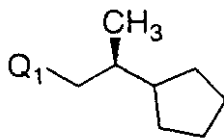
593



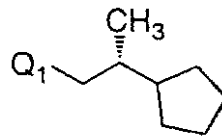
594



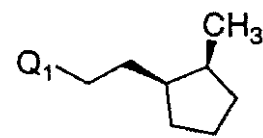
595



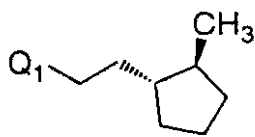
596



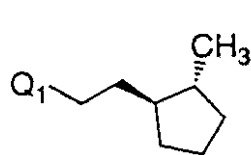
597



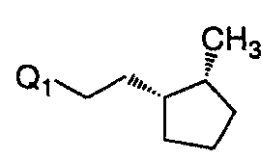
598



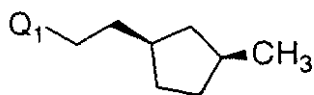
599



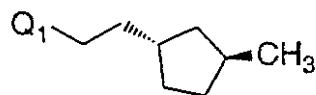
600



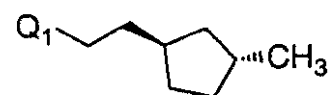
601



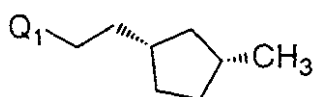
602



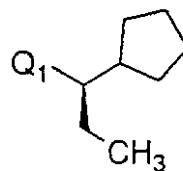
603



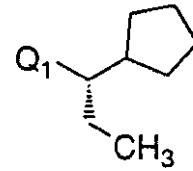
604



605



606



607

表 2ag

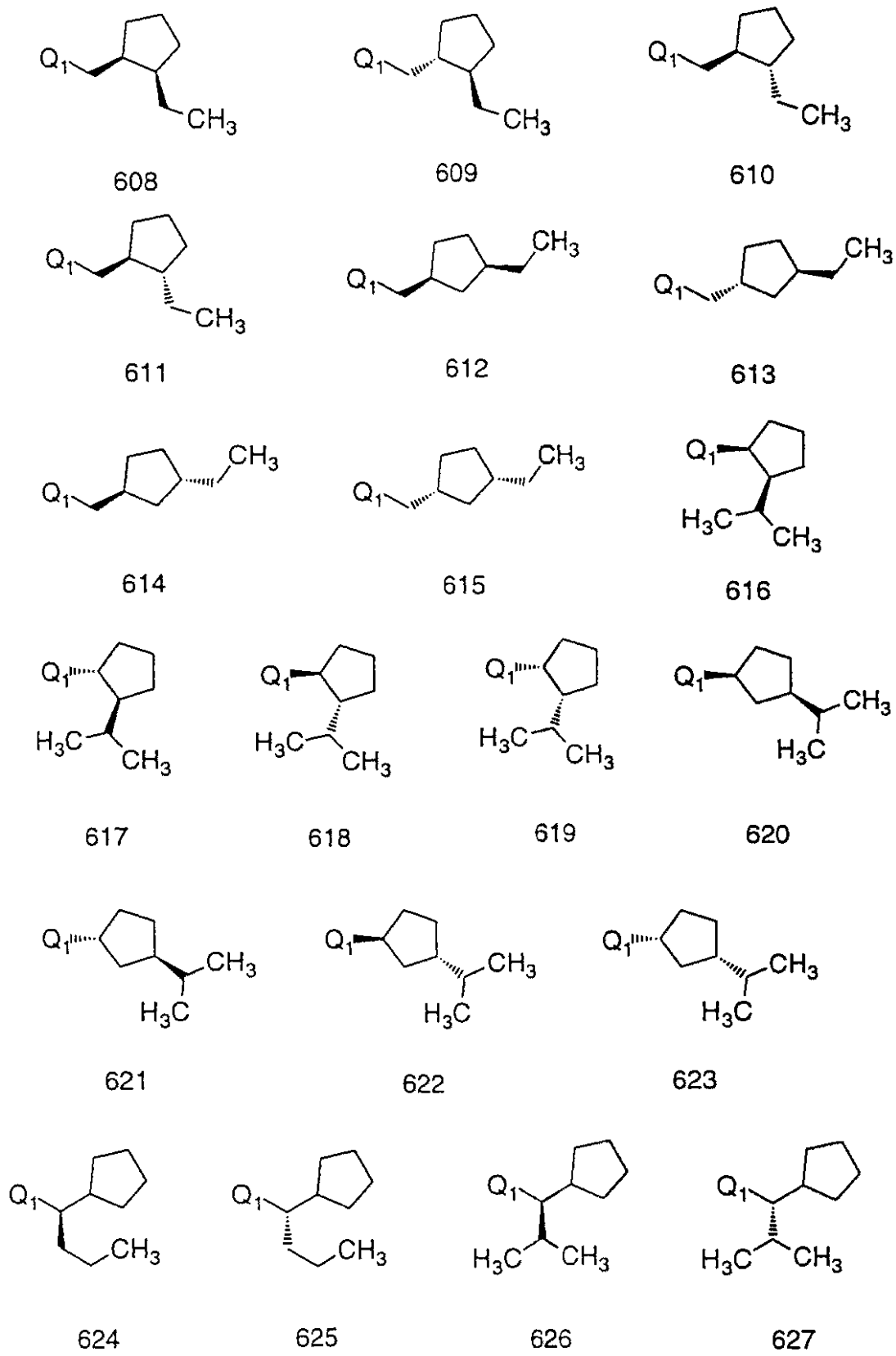


表 2ah

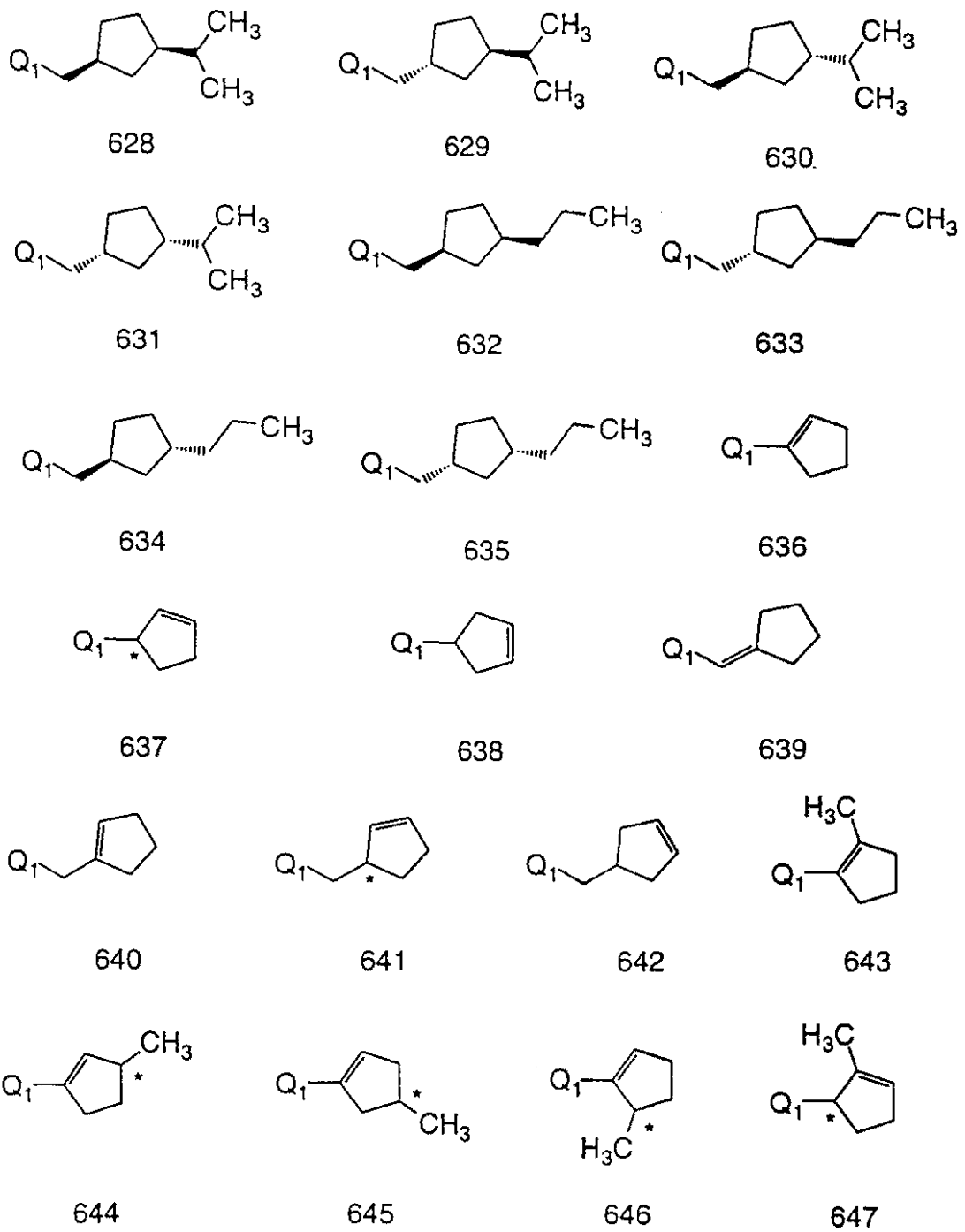
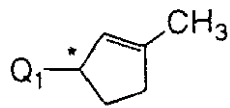
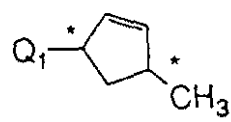


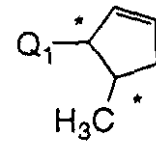
表 2ai



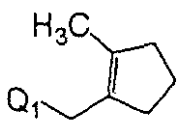
648



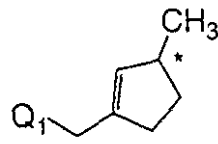
649



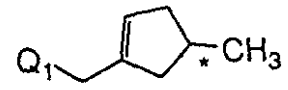
650



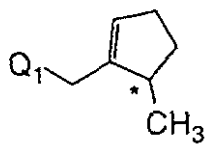
651



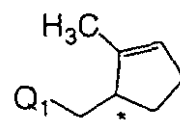
652



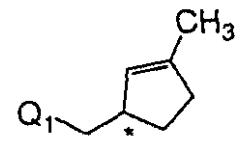
653



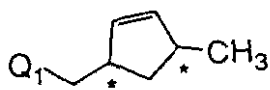
654



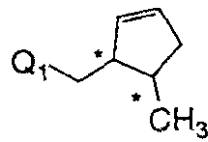
655



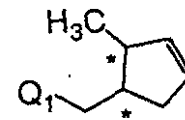
656



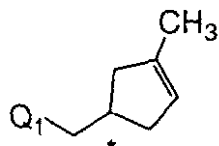
657



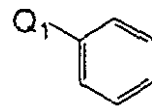
658



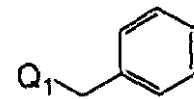
659



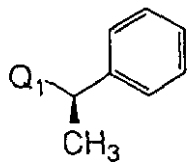
660



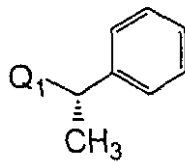
661



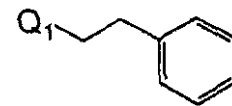
662



663

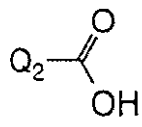


664

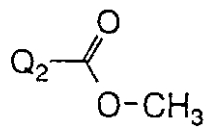


665

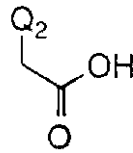
表 3a



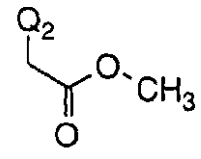
a



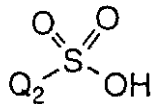
b



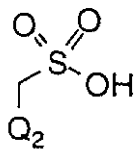
c



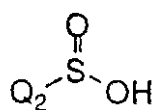
d



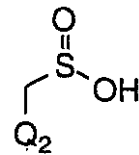
e



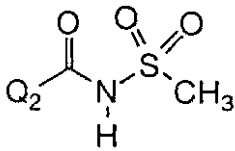
f



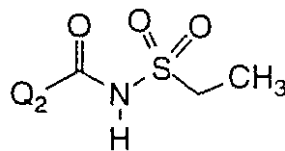
g



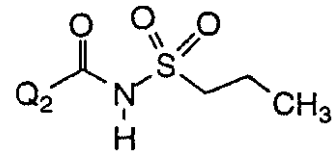
h



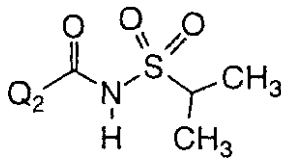
i



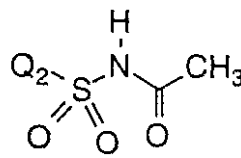
j



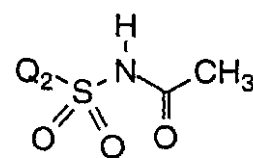
k



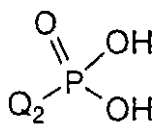
l



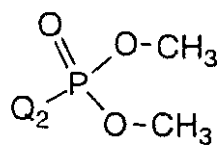
m



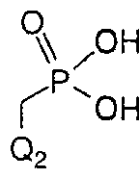
n



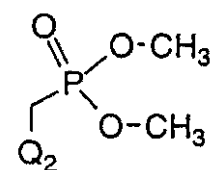
o



p

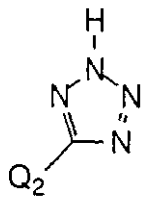


q

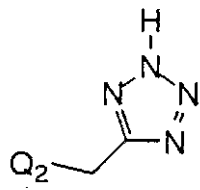


r

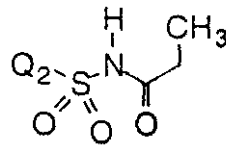
表 3b



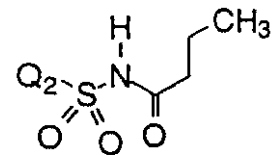
s



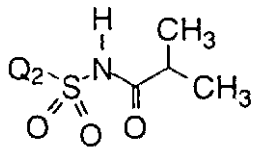
t



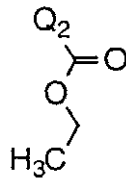
u



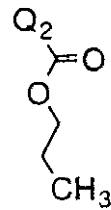
v



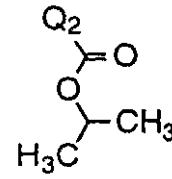
w



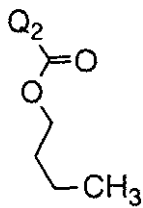
x



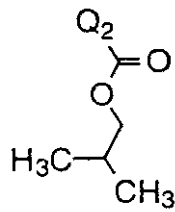
y



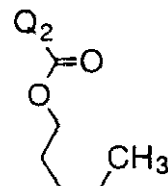
z



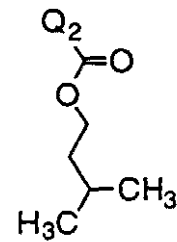
A



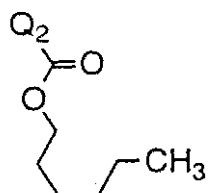
B



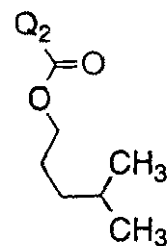
C



D



E



F

表 4a

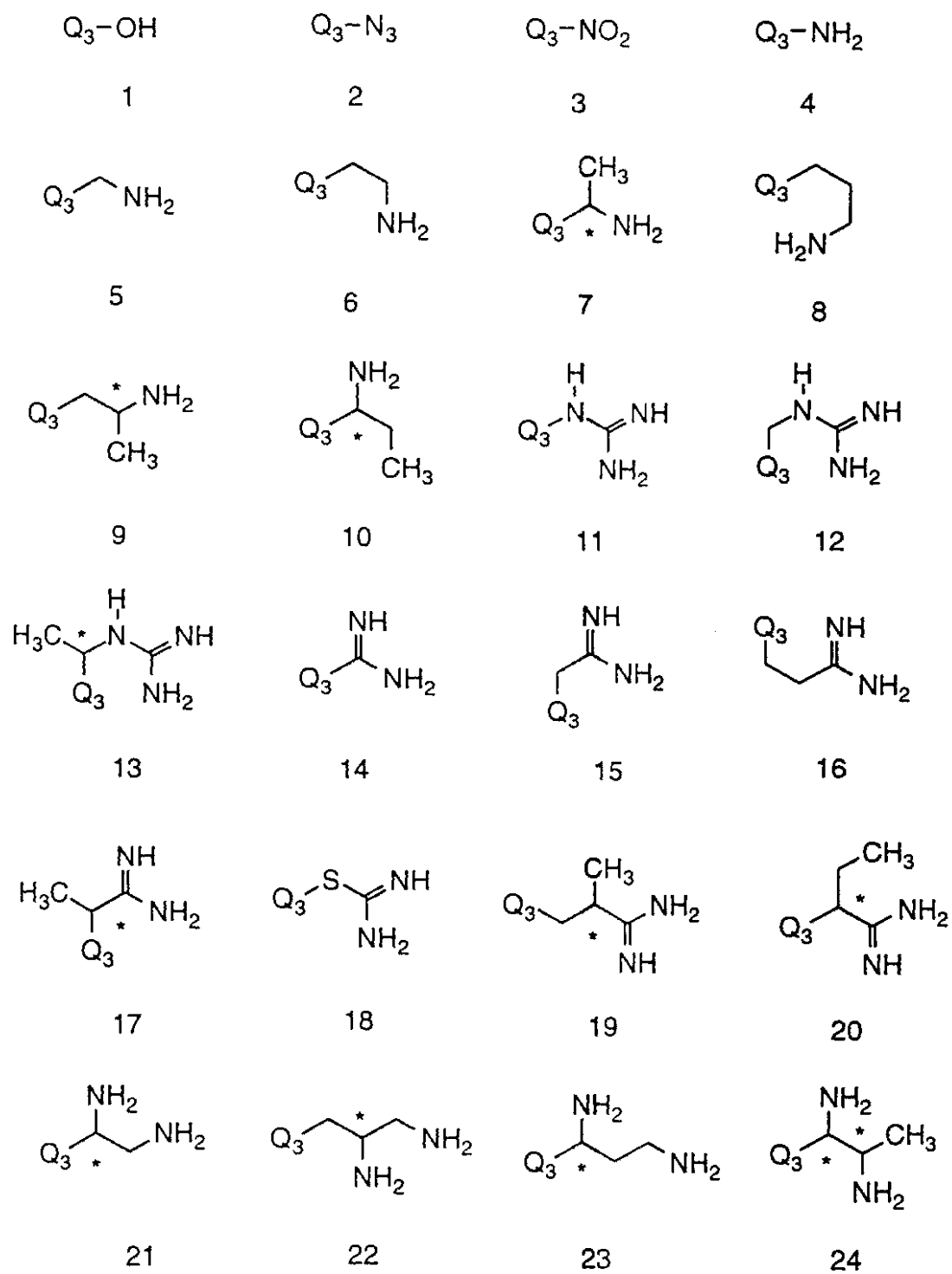
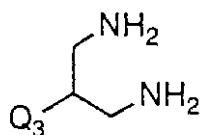
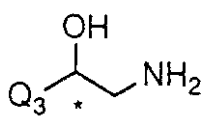




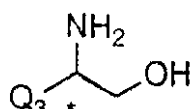
表 4b



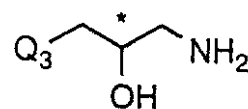
25



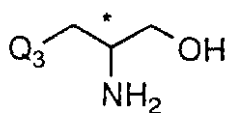
26



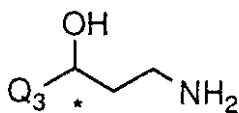
27



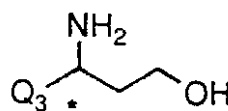
28



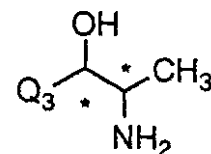
29



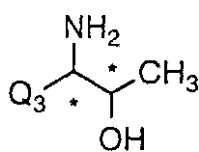
30



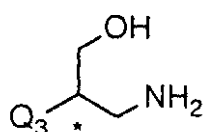
31



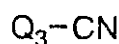
32



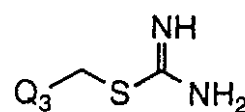
33



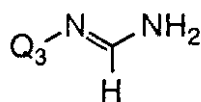
34



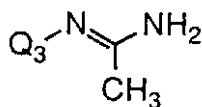
35



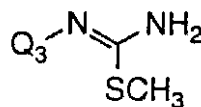
36



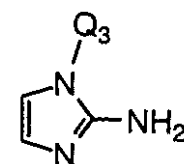
37



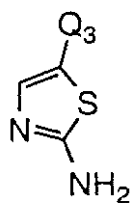
38



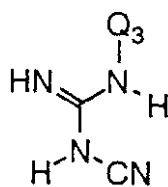
39



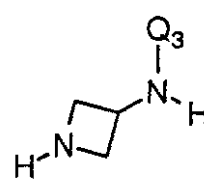
40



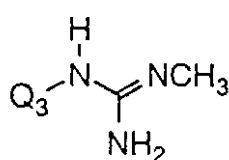
41



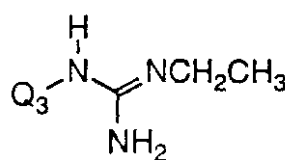
42



43

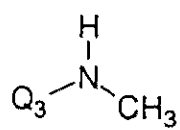


44

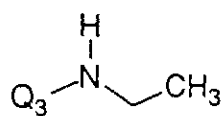


45

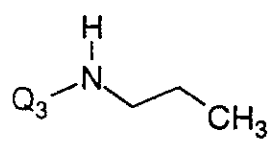
表 4c



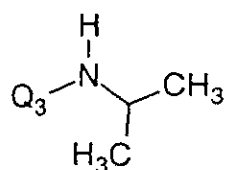
46



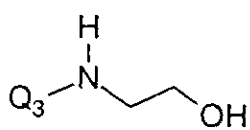
47



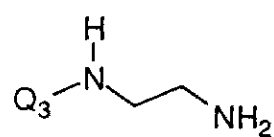
48



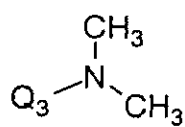
49



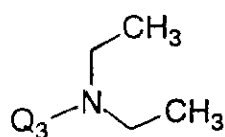
50



51



52



53

表 5a

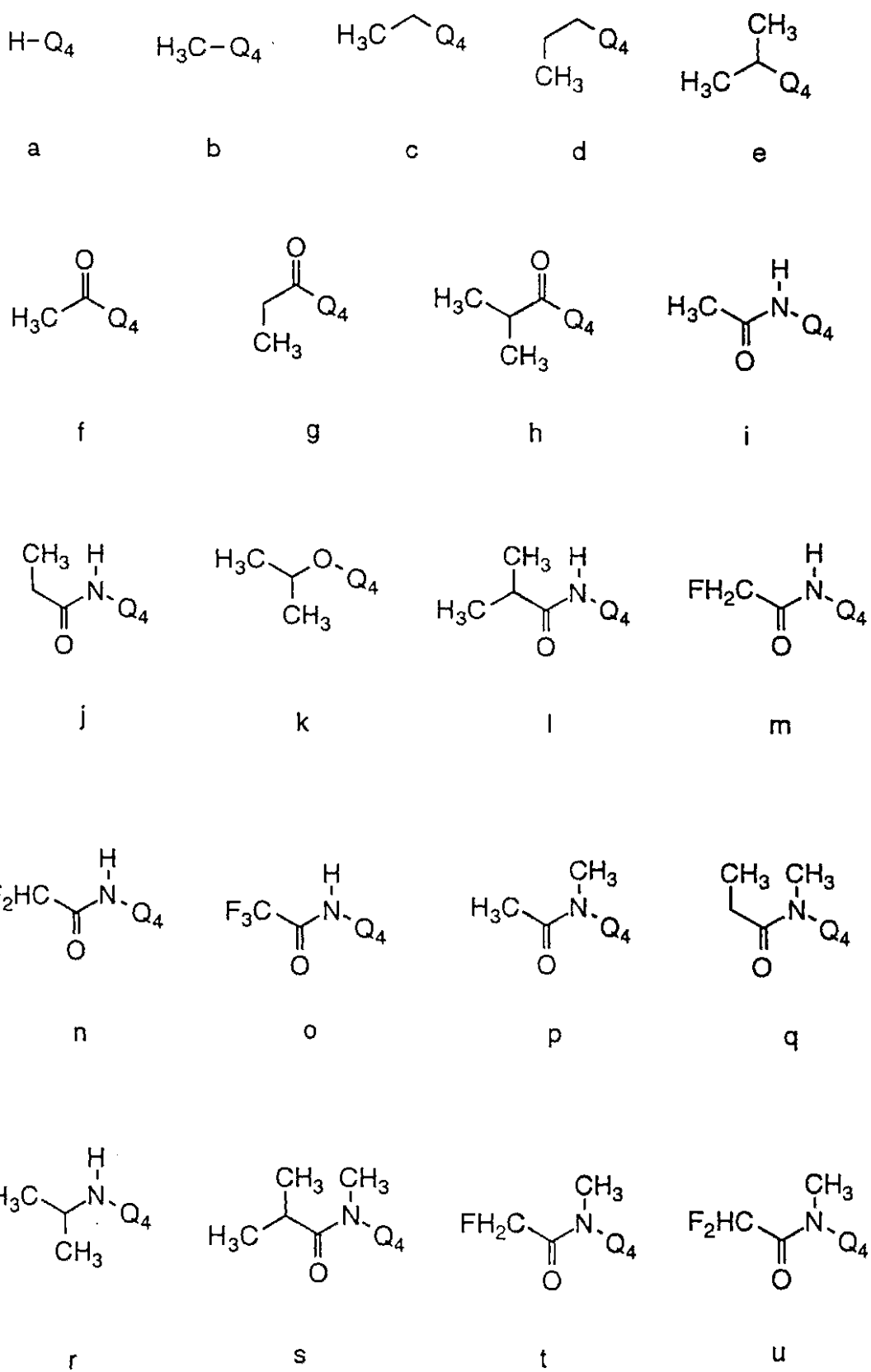
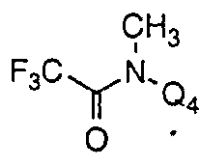
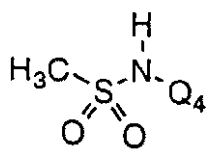


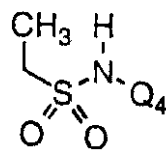
表 5b



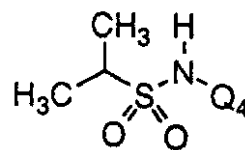
v



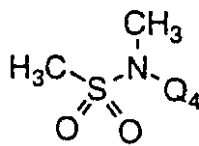
w



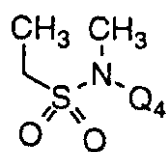
x



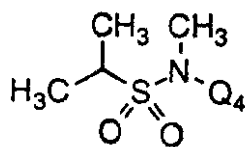
y



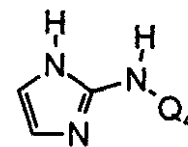
z



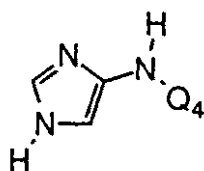
aa



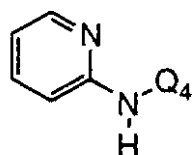
ab



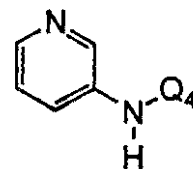
ac



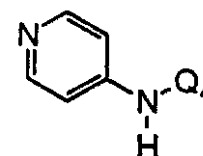
ad



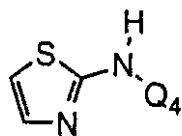
ae



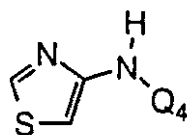
af



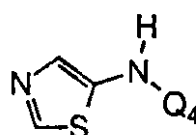
ag



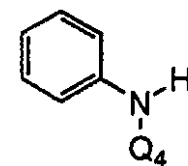
ah



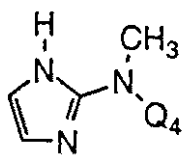
ai



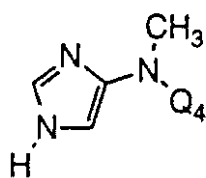
aj



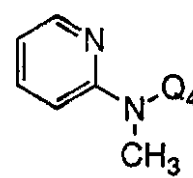
ak



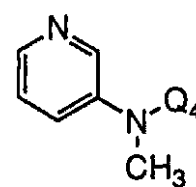
al



am



an



ao

表 5c

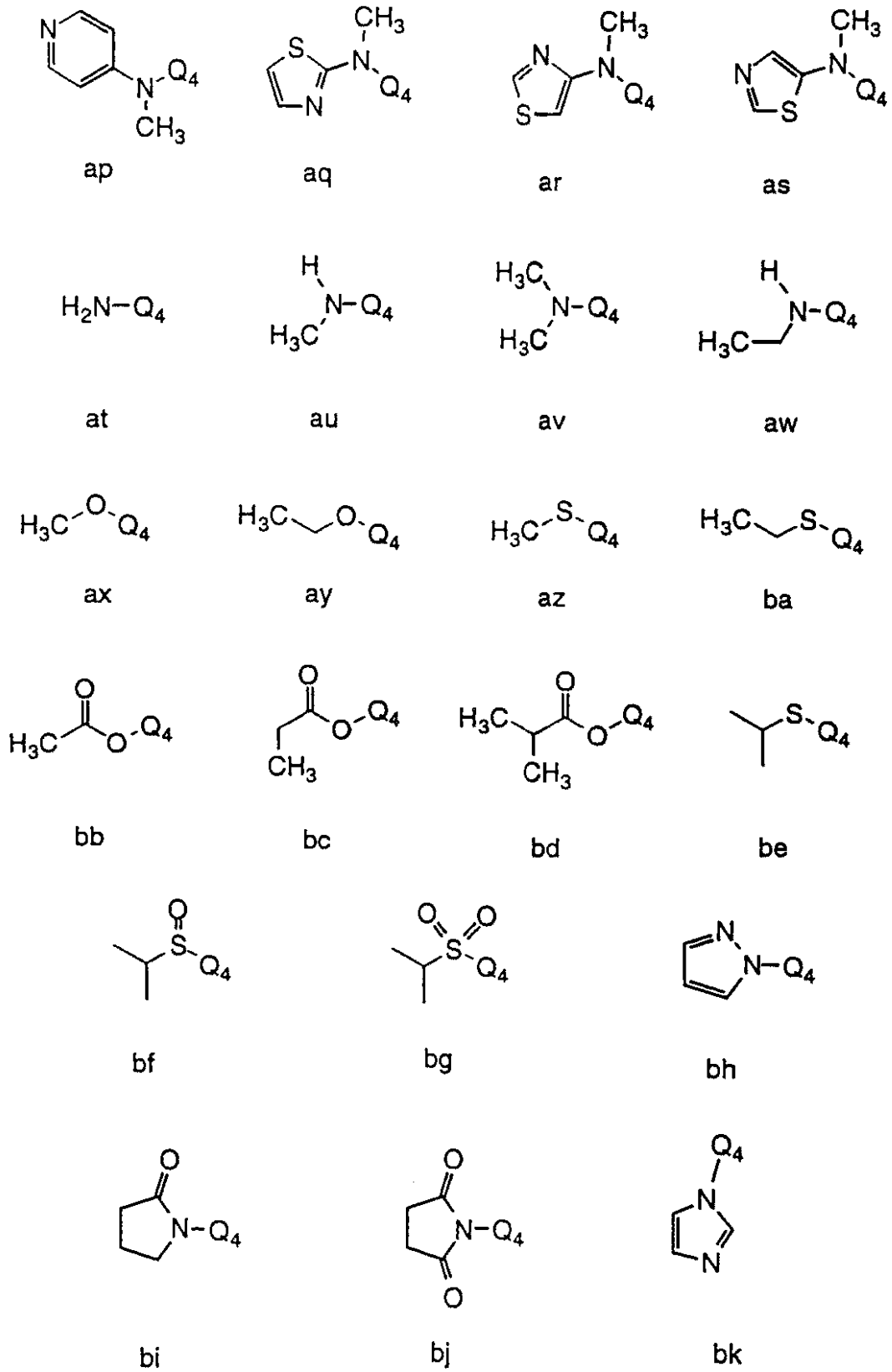


表 6 - 化合物の例

A.17.a.4.i; A.17.a.4.v; A.17.a.6.i; A.17.a.6.v; A.17.a.11.i; A.17.a.11.v; A.17.a.14.i;  
 A.17.a.14.v; A.17.a.15.i; A.17.a.15.v; A.17.a.18.i; A.17.a.18.v; A.17.a.25.i;  
 A.17.a.25.v; A.17.e.4.i; A.17.e.4.v; A.17.e.6.i; A.17.e.6.v; A.17.e.11.i; A.17.e.11.v;  
 A.17.e.14.i; A.17.e.14.v; A.17.e.15.i; A.17.e.15.v; A.17.e.18.i; A.17.e.18.v;  
 A.17.e.25.i; A.17.e.25.v; A.17.g.4.i; A.17.g.4.v; A.17.g.6.i; A.17.g.6.v; A.17.g.11.i;  
 A.17.g.11.v; A.17.g.14.i; A.17.g.14.v; A.17.g.15.i; A.17.g.15.v; A.17.g.18.i;  
 A.17.g.18.v; A.17.g.25.i; A.17.g.25.v; A.17.l.4.i; A.17.l.4.v; A.17.l.6.i; A.17.l.6.v;  
 A.17.l.11.i; A.17.l.11.v; A.17.l.14.i; A.17.l.14.v; A.17.l.15.i; A.17.l.15.v; A.17.l.18.i;  
 A.17.l.18.v; A.17.l.25.i; A.17.l.25.v; A.17.m.4.i; A.17.m.4.v; A.17.m.6.i;  
 A.17.m.6.v; A.17.m.11.i; A.17.m.11.v; A.17.m.14.i; A.17.m.14.v; A.17.m.15.i;  
 A.17.m.15.v; A.17.m.18.i; A.17.m.18.v; A.17.m.25.i; A.17.m.25.v; A.17.o.4.i;  
 A.17.o.4.v; A.17.o.6.i; A.17.o.6.v; A.17.o.11.i; A.17.o.11.v; A.17.o.14.i;  
 A.17.o.14.v; A.17.o.15.i; A.17.o.15.v; A.17.o.18.i; A.17.o.18.v; A.17.o.25.i;  
 A.17.o.25.v; A.33.a.4.i; A.33.a.4.v; A.33.a.6.i; A.33.a.6.v; A.33.a.11.i; A.33.a.11.v;  
 A.33.a.14.i; A.33.a.14.v; A.33.a.15.i; A.33.a.15.v; A.33.a.18.i; A.33.a.18.v;  
 A.33.a.25.i; A.33.a.25.v; A.33.e.4.i; A.33.e.4.v; A.33.e.6.i; A.33.e.6.v; A.33.e.11.i;  
 A.33.e.11.v; A.33.e.14.i; A.33.e.14.v; A.33.e.15.i; A.33.e.15.v; A.33.e.18.i;  
 A.33.e.18.v; A.33.e.25.i; A.33.e.25.v; A.33.g.4.i; A.33.g.4.v; A.33.g.6.i; A.33.g.6.v;  
 A.33.g.11.i; A.33.g.11.v; A.33.g.14.i; A.33.g.14.v; A.33.g.15.i; A.33.g.15.v;  
 A.33.g.18.i; A.33.g.18.v; A.33.g.25.i; A.33.g.25.v; A.33.l.4.i; A.33.l.4.v; A.33.l.6.i;  
 A.33.l.6.v; A.33.l.11.i; A.33.l.11.v; A.33.l.14.i; A.33.l.14.v; A.33.l.15.i; A.33.l.15.v;  
 A.33.l.18.i; A.33.l.18.v; A.33.l.25.i; A.33.l.25.v; A.33.m.4.i; A.33.m.4.v;  
 A.33.m.6.i; A.33.m.6.v; A.33.m.11.i; A.33.m.11.v; A.33.m.14.i; A.33.m.14.v;  
 A.33.m.15.i; A.33.m.15.v; A.33.m.18.i; A.33.m.18.v; A.33.m.25.i; A.33.m.25.v;  
 A.33.o.4.i; A.33.o.4.v; A.33.o.6.i; A.33.o.6.v; A.33.o.11.i; A.33.o.11.v; A.33.o.14.i;  
 A.33.o.14.v; A.33.o.15.i; A.33.o.15.v; A.33.o.18.i; A.33.o.18.v; A.33.o.25.i;  
 A.33.o.25.v; A.49.a.4.i; A.49.a.4.v; A.49.a.6.i; A.49.a.6.v; A.49.a.11.i; A.49.a.11.v;  
 A.49.a.14.i; A.49.a.14.v; A.49.a.15.i; A.49.a.15.v; A.49.a.18.i; A.49.a.18.v;  
 A.49.a.25.i; A.49.a.25.v; A.49.e.4.i; A.49.e.4.v; A.49.e.6.i; A.49.e.6.v; A.49.e.11.i;  
 A.49.e.11.v; A.49.e.14.i; A.49.e.14.v; A.49.e.15.i; A.49.e.15.v; A.49.e.18.i;  
 A.49.e.18.v; A.49.e.25.i; A.49.e.25.v; A.49.g.4.i; A.49.g.4.v; A.49.g.6.i; A.49.g.6.v;  
 A.49.g.11.i; A.49.g.11.v; A.49.g.14.i; A.49.g.14.v; A.49.g.15.i; A.49.g.15.v;  
 A.49.g.18.i; A.49.g.18.v; A.49.g.25.i; A.49.g.25.v; A.49.l.4.i; A.49.l.4.v; A.49.l.6.i;  
 A.49.l.6.v; A.49.l.11.i; A.49.l.11.v; A.49.l.14.i; A.49.l.14.v; A.49.l.15.i; A.49.l.15.v;  
 A.49.l.18.i; A.49.l.18.v; A.49.l.25.i; A.49.l.25.v; A.49.m.4.i; A.49.m.4.v;  
 A.49.m.6.i; A.49.m.6.v; A.49.m.11.i; A.49.m.11.v; A.49.m.14.i; A.49.m.14.v;  
 A.49.m.15.i; A.49.m.15.v; A.49.m.18.i; A.49.m.18.v; A.49.m.25.i; A.49.m.25.v;  
 A.49.o.4.i; A.49.o.4.v; A.49.o.6.i; A.49.o.6.v; A.49.o.11.i; A.49.o.11.v; A.49.o.14.i;  
 A.49.o.14.v; A.49.o.15.i; A.49.o.15.v; A.49.o.18.i; A.49.o.18.v; A.49.o.25.i;  
 A.49.o.25.v; B.17.a.4.i; B.17.a.4.v; B.17.a.6.i; B.17.a.6.v; B.17.a.11.i; B.17.a.11.v;  
 B.17.a.14.i; B.17.a.14.v; B.17.a.15.i; B.17.a.15.v; B.17.a.18.i; B.17.a.18.v; B.17.a.25.i;  
 B.17.a.25.v; B.17.e.4.i; B.17.e.4.v; B.17.e.6.i; B.17.e.6.v; B.17.e.11.i; B.17.e.11.v;  
 B.17.e.14.i; B.17.e.14.v; B.17.e.15.i; B.17.e.15.v; B.17.e.18.i; B.17.e.18.v; B.17.e.25.i;  
 B.17.e.25.v; B.17.g.4.i; B.17.g.4.v; B.17.g.6.i; B.17.g.6.v; B.17.g.11.i; B.17.g.11.v;

B.17.g.14.i; B.17.g.14.v; B.17.g.15.i; B.17.g.15.v; B.17.g.18.i; B.17.g.18.v; B.17.g.25.i;  
 B.17.g.25.v; B.17.l.4.i; B.17.l.4.v; B.17.l.6.i; B.17.l.6.v; B.17.l.11.i; B.17.l.11.v;  
 B.17.l.14.i; B.17.l.14.v; B.17.l.15.i; B.17.l.15.v; B.17.l.18.i; B.17.l.18.v; B.17.l.25.i;  
 B.17.l.25.v; B.17.m.4.i; B.17.m.4.v; B.17.m.6.i; B.17.m.6.v; B.17.m.11.i;  
 B.17.m.11.v; B.17.m.14.i; B.17.m.14.v; B.17.m.15.i; B.17.m.15.v; B.17.m.18.i;  
 B.17.m.18.v; B.17.m.25.i; B.17.m.25.v; B.17.o.4.i; B.17.o.4.v; B.17.o.6.i; B.17.o.6.v;  
 B.17.o.11.i; B.17.o.11.v; B.17.o.14.i; B.17.o.14.v; B.17.o.15.i; B.17.o.15.v;  
 B.17.o.18.i; B.17.o.18.v; B.17.o.25.i; B.17.o.25.v; B.33.a.4.i; B.33.a.4.v; B.33.a.6.i;  
 B.33.a.6.v; B.33.a.11.i; B.33.a.11.v; B.33.a.14.i; B.33.a.14.v; B.33.a.15.i; B.33.a.15.v;  
 B.33.a.18.i; B.33.a.18.v; B.33.a.25.i; B.33.a.25.v; B.33.e.4.i; B.33.e.4.v; B.33.e.6.i;  
 B.33.e.6.v; B.33.e.11.i; B.33.e.11.v; B.33.e.14.i; B.33.e.14.v; B.33.e.15.i; B.33.e.15.v;  
 B.33.e.18.i; B.33.e.18.v; B.33.e.25.i; B.33.e.25.v; B.33.g.4.i; B.33.g.4.v; B.33.g.6.i;  
 B.33.g.6.v; B.33.g.11.i; B.33.g.11.v; B.33.g.14.i; B.33.g.14.v; B.33.g.15.i; B.33.g.15.v;  
 B.33.g.18.i; B.33.g.18.v; B.33.g.25.i; B.33.g.25.v; B.33.l.4.i; B.33.l.4.v; B.33.l.6.i;  
 B.33.l.6.v; B.33.l.11.i; B.33.l.11.v; B.33.l.14.i; B.33.l.14.v; B.33.l.15.i; B.33.l.15.v;  
 B.33.l.18.i; B.33.l.18.v; B.33.l.25.i; B.33.l.25.v; B.33.m.4.i; B.33.m.4.v; B.33.m.6.i;  
 B.33.m.6.v; B.33.m.11.i; B.33.m.11.v; B.33.m.14.i; B.33.m.14.v; B.33.m.15.i;  
 B.33.m.15.v; B.33.m.18.i; B.33.m.18.v; B.33.m.25.i; B.33.m.25.v; B.33.o.4.i;  
 B.33.o.4.v; B.33.o.6.i; B.33.o.6.v; B.33.o.11.i; B.33.o.11.v; B.33.o.14.i; B.33.o.14.v;  
 B.33.o.15.i; B.33.o.15.v; B.33.o.18.i; B.33.o.18.v; B.33.o.25.i; B.33.o.25.v; B.49.a.4.i;  
 B.49.a.4.v; B.49.a.6.i; B.49.a.6.v; B.49.a.11.i; B.49.a.11.v; B.49.a.14.i; B.49.a.14.v;  
 B.49.a.15.i; B.49.a.15.v; B.49.a.18.i; B.49.a.18.v; B.49.a.25.i; B.49.a.25.v; B.49.e.4.i;  
 B.49.e.4.v; B.49.e.6.i; B.49.e.6.v; B.49.e.11.i; B.49.e.11.v; B.49.e.14.i; B.49.e.14.v;  
 B.49.e.15.i; B.49.e.15.v; B.49.e.18.i; B.49.e.18.v; B.49.e.25.i; B.49.e.25.v; B.49.g.4.i;  
 B.49.g.4.v; B.49.g.6.i; B.49.g.6.v; B.49.g.11.i; B.49.g.11.v; B.49.g.14.i; B.49.g.14.v;  
 B.49.g.15.i; B.49.g.15.v; B.49.g.18.i; B.49.g.18.v; B.49.g.25.i; B.49.g.25.v; B.49.l.4.i;  
 B.49.l.4.v; B.49.l.6.i; B.49.l.6.v; B.49.l.11.i; B.49.l.11.v; B.49.l.14.i; B.49.l.14.v;  
 B.49.l.15.i; B.49.l.15.v; B.49.l.18.i; B.49.l.18.v; B.49.l.25.i; B.49.l.25.v; B.49.m.4.i;  
 B.49.m.4.v; B.49.m.6.i; B.49.m.6.v; B.49.m.11.i; B.49.m.11.v; B.49.m.14.i;  
 B.49.m.14.v; B.49.m.15.i; B.49.m.15.v; B.49.m.18.i; B.49.m.18.v; B.49.m.25.i;  
 B.49.m.25.v; B.49.o.4.i; B.49.o.4.v; B.49.o.6.i; B.49.o.6.v; B.49.o.11.i; B.49.o.11.v;  
 B.49.o.14.i; B.49.o.14.v; B.49.o.15.i; B.49.o.15.v; B.49.o.18.i; B.49.o.18.v;  
 B.49.o.25.i; B.49.o.25.v; E.17.a.4.i; E.17.a.4.v; E.17.a.6.i; E.17.a.6.v; E.17.a.11.i;  
 E.17.a.11.v; E.17.a.14.i; E.17.a.14.v; E.17.a.15.i; E.17.a.15.v; E.17.a.18.i; E.17.a.18.v;  
 E.17.a.25.i; E.17.a.25.v; E.17.e.4.i; E.17.e.4.v; E.17.e.6.i; E.17.e.6.v; E.17.e.11.i;  
 E.17.e.11.v; E.17.e.14.i; E.17.e.14.v; E.17.e.15.i; E.17.e.15.v; E.17.e.18.i; E.17.e.18.v;  
 E.17.e.25.i; E.17.e.25.v; E.17.g.4.i; E.17.g.4.v; E.17.g.6.i; E.17.g.6.v; E.17.g.11.i;  
 E.17.g.11.v; E.17.g.14.i; E.17.g.14.v; E.17.g.15.i; E.17.g.15.v; E.17.g.18.i; E.17.g.18.v;  
 E.17.g.25.i; E.17.g.25.v; E.17.l.4.i; E.17.l.4.v; E.17.l.6.i; E.17.l.6.v; E.17.l.11.i;  
 E.17.l.11.v; E.17.l.14.i; E.17.l.14.v; E.17.l.15.i; E.17.l.15.v; E.17.l.18.i; E.17.l.18.v;  
 E.17.l.25.i; E.17.l.25.v; E.17.m.4.i; E.17.m.4.v; E.17.m.6.i; E.17.m.6.v; E.17.m.11.i;  
 E.17.m.11.v; E.17.m.14.i; E.17.m.14.v; E.17.m.15.i; E.17.m.15.v; E.17.m.18.i;  
 E.17.m.18.v; E.17.m.25.i; E.17.m.25.v; E.17.o.4.i; E.17.o.4.v; E.17.o.6.i; E.17.o.6.v;  
 E.17.o.11.i; E.17.o.11.v; E.17.o.14.i; E.17.o.14.v; E.17.o.15.i; E.17.o.15.v; E.17.o.18.i;  
 E.17.o.18.v; E.17.o.25.i; E.17.o.25.v; E.33.a.4.i; E.33.a.4.v; E.33.a.6.i; E.33.a.6.v;  
 E.33.a.11.i; E.33.a.11.v; E.33.a.14.i; E.33.a.14.v; E.33.a.15.i; E.33.a.15.v; E.33.a.18.i;  
 E.33.a.18.v; E.33.a.25.i; E.33.a.25.v; E.33.e.4.i; E.33.e.4.v; E.33.e.6.i; E.33.e.6.v;

E.33.e.11.i; E.33.e.11.v; E.33.e.14.i; E.33.e.14.v; E.33.e.15.i; E.33.e.15.v; E.33.e.18.i;  
 E.33.e.18.v; E.33.e.25.i; E.33.e.25.v; E.33.g.4.i; E.33.g.4.v; E.33.g.6.i; E.33.g.6.v;  
 E.33.g.11.i; E.33.g.11.v; E.33.g.14.i; E.33.g.14.v; E.33.g.15.i; E.33.g.15.v; E.33.g.18.i;  
 E.33.g.18.v; E.33.g.25.i; E.33.g.25.v; E.33.l.4.i; E.33.l.4.v; E.33.l.6.i; E.33.l.6.v;  
 E.33.l.11.i; E.33.l.11.v; E.33.l.14.i; E.33.l.14.v; E.33.l.15.i; E.33.l.15.v; E.33.l.18.i;  
 E.33.l.18.v; E.33.l.25.i; E.33.l.25.v; E.33.m.4.i; E.33.m.4.v; E.33.m.6.i; E.33.m.6.v;  
 E.33.m.11.i; E.33.m.11.v; E.33.m.14.i; E.33.m.14.v; E.33.m.15.i; E.33.m.15.v;  
 E.33.m.18.i; E.33.m.18.v; E.33.m.25.i; E.33.m.25.v; E.33.o.4.i; E.33.o.4.v; E.33.o.6.i;  
 E.33.o.6.v; E.33.o.11.i; E.33.o.11.v; E.33.o.14.i; E.33.o.14.v; E.33.o.15.i; E.33.o.15.v;  
 E.33.o.18.i; E.33.o.18.v; E.33.o.25.i; E.33.o.25.v; E.49.a.4.i; E.49.a.4.v; E.49.a.6.i;  
 E.49.a.6.v; E.49.a.11.i; E.49.a.11.v; E.49.a.14.i; E.49.a.14.v; E.49.a.15.i; E.49.a.15.v;  
 E.49.a.18.i; E.49.a.18.v; E.49.a.25.i; E.49.a.25.v; E.49.e.4.i; E.49.e.4.v; E.49.e.6.i;  
 E.49.e.6.v; E.49.e.11.i; E.49.e.11.v; E.49.e.14.i; E.49.e.14.v; E.49.e.15.i; E.49.e.15.v;  
 E.49.e.18.i; E.49.e.18.v; E.49.e.25.i; E.49.e.25.v; E.49.g.4.i; E.49.g.4.v; E.49.g.6.i;  
 E.49.g.6.v; E.49.g.11.i; E.49.g.11.v; E.49.g.14.i; E.49.g.14.v; E.49.g.15.i; E.49.g.15.v;  
 E.49.g.18.i; E.49.g.18.v; E.49.g.25.i; E.49.g.25.v; E.49.l.4.i; E.49.l.4.v; E.49.l.6.i;  
 E.49.l.6.v; E.49.l.11.i; E.49.l.11.v; E.49.l.14.i; E.49.l.14.v; E.49.l.15.i; E.49.l.15.v;  
 E.49.l.18.i; E.49.l.18.v; E.49.l.25.i; E.49.l.25.v; E.49.m.4.i; E.49.m.4.v; E.49.m.6.i;  
 E.49.m.6.v; E.49.m.11.i; E.49.m.11.v; E.49.m.14.i; E.49.m.14.v; E.49.m.15.i;  
 E.49.m.15.v; E.49.m.18.i; E.49.m.18.v; E.49.m.25.i; E.49.m.25.v; E.49.o.4.i;  
 E.49.o.4.v; E.49.o.6.i; E.49.o.6.v; E.49.o.11.i; E.49.o.11.v; E.49.o.14.i; E.49.o.14.v;  
 E.49.o.15.i; E.49.o.15.v; E.49.o.18.i; E.49.o.18.v; E.49.o.25.i; E.49.o.25.v; H.17.a.4.i;  
 H.17.a.4.v; H.17.a.6.i; H.17.a.6.v; H.17.a.11.i; H.17.a.11.v; H.17.a.14.i; H.17.a.14.v;  
 H.17.a.15.i; H.17.a.15.v; H.17.a.18.i; H.17.a.18.v; H.17.a.25.i; H.17.a.25.v;  
 H.17.e.4.i; H.17.e.4.v; H.17.e.6.i; H.17.e.6.v; H.17.e.11.i; H.17.e.11.v; H.17.e.14.i;  
 H.17.e.14.v; H.17.e.15.i; H.17.e.15.v; H.17.e.18.i; H.17.e.18.v; H.17.e.25.i;  
 H.17.e.25.v; H.17.g.4.i; H.17.g.4.v; H.17.g.6.i; H.17.g.6.v; H.17.g.11.i; H.17.g.11.v;  
 H.17.g.14.i; H.17.g.14.v; H.17.g.15.i; H.17.g.15.v; H.17.g.18.i; H.17.g.18.v;  
 H.17.g.25.i; H.17.g.25.v; H.17.l.4.i; H.17.l.4.v; H.17.l.6.i; H.17.l.6.v; H.17.l.11.i;  
 H.17.l.11.v; H.17.l.14.i; H.17.l.14.v; H.17.l.15.i; H.17.l.15.v; H.17.l.18.i; H.17.l.18.v;  
 H.17.l.25.i; H.17.l.25.v; H.17.m.4.i; H.17.m.4.v; H.17.m.6.i; H.17.m.6.v;  
 H.17.m.11.i; H.17.m.11.v; H.17.m.14.i; H.17.m.14.v; H.17.m.15.i; H.17.m.15.v;  
 H.17.m.18.i; H.17.m.18.v; H.17.m.25.i; H.17.m.25.v; H.17.o.4.i; H.17.o.4.v;  
 H.17.o.6.i; H.17.o.6.v; H.17.o.11.i; H.17.o.11.v; H.17.o.14.i; H.17.o.14.v;  
 H.17.o.15.i; H.17.o.15.v; H.17.o.18.i; H.17.o.18.v; H.17.o.25.i; H.17.o.25.v;  
 H.33.a.4.i; H.33.a.4.v; H.33.a.6.i; H.33.a.6.v; H.33.a.11.i; H.33.a.11.v; H.33.a.14.i;  
 H.33.a.14.v; H.33.a.15.i; H.33.a.15.v; H.33.a.18.i; H.33.a.18.v; H.33.a.25.i;  
 H.33.a.25.v; H.33.e.4.i; H.33.e.4.v; H.33.e.6.i; H.33.e.6.v; H.33.e.11.i; H.33.e.11.v;  
 H.33.e.14.i; H.33.e.14.v; H.33.e.15.i; H.33.e.15.v; H.33.e.18.i; H.33.e.18.v;  
 H.33.e.25.i; H.33.e.25.v; H.33.g.4.i; H.33.g.4.v; H.33.g.6.i; H.33.g.6.v; H.33.g.11.i;  
 H.33.g.11.v; H.33.g.14.i; H.33.g.14.v; H.33.g.15.i; H.33.g.15.v; H.33.g.18.i;  
 H.33.g.18.v; H.33.g.25.i; H.33.g.25.v; H.33.l.4.i; H.33.l.4.v; H.33.l.6.i; H.33.l.6.v;  
 H.33.l.11.i; H.33.l.11.v; H.33.l.14.i; H.33.l.14.v; H.33.l.15.i; H.33.l.15.v; H.33.l.18.i;  
 H.33.l.18.v; H.33.l.25.i; H.33.l.25.v; H.33.m.4.i; H.33.m.4.v; H.33.m.6.i;  
 H.33.m.6.v; H.33.m.11.i; H.33.m.11.v; H.33.m.14.i; H.33.m.14.v; H.33.m.15.i;  
 H.33.m.15.v; H.33.m.18.i; H.33.m.18.v; H.33.m.25.i; H.33.m.25.v; H.33.o.4.i;  
 H.33.o.4.v; H.33.o.6.i; H.33.o.6.v; H.33.o.11.i; H.33.o.11.v; H.33.o.14.i;



H.33.o.14.v; H.33.o.15.i; H.33.o.15.v; H.33.o.18.i; H.33.o.18.v; H.33.o.25.i;  
 H.33.o.25.v; H.49.a.4.i; H.49.a.4.v; H.49.a.6.i; H.49.a.6.v; H.49.a.11.i; H.49.a.11.v;  
 H.49.a.14.i; H.49.a.14.v; H.49.a.15.i; H.49.a.15.v; H.49.a.18.i; H.49.a.18.v;  
 H.49.a.25.i; H.49.a.25.v; H.49.e.4.i; H.49.e.4.v; H.49.e.6.i; H.49.e.6.v; H.49.e.11.i;  
 H.49.e.11.v; H.49.e.14.i; H.49.e.14.v; H.49.e.15.i; H.49.e.15.v; H.49.e.18.i;  
 H.49.e.18.v; H.49.e.25.i; H.49.e.25.v; H.49.g.4.i; H.49.g.4.v; H.49.g.6.i; H.49.g.6.v;  
 H.49.g.11.i; H.49.g.11.v; H.49.g.14.i; H.49.g.14.v; H.49.g.15.i; H.49.g.15.v;  
 H.49.g.18.i; H.49.g.18.v; H.49.g.25.i; H.49.g.25.v; H.49.l.4.i; H.49.l.4.v; H.49.l.6.i;  
 H.49.l.6.v; H.49.l.11.i; H.49.l.11.v; H.49.l.14.i; H.49.l.14.v; H.49.l.15.i; H.49.l.15.v;  
 H.49.l.18.i; H.49.l.18.v; H.49.l.25.i; H.49.l.25.v; H.49.m.4.i; H.49.m.4.v;  
 H.49.m.6.i; H.49.m.6.v; H.49.m.11.i; H.49.m.11.v; H.49.m.14.i; H.49.m.14.v;  
 H.49.m.15.i; H.49.m.15.v; H.49.m.18.i; H.49.m.18.v; H.49.m.25.i; H.49.m.25.v;  
 H.49.o.4.i; H.49.o.4.v; H.49.o.6.i; H.49.o.6.v; H.49.o.11.i; H.49.o.11.v; H.49.o.14.i;  
 H.49.o.14.v; H.49.o.15.i; H.49.o.15.v; H.49.o.18.i; H.49.o.18.v; H.49.o.25.i;  
 H.49.o.25.v; I.17.a.4.i; I.17.a.4.v; I.17.a.6.i; I.17.a.6.v; I.17.a.11.i; I.17.a.11.v;  
 I.17.a.14.i; I.17.a.14.v; I.17.a.15.i; I.17.a.15.v; I.17.a.18.i; I.17.a.18.v; I.17.a.25.i;  
 I.17.a.25.v; I.17.e.4.i; I.17.e.4.v; I.17.e.6.i; I.17.e.6.v; I.17.e.11.i; I.17.e.11.v;  
 I.17.e.14.i; I.17.e.14.v; I.17.e.15.i; I.17.e.15.v; I.17.e.18.i; I.17.e.18.v; I.17.e.25.i;  
 I.17.e.25.v; I.17.g.4.i; I.17.g.4.v; I.17.g.6.i; I.17.g.6.v; I.17.g.11.i; I.17.g.11.v;  
 I.17.g.14.i; I.17.g.14.v; I.17.g.15.i; I.17.g.15.v; I.17.g.18.i; I.17.g.18.v; I.17.g.25.i;  
 I.17.g.25.v; I.17.l.4.i; I.17.l.4.v; I.17.l.6.i; I.17.l.6.v; I.17.l.11.i; I.17.l.11.v; I.17.l.14.i;  
 I.17.l.14.v; I.17.l.15.i; I.17.l.15.v; I.17.l.18.i; I.17.l.18.v; I.17.l.25.i; I.17.l.25.v;  
 I.17.m.4.i; I.17.m.4.v; I.17.m.6.i; I.17.m.6.v; I.17.m.11.i; I.17.m.11.v; I.17.m.14.i;  
 I.17.m.14.v; I.17.m.15.i; I.17.m.15.v; I.17.m.18.i; I.17.m.18.v; I.17.m.25.i;  
 I.17.m.25.v; I.17.o.4.i; I.17.o.4.v; I.17.o.6.i; I.17.o.6.v; I.17.o.11.i; I.17.o.11.v;  
 I.17.o.14.i; I.17.o.14.v; I.17.o.15.i; I.17.o.15.v; I.17.o.18.i; I.17.o.18.v; I.17.o.25.i;  
 I.17.o.25.v; I.33.a.4.i; I.33.a.4.v; I.33.a.6.i; I.33.a.6.v; I.33.a.11.i; I.33.a.11.v;  
 I.33.a.14.i; I.33.a.14.v; I.33.a.15.i; I.33.a.15.v; I.33.a.18.i; I.33.a.18.v; I.33.a.25.i;  
 I.33.a.25.v; I.33.e.4.i; I.33.e.4.v; I.33.e.6.i; I.33.e.6.v; I.33.e.11.i; I.33.e.11.v;  
 I.33.e.14.i; I.33.e.14.v; I.33.e.15.i; I.33.e.15.v; I.33.e.18.i; I.33.e.18.v; I.33.e.25.i;  
 I.33.e.25.v; I.33.g.4.i; I.33.g.4.v; I.33.g.6.i; I.33.g.6.v; I.33.g.11.i; I.33.g.11.v;  
 I.33.g.14.i; I.33.g.14.v; I.33.g.15.i; I.33.g.15.v; I.33.g.18.i; I.33.g.18.v; I.33.g.25.i;  
 I.33.g.25.v; I.33.l.4.i; I.33.l.4.v; I.33.l.6.i; I.33.l.6.v; I.33.l.11.i; I.33.l.11.v; I.33.l.14.i;  
 I.33.l.14.v; I.33.l.15.i; I.33.l.15.v; I.33.l.18.i; I.33.l.18.v; I.33.l.25.i; I.33.l.25.v;  
 I.33.m.4.i; I.33.m.4.v; I.33.m.6.i; I.33.m.6.v; I.33.m.11.i; I.33.m.11.v; I.33.m.14.i;  
 I.33.m.14.v; I.33.m.15.i; I.33.m.15.v; I.33.m.18.i; I.33.m.18.v; I.33.m.25.i;  
 I.33.m.25.v; I.33.o.4.i; I.33.o.4.v; I.33.o.6.i; I.33.o.6.v; I.33.o.11.i; I.33.o.11.v;  
 I.33.o.14.i; I.33.o.14.v; I.33.o.15.i; I.33.o.15.v; I.33.o.18.i; I.33.o.18.v; I.33.o.25.i;  
 I.33.o.25.v; I.49.a.4.i; I.49.a.4.v; I.49.a.6.i; I.49.a.6.v; I.49.a.11.i; I.49.a.11.v;  
 I.49.a.14.i; I.49.a.14.v; I.49.a.15.i; I.49.a.15.v; I.49.a.18.i; I.49.a.18.v; I.49.a.25.i;  
 I.49.a.25.v; I.49.e.4.i; I.49.e.4.v; I.49.e.6.i; I.49.e.6.v; I.49.e.11.i; I.49.e.11.v;  
 I.49.e.14.i; I.49.e.14.v; I.49.e.15.i; I.49.e.15.v; I.49.e.18.i; I.49.e.18.v; I.49.e.25.i;  
 I.49.e.25.v; I.49.g.4.i; I.49.g.4.v; I.49.g.6.i; I.49.g.6.v; I.49.g.11.i; I.49.g.11.v;  
 I.49.g.14.i; I.49.g.14.v; I.49.g.15.i; I.49.g.15.v; I.49.g.18.i; I.49.g.18.v; I.49.g.25.i;  
 I.49.g.25.v; I.49.l.4.i; I.49.l.4.v; I.49.l.6.i; I.49.l.6.v; I.49.l.11.i; I.49.l.11.v; I.49.l.14.i;  
 I.49.l.14.v; I.49.l.15.i; I.49.l.15.v; I.49.l.18.i; I.49.l.18.v; I.49.l.25.i; I.49.l.25.v;  
 I.49.m.4.i; I.49.m.4.v; I.49.m.6.i; I.49.m.6.v; I.49.m.11.i; I.49.m.11.v; I.49.m.14.i;

I.49.m.14.v; I.49.m.15.i; I.49.m.15.v; I.49.m.18.i; I.49.m.18.v; I.49.m.25.i;  
 I.49.m.25.v; I.49.o.4.i; I.49.o.4.v; I.49.o.6.i; I.49.o.6.v; I.49.o.11.i; I.49.o.11.v;  
 I.49.o.14.i; I.49.o.14.v; I.49.o.15.i; I.49.o.15.v; I.49.o.18.i; I.49.o.18.v; I.49.o.25.i;  
 I.49.o.25.v; L.17.a.4.i; L.17.a.4.v; L.17.a.6.i; L.17.a.6.v; L.17.a.11.i; L.17.a.11.v;  
 L.17.a.14.i; L.17.a.14.v; L.17.a.15.i; L.17.a.15.v; L.17.a.18.i; L.17.a.18.v; L.17.a.25.i;  
 L.17.a.25.v; L.17.e.4.i; L.17.e.4.v; L.17.e.6.i; L.17.e.6.v; L.17.e.11.i; L.17.e.11.v;  
 L.17.e.14.i; L.17.e.14.v; L.17.e.15.i; L.17.e.15.v; L.17.e.18.i; L.17.e.18.v; L.17.e.25.i;  
 L.17.e.25.v; L.17.g.4.i; L.17.g.4.v; L.17.g.6.i; L.17.g.6.v; L.17.g.11.i; L.17.g.11.v;  
 L.17.g.14.i; L.17.g.14.v; L.17.g.15.i; L.17.g.15.v; L.17.g.18.i; L.17.g.18.v; L.17.g.25.i;  
 L.17.g.25.v; L.17.l.4.i; L.17.l.4.v; L.17.l.6.i; L.17.l.6.v; L.17.l.11.i; L.17.l.11.v;  
 L.17.l.14.i; L.17.l.14.v; L.17.l.15.i; L.17.l.15.v; L.17.l.18.i; L.17.l.18.v; L.17.l.25.i;  
 L.17.l.25.v; L.17.m.4.i; L.17.m.4.v; L.17.m.6.i; L.17.m.6.v; L.17.m.11.i;  
 L.17.m.11.v; L.17.m.14.i; L.17.m.14.v; L.17.m.15.i; L.17.m.15.v; L.17.m.18.i;  
 L.17.m.18.v; L.17.m.25.i; L.17.m.25.v; L.17.o.4.i; L.17.o.4.v; L.17.o.6.i; L.17.o.6.v;  
 L.17.o.11.i; L.17.o.11.v; L.17.o.14.i; L.17.o.14.v; L.17.o.15.i; L.17.o.15.v; L.17.o.18.i;  
 L.17.o.18.v; L.17.o.25.i; L.17.o.25.v; L.33.a.4.i; L.33.a.4.v; L.33.a.6.i; L.33.a.6.v;  
 L.33.a.11.i; L.33.a.11.v; L.33.a.14.i; L.33.a.14.v; L.33.a.15.i; L.33.a.15.v; L.33.a.18.i;  
 L.33.a.18.v; L.33.a.25.i; L.33.a.25.v; L.33.e.4.i; L.33.e.4.v; L.33.e.6.i; L.33.e.6.v;  
 L.33.e.11.i; L.33.e.11.v; L.33.e.14.i; L.33.e.14.v; L.33.e.15.i; L.33.e.15.v; L.33.e.18.i;  
 L.33.e.18.v; L.33.e.25.i; L.33.e.25.v; L.33.g.4.i; L.33.g.4.v; L.33.g.6.i; L.33.g.6.v;  
 L.33.g.11.i; L.33.g.11.v; L.33.g.14.i; L.33.g.14.v; L.33.g.15.i; L.33.g.15.v; L.33.g.18.i;  
 L.33.g.18.v; L.33.g.25.i; L.33.g.25.v; L.33.l.4.i; L.33.l.4.v; L.33.l.6.i; L.33.l.6.v;  
 L.33.l.11.i; L.33.l.11.v; L.33.l.14.i; L.33.l.14.v; L.33.l.15.i; L.33.l.15.v; L.33.l.18.i;  
 L.33.l.18.v; L.33.l.25.i; L.33.l.25.v; L.33.m.4.i; L.33.m.4.v; L.33.m.6.i; L.33.m.6.v;  
 L.33.m.11.i; L.33.m.11.v; L.33.m.14.i; L.33.m.14.v; L.33.m.15.i; L.33.m.15.v;  
 L.33.m.18.i; L.33.m.18.v; L.33.m.25.i; L.33.m.25.v; L.33.o.4.i; L.33.o.4.v; L.33.o.6.i;  
 L.33.o.6.v; L.33.o.11.i; L.33.o.11.v; L.33.o.14.i; L.33.o.14.v; L.33.o.15.i; L.33.o.15.v;  
 L.33.o.18.i; L.33.o.18.v; L.33.o.25.i; L.33.o.25.v; L.49.a.4.i; L.49.a.4.v; L.49.a.6.i;  
 L.49.a.6.v; L.49.a.11.i; L.49.a.11.v; L.49.a.14.i; L.49.a.14.v; L.49.a.15.i; L.49.a.15.v;  
 L.49.a.18.i; L.49.a.18.v; L.49.a.25.i; L.49.a.25.v; L.49.e.4.i; L.49.e.4.v; L.49.e.6.i;  
 L.49.e.6.v; L.49.e.11.i; L.49.e.11.v; L.49.e.14.i; L.49.e.14.v; L.49.e.15.i; L.49.e.15.v;  
 L.49.e.18.i; L.49.e.18.v; L.49.e.25.i; L.49.e.25.v; L.49.g.4.i; L.49.g.4.v; L.49.g.6.i;  
 L.49.g.6.v; L.49.g.11.i; L.49.g.11.v; L.49.g.14.i; L.49.g.14.v; L.49.g.15.i; L.49.g.15.v;  
 L.49.g.18.i; L.49.g.18.v; L.49.g.25.i; L.49.g.25.v; L.49.l.4.i; L.49.l.4.v; L.49.l.6.i;  
 L.49.l.6.v; L.49.l.11.i; L.49.l.11.v; L.49.l.14.i; L.49.l.14.v; L.49.l.15.i; L.49.l.15.v;  
 L.49.l.18.i; L.49.l.18.v; L.49.l.25.i; L.49.l.25.v; L.49.m.4.i; L.49.m.4.v; L.49.m.6.i;  
 L.49.m.6.v; L.49.m.11.i; L.49.m.11.v; L.49.m.14.i; L.49.m.14.v; L.49.m.15.i;  
 L.49.m.15.v; L.49.m.18.i; L.49.m.18.v; L.49.m.25.i; L.49.m.25.v; L.49.o.4.i;  
 L.49.o.4.v; L.49.o.6.i; L.49.o.6.v; L.49.o.11.i; L.49.o.11.v; L.49.o.14.i; L.49.o.14.v;  
 L.49.o.15.i; L.49.o.15.v; L.49.o.18.i; L.49.o.18.v; L.49.o.25.i; L.49.o.25.v; B.93.a.4.i;  
 B.93.a.4.v; B.93.a.6.i; B.93.a.6.v; B.93.a.11.i; B.93.a.11.v; B.93.a.14.i; B.93.a.14.v;  
 B.93.a.15.i; B.93.a.15.v; B.93.a.18.i; B.93.a.18.v; B.93.a.25.i; B.93.a.25.v; B.93.e.4.i;  
 B.93.e.4.v; B.93.e.6.i; B.93.e.6.v; B.93.e.11.i; B.93.e.11.v; B.93.e.14.i; B.93.e.14.v;  
 B.93.e.15.i; B.93.e.15.v; B.93.e.18.i; B.93.e.18.v; B.93.e.25.i; B.93.e.25.v; B.93.g.4.i;  
 B.93.g.4.v; B.93.g.6.i; B.93.g.6.v; B.93.g.11.i; B.93.g.11.v; B.93.g.14.i; B.93.g.14.v;  
 B.93.g.15.i; B.93.g.15.v; B.93.g.18.i; B.93.g.18.v; B.93.g.25.i; B.93.g.25.v; B.93.l.4.i;  
 B.93.l.4.v; B.93.l.6.i; B.93.l.6.v; B.93.l.11.i; B.93.l.11.v; B.93.l.14.i; B.93.l.14.v;

B.93.l.15.i; B.93.l.15.v; B.93.l.18.i; B.93.l.18.v; B.93.l.25.i; B.93.l.25.v; B.93.m.4.i;  
 B.93.m.4.v; B.93.m.6.i; B.93.m.6.v; B.93.m.11.i; B.93.m.11.v; B.93.m.14.i;  
 B.93.m.14.v; B.93.m.15.i; B.93.m.15.v; B.93.m.18.i; B.93.m.18.v; B.93.m.25.i;  
 B.93.m.25.v; B.93.o.4.i; B.93.o.4.v; B.93.o.6.i; B.93.o.6.v; B.93.o.11.i; B.93.o.11.v;  
 B.93.o.14.i; B.93.o.14.v; B.93.o.15.i; B.93.o.15.v; B.93.o.18.i; B.93.o.18.v;  
 B.93.o.25.i; B.93.o.25.v; B.94.a.4.i; B.94.a.4.v; B.94.a.6.i; B.94.a.6.v; B.94.a.11.i;  
 B.94.a.11.v; B.94.a.14.i; B.94.a.14.v; B.94.a.15.i; B.94.a.15.v; B.94.a.18.i; B.94.a.18.v;  
 B.94.a.25.i; B.94.a.25.v; B.94.e.4.i; B.94.e.4.v; B.94.e.6.i; B.94.e.6.v; B.94.e.11.i;  
 B.94.e.11.v; B.94.e.14.i; B.94.e.14.v; B.94.e.15.i; B.94.e.15.v; B.94.e.18.i; B.94.e.18.v;  
 B.94.e.25.i; B.94.e.25.v; B.94.g.4.i; B.94.g.4.v; B.94.g.6.i; B.94.g.6.v; B.94.g.11.i;  
 B.94.g.11.v; B.94.g.14.i; B.94.g.14.v; B.94.g.15.i; B.94.g.15.v; B.94.g.18.i; B.94.g.18.v;  
 B.94.g.25.i; B.94.g.25.v; B.94.l.4.i; B.94.l.4.v; B.94.l.6.i; B.94.l.6.v; B.94.l.11.i;  
 B.94.l.11.v; B.94.l.14.i; B.94.l.14.v; B.94.l.15.i; B.94.l.15.v; B.94.l.18.i; B.94.l.18.v;  
 B.94.l.25.i; B.94.l.25.v; B.94.m.4.i; B.94.m.4.v; B.94.m.6.i; B.94.m.6.v; B.94.m.11.i;  
 B.94.m.11.v; B.94.m.14.i; B.94.m.14.v; B.94.m.15.i; B.94.m.15.v; B.94.m.18.i;  
 B.94.m.18.v; B.94.m.25.i; B.94.m.25.v; B.94.o.4.i; B.94.o.4.v; B.94.o.6.i; B.94.o.6.v;  
 B.94.o.11.i; B.94.o.11.v; B.94.o.14.i; B.94.o.14.v; B.94.o.15.i; B.94.o.15.v;  
 B.94.o.18.i; B.94.o.18.v; B.94.o.25.i; B.94.o.25.v; E.93.a.4.i; E.93.a.4.v; E.93.a.6.i;  
 E.93.a.6.v; E.93.a.11.i; E.93.a.11.v; E.93.a.14.i; E.93.a.14.v; E.93.a.15.i; E.93.a.15.v;  
 E.93.a.18.i; E.93.a.18.v; E.93.a.25.i; E.93.a.25.v; E.93.e.4.i; E.93.e.4.v; E.93.e.6.i;  
 E.93.e.6.v; E.93.e.11.i; E.93.e.11.v; E.93.e.14.i; E.93.e.14.v; E.93.e.15.i; E.93.e.15.v;  
 E.93.e.18.i; E.93.e.18.v; E.93.e.25.i; E.93.e.25.v; E.93.g.4.i; E.93.g.4.v; E.93.g.6.i;  
 E.93.g.6.v; E.93.g.11.i; E.93.g.11.v; E.93.g.14.i; E.93.g.14.v; E.93.g.15.i; E.93.g.15.v;  
 E.93.g.18.i; E.93.g.18.v; E.93.g.25.i; E.93.g.25.v; E.93.l.4.i; E.93.l.4.v; E.93.l.6.i;  
 E.93.l.6.v; E.93.l.11.i; E.93.l.11.v; E.93.l.14.i; E.93.l.14.v; E.93.l.15.i; E.93.l.15.v;  
 E.93.l.18.i; E.93.l.18.v; E.93.l.25.i; E.93.l.25.v; E.93.m.4.i; E.93.m.4.v; E.93.m.6.i;  
 E.93.m.6.v; E.93.m.11.i; E.93.m.11.v; E.93.m.14.i; E.93.m.14.v; E.93.m.15.i;  
 E.93.m.15.v; E.93.m.18.i; E.93.m.18.v; E.93.m.25.i; E.93.m.25.v; E.93.o.4.i;  
 E.93.o.4.v; E.93.o.6.i; E.93.o.6.v; E.93.o.11.i; E.93.o.11.v; E.93.o.14.i; E.93.o.14.v;  
 E.93.o.15.i; E.93.o.15.v; E.93.o.18.i; E.93.o.18.v; E.93.o.25.i; E.93.o.25.v; E.94.a.4.i;  
 E.94.a.4.v; E.94.a.6.i; E.94.a.6.v; E.94.a.11.i; E.94.a.11.v; E.94.a.14.i; E.94.a.14.v;  
 E.94.a.15.i; E.94.a.15.v; E.94.a.18.i; E.94.a.18.v; E.94.a.25.i; E.94.a.25.v; E.94.e.4.i;  
 E.94.e.4.v; E.94.e.6.i; E.94.e.6.v; E.94.e.11.i; E.94.e.11.v; E.94.e.14.i; E.94.e.14.v;  
 E.94.e.15.i; E.94.e.15.v; E.94.e.18.i; E.94.e.18.v; E.94.e.25.i; E.94.e.25.v; E.94.g.4.i;  
 E.94.g.4.v; E.94.g.6.i; E.94.g.6.v; E.94.g.11.i; E.94.g.11.v; E.94.g.14.i; E.94.g.14.v;  
 E.94.g.15.i; E.94.g.15.v; E.94.g.18.i; E.94.g.18.v; E.94.g.25.i; E.94.g.25.v; E.94.l.4.i;  
 E.94.l.4.v; E.94.l.6.i; E.94.l.6.v; E.94.l.11.i; E.94.l.11.v; E.94.l.14.i; E.94.l.14.v;  
 E.94.l.15.i; E.94.l.15.v; E.94.l.18.i; E.94.l.18.v; E.94.l.25.i; E.94.l.25.v; E.94.m.4.i;  
 E.94.m.4.v; E.94.m.6.i; E.94.m.6.v; E.94.m.11.i; E.94.m.11.v; E.94.m.14.i;  
 E.94.m.14.v; E.94.m.15.i; E.94.m.15.v; E.94.m.18.i; E.94.m.18.v; E.94.m.25.i;  
 E.94.m.25.v; E.94.o.4.i; E.94.o.4.v; E.94.o.6.i; E.94.o.6.v; E.94.o.11.i; E.94.o.11.v;  
 E.94.o.14.i; E.94.o.14.v; E.94.o.15.i; E.94.o.15.v; E.94.o.18.i; E.94.o.18.v; E.94.o.25.i;  
 E.94.o.25.v; I.93.a.4.i; I.93.a.4.v; I.93.a.6.i; I.93.a.6.v; I.93.a.11.i; I.93.a.11.v;  
 I.93.a.14.i; I.93.a.14.v; I.93.a.15.i; I.93.a.15.v; I.93.a.18.i; I.93.a.18.v; I.93.a.25.i;  
 I.93.a.25.v; I.93.e.4.i; I.93.e.4.v; I.93.e.6.i; I.93.e.6.v; I.93.e.11.i; I.93.e.11.v;  
 I.93.e.14.i; I.93.e.14.v; I.93.e.15.i; I.93.e.15.v; I.93.e.18.i; I.93.e.18.v; I.93.e.25.i;  
 I.93.e.25.v; I.93.g.4.i; I.93.g.4.v; I.93.g.6.i; I.93.g.6.v; I.93.g.11.i; I.93.g.11.v;

I.93.g.14.i; I.93.g.14.v; I.93.g.15.i; I.93.g.15.v; I.93.g.18.i; I.93.g.18.v; I.93.g.25.i;  
 I.93.g.25.v; I.93.l.4.i; I.93.l.4.v; I.93.l.6.i; I.93.l.6.v; I.93.l.11.i; I.93.l.11.v; I.93.l.14.i;  
 I.93.l.14.v; I.93.l.15.i; I.93.l.15.v; I.93.l.18.i; I.93.l.18.v; I.93.l.25.i; I.93.l.25.v;  
 I.93.m.4.i; I.93.m.4.v; I.93.m.6.i; I.93.m.6.v; I.93.m.11.i; I.93.m.11.v; I.93.m.14.i;  
 I.93.m.14.v; I.93.m.15.i; I.93.m.15.v; I.93.m.18.i; I.93.m.18.v; I.93.m.25.i;  
 I.93.m.25.v; I.93.o.4.i; I.93.o.4.v; I.93.o.6.i; I.93.o.6.v; I.93.o.11.i; I.93.o.11.v;  
 I.93.o.14.i; I.93.o.14.v; I.93.o.15.i; I.93.o.15.v; I.93.o.18.i; I.93.o.18.v; I.93.o.25.i;  
 I.93.o.25.v; I.94.a.4.i; I.94.a.4.v; I.94.a.6.i; I.94.a.6.v; I.94.a.11.i; I.94.a.11.v;  
 I.94.a.14.i; I.94.a.14.v; I.94.a.15.i; I.94.a.15.v; I.94.a.18.i; I.94.a.18.v; I.94.a.25.i;  
 I.94.a.25.v; I.94.e.4.i; I.94.e.4.v; I.94.e.6.i; I.94.e.6.v; I.94.e.11.i; I.94.e.11.v;  
 I.94.e.14.i; I.94.e.14.v; I.94.e.15.i; I.94.e.15.v; I.94.e.18.i; I.94.e.18.v; I.94.e.25.i;  
 I.94.e.25.v; I.94.g.4.i; I.94.g.4.v; I.94.g.6.i; I.94.g.6.v; I.94.g.11.i; I.94.g.11.v;  
 I.94.g.14.i; I.94.g.14.v; I.94.g.15.i; I.94.g.15.v; I.94.g.18.i; I.94.g.18.v; I.94.g.25.i;  
 I.94.g.25.v; I.94.l.4.i; I.94.l.4.v; I.94.l.6.i; I.94.l.6.v; I.94.l.11.i; I.94.l.11.v; I.94.l.14.i;  
 I.94.l.14.v; I.94.l.15.i; I.94.l.15.v; I.94.l.18.i; I.94.l.18.v; I.94.l.25.i; I.94.l.25.v;  
 I.94.m.4.i; I.94.m.4.v; I.94.m.6.i; I.94.m.6.v; I.94.m.11.i; I.94.m.11.v; I.94.m.14.i;  
 I.94.m.14.v; I.94.m.15.i; I.94.m.15.v; I.94.m.18.i; I.94.m.18.v; I.94.m.25.i;  
 I.94.m.25.v; I.94.o.4.i; I.94.o.4.v; I.94.o.6.i; I.94.o.6.v; I.94.o.11.i; I.94.o.11.v;  
 I.94.o.14.i; I.94.o.14.v; I.94.o.15.i; I.94.o.15.v; I.94.o.18.i; I.94.o.18.v; I.94.o.25.i;  
 I.94.o.25.v; L.93.a.4.i; L.93.a.4.v; L.93.a.6.i; L.93.a.6.v; L.93.a.11.i; L.93.a.11.v;  
 L.93.a.14.i; L.93.a.14.v; L.93.a.15.i; L.93.a.15.v; L.93.a.18.i; L.93.a.18.v; L.93.a.25.i;  
 L.93.a.25.v; L.93.e.4.i; L.93.e.4.v; L.93.e.6.i; L.93.e.6.v; L.93.e.11.i; L.93.e.11.v;  
 L.93.e.14.i; L.93.e.14.v; L.93.e.15.i; L.93.e.15.v; L.93.e.18.i; L.93.e.18.v; L.93.e.25.i;  
 L.93.e.25.v; L.93.g.4.i; L.93.g.4.v; L.93.g.6.i; L.93.g.6.v; L.93.g.11.i; L.93.g.11.v;  
 L.93.g.14.i; L.93.g.14.v; L.93.g.15.i; L.93.g.15.v; L.93.g.18.i; L.93.g.18.v; L.93.g.25.i;  
 L.93.g.25.v; L.93.l.4.i; L.93.l.4.v; L.93.l.6.i; L.93.l.6.v; L.93.l.11.i; L.93.l.11.v;  
 L.93.l.14.i; L.93.l.14.v; L.93.l.15.i; L.93.l.15.v; L.93.l.18.i; L.93.l.18.v; L.93.l.25.i;  
 L.93.l.25.v; L.93.m.4.i; L.93.m.4.v; L.93.m.6.i; L.93.m.6.v; L.93.m.11.i;  
 L.93.m.11.v; L.93.m.14.i; L.93.m.14.v; L.93.m.15.i; L.93.m.15.v; L.93.m.18.i;  
 L.93.m.18.v; L.93.m.25.i; L.93.m.25.v; L.93.o.4.i; L.93.o.4.v; L.93.o.6.i; L.93.o.6.v;  
 L.93.o.11.i; L.93.o.11.v; L.93.o.14.i; L.93.o.14.v; L.93.o.15.i; L.93.o.15.v; L.93.o.18.i;  
 L.93.o.18.v; L.93.o.25.i; L.93.o.25.v; L.94.a.4.i; L.94.a.4.v; L.94.a.6.i; L.94.a.6.v;  
 L.94.a.11.i; L.94.a.11.v; L.94.a.14.i; L.94.a.14.v; L.94.a.15.i; L.94.a.15.v; L.94.a.18.i;  
 L.94.a.18.v; L.94.a.25.i; L.94.a.25.v; L.94.e.4.i; L.94.e.4.v; L.94.e.6.i; L.94.e.6.v;  
 L.94.e.11.i; L.94.e.11.v; L.94.e.14.i; L.94.e.14.v; L.94.e.15.i; L.94.e.15.v; L.94.e.18.i;  
 L.94.e.18.v; L.94.e.25.i; L.94.e.25.v; L.94.g.4.i; L.94.g.4.v; L.94.g.6.i; L.94.g.6.v;  
 L.94.g.11.i; L.94.g.11.v; L.94.g.14.i; L.94.g.14.v; L.94.g.15.i; L.94.g.15.v; L.94.g.18.i;  
 L.94.g.18.v; L.94.g.25.i; L.94.g.25.v; L.94.l.4.i; L.94.l.4.v; L.94.l.6.i; L.94.l.6.v;  
 L.94.l.11.i; L.94.l.11.v; L.94.l.14.i; L.94.l.14.v; L.94.l.15.i; L.94.l.15.v; L.94.l.18.i;  
 L.94.l.18.v; L.94.l.25.i; L.94.l.25.v; L.94.m.4.i; L.94.m.4.v; L.94.m.6.i; L.94.m.6.v;  
 L.94.m.11.i; L.94.m.11.v; L.94.m.14.i; L.94.m.14.v; L.94.m.15.i; L.94.m.15.v;  
 L.94.m.18.i; L.94.m.18.v; L.94.m.25.i; L.94.m.25.v; L.94.o.4.i; L.94.o.4.v; L.94.o.6.i;  
 L.94.o.6.v; L.94.o.11.i; L.94.o.11.v; L.94.o.14.i; L.94.o.14.v; L.94.o.15.i; L.94.o.15.v;  
 L.94.o.18.i; L.94.o.18.v; L.94.o.25.i; L.94.o.25.v; O.93.a.4.i; O.93.a.4.v; O.93.a.6.i;  
 O.93.a.6.v; O.93.a.11.i; O.93.a.11.v; O.93.a.14.i; O.93.a.14.v; O.93.a.15.i;  
 O.93.a.15.v; O.93.a.18.i; O.93.a.18.v; O.93.a.25.i; O.93.a.25.v; O.93.e.4.i; O.93.e.4.v;  
 O.93.e.6.i; O.93.e.6.v; O.93.e.11.i; O.93.e.11.v; O.93.e.14.i; O.93.e.14.v; O.93.e.15.i;

O.93.e.15.v; O.93.e.18.i; O.93.e.18.v; O.93.e.25.i; O.93.e.25.v; O.93.g.4.i; O.93.g.4.v;  
 O.93.g.6.i; O.93.g.6.v; O.93.g.11.i; O.93.g.11.v; O.93.g.14.i; O.93.g.14.v; O.93.g.15.i;  
 O.93.g.15.v; O.93.g.18.i; O.93.g.18.v; O.93.g.25.i; O.93.g.25.v; O.93.l.4.i; O.93.l.4.v;  
 O.93.l.6.i; O.93.l.6.v; O.93.l.11.i; O.93.l.11.v; O.93.l.14.i; O.93.l.14.v; O.93.l.15.i;  
 O.93.l.15.v; O.93.l.18.i; O.93.l.18.v; O.93.l.25.i; O.93.l.25.v; O.93.m.4.i; O.93.m.4.v;  
 O.93.m.6.i; O.93.m.6.v; O.93.m.11.i; O.93.m.11.v; O.93.m.14.i; O.93.m.14.v;  
 O.93.m.15.i; O.93.m.15.v; O.93.m.18.i; O.93.m.18.v; O.93.m.25.i; O.93.m.25.v;  
 O.93.o.4.i; O.93.o.4.v; O.93.o.6.i; O.93.o.6.v; O.93.o.11.i; O.93.o.11.v; O.93.o.14.i;  
 O.93.o.14.v; O.93.o.15.i; O.93.o.15.v; O.93.o.18.i; O.93.o.18.v; O.93.o.25.i;  
 O.93.o.25.v; O.94.a.4.i; O.94.a.4.v; O.94.a.6.i; O.94.a.6.v; O.94.a.11.i; O.94.a.11.v;  
 O.94.a.14.i; O.94.a.14.v; O.94.a.15.i; O.94.a.15.v; O.94.a.18.i; O.94.a.18.v;  
 O.94.a.25.i; O.94.a.25.v; O.94.e.4.i; O.94.e.4.v; O.94.e.6.i; O.94.e.6.v; O.94.e.11.i;  
 O.94.e.11.v; O.94.e.14.i; O.94.e.14.v; O.94.e.15.i; O.94.e.15.v; O.94.e.18.i;  
 O.94.e.18.v; O.94.e.25.i; O.94.e.25.v; O.94.g.4.i; O.94.g.4.v; O.94.g.6.i; O.94.g.6.v;  
 O.94.g.11.i; O.94.g.11.v; O.94.g.14.i; O.94.g.14.v; O.94.g.15.i; O.94.g.15.v;  
 O.94.g.18.i; O.94.g.18.v; O.94.g.25.i; O.94.g.25.v; O.94.l.4.i; O.94.l.4.v; O.94.l.6.i;  
 O.94.l.6.v; O.94.l.11.i; O.94.l.11.v; O.94.l.14.i; O.94.l.14.v; O.94.l.15.i; O.94.l.15.v;  
 O.94.l.18.i; O.94.l.18.v; O.94.l.25.i; O.94.l.25.v; O.94.m.4.i; O.94.m.4.v; O.94.m.6.i;  
 O.94.m.6.v; O.94.m.11.i; O.94.m.11.v; O.94.m.14.i; O.94.m.14.v; O.94.m.15.i;  
 O.94.m.15.v; O.94.m.18.i; O.94.m.18.v; O.94.m.25.i; O.94.m.25.v; O.94.o.4.i;  
 O.94.o.4.v; O.94.o.6.i; O.94.o.6.v; O.94.o.11.i; O.94.o.11.v; O.94.o.14.i; O.94.o.14.v;  
 O.94.o.15.i; O.94.o.15.v; O.94.o.18.i; O.94.o.18.v; O.94.o.25.i; O.94.o.25.v;  
 P.93.a.4.i; P.93.a.4.v; P.93.a.6.i; P.93.a.6.v; P.93.a.11.i; P.93.a.11.v; P.93.a.14.i;  
 P.93.a.14.v; P.93.a.15.i; P.93.a.15.v; P.93.a.18.i; P.93.a.18.v; P.93.a.25.i; P.93.a.25.v;  
 P.93.e.4.i; P.93.e.4.v; P.93.e.6.i; P.93.e.6.v; P.93.e.11.i; P.93.e.11.v; P.93.e.14.i;  
 P.93.e.14.v; P.93.e.15.i; P.93.e.15.v; P.93.e.18.i; P.93.e.18.v; P.93.e.25.i; P.93.e.25.v;  
 P.93.g.4.i; P.93.g.4.v; P.93.g.6.i; P.93.g.6.v; P.93.g.11.i; P.93.g.11.v; P.93.g.14.i;  
 P.93.g.14.v; P.93.g.15.i; P.93.g.15.v; P.93.g.18.i; P.93.g.18.v; P.93.g.25.i; P.93.g.25.v;  
 P.93.l.4.i; P.93.l.4.v; P.93.l.6.i; P.93.l.6.v; P.93.l.11.i; P.93.l.11.v; P.93.l.14.i;  
 P.93.l.14.v; P.93.l.15.i; P.93.l.15.v; P.93.l.18.i; P.93.l.18.v; P.93.l.25.i; P.93.l.25.v;  
 P.93.m.4.i; P.93.m.4.v; P.93.m.6.i; P.93.m.6.v; P.93.m.11.i; P.93.m.11.v;  
 P.93.m.14.i; P.93.m.14.v; P.93.m.15.i; P.93.m.15.v; P.93.m.18.i; P.93.m.18.v;  
 P.93.m.25.i; P.93.m.25.v; P.93.o.4.i; P.93.o.4.v; P.93.o.6.i; P.93.o.6.v; P.93.o.11.i;  
 P.93.o.11.v; P.93.o.14.i; P.93.o.14.v; P.93.o.15.i; P.93.o.15.v; P.93.o.18.i; P.93.o.18.v;  
 P.93.o.25.i; P.93.o.25.v; P.94.a.4.i; P.94.a.4.v; P.94.a.6.i; P.94.a.6.v; P.94.a.11.i;  
 P.94.a.11.v; P.94.a.14.i; P.94.a.14.v; P.94.a.15.i; P.94.a.15.v; P.94.a.18.i; P.94.a.18.v;  
 P.94.a.25.i; P.94.a.25.v; P.94.e.4.i; P.94.e.4.v; P.94.e.6.i; P.94.e.6.v; P.94.e.11.i;  
 P.94.e.11.v; P.94.e.14.i; P.94.e.14.v; P.94.e.15.i; P.94.e.15.v; P.94.e.18.i; P.94.e.18.v;  
 P.94.e.25.i; P.94.e.25.v; P.94.g.4.i; P.94.g.4.v; P.94.g.6.i; P.94.g.6.v; P.94.g.11.i;  
 P.94.g.11.v; P.94.g.14.i; P.94.g.14.v; P.94.g.15.i; P.94.g.15.v; P.94.g.18.i; P.94.g.18.v;  
 P.94.g.25.i; P.94.g.25.v; P.94.l.4.i; P.94.l.4.v; P.94.l.6.i; P.94.l.6.v; P.94.l.11.i;  
 P.94.l.11.v; P.94.l.14.i; P.94.l.14.v; P.94.l.15.i; P.94.l.15.v; P.94.l.18.i; P.94.l.18.v;  
 P.94.l.25.i; P.94.l.25.v; P.94.m.4.i; P.94.m.4.v; P.94.m.6.i; P.94.m.6.v; P.94.m.11.i;  
 P.94.m.11.v; P.94.m.14.i; P.94.m.14.v; P.94.m.15.i; P.94.m.15.v; P.94.m.18.i;  
 P.94.m.18.v; P.94.m.25.i; P.94.m.25.v; P.94.o.4.i; P.94.o.4.v; P.94.o.6.i; P.94.o.6.v;  
 P.94.o.11.i; P.94.o.11.v; P.94.o.14.i; P.94.o.14.v; P.94.o.15.i; P.94.o.15.v; P.94.o.18.i;  
 P.94.o.18.v; P.94.o.25.i; P.94.o.25.v; A.2.a.4.o; A.2.a.4.bh; A.2.a.4.bi; A.2.a.4.bj;

A.2.a.4.bk; A.2.a.11.o; A.2.a.11.bh; A.2.a.11.bi; A.2.a.11.bj; A.2.a.11.bk; A.2.a.15.i;  
A.2.a.15.o; A.2.a.15.bh; A.2.a.15.bi; A.2.a.15.bj; A.2.a.15.bk; A.2.a.37.i; A.2.a.37.o;  
A.2.a.37.bh; A.2.a.37.bi; A.2.a.37.bj; A.2.a.37.bk; A.2.a.38.i; A.2.a.38.o; A.2.a.38.bh;  
A.2.a.38.bi; A.2.a.38.bj; A.2.a.38.bk; A.2.a.39.i; A.2.a.39.o; A.2.a.39.bh; A.2.a.39.bi;  
A.2.a.39.bj; A.2.a.39.bk; A.2.a.40.i; A.2.a.40.o; A.2.a.40.bh; A.2.a.40.bi; A.2.a.40.bj;  
A.2.a.40.bk; A.2.a.41.i; A.2.a.41.o; A.2.a.41.bh; A.2.a.41.bi; A.2.a.41.bj; A.2.a.41.bk;  
A.2.a.42.i; A.2.a.42.o; A.2.a.42.bh; A.2.a.42.bi; A.2.a.42.bj; A.2.a.42.bk; A.2.a.43.i;  
A.2.a.43.o; A.2.a.43.bh; A.2.a.43.bi; A.2.a.43.bj; A.2.a.43.bk;  
A.3.a.4.o; A.3.a.4.bh; A.3.a.4.bi; A.3.a.4.bj; A.3.a.4.bk; A.3.a.11.o; A.3.a.11.bh;  
A.3.a.11.bi; A.3.a.11.bj; A.3.a.11.bk; A.3.a.15.i; A.3.a.15.o; A.3.a.15.bh; A.3.a.15.bi;  
A.3.a.15.bj; A.3.a.15.bk; A.3.a.37.i; A.3.a.37.o; A.3.a.37.bh; A.3.a.37.bi; A.3.a.37.bj;  
A.3.a.37.bk; A.3.a.38.i; A.3.a.38.o; A.3.a.38.bh; A.3.a.38.bi; A.3.a.38.bj; A.3.a.38.bk;  
A.3.a.39.i; A.3.a.39.o; A.3.a.39.bh; A.3.a.39.bi; A.3.a.39.bj; A.3.a.39.bk; A.3.a.40.i;  
A.3.a.40.o; A.3.a.40.bh; A.3.a.40.bi; A.3.a.40.bj; A.3.a.40.bk; A.3.a.41.i; A.3.a.41.o;  
A.3.a.41.bh; A.3.a.41.bi; A.3.a.41.bj; A.3.a.41.bk; A.3.a.42.i; A.3.a.42.o; A.3.a.42.bh;  
A.3.a.42.bi; A.3.a.42.bj; A.3.a.42.bk; A.3.a.43.i; A.3.a.43.o; A.3.a.43.bh; A.3.a.43.bi;  
A.3.a.43.bj; A.3.a.43.bk; A.4.a.4.o; A.4.a.4.bh; A.4.a.4.bi; A.4.a.4.bj; A.4.a.4.bk;  
A.4.a.11.o; A.4.a.11.bh; A.4.a.11.bi; A.4.a.11.bj; A.4.a.11.bk; A.4.a.15.i; A.4.a.15.o;  
A.4.a.15.bh; A.4.a.15.bi; A.4.a.15.bj; A.4.a.15.bk; A.4.a.37.i; A.4.a.37.o; A.4.a.37.bh;  
A.4.a.37.bi; A.4.a.37.bj; A.4.a.37.bk; A.4.a.38.i; A.4.a.38.o; A.4.a.38.bh; A.4.a.38.bi;  
A.4.a.38.bj; A.4.a.38.bk; A.4.a.39.i; A.4.a.39.o; A.4.a.39.bh; A.4.a.39.bi; A.4.a.39.bj;  
A.4.a.39.bk; A.4.a.40.i; A.4.a.40.o; A.4.a.40.bh; A.4.a.40.bi; A.4.a.40.bj; A.4.a.40.bk;  
A.4.a.41.i; A.4.a.41.o; A.4.a.41.bh; A.4.a.41.bi; A.4.a.41.bj; A.4.a.41.bk; A.4.a.42.i;  
A.4.a.42.o; A.4.a.42.bh; A.4.a.42.bi; A.4.a.42.bj; A.4.a.42.bk; A.4.a.43.i; A.4.a.43.o;  
A.4.a.43.bh; A.4.a.43.bi; A.4.a.43.bj; A.4.a.43.bk; A.7.a.4.o; A.7.a.4.bh; A.7.a.4.bi;  
A.7.a.4.bj; A.7.a.4.bk; A.7.a.11.o; A.7.a.11.bh; A.7.a.11.bi; A.7.a.11.bj; A.7.a.11.bk;  
A.7.a.15.i; A.7.a.15.o; A.7.a.15.bh; A.7.a.15.bi; A.7.a.15.bj; A.7.a.15.bk; A.7.a.37.i;  
A.7.a.37.o; A.7.a.37.bh; A.7.a.37.bi; A.7.a.37.bj; A.7.a.37.bk; A.7.a.38.i; A.7.a.38.o;  
A.7.a.38.bh; A.7.a.38.bi; A.7.a.38.bj; A.7.a.38.bk; A.7.a.39.i; A.7.a.39.o; A.7.a.39.bh;  
A.7.a.39.bi; A.7.a.39.bj; A.7.a.39.bk; A.7.a.40.i; A.7.a.40.o; A.7.a.40.bh; A.7.a.40.bi;  
A.7.a.40.bj; A.7.a.40.bk; A.7.a.41.i; A.7.a.41.o; A.7.a.41.bh; A.7.a.41.bi; A.7.a.41.bj;  
A.7.a.41.bk; A.7.a.42.i; A.7.a.42.o; A.7.a.42.bh; A.7.a.42.bi; A.7.a.42.bj; A.7.a.42.bk;  
A.7.a.43.i; A.7.a.43.o; A.7.a.43.bh; A.7.a.43.bi; A.7.a.43.bj; A.7.a.43.bk;  
A.17.a.4.i; A.17.a.4.o; A.17.a.4.bh; A.17.a.4.bi; A.17.a.4.bj; A.17.a.4.bk; A.17.a.11.i;  
A.17.a.11.o; A.17.a.11.bh; A.17.a.11.bi; A.17.a.11.bj; A.17.a.11.bk; A.17.a.15.i;  
A.17.a.15.o; A.17.a.15.bh; A.17.a.15.bi; A.17.a.15.bj; A.17.a.15.bk; A.17.a.37.i;  
A.17.a.37.o; A.17.a.37.bh; A.17.a.37.bi; A.17.a.37.bj; A.17.a.37.bk; A.17.a.38.i;  
A.17.a.38.o; A.17.a.38.bh; A.17.a.38.bi; A.17.a.38.bj; A.17.a.38.bk; A.17.a.39.i;  
A.17.a.39.o; A.17.a.39.bh; A.17.a.39.bi; A.17.a.39.bj; A.17.a.39.bk; A.17.a.40.i;  
A.17.a.40.o; A.17.a.40.bh; A.17.a.40.bi; A.17.a.40.bj; A.17.a.40.bk; A.17.a.41.i;  
A.17.a.41.o; A.17.a.41.bh; A.17.a.41.bi; A.17.a.41.bj; A.17.a.41.bk; A.17.a.42.i;  
A.17.a.42.o; A.17.a.42.bh; A.17.a.42.bi; A.17.a.42.bj; A.17.a.42.bk; A.17.a.43.i;  
A.17.a.43.o; A.17.a.43.bh; A.17.a.43.bi; A.17.a.43.bj; A.17.a.43.bk; A.18.a.4.i;  
A.18.a.4.o; A.18.a.4.bh; A.18.a.4.bi; A.18.a.4.bj; A.18.a.4.bk; A.18.a.11.i;  
A.18.a.11.o; A.18.a.11.bh; A.18.a.11.bi; A.18.a.11.bj; A.18.a.11.bk; A.18.a.15.i;  
A.18.a.15.o; A.18.a.15.bh; A.18.a.15.bi; A.18.a.15.bj; A.18.a.15.bk; A.18.a.37.i;  
A.18.a.37.o; A.18.a.37.bh; A.18.a.37.bi; A.18.a.37.bj; A.18.a.37.bk; A.18.a.38.i;

A.18.a.38.o; A.18.a.38.bh; A.18.a.38.bi; A.18.a.38.bj; A.18.a.38.bk; A.18.a.39.i;  
A.18.a.39.o; A.18.a.39.bh; A.18.a.39.bi; A.18.a.39.bj; A.18.a.39.bk; A.18.a.40.i;  
A.18.a.40.o; A.18.a.40.bh; A.18.a.40.bi; A.18.a.40.bj; A.18.a.40.bk; A.18.a.41.i;  
A.18.a.41.o; A.18.a.41.bh; A.18.a.41.bi; A.18.a.41.bj; A.18.a.41.bk; A.18.a.42.i;  
A.18.a.42.o; A.18.a.42.bh; A.18.a.42.bi; A.18.a.42.bj; A.18.a.42.bk; A.18.a.43.i;  
A.18.a.43.o; A.18.a.43.bh; A.18.a.43.bi; A.18.a.43.bj; A.18.a.43.bk; A.19.a.4.i;  
A.19.a.4.o; A.19.a.4.bh; A.19.a.4.bi; A.19.a.4.bj; A.19.a.4.bk; A.19.a.11.i;  
A.19.a.11.o; A.19.a.11.bh; A.19.a.11.bi; A.19.a.11.bj; A.19.a.11.bk; A.19.a.15.i;  
A.19.a.15.o; A.19.a.15.bh; A.19.a.15.bi; A.19.a.15.bj; A.19.a.15.bk; A.19.a.37.i;  
A.19.a.37.o; A.19.a.37.bh; A.19.a.37.bi; A.19.a.37.bj; A.19.a.37.bk; A.19.a.38.i;  
A.19.a.38.o; A.19.a.38.bh; A.19.a.38.bi; A.19.a.38.bj; A.19.a.38.bk; A.19.a.39.i;  
A.19.a.39.o; A.19.a.39.bh; A.19.a.39.bi; A.19.a.39.bj; A.19.a.39.bk; A.19.a.40.i;  
A.19.a.40.o; A.19.a.40.bh; A.19.a.40.bi; A.19.a.40.bj; A.19.a.40.bk; A.19.a.41.i;  
A.19.a.41.o; A.19.a.41.bh; A.19.a.41.bi; A.19.a.41.bj; A.19.a.41.bk; A.19.a.42.i;  
A.19.a.42.o; A.19.a.42.bh; A.19.a.42.bi; A.19.a.42.bj; A.19.a.42.bk; A.19.a.43.i;  
A.19.a.43.o; A.19.a.43.bh; A.19.a.43.bi; A.19.a.43.bj; A.19.a.43.bk; A.97.a.4.i;  
A.97.a.4.o; A.97.a.4.bh; A.97.a.4.bi; A.97.a.4.bj; A.97.a.4.bk; A.97.a.11.i;  
A.97.a.11.o; A.97.a.11.bh; A.97.a.11.bi; A.97.a.11.bj; A.97.a.11.bk; A.97.a.15.i;  
A.97.a.15.o; A.97.a.15.bh; A.97.a.15.bi; A.97.a.15.bj; A.97.a.15.bk; A.97.a.37.i;  
A.97.a.37.o; A.97.a.37.bh; A.97.a.37.bi; A.97.a.37.bj; A.97.a.37.bk; A.97.a.38.i;  
A.97.a.38.o; A.97.a.38.bh; A.97.a.38.bi; A.97.a.38.bj; A.97.a.38.bk; A.97.a.39.i;  
A.97.a.39.o; A.97.a.39.bh; A.97.a.39.bi; A.97.a.39.bj; A.97.a.39.bk; A.97.a.40.i;  
A.97.a.40.o; A.97.a.40.bh; A.97.a.40.bi; A.97.a.40.bj; A.97.a.40.bk; A.97.a.41.i;  
A.97.a.41.o; A.97.a.41.bh; A.97.a.41.bi; A.97.a.41.bj; A.97.a.41.bk; A.97.a.42.i;  
A.97.a.42.o; A.97.a.42.bh; A.97.a.42.bi; A.97.a.42.bj; A.97.a.42.bk; A.97.a.43.i;  
A.97.a.43.o; A.97.a.43.bh; A.97.a.43.bi; A.97.a.43.bj; A.97.a.43.bk; A.98.a.4.i;  
A.98.a.4.o; A.98.a.4.bh; A.98.a.4.bi; A.98.a.4.bj; A.98.a.4.bk; A.98.a.11.i;  
A.98.a.11.o; A.98.a.11.bh; A.98.a.11.bi; A.98.a.11.bj; A.98.a.11.bk; A.98.a.15.i;  
A.98.a.15.o; A.98.a.15.bh; A.98.a.15.bi; A.98.a.15.bj; A.98.a.15.bk; A.98.a.37.i;  
A.98.a.37.o; A.98.a.37.bh; A.98.a.37.bi; A.98.a.37.bj; A.98.a.37.bk; A.98.a.38.i;  
A.98.a.38.o; A.98.a.38.bh; A.98.a.38.bi; A.98.a.38.bj; A.98.a.38.bk; A.98.a.39.i;  
A.98.a.39.o; A.98.a.39.bh; A.98.a.39.bi; A.98.a.39.bj; A.98.a.39.bk; A.98.a.40.i;  
A.98.a.40.o; A.98.a.40.bh; A.98.a.40.bi; A.98.a.40.bj; A.98.a.40.bk; A.98.a.41.i;  
A.98.a.41.o; A.98.a.41.bh; A.98.a.41.bi; A.98.a.41.bj; A.98.a.41.bk; A.98.a.42.i;  
A.98.a.42.o; A.98.a.42.bh; A.98.a.42.bi; A.98.a.42.bj; A.98.a.42.bk; A.98.a.43.i;  
A.98.a.43.o; A.98.a.43.bh; A.98.a.43.bi; A.98.a.43.bj; A.98.a.43.bk; A.2.a.4.i;  
A.3.a.4.i; A.4.a.4.i; A.5.a.4.i; A.6.a.4.i; A.7.a.4.i; A.9.a.4.i; A.10.a.4.i; A.15.a.4.i;  
A.100.a.4.i; A.101.a.4.i; A.102.a.4.i; A.103.a.4.i; A.104.a.4.i; A.105.a.4.i; A.106.a.4.i;  
A.107.a.4.i; A.108.a.4.i; A.109.a.4.i; A.110.a.4.i; A.111.a.4.i; A.112.a.4.i; A.113.a.4.i;  
A.114.a.4.i; A.115.a.4.i; A.116.a.4.i; A.117.a.4.i; A.118.a.4.i; A.119.a.4.i; A.120.a.4.i;  
A.121.a.4.i; A.122.a.4.i; A.123.a.4.i; A.124.a.4.i; A.125.a.4.i; A.126.a.4.i; A.127.a.4.i;  
A.128.a.4.i; A.129.a.4.i; A.130.a.4.i; A.131.a.4.i; A.132.a.4.i; A.133.a.4.i; A.134.a.4.i;  
A.135.a.4.i; A.136.a.4.i; A.137.a.4.i; A.138.a.4.i; A.139.a.4.i; A.140.a.4.i; A.141.a.4.i;  
A.142.a.4.i; A.143.a.4.i; A.144.a.4.i; A.145.a.4.i; A.146.a.4.i; A.147.a.4.i; A.148.a.4.i;  
A.149.a.4.i; A.150.a.4.i; A.151.a.4.i; A.152.a.4.i; A.153.a.4.i; A.154.a.4.i; A.155.a.4.i;  
A.156.a.4.i; A.157.a.4.i; A.158.a.4.i; A.159.a.4.i; A.160.a.4.i; A.161.a.4.i; A.162.a.4.i;  
A.163.a.4.i; A.164.a.4.i; A.165.a.4.i; A.166.a.4.i; A.167.a.4.i; A.168.a.4.i; A.169.a.4.i;





































A.505.z.4.i; A.506.z.4.i; A.507.z.4.i; A.508.z.4.i; A.509.z.4.i; A.510.z.4.i; A.511.z.4.i;  
A.512.z.4.i; A.512.z.4.i; A.513.z.4.i; A.514.z.4.i; A.515.z.4.i; A.516.z.4.i; A.517.z.4.i;  
A.518.z.4.i; A.519.z.4.i; A.520.z.4.i; A.521.z.4.i; A.522.z.4.i; A.523.z.4.i; A.524.z.4.i;  
A.525.z.4.i; A.526.z.4.i; A.527.z.4.i; A.528.z.4.i; A.529.z.4.i; A.530.z.4.i; A.531.z.4.i;  
A.532.z.4.i; A.533.z.4.i; A.534.z.4.i; A.535.z.4.i; A.536.z.4.i; A.537.z.4.i; A.538.z.4.i;  
A.539.z.4.i; A.540.z.4.i; A.541.z.4.i; A.542.z.4.i; A.543.z.4.i; A.544.z.4.i; A.545.z.4.i;  
A.546.z.4.i; A.547.z.4.i; A.548.z.4.i; A.549.z.4.i; A.550.z.4.i; A.551.z.4.i; A.552.z.4.i;  
A.553.z.4.i; A.554.z.4.i; A.555.z.4.i; A.556.z.4.i; A.557.z.4.i; A.558.z.4.i; A.559.z.4.i;  
A.560.z.4.i; A.561.z.4.i; A.562.z.4.i; A.563.z.4.i; A.564.z.4.i; A.565.z.4.i; A.566.z.4.i;  
A.567.z.4.i; A.568.z.4.i; A.569.z.4.i; A.570.z.4.i; A.571.z.4.i; A.572.z.4.i; A.573.z.4.i;  
A.574.z.4.i; A.575.z.4.i; A.576.z.4.i; A.577.z.4.i; A.578.z.4.i; A.579.z.4.i; A.580.z.4.i;  
A.581.z.4.i; A.582.z.4.i; A.583.z.4.i; A.584.z.4.i; A.585.z.4.i; A.586.z.4.i; A.587.z.4.i;  
A.588.z.4.i; A.589.z.4.i; A.590.z.4.i; A.591.z.4.i; A.592.z.4.i; A.593.z.4.i; A.594.z.4.i;  
A.595.z.4.i; A.596.z.4.i; A.597.z.4.i; A.598.z.4.i; A.599.z.4.i; A.600.z.4.i; A.601.z.4.i;  
A.602.z.4.i; A.603.z.4.i; A.604.z.4.i; A.605.z.4.i; A.606.z.4.i; A.607.z.4.i; A.608.z.4.i;  
A.609.z.4.i; A.610.z.4.i; A.611.z.4.i; A.612.z.4.i; A.613.z.4.i; A.614.z.4.i; A.615.z.4.i;  
A.616.z.4.i; A.617.z.4.i; A.618.z.4.i; A.619.z.4.i; A.620.z.4.i; A.621.z.4.i; A.622.z.4.i;  
A.623.z.4.i; A.624.z.4.i; A.625.z.4.i; A.626.z.4.i; A.627.z.4.i; A.628.z.4.i; A.629.z.4.i;  
A.630.z.4.i; A.631.z.4.i; A.632.z.4.i; A.633.z.4.i; A.634.z.4.i; A.635.z.4.i; A.636.z.4.i;  
A.637.z.4.i; A.638.z.4.i; A.639.z.4.i; A.640.z.4.i; A.641.z.4.i; A.642.z.4.i; A.643.z.4.i;  
A.644.z.4.i; A.645.z.4.i; A.646.z.4.i; A.647.z.4.i; A.648.z.4.i; A.649.z.4.i; A.650.z.4.i;  
A.651.z.4.i; A.652.z.4.i; A.653.z.4.i; A.654.z.4.i; A.655.z.4.i; A.656.z.4.i; A.657.z.4.i;  
A.658.z.4.i; A.659.z.4.i; A.660.z.4.i; A.2.z.11.i; A.3.z.11.i; A.4.z.11.i; A.5.z.11.i;  
A.6.z.11.i; A.7.z.11.i; A.9.z.11.i; A.10.z.11.i; A.15.z.11.i; A.100.z.11.i; A.101.z.11.i;  
A.102.z.11.i; A.103.z.11.i; A.104.z.11.i; A.105.z.11.i; A.106.z.11.i; A.107.z.11.i;  
A.108.z.11.i; A.109.z.11.i; A.110.z.11.i; A.111.z.11.i; A.112.z.11.i; A.113.z.11.i;  
A.114.z.11.i; A.115.z.11.i; A.116.z.11.i; A.117.z.11.i; A.118.z.11.i; A.119.z.11.i;  
A.120.z.11.i; A.121.z.11.i; A.122.z.11.i; A.123.z.11.i; A.124.z.11.i; A.125.z.11.i;  
A.126.z.11.i; A.127.z.11.i; A.128.z.11.i; A.129.z.11.i; A.130.z.11.i; A.131.z.11.i;  
A.132.z.11.i; A.133.z.11.i; A.134.z.11.i; A.135.z.11.i; A.136.z.11.i; A.137.z.11.i;  
A.138.z.11.i; A.139.z.11.i; A.140.z.11.i; A.141.z.11.i; A.142.z.11.i; A.143.z.11.i;  
A.144.z.11.i; A.145.z.11.i; A.146.z.11.i; A.147.z.11.i; A.148.z.11.i; A.149.z.11.i;  
A.150.z.11.i; A.151.z.11.i; A.152.z.11.i; A.153.z.11.i; A.154.z.11.i; A.155.z.11.i;  
A.156.z.11.i; A.157.z.11.i; A.158.z.11.i; A.159.z.11.i; A.160.z.11.i; A.161.z.11.i;  
A.162.z.11.i; A.163.z.11.i; A.164.z.11.i; A.165.z.11.i; A.166.z.11.i; A.167.z.11.i;  
A.168.z.11.i; A.169.z.11.i; A.170.z.11.i; A.171.z.11.i; A.172.z.11.i; A.173.z.11.i;  
A.174.z.11.i; A.175.z.11.i; A.176.z.11.i; A.177.z.11.i; A.178.z.11.i; A.179.z.11.i;  
A.180.z.11.i; A.181.z.11.i; A.182.z.11.i; A.183.z.11.i; A.184.z.11.i; A.185.z.11.i;  
A.186.z.11.i; A.187.z.11.i; A.188.z.11.i; A.189.z.11.i; A.190.z.11.i; A.191.z.11.i;  
A.192.z.11.i; A.193.z.11.i; A.194.z.11.i; A.195.z.11.i; A.196.z.11.i; A.197.z.11.i;  
A.198.z.11.i; A.199.z.11.i; A.200.z.11.i; A.201.z.11.i; A.202.z.11.i; A.203.z.11.i;  
A.204.z.11.i; A.205.z.11.i; A.206.z.11.i; A.207.z.11.i; A.208.z.11.i; A.209.z.11.i;  
A.210.z.11.i; A.211.z.11.i; A.212.z.11.i; A.213.z.11.i; A.214.z.11.i; A.215.z.11.i;  
A.216.z.11.i; A.217.z.11.i; A.218.z.11.i; A.219.z.11.i; A.220.z.11.i; A.221.z.11.i;  
A.222.z.11.i; A.223.z.11.i; A.224.z.11.i; A.225.z.11.i; A.226.z.11.i; A.227.z.11.i;  
A.228.z.11.i; A.229.z.11.i; A.230.z.11.i; A.231.z.11.i; A.232.z.11.i; A.233.z.11.i;  
A.234.z.11.i; A.235.z.11.i; A.236.z.11.i; A.237.z.11.i; A.238.z.11.i; A.239.z.11.i;























A.504.B.11.i; A.505.B.11.i; A.506.B.11.i; A.507.B.11.i; A.508.B.11.i; A.509.B.11.i;  
A.510.B.11.i; A.511.B.11.i; A.512.B.11.i; A.512.B.11.i; A.513.B.11.i; A.514.B.11.i;  
A.515.B.11.i; A.516.B.11.i; A.517.B.11.i; A.518.B.11.i; A.519.B.11.i; A.520.B.11.i;  
A.521.B.11.i; A.522.B.11.i; A.523.B.11.i; A.524.B.11.i; A.525.B.11.i; A.526.B.11.i;  
A.527.B.11.i; A.528.B.11.i; A.529.B.11.i; A.530.B.11.i; A.531.B.11.i; A.532.B.11.i;  
A.533.B.11.i; A.534.B.11.i; A.535.B.11.i; A.536.B.11.i; A.537.B.11.i; A.538.B.11.i;  
A.539.B.11.i; A.540.B.11.i; A.541.B.11.i; A.542.B.11.i; A.543.B.11.i; A.544.B.11.i;  
A.545.B.11.i; A.546.B.11.i; A.547.B.11.i; A.548.B.11.i; A.549.B.11.i; A.550.B.11.i;  
A.551.B.11.i; A.552.B.11.i; A.553.B.11.i; A.554.B.11.i; A.555.B.11.i; A.556.B.11.i;  
A.557.B.11.i; A.558.B.11.i; A.559.B.11.i; A.560.B.11.i; A.561.B.11.i; A.562.B.11.i;  
A.563.B.11.i; A.564.B.11.i; A.565.B.11.i; A.566.B.11.i; A.567.B.11.i; A.568.B.11.i;  
A.569.B.11.i; A.570.B.11.i; A.571.B.11.i; A.572.B.11.i; A.573.B.11.i; A.574.B.11.i;  
A.575.B.11.i; A.576.B.11.i; A.577.B.11.i; A.578.B.11.i; A.579.B.11.i; A.580.B.11.i;  
A.581.B.11.i; A.582.B.11.i; A.583.B.11.i; A.584.B.11.i; A.585.B.11.i; A.586.B.11.i;  
A.587.B.11.i; A.588.B.11.i; A.589.B.11.i; A.590.B.11.i; A.591.B.11.i; A.592.B.11.i;  
A.593.B.11.i; A.594.B.11.i; A.595.B.11.i; A.596.B.11.i; A.597.B.11.i; A.598.B.11.i;  
A.599.B.11.i; A.600.B.11.i; A.601.B.11.i; A.602.B.11.i; A.603.B.11.i; A.604.B.11.i;  
A.605.B.11.i; A.606.B.11.i; A.607.B.11.i; A.608.B.11.i; A.609.B.11.i; A.610.B.11.i;  
A.611.B.11.i; A.612.B.11.i; A.613.B.11.i; A.614.B.11.i; A.615.B.11.i; A.616.B.11.i;  
A.617.B.11.i; A.618.B.11.i; A.619.B.11.i; A.620.B.11.i; A.621.B.11.i; A.622.B.11.i;  
A.623.B.11.i; A.624.B.11.i; A.625.B.11.i; A.626.B.11.i; A.627.B.11.i; A.628.B.11.i;  
A.629.B.11.i; A.630.B.11.i; A.631.B.11.i; A.632.B.11.i; A.633.B.11.i; A.634.B.11.i;  
A.635.B.11.i; A.636.B.11.i; A.637.B.11.i; A.638.B.11.i; A.639.B.11.i; A.640.B.11.i;  
A.641.B.11.i; A.642.B.11.i; A.643.B.11.i; A.644.B.11.i; A.645.B.11.i; A.646.B.11.i;  
A.647.B.11.i; A.648.B.11.i; A.649.B.11.i; A.650.B.11.i; A.651.B.11.i; A.652.B.11.i;  
A.653.B.11.i; A.654.B.11.i; A.655.B.11.i; A.656.B.11.i; A.657.B.11.i; A.658.B.11.i;  
A.659.B.11.i; A.660.B.11.i; A.2.C.4.i; A.3.C.4.i; A.4.C.4.i; A.5.C.4.i; A.6.C.4.i;  
A.7.C.4.i; A.9.C.4.i; A.10.C.4.i; A.15.C.4.i; A.100.C.4.i; A.101.C.4.i; A.102.C.4.i;  
A.103.C.4.i; A.104.C.4.i; A.105.C.4.i; A.106.C.4.i; A.107.C.4.i; A.108.C.4.i;  
A.109.C.4.i; A.110.C.4.i; A.111.C.4.i; A.112.C.4.i; A.113.C.4.i; A.114.C.4.i;  
A.115.C.4.i; A.116.C.4.i; A.117.C.4.i; A.118.C.4.i; A.119.C.4.i; A.120.C.4.i;  
A.121.C.4.i; A.122.C.4.i; A.123.C.4.i; A.124.C.4.i; A.125.C.4.i; A.126.C.4.i;  
A.127.C.4.i; A.128.C.4.i; A.129.C.4.i; A.130.C.4.i; A.131.C.4.i; A.132.C.4.i;  
A.133.C.4.i; A.134.C.4.i; A.135.C.4.i; A.136.C.4.i; A.137.C.4.i; A.138.C.4.i;  
A.139.C.4.i; A.140.C.4.i; A.141.C.4.i; A.142.C.4.i; A.143.C.4.i; A.144.C.4.i;  
A.145.C.4.i; A.146.C.4.i; A.147.C.4.i; A.148.C.4.i; A.149.C.4.i; A.150.C.4.i;  
A.151.C.4.i; A.152.C.4.i; A.153.C.4.i; A.154.C.4.i; A.155.C.4.i; A.156.C.4.i;  
A.157.C.4.i; A.158.C.4.i; A.159.C.4.i; A.160.C.4.i; A.161.C.4.i; A.162.C.4.i;  
A.163.C.4.i; A.164.C.4.i; A.165.C.4.i; A.166.C.4.i; A.167.C.4.i; A.168.C.4.i;  
A.169.C.4.i; A.170.C.4.i; A.171.C.4.i; A.172.C.4.i; A.173.C.4.i; A.174.C.4.i;  
A.175.C.4.i; A.176.C.4.i; A.177.C.4.i; A.178.C.4.i; A.179.C.4.i; A.180.C.4.i;  
A.181.C.4.i; A.182.C.4.i; A.183.C.4.i; A.184.C.4.i; A.185.C.4.i; A.186.C.4.i;  
A.187.C.4.i; A.188.C.4.i; A.189.C.4.i; A.190.C.4.i; A.191.C.4.i; A.192.C.4.i;  
A.193.C.4.i; A.194.C.4.i; A.195.C.4.i; A.196.C.4.i; A.197.C.4.i; A.198.C.4.i;  
A.199.C.4.i; A.200.C.4.i; A.201.C.4.i; A.202.C.4.i; A.203.C.4.i; A.204.C.4.i;  
A.205.C.4.i; A.206.C.4.i; A.207.C.4.i; A.208.C.4.i; A.209.C.4.i; A.210.C.4.i;  
A.211.C.4.i; A.212.C.4.i; A.213.C.4.i; A.214.C.4.i; A.215.C.4.i; A.216.C.4.i;







A.495.C.11.i; A.496.C.11.i; A.497.C.11.i; A.498.C.11.i; A.499.C.11.i; A.500.C.11.i;  
A.501.C.11.i; A.502.C.11.i; A.503.C.11.i; A.504.C.11.i; A.505.C.11.i; A.506.C.11.i;  
A.507.C.11.i; A.508.C.11.i; A.509.C.11.i; A.510.C.11.i; A.511.C.11.i; A.512.C.11.i;  
A.512.C.11.i; A.513.C.11.i; A.514.C.11.i; A.515.C.11.i; A.516.C.11.i; A.517.C.11.i;  
A.518.C.11.i; A.519.C.11.i; A.520.C.11.i; A.521.C.11.i; A.522.C.11.i; A.523.C.11.i;  
A.524.C.11.i; A.525.C.11.i; A.526.C.11.i; A.527.C.11.i; A.528.C.11.i; A.529.C.11.i;  
A.530.C.11.i; A.531.C.11.i; A.532.C.11.i; A.533.C.11.i; A.534.C.11.i; A.535.C.11.i;  
A.536.C.11.i; A.537.C.11.i; A.538.C.11.i; A.539.C.11.i; A.540.C.11.i; A.541.C.11.i;  
A.542.C.11.i; A.543.C.11.i; A.544.C.11.i; A.545.C.11.i; A.546.C.11.i; A.547.C.11.i;  
A.548.C.11.i; A.549.C.11.i; A.550.C.11.i; A.551.C.11.i; A.552.C.11.i; A.553.C.11.i;  
A.554.C.11.i; A.555.C.11.i; A.556.C.11.i; A.557.C.11.i; A.558.C.11.i; A.559.C.11.i;  
A.560.C.11.i; A.561.C.11.i; A.562.C.11.i; A.563.C.11.i; A.564.C.11.i; A.565.C.11.i;  
A.566.C.11.i; A.567.C.11.i; A.568.C.11.i; A.569.C.11.i; A.570.C.11.i; A.571.C.11.i;  
A.572.C.11.i; A.573.C.11.i; A.574.C.11.i; A.575.C.11.i; A.576.C.11.i; A.577.C.11.i;  
A.578.C.11.i; A.579.C.11.i; A.580.C.11.i; A.581.C.11.i; A.582.C.11.i; A.583.C.11.i;  
A.584.C.11.i; A.585.C.11.i; A.586.C.11.i; A.587.C.11.i; A.588.C.11.i; A.589.C.11.i;  
A.590.C.11.i; A.591.C.11.i; A.592.C.11.i; A.593.C.11.i; A.594.C.11.i; A.595.C.11.i;  
A.596.C.11.i; A.597.C.11.i; A.598.C.11.i; A.599.C.11.i; A.600.C.11.i; A.601.C.11.i;  
A.602.C.11.i; A.603.C.11.i; A.604.C.11.i; A.605.C.11.i; A.606.C.11.i; A.607.C.11.i;  
A.608.C.11.i; A.609.C.11.i; A.610.C.11.i; A.611.C.11.i; A.612.C.11.i; A.613.C.11.i;  
A.614.C.11.i; A.615.C.11.i; A.616.C.11.i; A.617.C.11.i; A.618.C.11.i; A.619.C.11.i;  
A.620.C.11.i; A.621.C.11.i; A.622.C.11.i; A.623.C.11.i; A.624.C.11.i; A.625.C.11.i;  
A.626.C.11.i; A.627.C.11.i; A.628.C.11.i; A.629.C.11.i; A.630.C.11.i; A.631.C.11.i;  
A.632.C.11.i; A.633.C.11.i; A.634.C.11.i; A.635.C.11.i; A.636.C.11.i; A.637.C.11.i;  
A.638.C.11.i; A.639.C.11.i; A.640.C.11.i; A.641.C.11.i; A.642.C.11.i; A.643.C.11.i;  
A.644.C.11.i; A.645.C.11.i; A.646.C.11.i; A.647.C.11.i; A.648.C.11.i; A.649.C.11.i;  
A.650.C.11.i; A.651.C.11.i; A.652.C.11.i; A.653.C.11.i; A.654.C.11.i; A.655.C.11.i;  
A.656.C.11.i; A.657.C.11.i; A.658.C.11.i; A.659.C.11.i; A.660.C.11.i; A.2.D.4.i;  
A.3.D.4.i; A.4.D.4.i; A.5.D.4.i; A.6.D.4.i; A.7.D.4.i; A.9.D.4.i; A.10.D.4.i; A.15.D.4.i;  
A.100.D.4.i; A.101.D.4.i; A.102.D.4.i; A.103.D.4.i; A.104.D.4.i; A.105.D.4.i;  
A.106.D.4.i; A.107.D.4.i; A.108.D.4.i; A.109.D.4.i; A.110.D.4.i; A.111.D.4.i;  
A.112.D.4.i; A.113.D.4.i; A.114.D.4.i; A.115.D.4.i; A.116.D.4.i; A.117.D.4.i;  
A.118.D.4.i; A.119.D.4.i; A.120.D.4.i; A.121.D.4.i; A.122.D.4.i; A.123.D.4.i;  
A.124.D.4.i; A.125.D.4.i; A.126.D.4.i; A.127.D.4.i; A.128.D.4.i; A.129.D.4.i;  
A.130.D.4.i; A.131.D.4.i; A.132.D.4.i; A.133.D.4.i; A.134.D.4.i; A.135.D.4.i;  
A.136.D.4.i; A.137.D.4.i; A.138.D.4.i; A.139.D.4.i; A.140.D.4.i; A.141.D.4.i;  
A.142.D.4.i; A.143.D.4.i; A.144.D.4.i; A.145.D.4.i; A.146.D.4.i; A.147.D.4.i;  
A.148.D.4.i; A.149.D.4.i; A.150.D.4.i; A.151.D.4.i; A.152.D.4.i; A.153.D.4.i;  
A.154.D.4.i; A.155.D.4.i; A.156.D.4.i; A.157.D.4.i; A.158.D.4.i; A.159.D.4.i;  
A.160.D.4.i; A.161.D.4.i; A.162.D.4.i; A.163.D.4.i; A.164.D.4.i; A.165.D.4.i;  
A.166.D.4.i; A.167.D.4.i; A.168.D.4.i; A.169.D.4.i; A.170.D.4.i; A.171.D.4.i;  
A.172.D.4.i; A.173.D.4.i; A.174.D.4.i; A.175.D.4.i; A.176.D.4.i; A.177.D.4.i;  
A.178.D.4.i; A.179.D.4.i; A.180.D.4.i; A.181.D.4.i; A.182.D.4.i; A.183.D.4.i;  
A.184.D.4.i; A.185.D.4.i; A.186.D.4.i; A.187.D.4.i; A.188.D.4.i; A.189.D.4.i;  
A.190.D.4.i; A.191.D.4.i; A.192.D.4.i; A.193.D.4.i; A.194.D.4.i; A.195.D.4.i;  
A.196.D.4.i; A.197.D.4.i; A.198.D.4.i; A.199.D.4.i; A.200.D.4.i; A.201.D.4.i;  
A.202.D.4.i; A.203.D.4.i; A.204.D.4.i; A.205.D.4.i; A.206.D.4.i; A.207.D.4.i;











































A.663.a.11.i; A.664.a.11.i; A.665.a.11.i; B.661.a.11.i; B.662.a.11.i; B.663.a.11.i;  
 B.664.a.11.i; B.665.a.11.i; C.661.a.11.i; C.662.a.11.i; C.663.a.11.i; C.664.a.11.i;  
 C.665.a.11.i; A.661.a.44.i; A.662.a.44.i; A.663.a.44.i; A.664.a.44.i; A.665.a.44.i;  
 B.661.a.44.i; B.662.a.44.i; B.663.a.44.i; B.664.a.44.i; B.665.a.44.i; C.661.a.44.i;  
 C.662.a.44.i; C.663.a.44.i; C.664.a.44.i; C.665.a.44.i; A.666.a.4.i; A.666.a.11.i;  
 A.666.a.44.i; A.666.b.4.i; A.666.b.11.i; A.666.b.44.i; A.666.x.4.i; A.666.x.11.i;  
 A.666.x.44.i; A.666.y.4.i; A.666.y.11.i; A.666.y.44.i; A.666.z.4.i; A.666.z.11.i;  
 A.666.z.44.i; A.666.A.4.i; A.666.A.11.i; A.666.A.44.i; A.666.B.4.i; A.666.B.11.i;  
 A.666.B.44.i; A.666.C.4.i; A.666.C.11.i; A.666.C.44.i; A.666.D.4.i; A.666.D.11.i;  
 A.666.D.44.i; A.666.E.4.i; A.666.E.11.i; A.666.E.44.i; A.666.F.4.i; A.666.F.11.i;  
 A.666.F.44.i; B.666.a.4.i; B.666.a.11.i; B.666.a.44.i; B.666.b.4.i; B.666.b.11.i;  
 B.666.b.44.i; B.666.x.4.i; B.666.x.11.i; B.666.x.44.i; B.666.y.4.i; B.666.y.11.i;  
 B.666.y.44.i; B.666.z.4.i; B.666.z.11.i; B.666.z.44.i; B.666.B.4.i; B.666.B.11.i;  
 B.666.B.44.i; B.666.B.4.i; B.666.B.11.i; B.666.B.44.i; B.666.C.4.i; B.666.C.11.i;  
 B.666.C.44.i; B.666.D.4.i; B.666.D.11.i; B.666.D.44.i; B.666.E.4.i; B.666.E.11.i;  
 B.666.E.44.i; B.666.F.4.i; B.666.F.11.i; B.666.F.44.i; E.666.a.4.i; E.666.a.11.i;  
 E.666.a.44.i; E.666.b.4.i; E.666.b.11.i; E.666.b.44.i; E.666.x.4.i; E.666.x.11.i;  
 E.666.x.44.i; E.666.y.4.i; E.666.y.11.i; E.666.y.44.i; E.666.z.4.i; E.666.z.11.i;  
 E.666.z.44.i; E.666.E.4.i; E.666.E.11.i; E.666.E.44.i; E.666.B.4.i; E.666.B.11.i;  
 E.666.B.44.i; E.666.C.4.i; E.666.C.11.i; E.666.C.44.i; E.666.D.4.i; E.666.D.11.i;  
 E.666.D.44.i; E.666.E.4.i; E.666.E.11.i; E.666.E.44.i; E.666.F.4.i; E.666.F.11.i;  
 E.666.F.44.i;  
 A.2.a.46.i; A.3.a.46.i; A.4.a.46.i; A.5.a.46.i; A.7.a.46.i; A.9.a.46.i; A.100.a.46.i;  
 A.101.a.46.i; A.102.a.46.i; A.103.a.46.i; A.104.a.46.i; A.105.a.46.i; A.106.a.46.i;  
 A.107.a.46.i; A.108.a.46.i; A.109.a.46.i; A.110.a.46.i; A.111.a.46.i; A.112.a.46.i;  
 A.113.a.46.i; A.114.a.46.i; A.115.a.46.i; A.116.a.46.i; A.117.a.46.i; A.118.a.46.i;  
 A.119.a.46.i; A.120.a.46.i; A.121.a.46.i; A.122.a.46.i; A.123.a.46.i; A.124.a.46.i;  
 A.125.a.46.i; A.126.a.46.i; A.127.a.46.i; A.128.a.46.i; A.129.a.46.i; A.130.a.46.i;  
 A.131.a.46.i; A.132.a.46.i; A.133.a.46.i; A.134.a.46.i; A.135.a.46.i; A.136.a.46.i;  
 A.137.a.46.i; A.138.a.46.i; A.139.a.46.i; A.140.a.46.i; A.141.a.46.i; A.2.a.47.i;  
 A.3.a.47.i; A.4.a.47.i; A.5.a.47.i; A.7.a.47.i; A.9.a.47.i; A.100.a.47.i; A.101.a.47.i;  
 A.102.a.47.i; A.103.a.47.i; A.104.a.47.i; A.105.a.47.i; A.106.a.47.i; A.107.a.47.i;  
 A.108.a.47.i; A.109.a.47.i; A.110.a.47.i; A.111.a.47.i; A.112.a.47.i; A.113.a.47.i;  
 A.114.a.47.i; A.115.a.47.i; A.116.a.47.i; A.117.a.47.i; A.118.a.47.i; A.119.a.47.i;  
 A.120.a.47.i; A.121.a.47.i; A.122.a.47.i; A.123.a.47.i; A.124.a.47.i; A.125.a.47.i;  
 A.126.a.47.i; A.127.a.47.i; A.128.a.47.i; A.129.a.47.i; A.130.a.47.i; A.131.a.47.i;  
 A.132.a.47.i; A.133.a.47.i; A.134.a.47.i; A.135.a.47.i; A.136.a.47.i; A.137.a.47.i;  
 A.138.a.47.i; A.139.a.47.i; A.140.a.47.i; A.141.a.47.i; A.2.a.48.i; A.3.a.48.i;  
 A.4.a.48.i; A.5.a.48.i; A.7.a.48.i; A.9.a.48.i; A.100.a.48.i; A.101.a.48.i; A.102.a.48.i;  
 A.103.a.48.i; A.104.a.48.i; A.105.a.48.i; A.106.a.48.i; A.107.a.48.i; A.108.a.48.i;  
 A.109.a.48.i; A.110.a.48.i; A.111.a.48.i; A.112.a.48.i; A.113.a.48.i; A.114.a.48.i;  
 A.115.a.48.i; A.116.a.48.i; A.117.a.48.i; A.118.a.48.i; A.119.a.48.i; A.120.a.48.i;  
 A.121.a.48.i; A.122.a.48.i; A.123.a.48.i; A.124.a.48.i; A.125.a.48.i; A.126.a.48.i;  
 A.127.a.48.i; A.128.a.48.i; A.129.a.48.i; A.130.a.48.i; A.131.a.48.i; A.132.a.48.i;  
 A.133.a.48.i; A.134.a.48.i; A.135.a.48.i; A.136.a.48.i; A.137.a.48.i; A.138.a.48.i;  
 A.139.a.48.i; A.140.a.48.i; A.141.a.48.i; A.2.a.49.i; A.3.a.49.i; A.4.a.49.i; A.5.a.49.i;  
 A.7.a.49.i; A.9.a.49.i; A.100.a.49.i; A.101.a.49.i; A.102.a.49.i; A.103.a.49.i;























A.129.F.48.i; A.130.F.48.i; A.131.F.48.i; A.132.F.48.i; A.133.F.48.i; A.134.F.48.i;  
 A.135.F.48.i; A.136.F.48.i; A.137.F.48.i; A.138.F.48.i; A.139.F.48.i; A.140.F.48.i;  
 A.141.F.48.i; A.2.F.49.i; A.3.F.49.i; A.4.F.49.i; A.5.F.49.i; A.7.F.49.i; A.9.F.49.i;  
 A.100.F.49.i; A.101.F.49.i; A.102.F.49.i; A.103.F.49.i; A.104.F.49.i; A.105.F.49.i;  
 A.106.F.49.i; A.107.F.49.i; A.108.F.49.i; A.109.F.49.i; A.110.F.49.i; A.111.F.49.i;  
 A.112.F.49.i; A.113.F.49.i; A.114.F.49.i; A.115.F.49.i; A.116.F.49.i; A.117.F.49.i;  
 A.118.F.49.i; A.119.F.49.i; A.120.F.49.i; A.121.F.49.i; A.122.F.49.i; A.123.F.49.i;  
 A.124.F.49.i; A.125.F.49.i; A.126.F.49.i; A.127.F.49.i; A.128.F.49.i; A.129.F.49.i;  
 A.130.F.49.i; A.131.F.49.i; A.132.F.49.i; A.133.F.49.i; A.134.F.49.i; A.135.F.49.i;  
 A.136.F.49.i; A.137.F.49.i; A.138.F.49.i; A.139.F.49.i; A.140.F.49.i; A.141.F.49.i;  
 A.2.F.50.i; A.3.F.50.i; A.4.F.50.i; A.5.F.50.i; A.7.F.50.i; A.9.F.50.i; A.100.F.50.i;  
 A.101.F.50.i; A.102.F.50.i; A.103.F.50.i; A.104.F.50.i; A.105.F.50.i; A.106.F.50.i;  
 A.107.F.50.i; A.108.F.50.i; A.109.F.50.i; A.110.F.50.i; A.111.F.50.i; A.112.F.50.i;  
 A.113.F.50.i; A.114.F.50.i; A.115.F.50.i; A.116.F.50.i; A.117.F.50.i; A.118.F.50.i;  
 A.119.F.50.i; A.120.F.50.i; A.121.F.50.i; A.122.F.50.i; A.123.F.50.i; A.124.F.50.i;  
 A.125.F.50.i; A.126.F.50.i; A.127.F.50.i; A.128.F.50.i; A.129.F.50.i; A.130.F.50.i;  
 A.131.F.50.i; A.132.F.50.i; A.133.F.50.i; A.134.F.50.i; A.135.F.50.i; A.136.F.50.i;  
 A.137.F.50.i; A.138.F.50.i; A.139.F.50.i; A.140.F.50.i; A.141.F.50.i; A.2.F.51.i;  
 A.3.F.51.i; A.4.F.51.i; A.5.F.51.i; A.7.F.51.i; A.9.F.51.i; A.100.F.51.i; A.101.F.51.i;  
 A.102.F.51.i; A.103.F.51.i; A.104.F.51.i; A.105.F.51.i; A.106.F.51.i; A.107.F.51.i;  
 A.108.F.51.i; A.109.F.51.i; A.110.F.51.i; A.111.F.51.i; A.112.F.51.i; A.113.F.51.i;  
 A.114.F.51.i; A.115.F.51.i; A.116.F.51.i; A.117.F.51.i; A.118.F.51.i; A.119.F.51.i;  
 A.120.F.51.i; A.121.F.51.i; A.122.F.51.i; A.123.F.51.i; A.124.F.51.i; A.125.F.51.i;  
 A.126.F.51.i; A.127.F.51.i; A.128.F.51.i; A.129.F.51.i; A.130.F.51.i; A.131.F.51.i;  
 A.132.F.51.i; A.133.F.51.i; A.134.F.51.i; A.135.F.51.i; A.136.F.51.i; A.137.F.51.i;  
 A.138.F.51.i; A.139.F.51.i; A.140.F.51.i; A.141.F.51.i;

#### 塩および水和物

本発明の組成物は、必要に応じて、本明細書中の化合物の塩、特に、例えば、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{K}$ 、 $\text{Ca}^{++}$ 、および $\text{Mg}^{++}$ を含む薬学的に受容可能な非毒性の塩を含む。このような塩はアルカリ金属イオンおよびアルカリ土類金属イオンまたはアンモニウムイオンおよび第四級アミノイオンのような適切なカチオンと酸アニオン部分（代表的には $\text{W}_1$ 基カルボン酸）との組合せに由来する塩を包含し得る。水溶性塩が所望であるならば一価の塩が好ましい。

代表的には、金属塩は、金属水酸化物と本発明の化合物との反応により調製される。このような方法により調製される金属塩の例は、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、および $\text{K}^+$ を含む塩である。より小さい可溶性の金属塩は、適切な金属化合物の添加により、より大きい可溶性の塩の溶液から沈澱する。

さらに、塩は特定の有機酸および無機酸（例えば、 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、または有機スルホン酸）の塩基中心（代表的には $\text{G}_1$ 基のアミン、または $\text{E}_1$ のような酸性基）への酸付加から形成され得る。最後に、本明細書の組成物が、非イオン化形態ならびに両性イオンの形態の本発明の化合物、および水和物におけるような化学量論量の水との組み合わせを含むことが理解される。

親化合物と1つまたはそれ以上のアミノ酸との塩もまた、本発明の範囲内に包含される。上記のアミノ酸（特

に、タンパク質の成分として見出される天然に存在するアミノ酸）のいずれもが適切であるが、代表的にはアミノ酸は、塩基性または酸性基の側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、またはグルタミン酸）、または中性基の側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシン、またはロイシン）である。

#### ノイラミニダーゼの阻害の方法

本発明の別の局面は、ノイラミニダーゼの活性を阻害する方法に関し、ノイラミニダーゼを含有する疑いのあるサンプルを本発明の化合物で処理する工程を包含する。

本発明の組成物は、ノイラミニダーゼのインヒビターとして、このようなインヒビターの間体として作用するか、または下記のような別の有用性を有する。インヒビターはノイラミニダーゼに独特のジオメトリを有するノイラミニダーゼの表面上または空洞中の位置に結合する。ノイラミニダーゼと結合する組成物は、種々の可逆性の程度で結合し得る。実質的に不可逆的に結合するこれらの化合物は、本発明の方法において使用するに理想的な候補である。一旦標識されると、実質的に不可逆的に結合する組成物は、ノイラミニダーゼの検出のためのプローブとして有用である。したがって、本発明はノイラミニダーゼを含有する疑いのあるサンプルにおい

てノイラミニダーゼを検出する方法に関し、以下の工程を包含する：ノイラミニダーゼを含む疑いのあるサンプルを標識と結合した本発明の化合物を含有する組成物で処理する工程；および、この標識の活性に対するサンプルの効果を観察する工程。適切な標識は、診断の分野において周知であり、安定なフリーラジカル、蛍光物質、放射性同位元素、酵素、化学発光基、および色素原が挙げられる。本明細書中の化合物は、水酸基またはアミノ基のような官能基を用いて従来の様式で標識される。

本発明の文脈内で、ノイラミニダーゼを含有する疑いのあるサンプルは、天然物質または人工物質（例えば、生きている生物）；組織または細胞培養物；生物学的物質サンプル（血液、血清、尿、脳脊髄液、涙、痰、唾液、組織サンプルなど）のような生物学的サンプル；実験室サンプル；食物、水、または空気サンプル；生物産物（例えば、細胞抽出物、特に所望の糖タンパク質を合成する組換え細胞）などが挙げられる。代表的には、サンプルは、ノイラミニダーゼを産生する生物（頻繁にはウイルスのような病原性生物）を含む疑いがある。サンプルは任意の培地（水、および有機溶媒/水混合物を含む）中に含まれ得る。サンプルは、ヒトのような生きている生物体、および細胞培養のような人工物質を含む。

本発明の処置工程は、本発明の組成物をサンプルへ添加する工程を包含するか、または組成物の前駆物質をサンプルに添加する工程を包含する。添加工程は、上記のような任意の投与方法を包含する。

所望であれば、組成物の適用後のノイラミニダーゼの活性は、ノイラミニダーゼ活性の直接的または間接的検出方法を包含する任意の方法により観察され得る。ノイラミニダーゼ活性を測定する定量的、定性的、および半定量的方法が全て意図される。代表的には、上記のスクリーニング方法の1つが適用されるが、生きている生物の生理学的特性の観察のような他の任意の方法もまた適用可能である。

ノイラミニダーゼを含有する生物としては、細菌（*Vibrio cholerae*、*Clostridium perfringens*、*Streptococcus pneumoniae*、および*Arthobacter sialophilus*）およびウイルス（特に、オルトミクソウイルスまたはパラミクソウイルス（例えば、インフルエンザウイルスAおよびB、パラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、ニューカッスル病ウイルス、家禽ペスト、およびセンドライウイルス））が挙げられる。任意のこれらの生物から得られる、または見出されるノイラミニダーゼ活性の阻害は、本発明の目的内である。インフルエンザウイルスのウイルス学は、「*Fundamental Virology*」（Raven Press, New York, 1986）、第24章に記載される。本発明の化合物は、動物（例えば、カモ、ゲツ歯動物、またはブタ）における、あるいはヒトにおけるこのような感染の処置または予防に有用である。

しかし、インフルエンザウイルスを阻害し得る化合物

のスクリーニングにおいて、Chandlerら、上述の表1に示すように、酵素アッセイの結果が細胞培養アッセイと関連し得ないことを留意すべきである。したがって、ブランク減少アッセイは、一次スクリーニングの手段であるべきである。

ノイラミニダーゼインヒビターのスクリーニング

本発明の組成物は、酵素活性を評価するための任意の従来の技術によりノイラミニダーゼに対する阻害活性についてスクリーニングされる。本発明の文脈内で、代表的には組成物は、最初にインビトロでのノイラミニダーゼの阻害についてスクリーニングされ、次いで、阻害活性を示す組成物がインビボでの活性についてスクリーニングされる。約 $5 \times 10^{-6}$  M未満の、代表的には約 $1 \times 10^{-7}$  M未満の、好ましくは約 $5 \times 10^{-8}$  M未満のインビトロKi（阻害定数）を有する組成物が、インビボでの使用に好ましい。

有用なインビトロスクリーニングが詳細に記載されており、本明細書では詳述しない。しかし、Itzstein, M. vonら；「*Nature*」, 363 (6428) : 418 - 423 (1993)、特に420頁第2欄第3段落全体～421頁第2欄第1段落の一部までに、Chong, A. K. J.ら；「*Biochem. Biophys. Acta*」, 1077: 65 - 71 (1991)により改変されたPotier, M.ら；「*Analyt. Biochem.*」, 94: 287 - 296 (1979)の適切なインビトロアッセイが記載されており；そしてColman, P. M.ら；国際公開番号WO 92/06691（国際出願番号PCT/AU90/00501号、公開日1992年4月30日）の34頁13行～35頁16行は、別の有用なインビトロスクリーニングを記載している。

インビボスクリーニングもまた、詳細に記載されており（Itzstein, M. vonら；上掲載中、特に421頁第2欄第1段落全体～423頁第2欄第1段落の一部分までを参照のこと）、そしてCloman, P. M.ら；上記掲載中、36頁1行～38行は、適切なインビボスクリーニングを記載している。

薬学的処方物および投与経路

本発明の化合物は、通常の実施に合うように選択される従来のキャリアおよび賦形剤とともに処方される。錠剤は、賦形剤、滑剤（glidant）、充填剤、結合剤などを含有する。水性処方物は、滅菌形態で調製され、そして、経口投与以外による送達について意図される場合、一般的に等張性である。全ての処方物は、必要に応じて、「*Handbook of Pharmaceutical Excipients*」（1986）に記載のような賦形剤を含む。賦形剤としては、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、EDTAのようなキレート剤、デキストリンのような炭水化物、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。処方物のpHは、約3～約11の範囲であるが、通常は約7～10である。

本発明の1つまたはそれ以上の化合物（本明細書では活性成分という）は、処置される状態に適切な任意の経

路により投与される。適切な経路としては、経口、直腸、鼻、局所（口腔内、舌下を含む）、腔、および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮膚内、髄腔内、および硬膜外を含む）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、受容者の状態で変化し得ることが理解される。本発明の化合物の利点は、それらが経口的にバイオアベイラブルであり、そして経口的に投与され得ることであり；肺内経路または鼻内経路によりそれらを投与する必要はない。驚くべきことに、W091/16320号、W092/06691号、および米国特許第5,360,817号の抗インフルエンザ化合物は、経口経路または腹腔内経路により首尾良く投与される。以下の実施例161を参照のこと。

活性成分について単独で投与することは可能であるが、それらが薬学的組成物として存在することが好ましくあり得る。獣医学のためのおよびヒトの使用のための両方のための本発明の処方物は、上記で定義した少なくとも1つの活性成分を、それらのための1つまたはそれ以上の受容可能なキャリアおよび必要に応じて他の治療成分とともに含む。1つまたは複数のキャリアは、処方物の他の成分に適合性である観点から「受容可能」であり、そしてその受容者に対して生理学的に無害でなくてはならない。

処方物は、前述の投与経路に適切な処方物を含む。処方物は、単位投与形態によりにおいて便利よく存在し得、そして薬学の分野において周知の任意の方法により調製され得る。技術または処方物は、一般的に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)に見出される。このような方法は、活性成分を1つ以上の副成分と構成するキャリアとを会合させる工程を包含する。一般に、処方物は、活性成分と液体キャリアまたは細かく分割された固体キャリア、あるいはその両方とを均等におよび完全に (intimately) 会合させ、必要であればその生成物を成形することにより調製される。

経口投与に適切な本発明の処方物は、所定の量の活性成分を含む、カプセル剤、カシェ剤、または錠剤のような分離された単位として；粉剤または顆粒剤として；水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として；あるいは水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして調製される。活性成分はまた、ポラス剤、舐剤、またはバスタ剤として存在し得る。

錠剤は、必要に応じて、1つまたはそれ以上の副成分とともに、圧縮または成形により作製される。圧縮錠剤は、粉末または顆粒のような自由に流動する形態の活性成分を、適切な機械で圧縮することにより調製され得、必要に応じて、結合剤、滑沢剤、不活性な希釈剤、保存剤、表面活性剤または分散剤と混合される。湿製錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化された活性成分の混合物を、適切な機械で成形することにより作製され得る。錠剤は、必要に応じてコートされ得るか、また

は刻み目がつけられ得、そして必要に応じて、錠剤から活性成分を遅延してまたは制御して放出するように処方される。

眼または他の外面の組織（例えば、口および皮膚）の感染に対して、処方物は、好ましくは、例えば、(0.1%w/wの増加量（例えば、0.6%w/w、0.7%w/wなど）で0.1%と20%との間の範囲で1つまたは複数の活性成分を含む)0.75~20%w/wの量で、好ましくは0.2~15%w/w、および最も好ましくは0.5~10%w/wの量で活性成分（1つまたは複数）を含有する局所軟膏またはクリームとして適用される。軟膏において処方される場合、活性成分は、パラフィン軟膏基剤、または水混和性軟膏基剤のいずれかとともに処方される。あるいは、活性成分は、水中油クリーム基剤とともにクリーム中に処方され得る。

所望であれば、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコール、すなわち、2つまたはそれ以上の水酸基を有するアルコール（例えば、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール（PEG400を含む））、およびこれらの混合物を包含し得る。局所用処方物は、望ましくは、皮膚または他の罹患領域を介する活性成分の吸収または浸透を増強する化合物を含み得る。このような皮膚の浸透増強剤の例は、ジメチルスルホキシドおよび関連アナログを含む。

本発明のエマルジョンの油相は、公知の方法で公知の成分から構成され得る。この相は乳化剤（そうでなければ、エマルジェント (emulgent) として知られる)のみを含み得るが、望ましくは、少なくとも1つの乳化剤と脂肪または油との混合物、あるいは脂肪および油の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤が安定剤として作用する親油性乳化剤とともに含まれる。また、油と脂肪の両方を含むことが好ましい。同時に、安定剤（1つまたは複数）を含むまたは含まない1つまたは複数の乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを作製し、そしてこのワックスは油および脂肪とともにいわゆる乳化軟膏基剤を作製して、これはクリーム処方物の油性分散相を形成する。

本発明の処方物における使用に適切なエマルジェントおよびエマルジョン安定剤には、Tween<sup>R</sup>、Span<sup>R</sup> 80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

処方物に適切な油または脂肪の選択は、所望の化粧品特性を達成することに基づく。クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏出を避けるための適切な稠度を有する非油脂性、非着色性、および洗浄可能な製品であるべきである。直鎖または分枝鎖、一塩基性または二塩基性アルキルエステル（例えば、ジイソア

ジベート、イソセチルステアレート、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリスレート、デシルオレート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキシルパルミテート、またはCrodamol CAPとして公知の分枝鎖エステル（ブレンド）が使用され得、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に応じて、単独または組合せて用いられ得る。あるいは、高融点脂質（例えば、白色軟パラフィンおよび/または液体パラフィン）または他の鉱油が使用される。

眼への局所投与に適切な処方物はまた、点眼薬を含み、ここで活性成分は活性成分のための適切なキャリア（特に、水性溶媒）に溶解または懸濁される。活性成分は好ましくは、0.5~20%の、好都合には0.5~10%、特に約1.5%w/wの濃度でこのような処方物中に存在することが好ましい。

口における局所投与に適切な処方物には、香料基剤（通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガント）中に活性成分を含有するトローチ剤（lozenge）；不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）中に活性成分を含有するトローチ剤（pastille）；および適切な液体キャリア中に活性成分を含む洗口剤が挙げられる。

直腸投与用の処方物は、例えば、ココアバターまたはサリチレートを含む適切な基剤とともに坐剤として存在し得る。

肺内投与または鼻投与に適切な処方物は、例えば、0.1~500ミクロンの範囲で（0.5、1、30ミクロン、35ミクロンなどのようなミクロンの増加で、0.1と500ミクロンとの間の範囲における粒子サイズを含む）で粒子サイズを有し、これは肺胞嚢に達するように鼻経路を介する迅速な吸入により、または口を介する吸入により投与される。適切な処方物は、活性成分の水性溶液または油性溶液を含む。エアゾール投与または乾燥粉末投与に適切な処方物は、従来の方法によって調製され得、そして以下に記載のようなインフルエンザAまたはB感染の処置または予防に使用される本明細書中前記の化合物のような他の治療剤とともに送達され得る。

膣投与に適切な処方物は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、パスタ、泡またはスプレー処方物として存在し得、活性成分に加えて、当該分野において適切であることが知られているようなキャリアを含有する。

非経口投与に適切な処方物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、およびこの処方物を意図した受容者の血液と等張による溶質を含み得る水性および非水性滅菌注射溶液；ならびに、懸濁化剤および濃稠化剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液を含む。

処方物は、単位用量または多数回用量容器（例えば、密封されたアンプルおよびバイアル）中に存在し、そして使用直前に滅菌液体キャリア（例えば、注射用水）の

添加のみを必要とする凍結乾燥状態で保管され得る。即時の注射溶液および懸濁液は、既に記載された種類の滅菌された粉末、顆粒剤および錠剤から調製される。好ましい単位用量の処方物は、本明細書中上記のような日用量または日単位分割用量、あるいはそれらの適切な画分の活性成分を含む処方物である。

上記の特に記載した活性成分に加えて、本発明の処方物が、問題の処方物のタイプを考慮して当該分野における従来の他の薬剤を含み得ることが理解されるべきである。例えば、経口投与に適切な薬剤は矯味剤を含み得る。

本発明はさらに、上記で定義したような少なくとも1つの活性成分とともにそのための獣医学的キャリアを含む獣医学的組成物を提供する。

獣医学的キャリアは、組成物の投与の目的に有用な物質であり、固体、液体、または気体物質であり得、これらはそうでなければ、不活性であるかまたは獣医学的技術において受容可能であり、そして活性成分に適合性である。これらの獣医学的組成物は、経口的に、非経口的にまたは任意の他の所望の経路により投与され得る。

本発明の化合物は、活性成分として1つまたはそれ以上の本発明の化合物を含有する制御放出薬学的処方物（「制御放出処方物」）を提供するために使用される。この中で活性成分の放出は制御および調節されて、少ない投与頻度可能にし、または所定の活性成分の薬物動力学プロファイルまたは毒性プロファイルを改良する。

活性成分の有効用量は、少なくとも処置される状態の性質、毒性、化合物が予防的に使用（低用量）されるかまたは活性なインフルエンザ感染に対して使用され得るか、送達方法、および薬学的処方物に依存し、そして従来の用量漸増研究を用いて臨床医により決定される。1日当たり約0.0001~約100mg/kg体重であると予測され得る。代表的には、1日当たり約0.01~約10mg/kg体重である。より代表的には、1日当たり約0.01~約5g/kg体重である。より代表的には1日当たり約0.05~約0.5mg/kg体重である。例えば、吸入のための毎日の候補用量は、約70kg体重の成人ヒトについて1mg~100mgの範囲であり、好ましくは5mgと500mgとの間であり、そして単回または複数回の用量の形態であり得る。

本発明の活性成分はまた、他の活性成分と組み合わせで使用される。このような組み合わせは処置される状態、成分の交差反応性、および組み合わせの薬学的特性に基づいて選択される。例えば、呼吸器系のウイルス感染（特にインフルエンザ感染）を処置する場合、本発明の組成物は、抗ウイルス剤（アマンチジン、リマンタジン、およびリバビリン）、粘液溶解剤（mucolytic）、去痰薬、気管支拡張薬、抗生物質、解熱剤、または鎮痛薬と組み合わせられ得る。通常、抗生物質、解熱剤、および鎮痛薬は、本発明の化合物とともに投与される。本発明の化合物の代謝物



本明細書中に記載される化合物のインビボ代謝産物はまた、このような産物が先行文献から新規および非自明である範囲まで本発明の範囲内である。このような産物は、投与される化合物の、例えば、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから主に酵素的プロセスにより生じる。したがって、本発明は、本発明の化合物を、その代謝産物を生じるに十分な期間、哺乳動物と接触させる工程を包含するプロセスにより生成される新規および非自明な化合物を含む。このような産物は、代表的には、放射標識（例えば、 $C^{14}$  または  $H^3$ ）された本発明の化合物を調製し、検出可能な用量（例えば、約0.5mg/kgを超える）で動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル）、またはヒトに非経口的に投与し、十分な時間（代表的には、約30秒～30時間）代謝してその転換産物を生じさせ、そして尿、血液、または他の生物学的サンプルから単離することにより同定される。これらの産物は、それらが標識されているので、容易に単離される（その他は、代謝物中に残存するエピトープに結合し得る抗体の使用により単離される）。代謝物の構造は、従来の様式（例えば、MSまたはNMR分析）において決定される。一般的に、代謝物の分析は当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同様の方法で行われる。転換産物は、他にインビボで見出されない限り、それら自体のノイラミニダーゼ阻害活性を有さない場合でも、本発明の化合物の治療用量についての診断アッセイに有用である。

#### 本発明の化合物の別の使用

本発明の化合物、あるいは加水分解またはインビボでの代謝によりこれらの化合物から生じる生物学的に活性な物質は、免疫原として使用されるか、またはタンパク質の結合のために使用される。それにより本発明の化合物は免疫原性組成物の成分として作用して、免疫学的に認識されるエピトープ（抗体結合部位）を保持するタンパク質、化合物、またはその代謝産物に特異的に結合し得る抗体を調製する。それゆえ、免疫原性組成物は、診断、品質管理などの方法、あるいは化合物またはそれらの新規な代謝産物についてのアッセイにおける使用のために抗体を調製する中間体として有用である。化合物は、そうでなければ、非免疫原性のポリペプチドに対して惹起する抗体について有用である。つまり、化合物は、改変されていない結合タンパク質と交差反応する免疫応答を刺激するハプテン部位として作用する。

目的の加水分解産物は、上記の保護された酸性基または塩基性基の加水分解の産物を含む。上記のように、アルブミンまたはキーホールリンペットヘモシアニンのような免疫原性ポリペプチドを含む酸性アミドまたは塩基性アミドは、一般に、免疫原として有用である。上記の代謝産物は、本発明の化合物との実質的な程度の免疫学的交差反応性を保持し得る。したがって、本発明の抗体は、保護された化合物に結合せずに本発明の保護されて

いない化合物に結合し得る；あるいは、代謝産物は、本発明の保護された化合物に結合せずに、保護された化合物および/または代謝産物に結合し得るか、または任意の1つまたは3つ全てに特異的に結合し得る。望ましくは、抗体は天然に存在する物質と実質的に交差反応しない。実質的な交差反応性は、アッセイの結果を妨げるに十分な特異的分析物についての特異的アッセイ条件下で反応性である。

本発明の免疫原は、免疫原性基質と会合する所望のエピトープを提示する本発明の化合物を含む。本発明の文脈内で、このような会合は共有結合を意味し、免疫原性の結合（適用可能な場合）または非共有結合した物質の混合物、あるいは上記の組合せを形成する。免疫原性物質には、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント）、免疫原性タンパク質（例えば、ウイルス、細菌、酵母、植物、および動物のポリペプチド、特に、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシチログロブリンまたはダイズトリプシンインヒビター）、および免疫原性ポリサッカライドが挙げられる。代表的には、所望のエピトープの構造を有する化合物は、多官能性（通常は二官能性）架橋剤を使用することにより、免疫原性ポリペプチドまたはポリサッカライドに共有結合される。ハプテン免疫原を製造する方法は、それ自体一般的であり、そしてハプテンを免疫原性ポリペプチドなどに結合するための以前から使用される任意の方法が、架橋に利用可能である前駆体または加水分解産物上の官能基または、および免疫原性物質とは対照的に問題となるエピトープに特異的な抗体を生成する可能性を考慮に入れて、本発明でも適切に用いられる。

代表的には、ポリペプチドは、認識されるべきエピトープから離れた本発明の化合物上の部位に結合する。

結合体は、従来の様式で調製される。例えば、架橋剤であるN-ヒドロキシスクシンイミド、無水コハク酸、またはalkN=C=NaIkは、本発明の結合体を調製するのに有用である。結合体は、1～100個、代表的には、1～25個、より代表的には1～10個の炭素原子の結合または結合基により免疫原性物質に対して付着した本発明の化合物を含む。この結合体は、クロマトグラフィーなどを用いて出発物質および副生成から分離され、次いで滅菌濾過され、そして保管のためにバイアルに入れる。

本発明の化合物は、例えば、任意の1つまたはそれ以上の以下の基を介して架橋される： $U_1$ の水酸基； $E_1$ のカルボキシル基、 $U_1$ 、 $E_1$ 、 $G_1$ 、または $T_1$ の炭素原子（Hの置換において）；および $G_1$ のアミン基。ポリペプチドのアミドはこのような化合物内に含まれ、ここでポリペプチドは上記の $R_{6c}$ 基または $R_{6b}$ 基として作用する。

動物は、代表的には、従来の様式で調製された免疫原性結合体または誘導體、および抗血清またはモノクローナル抗体に対して免疫される。

本発明の化合物は、組換え細胞培養における糖タンパ



ク質の構造完全性を維持するために有用である。すなわち、糖タンパク質が回収のために産生される発酵に添加されて、所望の糖タンパク質のノイラミナーゼで触媒される切断を阻害する。これは、合成されるタンパク質の糖質部分を不利に減成し得る異種宿主細胞における、タンパク質の組換え合成に特に価値がある。

本発明の化合物は多官能性である。それ自体で本発明の化合物はポリマーの合成について独特のクラスのもの10 マーを示す。例として、本発明の化合物から調製されるポリマーはポリアミドおよびポリエステルを含むが、これらに限定されない。

本発明の化合物は、モノマーとして使用され、独特のペンダント官能基を有するポリマーへのアクセスを提供する。本発明の化合物は、ホモポリマーにおいて、または本発明の範囲内に入らないモノマーとのコモナーとして有用である。本発明の化合物のホモポリマーは、モレキュラーシープ(ポリアミド)、織物、繊維、フィルム、成形品などの調製において、カチオン交換剤(ポリエステルまたはポリアミド)としての有用性を有する。ここでは酸機能性 $E_1$ が、 $U_1$ 中の水酸基にエステル化され、例えば、それによりペンダント塩基性基 $G_1$ が、精製が所望されるポリペプチド中に見出されるような酸性官能基を結合し得る。ポリアミドは、 $E_1$ および $G_1$ を $U_1$ と架橋することにより調製され、そして環の近隣の部分は、親水性親和性基または疎水性親和性基として機能するために遊離のままであり、 $U_1$ 基の選択に依存している。本発明の化合物からのこれらのポリマーの調製は、それ自身は従来のものである。

本発明の化合物はまた、独特のクラスの多官能性界面活性剤として有用である。特に $U_1$ が親水性置換基を含まず、そして例えば、アルキルまたはアルコキシである場合、化合物は二官能性界面活性剤の特性を有する。このように、これらは有用な界面活性剤特性、表面コート特性、エマルジョン改変特性、レオロジー改変特性、および表面湿潤特性を有する。

定義されたジオメトリを有し、そして極性部分および非極性部分を同時に有する多官能性化合物であるので、本発明の化合物は独特のクラスの相転移剤(phase transfer agent)として有用である。例として、本発明の化合物は、相転移触媒反応および液/液イオン抽出(LI 40 X)において有用であるが、これらに限定されない。

本発明の化合物は、必要に応じて $U_1$ 、 $E_1$ 、 $G_1$ 、および $T_1$ 基中に不斉炭素原子を含有する。このように、これらは、他の光学活性物質の合成または分割に用いるための独特のクラスのキラルな補助剤である。例えば、カルボン酸のラセミ混合物は、その成分のエナンチオマーに以下の工程により分割され得る:1)ジアステレオマーのエステルまたはアミドと本発明の化合物との混合物を形成すること(ここで、 $U_1$ は不斉なヒドロキシアルカン基またはアミノアルカン基);2)ジアステオマーを分離する 50

こと;および3)エステル構造を加水分解すること。ラセミのアルコールは $E_1$ の酸基とのエステル形成により分離される。さらに、このような方法は、光学的に活性な酸またはアルコールがラセミの出発物質の代わりに使用される場合、本発明の化合物自身を分割するために使用され得る。

本発明の化合物は、親和性吸着マトリックス、プロセス制御のための固定化酵素、またはイムノアッセイ試薬を調製する際にリンカーまたはスペーサーとして有用である。本明細書の化合物は、所望の物質を架橋するたの部位として適切である多様な官能基を含む。例えば、親和性試薬(例えば、ホルモン、ペプチド、抗体、薬物など)を不溶性基質に結合することは習慣的である。これらの不溶化された試薬は、公知の様式で用いられ、製造された調製物、診断サンプル、および他の不純な混合物から、親和性試薬に対する結合パートナーを吸収する。同様に、固定化酵素は、酵素の容易な回収を伴う触媒転換を行うために使用される。二官能性化合物は、診断試薬の調製において、分析物を検出可能基に結合するために通常使用される。

本発明の化合物の多くの官能基が架橋における使用に適切である。例えば、 $E_1$ 基のカルボキシン酸またはホスホン酸は、架橋される試薬のアルコールとともにエステル、またはアミンとともにアミドを形成するために使用される。OH、NHR<sub>1</sub>、SH、アジド(所望であれば、架橋の前にアミノに還元される)、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、グアニジノ、ハロなど置換される $G_1$ 部位は、適切な部位である。反応基の適切な保護が、架橋された試薬を組み立てる間に必要であれば、本発明の二官能性化合物の重合を妨げるために用いられる。一般に、本明細書の化合物はカルボン酸またはホスホン酸を介して第一の結合パートナーの水酸基またはアミノ基にそれらを結合し、次いで $T_1$ 基または $G_1$ 基を介して別の結合パートナーに共有結合されることにより使用される。例えば、第一の結合パートナー(例えば、ステロイドホルモン)は、本発明の化合物のカルボン酸にエステル化され、次いでこの結合体は $G_1$ 水酸基を介して臭化シアン活性化Sepharoseに架橋される。これにより固定化ステロイドが得られる。結合に対する別の化学は周知である。例えば、Maggio「Enzyme - Immunoassay」(CRC、1988、71 - 135頁)およびそこで引用されている参考文献を参照のこと。

上記のように、本発明の治療的に有用な化合物(ここで、 $W_1$ 、または $G_1$ カルボキシル基、水酸基、またはアミノ基が保護されている)は、経口形態または持続性放出形態として有用である。これらの使用において、保護基はインビボで除去される(例えば、加水分解または酸化されて、遊離カルボキシル、アミノ、またはヒドロキシルを生じる)。この使用に適切なエステルまたはアミドは、前駆体の加水分解が所望される細胞内に見出されることが予想されるエステラーゼおよび/またはカルボキ

シペプチダーゼの基質特異性に基づいて選択される。これらの酵素の特異性が知られていない限りは、所望の基質特異性が見出されるまで、本発明の化合物の複数をスクリーニングする。これは、遊離の化合物または抗ウイルス活性の出現から明白である。一般的に、本発明の化合物のアミドまたはエステルが選択される。これらは、

( i ) 上部消化管中で加水分解されないかまたは比較的緩やかに加水分解され、( ii ) 消化管または細胞浸透性であり、そして( iii ) 細胞の細胞質および/または全身の循環中で加水分解される。スクリーニングアッセイは、好ましくは、インフルエンザの感染の疑いがある特定の組織からの細胞(例えば、気管支肺気管の粘膜)を使用する。当該分野において公知のアッセイは、インピボのバイオアベイラビリティを決定するのに適切であり、腸管腔安定性アッセイ、細胞浸透性アッセイ、肝臓ホモジネート安定性アッセイ、および血漿安定性アッセイが挙げられる。しかし、エステル、アミド、または他の保護された誘導体が、インピボで遊離のカルボキシル基、アミノ基、または水酸基に転換されない場合であっても、それらはなお化学中間体として有用である。

#### 本発明の化合物を作製する例示的な方法

本発明はまた、本発明の組成物を作製する方法に関する。組成物は、任意の適用可能な有機合成の技術により調製される。多くのこのよな技術は当該分野で周知である。しかし、公知の方法の多くが、「Compendium of Organic Synthetic Methods」(John Wiley & Sons, New York)、第1巻、Ian T. HarrisonおよびShuyen Harrison, 1971; 第2巻、Ian T. HarrisonおよびShuyen Harrison, 1974; 第3巻、Louis S. HegedusおよびLeroy Wade, 1977; 第4巻、Leroy G. Wade, jr., 1980; 第5巻、Leroy G. Wade, jr., 1984; および第6巻、Michael B. Smith; ならびに March, J., 「Advanced Organic Chemistry, 第3版」、(John Wiley & Sons, New York, 1985)、「Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. 第9巻」、Barry M. Trost、編集主任(Pergamon Press, New York, 1993出

版)に詳述されている。

本発明の組成物の調製のための多くの例示的な方法が、以下に提供される。これらの方法は、このような調製物の性質を例示するために意図され、適用可能な方法の範囲を制限することを意図しない。

一般的に、反応条件(例えば、温度、反応時間、溶媒、ワークアップ手順など)は、実施される特定の反応に対して当該分野において通常のものである。引用される参考物質は、そこで引用された物質とともに、このような条件の詳細な記載を含む。代表的には、温度は - 100 ~ 200 であり、溶媒は非プロトン性またはプロトン性であり、そして反応時間は10秒~10日である。ワークアップは、代表的には、あらゆる未反応試薬をクエンチした後に、水/有機層系の間の分配(抽出)をし、そして生成物を含む層を分離することからなる。

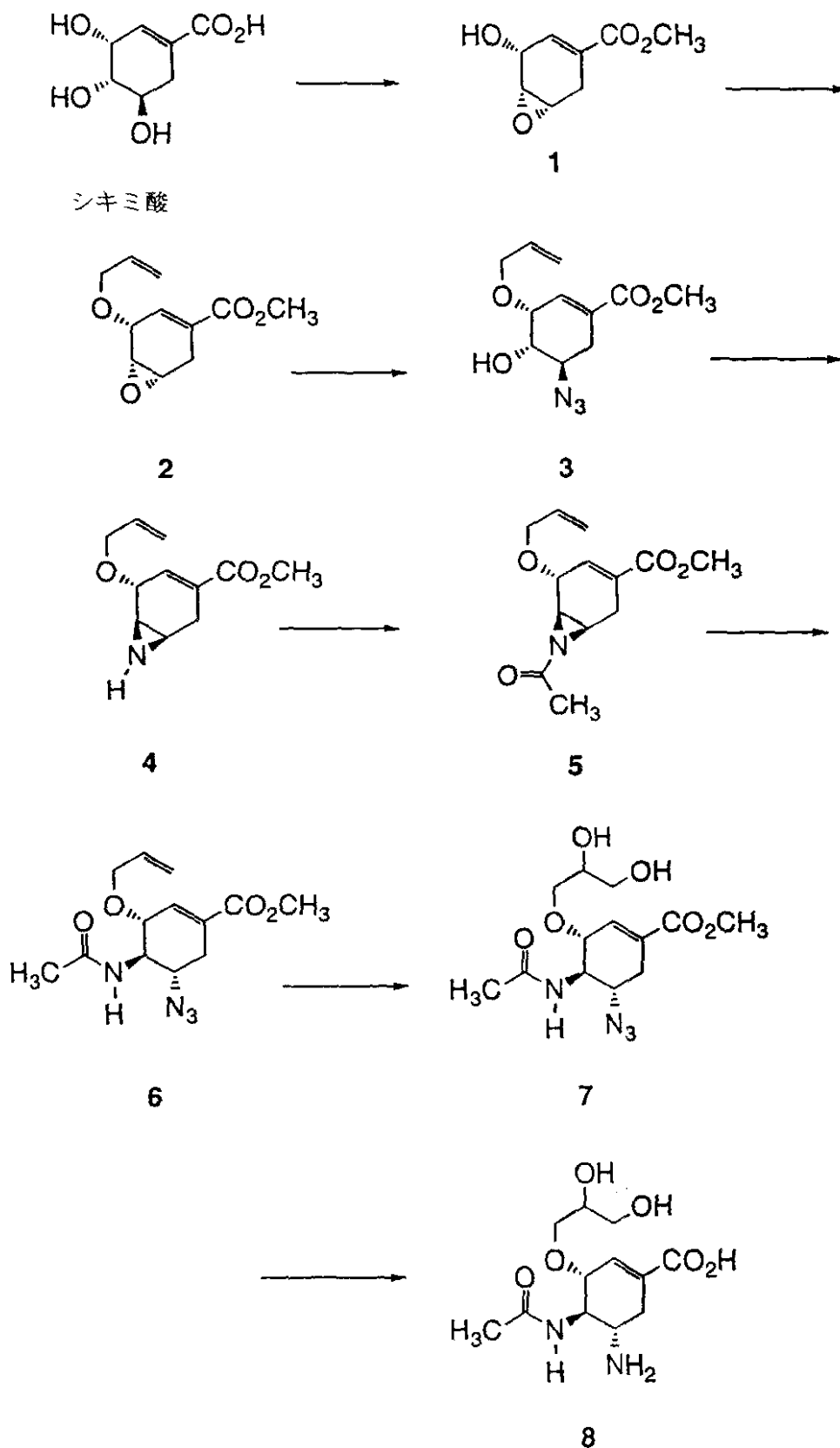
酸化反応および還元反応は、代表的には、室温に近い温度(約20 )で行われるが、金属水素化物の還元については、しばしば温度が0 ~ - 100 まで低下され、溶媒は代表的には、還元については非プロトン性であり、そして酸化についてはプロトン性または非プロトン性のいずれかであり得る。反応時間は、所望の転換が達成されるように調整される。

縮合反応は、代表的には、室温に近い温度で行われるが、非平衡の動力学的に制御された縮合については、低下した温度(0 ~ - 100 )がまた一般的である。溶媒はプロトン性(平衡化反応において一般的である)または非プロトン性(動力学的に制御された反応において一般的である)のいずれかであり得る。

標準的な合成技術(例えば、反応副生成物の共沸除去および無水反応条件(例えば、不活性ガス環境)の使用)は、当該分野において一般的であり、そして適用可能な場合、適用される。

本発明の化合物を調製する1つの例示的な方法を、以下のスキーム1に示す。この方法の詳細な説明は以下の実施例の項において見られる。

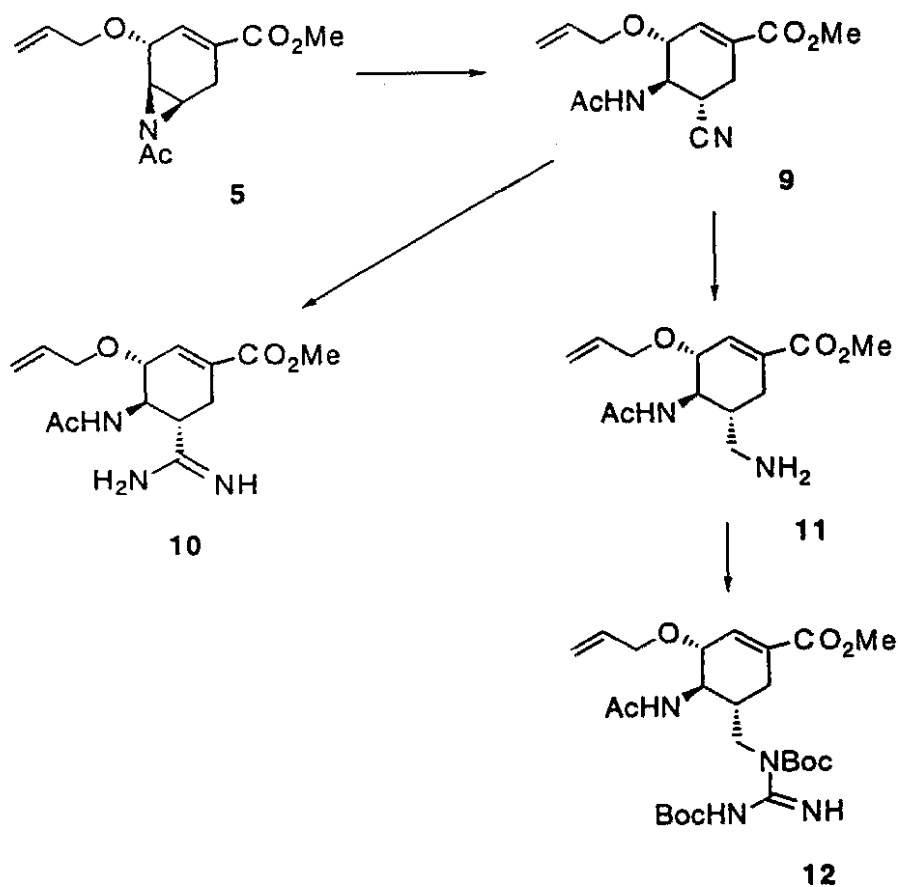
## スキーム1



別の実施態様を形成するためのスキーム1の改変を、

スキーム2 - 4に示す。

## スキーム 2



## スキーム 2

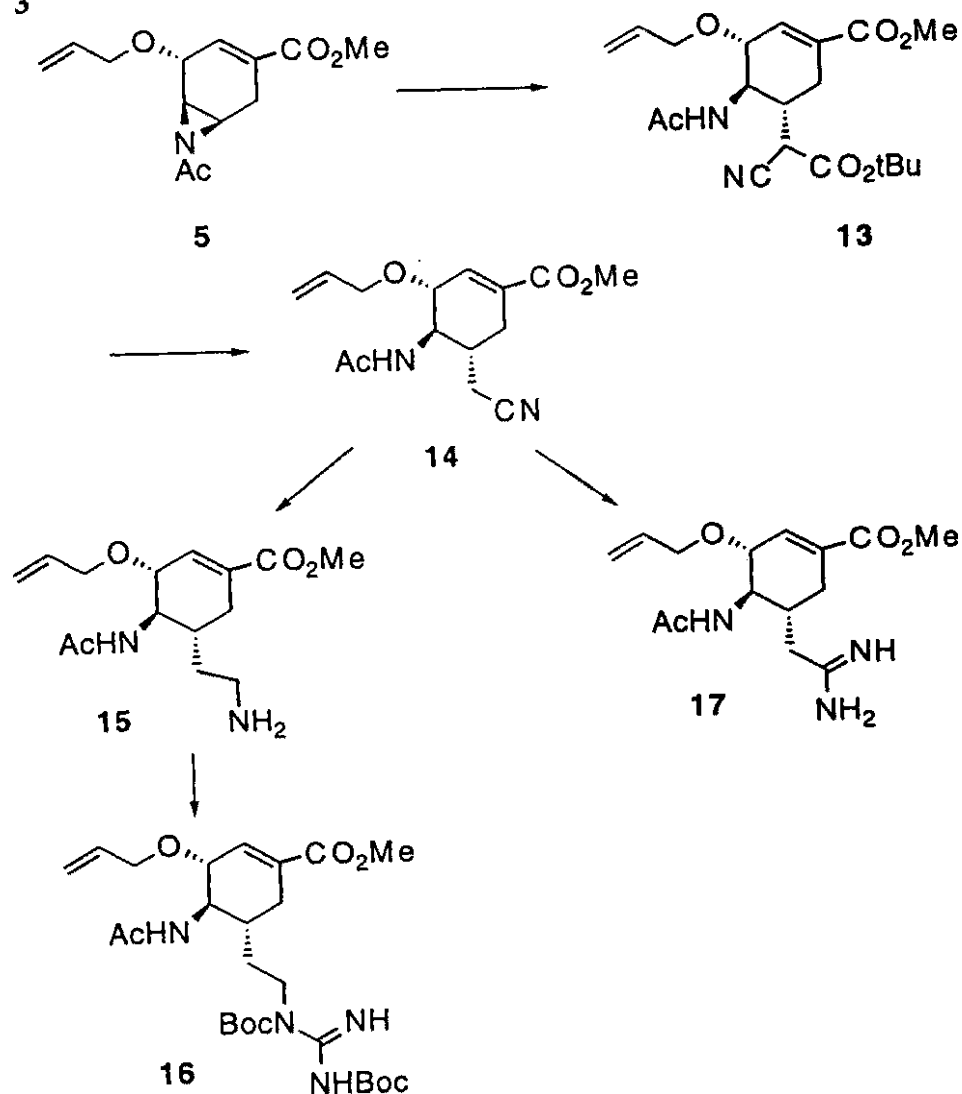
Utimotoおよび共同研究者「Tetrahedron Lett.」、3  
1:6379 (1990) の手順に従って、アジリジン 5 は、Yb  
(CN)<sub>3</sub> により触媒されたTMSCNの付加によってアミノ

ニトリル 9 に転化される。  
ニトリル 9 の対応するアミジン 10 への転化は、標準的  
な 3 つの連続工程: i) H<sub>2</sub>S; ii) CH<sub>3</sub>I; iii) NH<sub>4</sub>OAc を用い  
て達成される。代表的な転化は、「J. Med. Chem.」、36:  
1811 (1993) に見出される。

ニトリル 9 は、「Modern Synthetic Reactions」第 2  
版 H. O. House, Benjamin/Cummings Publishing Co., 1972  
において見出される任意の利用可能な方法を用いて還元  
することにより、アミノメチル化合物 11 に転化される。

アミノメチル化合物 11 は、「Tetrahedron Lett.」、3  
6:299 (1995) において見出される方法に従って、11 を  
N,N'-ビス-Boc-1H-ピラゾール-1-カルボキシア  
ミンで処理することにより、ビス-Boc保護グアニジノ  
化合物 12 に転化される。

スキーム 3



スキーム 3

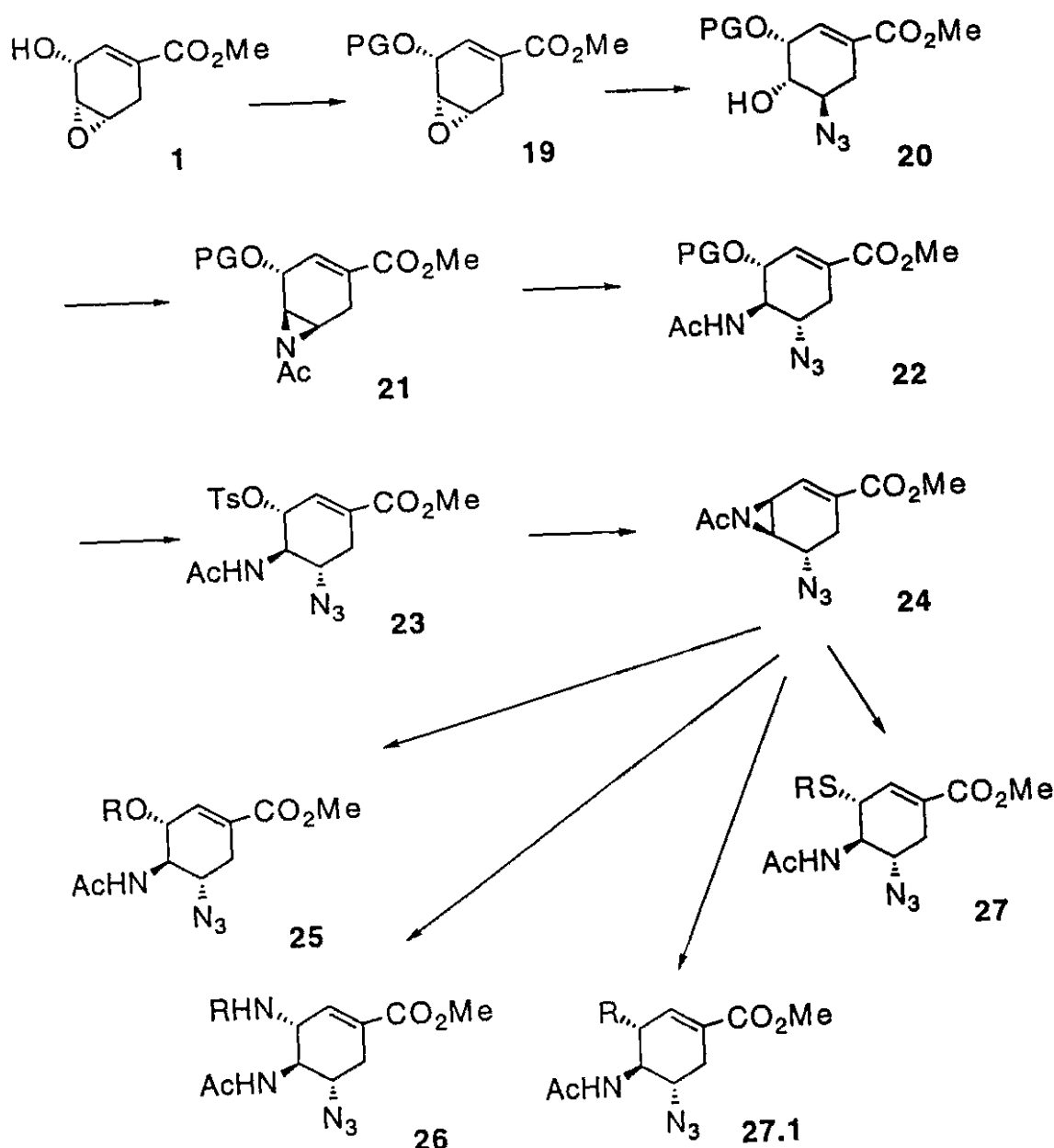
アジリジン 5 は、 $\alpha$ -シアノ酢酸 *t*-ブチルエステルで開環することにより 13 を与える。このタイプのアジリジン開環は、「Tetrahedron Lett.」、23:5021 (1982) において見出される。酸性条件下での *t*-ブチルエステル部分の選択的加水分解と、それに続く脱カルボキシル化によりニトリル 14 を与える。

14 のアミノエチル誘導体 15 への還元は、9 の 11 への転

化と同様の様式で達成される。アミン 15 は次いで、「Tetrahedron Lett.」、36:299 (1995) において見出される方法に従って、*N,N'*-ビス-Boc-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシアミジンでグアニジノ誘導体 16 に転化される。

ニトリル 14 は、9 の 10 への転換について上記と同様の順序を用いることにより、対応するアミジン 17 に転化される。

スキーム 4



スキーム 4

エポキシアルコール1は、例えばMOMClで保護される (PG = 保護基)。代表的な条件は「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版、T.W.GreeneおよびP.G. M.Wuts、John Wiley & Sons, New York, NY, 1991に見出される。

エポキシド19は、Sharplessおよび共同研究者、「J. Org. Chem.」50:1557 (1985) の手順に従って、 $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$  でアミノアルコール20に開環される。

20のN - アセチルアジリジン21への還元は、3つの連続した工程: 1)  $\text{MsCl}$ /トリエチルアミン; 2)  $\text{H}_2/\text{Pd}$ ; 3)  $\text{AcCl}$ /ピリジンにおいて達成される。このような転換は「Angew. Chem. Int. Ed. Engl.」, 33:599 (1994)に見出される。

アジリジン21は、「J. Chem. Soc. Perkin Trans I」, 8 50

01 (1976)に記載されるように、DMF中、65 °Cで $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ を用いて開環することによりアジドアミド22に転換される。

22のMOM保護基の除去は、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版、T.W.GreeneおよびP.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991において記載される方法を用いて達成される。得られるアルコールはピリジン中でTsClを用いてアジリジン24に直接転換される。このような転換は「Angew. Chem. Int. Ed. Engl.」, 33:599 (1994)に見出される。

アジリジン24は、次いでROH、 $\text{RNH}_2$ 、RSHまたは有機金属 (金属 - R) と反応して、それぞれ対応する開環誘導体25、26、27および27.1を生じる。このタイプのアジリジン開環は、「Tetrahedron Lett.」23:5021 (1982) および「Angew. Chem. Int. Ed. Engl.」33:599 (1994)に見

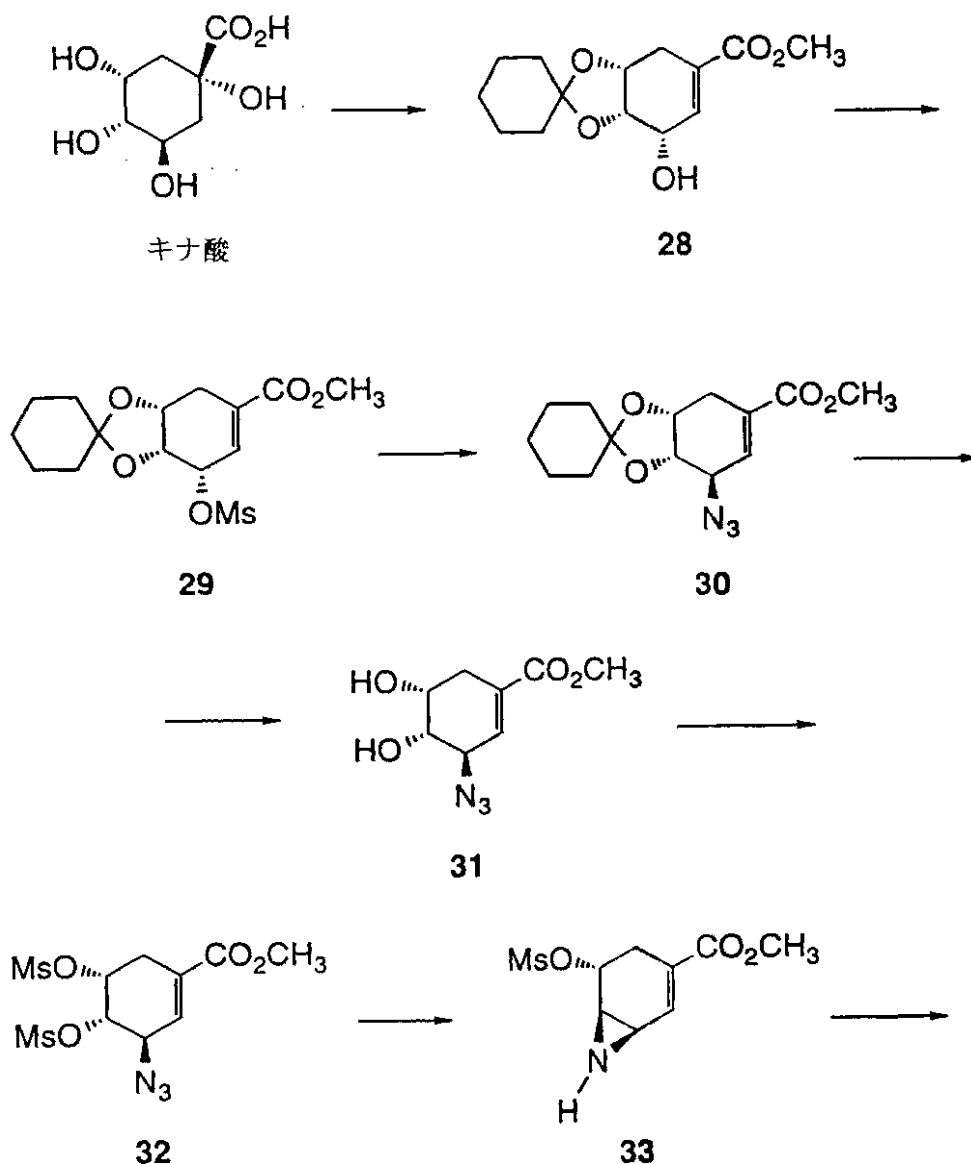
出される。

スキーム 5

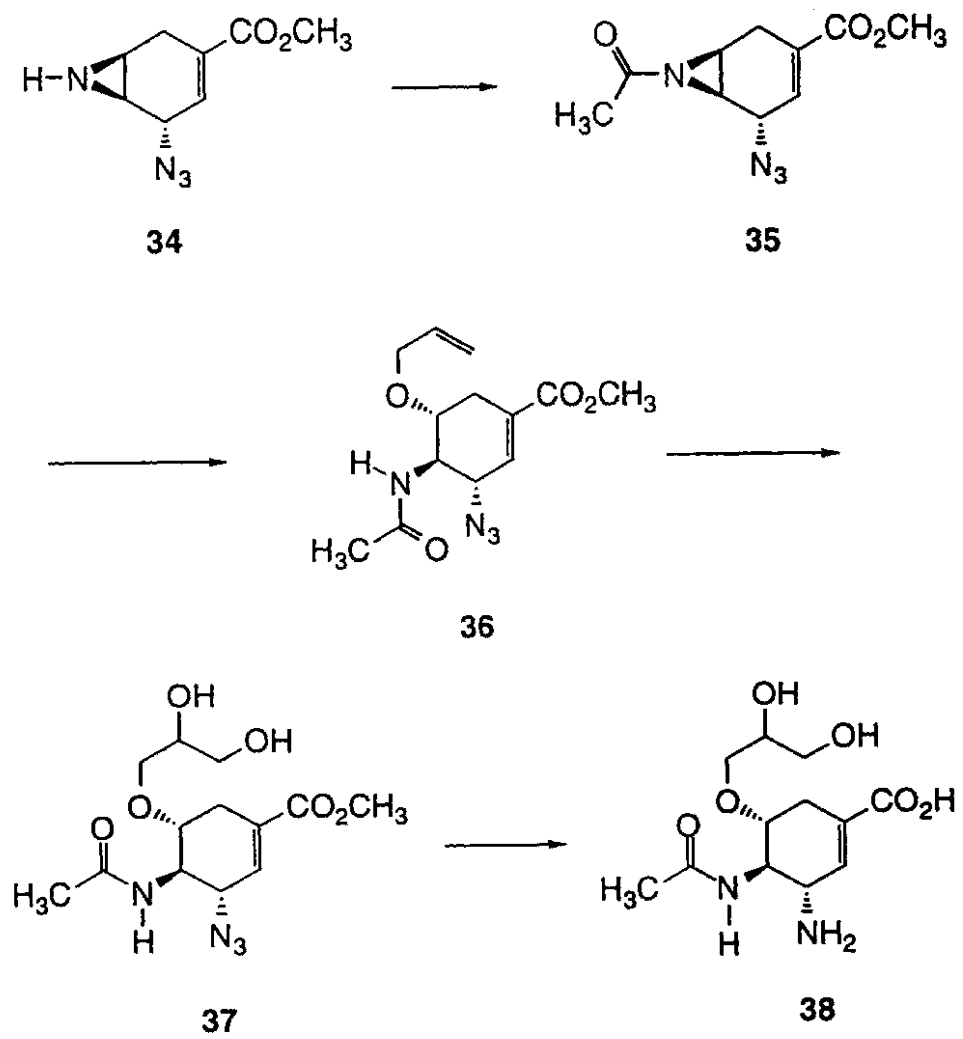
本発明の別のクラスの化合物は、スキーム5aおよび5bの方法により調製される。キナ酸はShing, T.K.M.;ら; 「Tetrahedron」47(26):4571(1991)の方法により28に転化される。TEA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中、MsClを用いるメシル化により29を生じ、29はDMF中、NaN<sub>3</sub>と反応して30を生じる。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中での30とTFAとの反応により31が生じ、31はTEA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中、MsClを用いるメシル化により32を生じ

スキーム 5a

る。水中でトリフェニルフォスフィンと反応して33が生じ、1)ピリジン中のCH<sub>3</sub>C(O)Cl、2)DMF中のNaN<sub>3</sub>、および3)THF中のNaHの連続適用により35に転化される。当該分野において一般的な広範な種々の求核試薬を用いる35のアルキル化は36のような多くの化合物を提供する。36のような化合物を本発明の他の実施態様にする(elaboration)のための方法は、上記の方法と同様である。

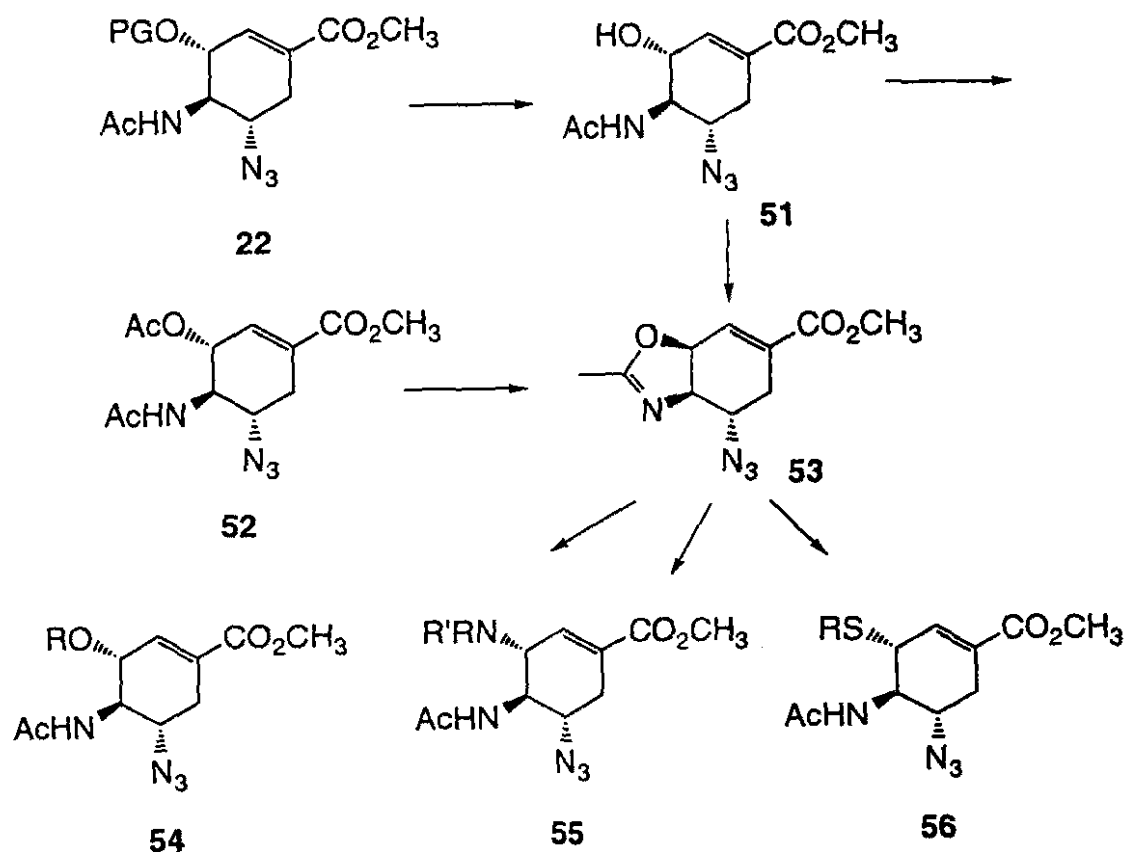


スキーム 5b





## スキーム 6



## スキーム 6

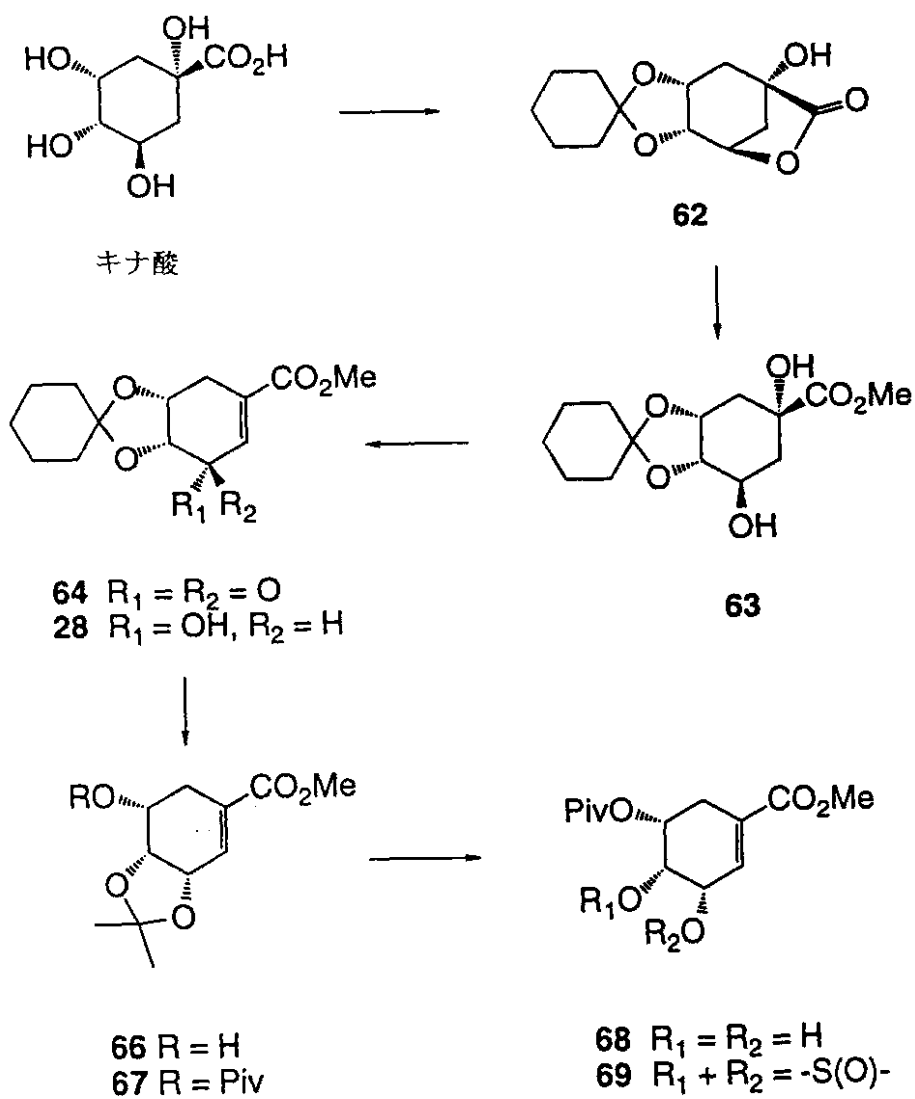
本発明の化合物の別のクラスは、スキーム 6 の方法により調製される。保護されたアルコール22 (PG = メトキシメチルエーテル) は、「Protective Groups in Organic Synthesis」第 2 版、T.W.Greene および P.G.M.Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991 において記載される標準的な条件下で脱保護される。アルコール51は、標準的な条件下で無水酢酸およびピリジンを用いてアセテート52に転化される。アセテート52は、TMSOTf または BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub> で処理されてオキサゾリン53を与える。このような転換は、それぞれ「Liebigs Ann.Chem.」129 (1991) および「Carbohydrate Research」181 (1993) に記載されている。あるいはアルコール51は、対応するメシレートまたはトシレート23への転換、続いて「J.Org.Che

m.」50:1126 (1985) および「J.Chem.Soc」1385 (1970) に記載されるような標準的な条件下でオキサゾリンへと閉環されることによりオキサゾリン53に転換される。オキサゾリン53は、ROH、RR'NH、またはRSH (ここで、R および R' は上記 W<sub>6</sub> の定義に一致するように選択される) と反応して、それぞれ対応する開環誘導体54、55、および56を提供する。このような転換は、「J.Org.Chem.」49:4889 (1984) および「Chem.Rev.」71:483 (1971) に記載されている。

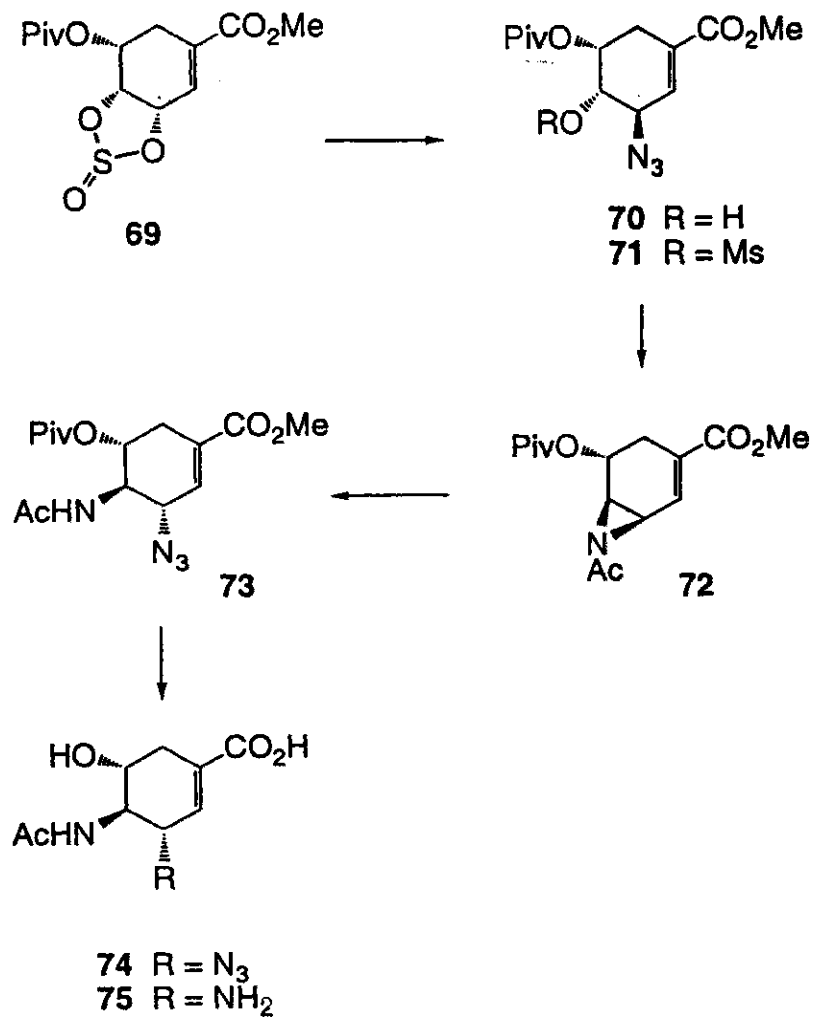
## スキーム 7 - 35

本発明の化合物を調製する別の例示的な方法を、下記のスキーム 7 - 35 に示す。方法の詳細な説明は、下記の実施例の項において見出される。

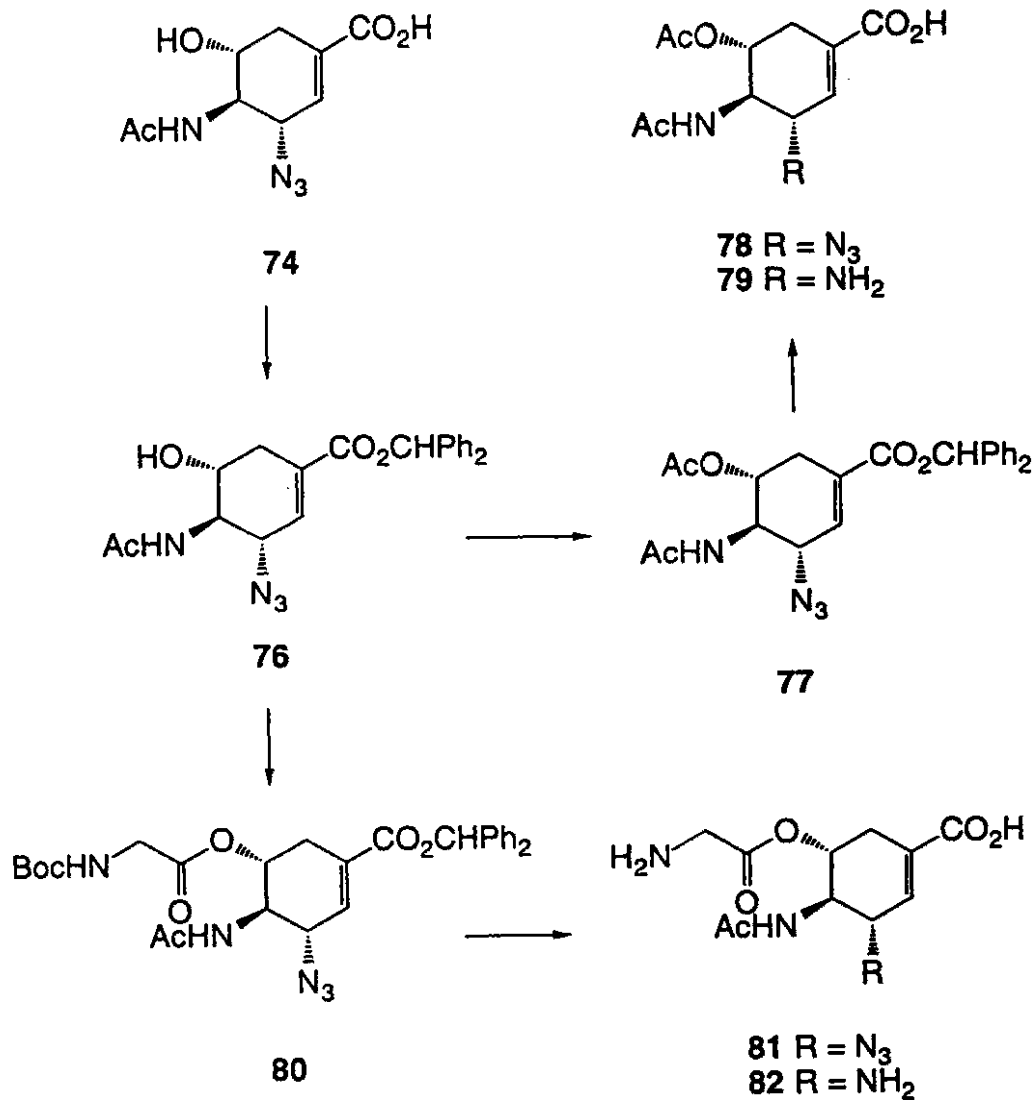
## スキーム 7a



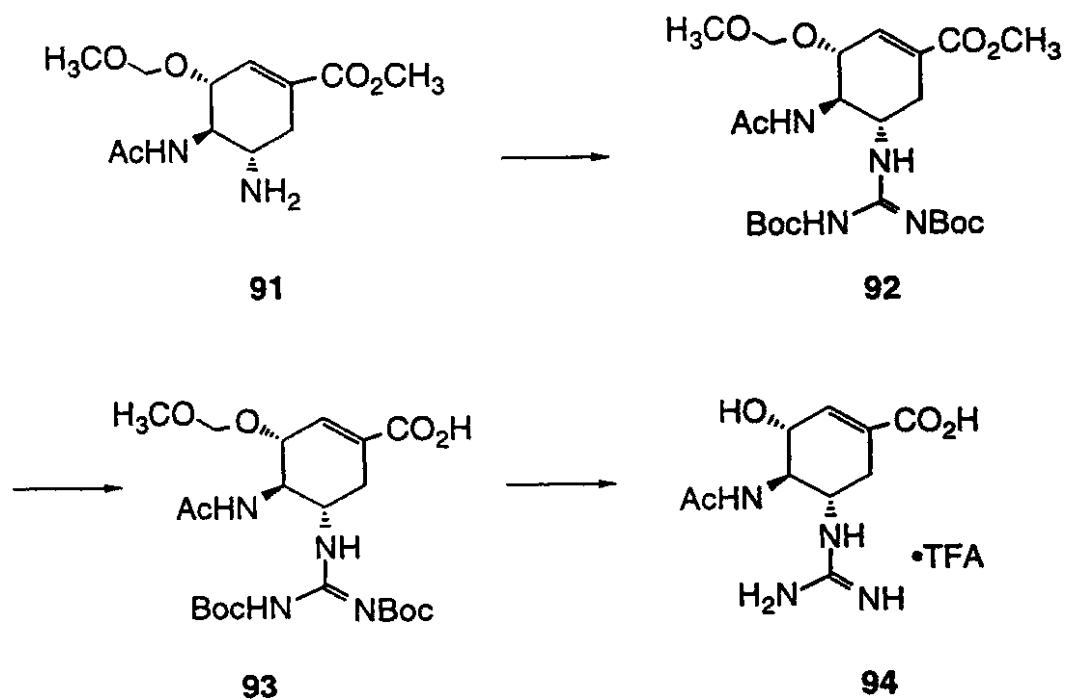
## スキーム 7b



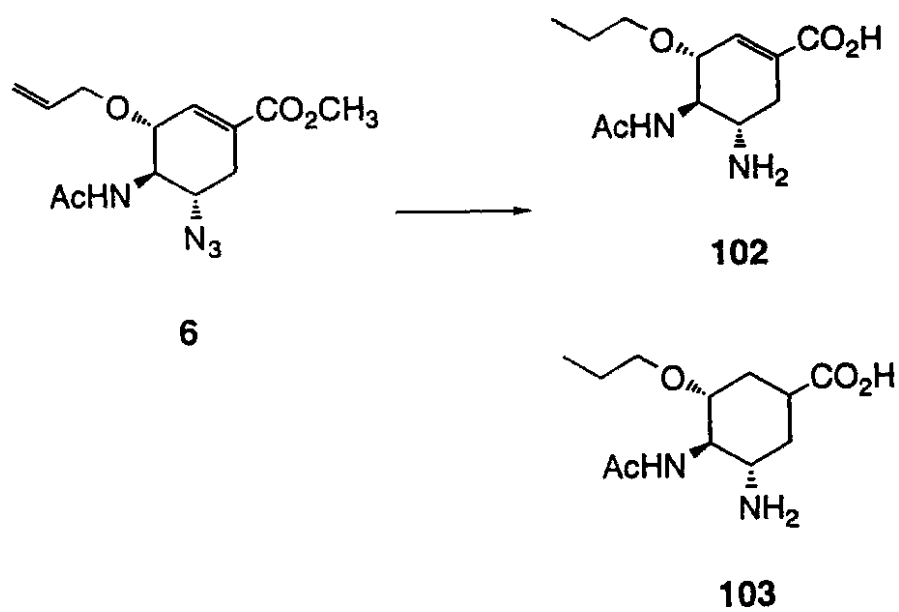
## スキーム 7c



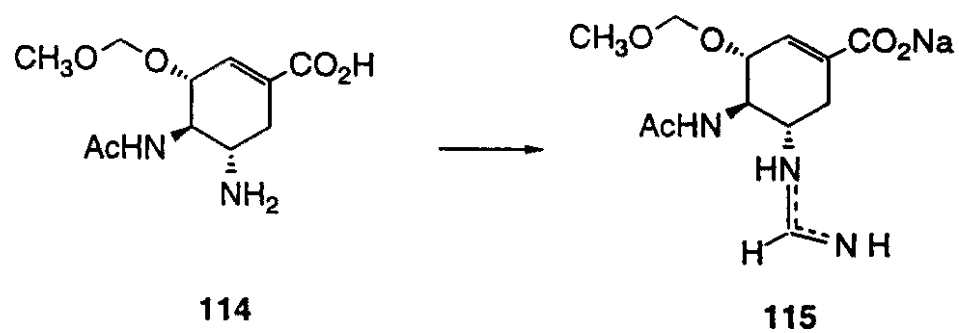
## スキーム 8



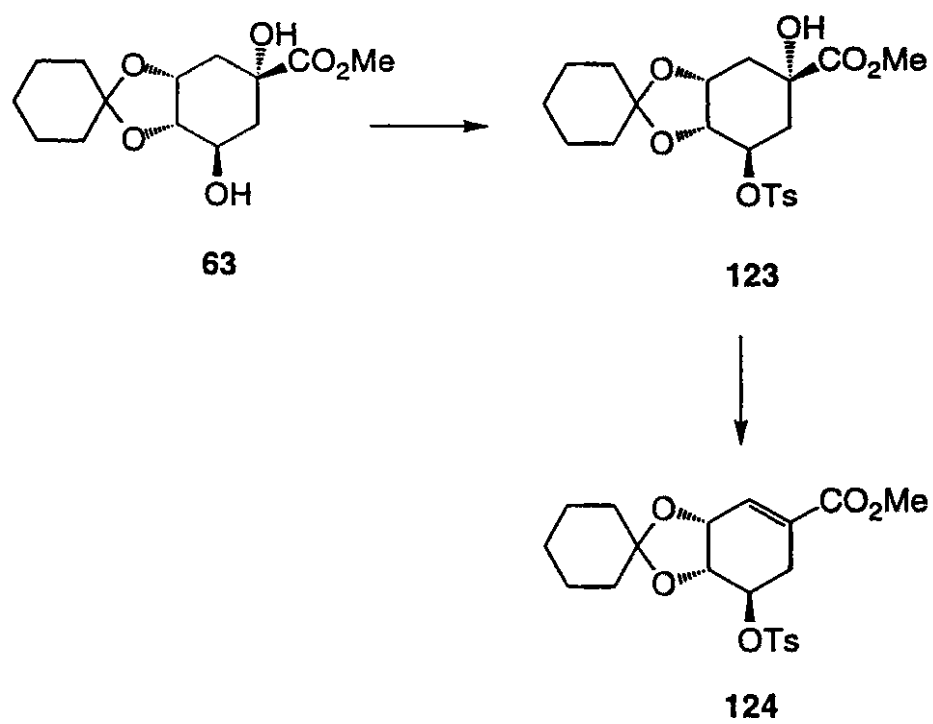
## スキーム 9



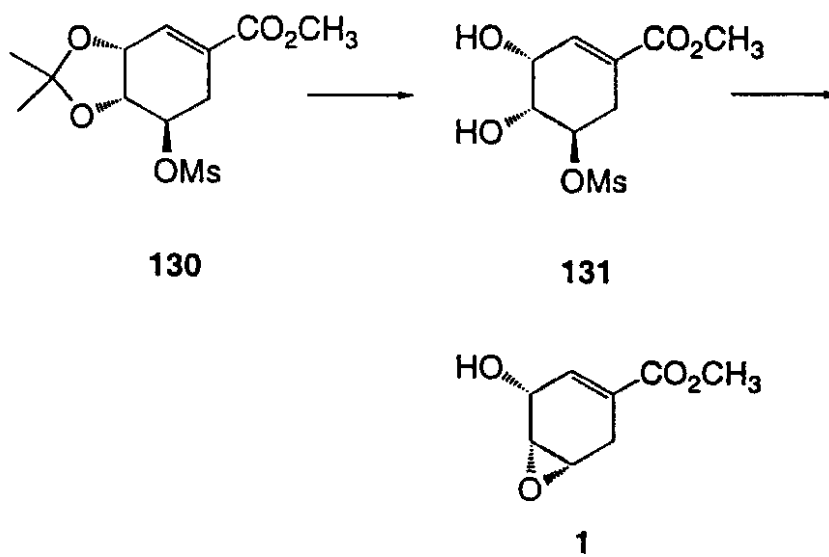
## スキーム 10



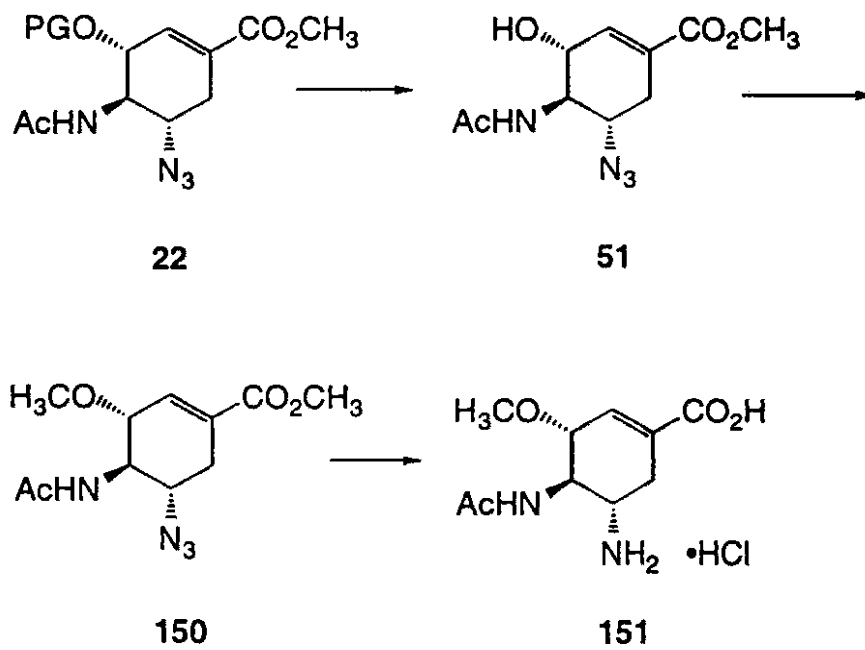
## スキーム 11



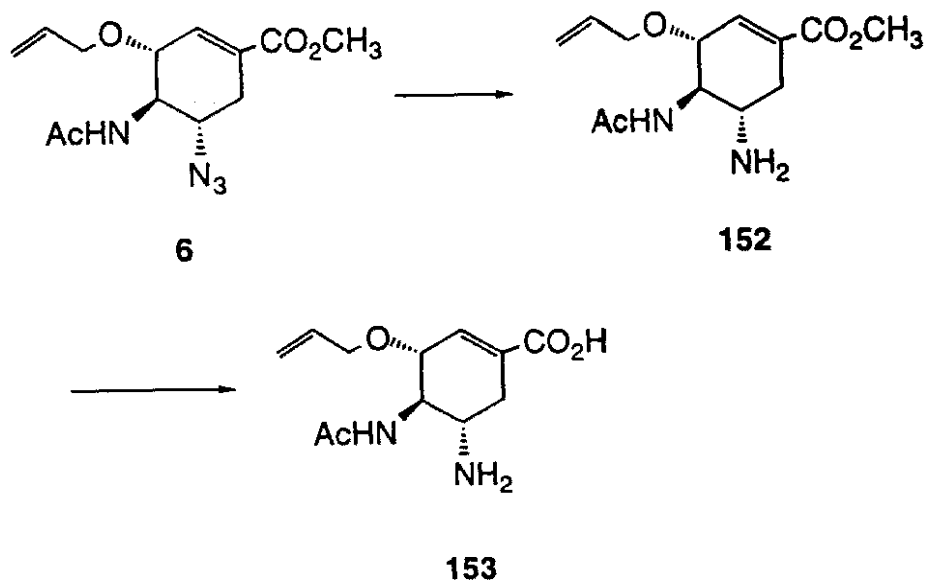
スキーム 12



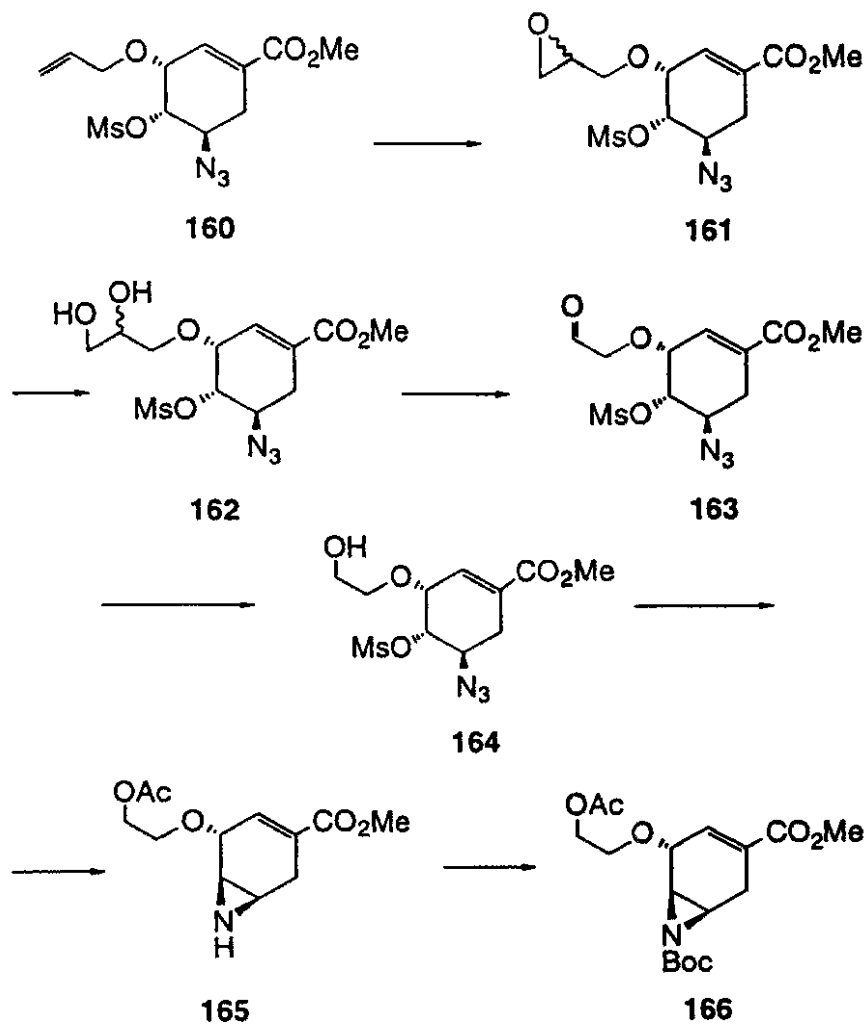
スキーム 13



## スキーム 14

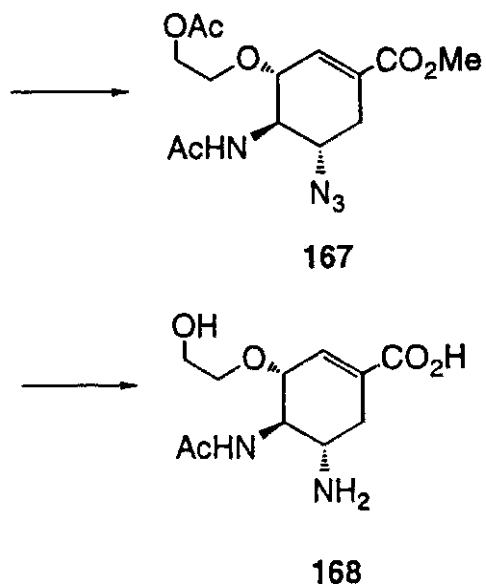


## スキーム 15a

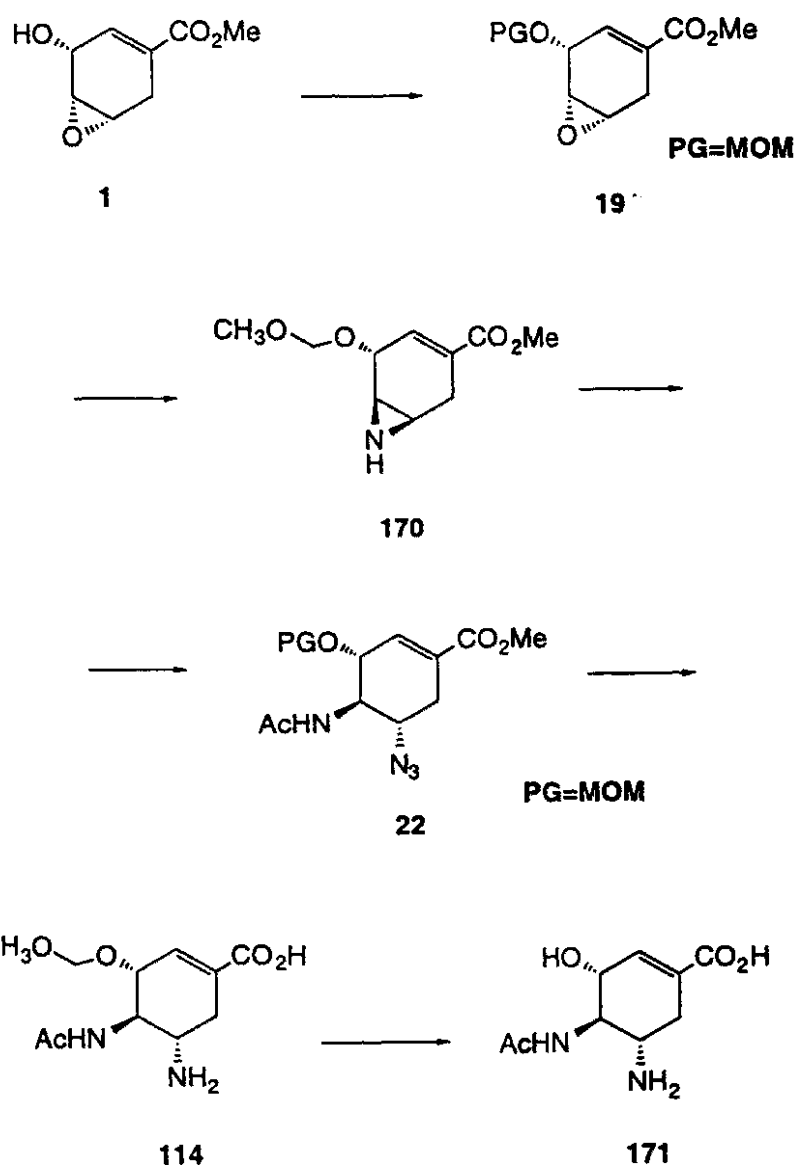




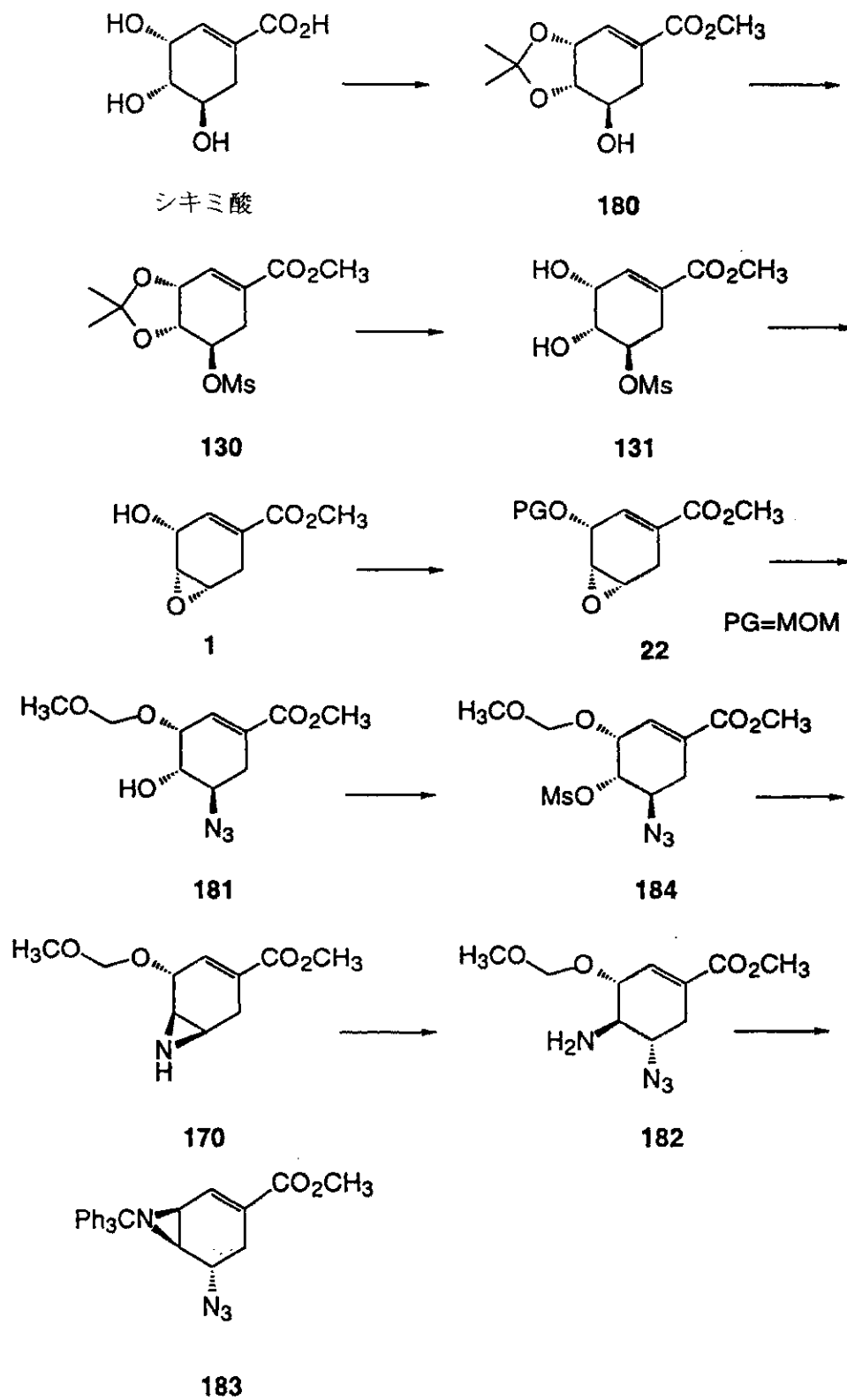
## スキーム 15b



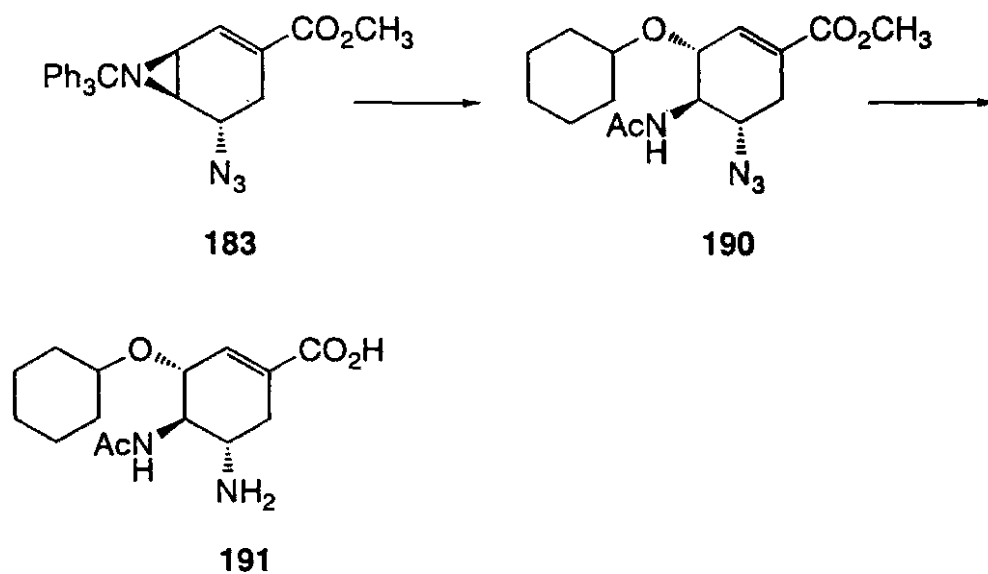
## スキーム 16



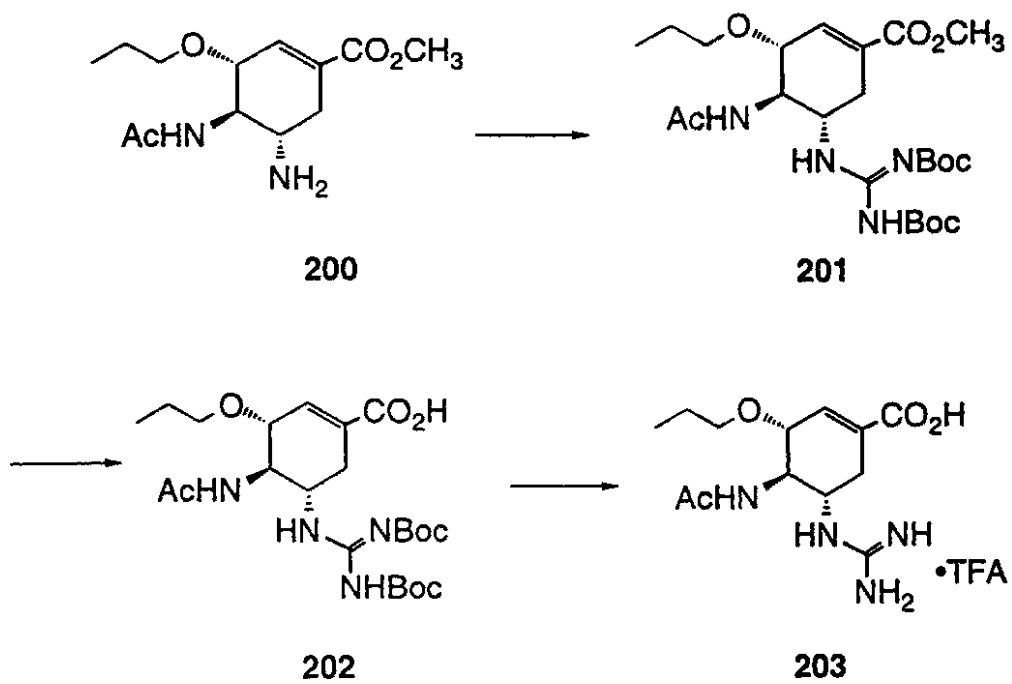
スキーム 17



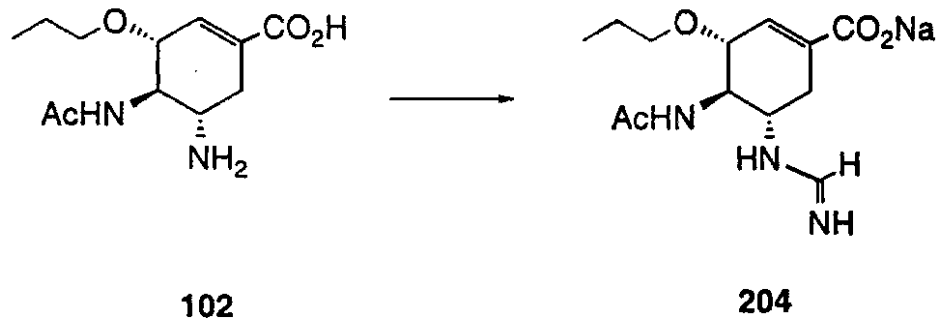
## スキーム 18



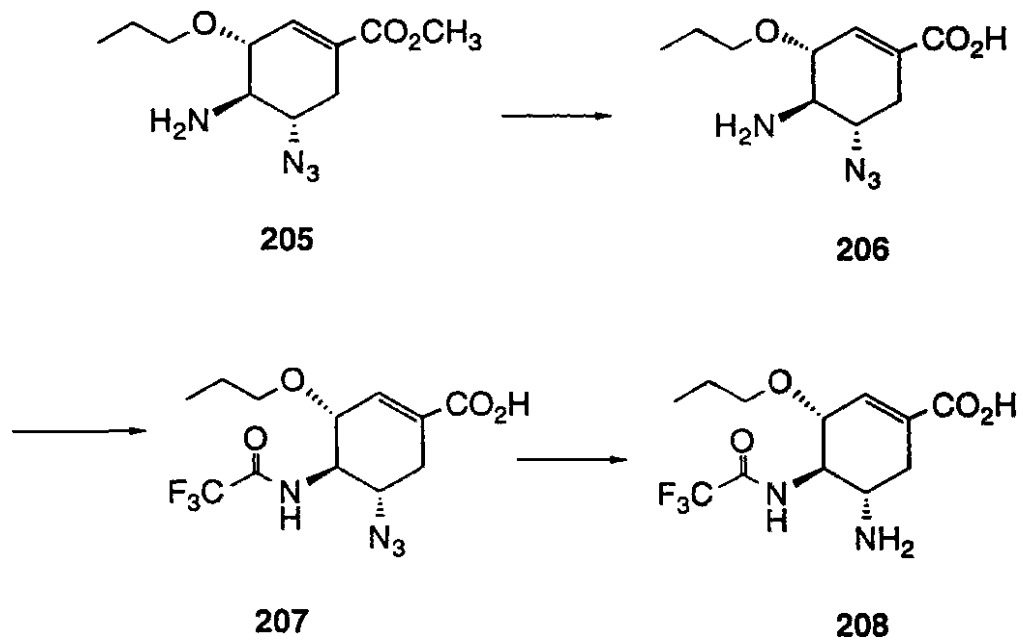
## スキーム 19



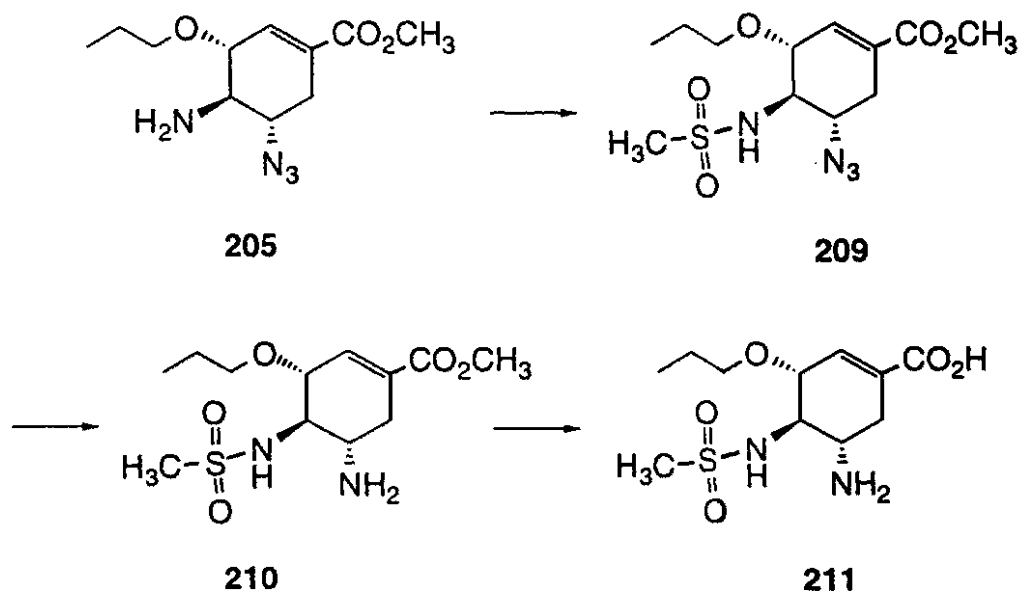
## スキーム 20



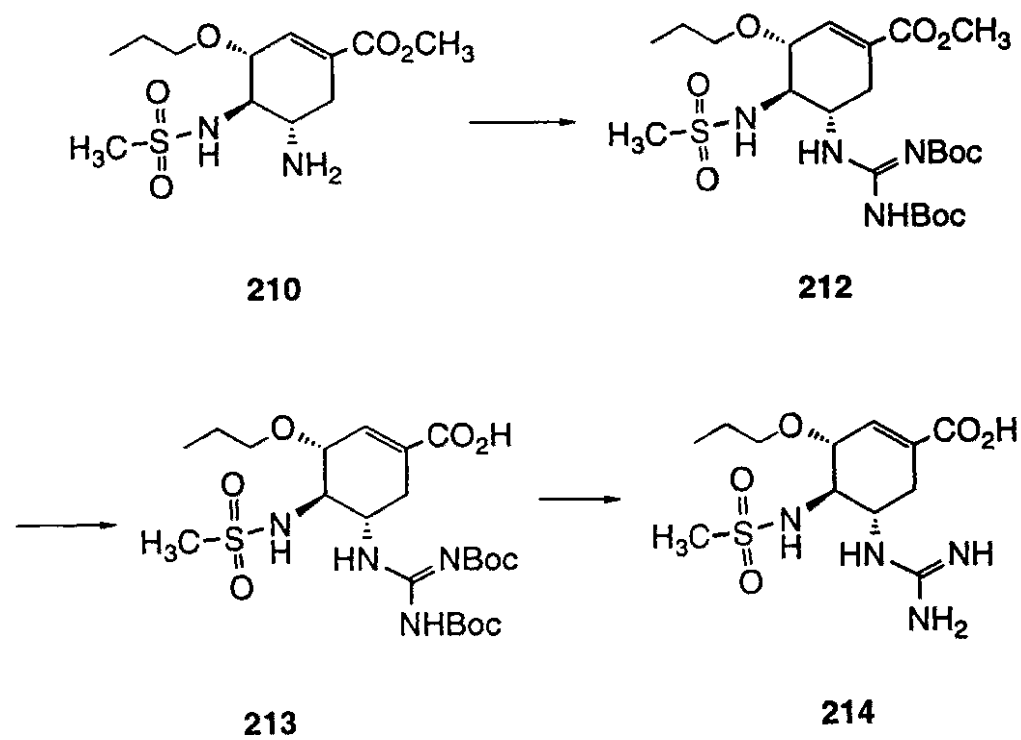
## スキーム 21



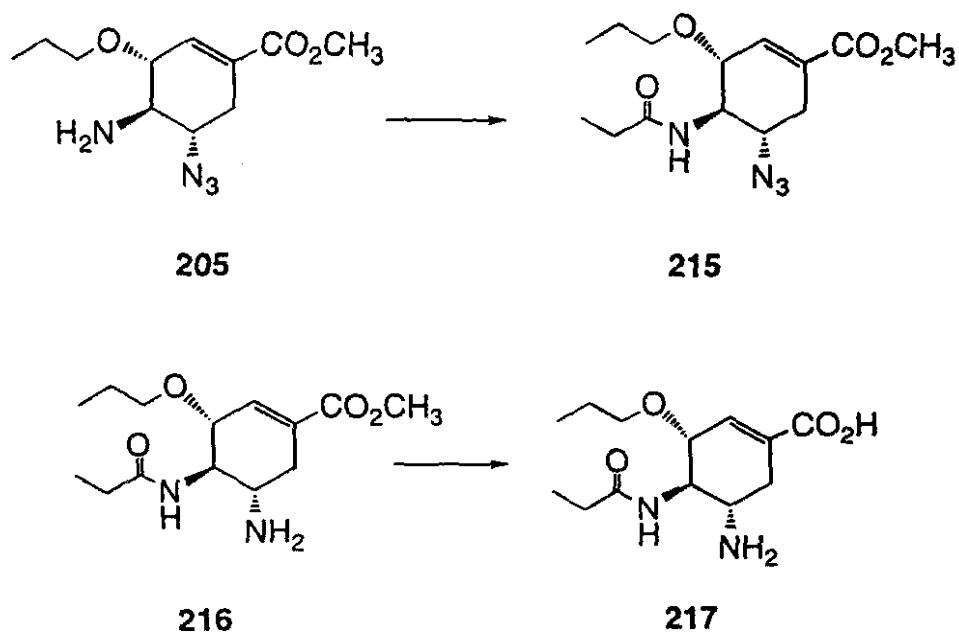
## スキーム 22



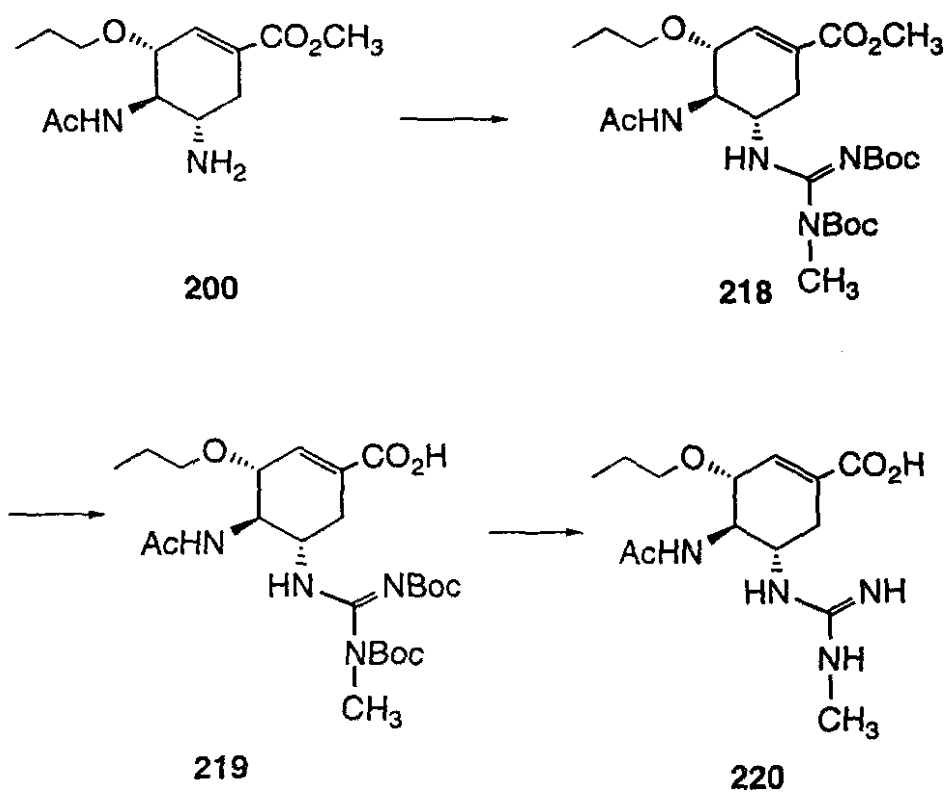
## スキーム 23



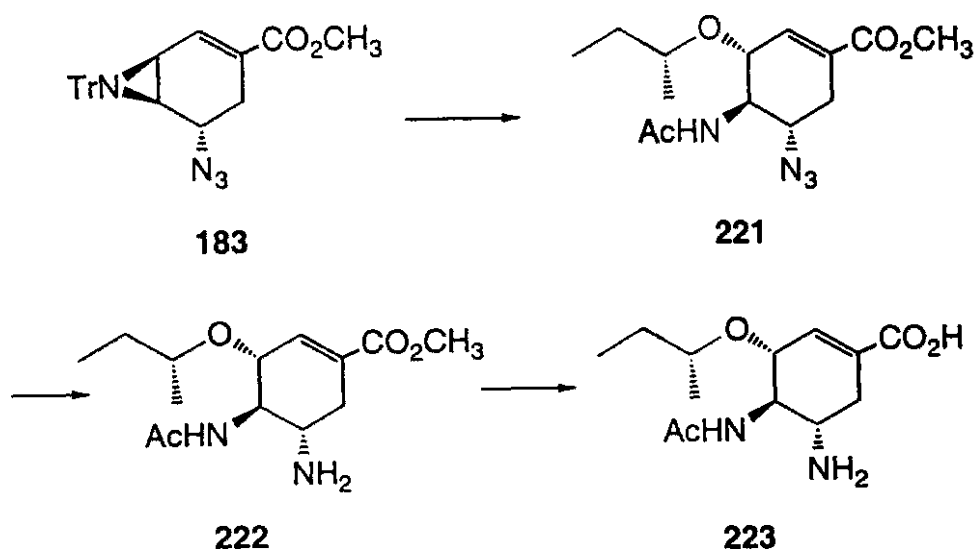
## スキーム 24



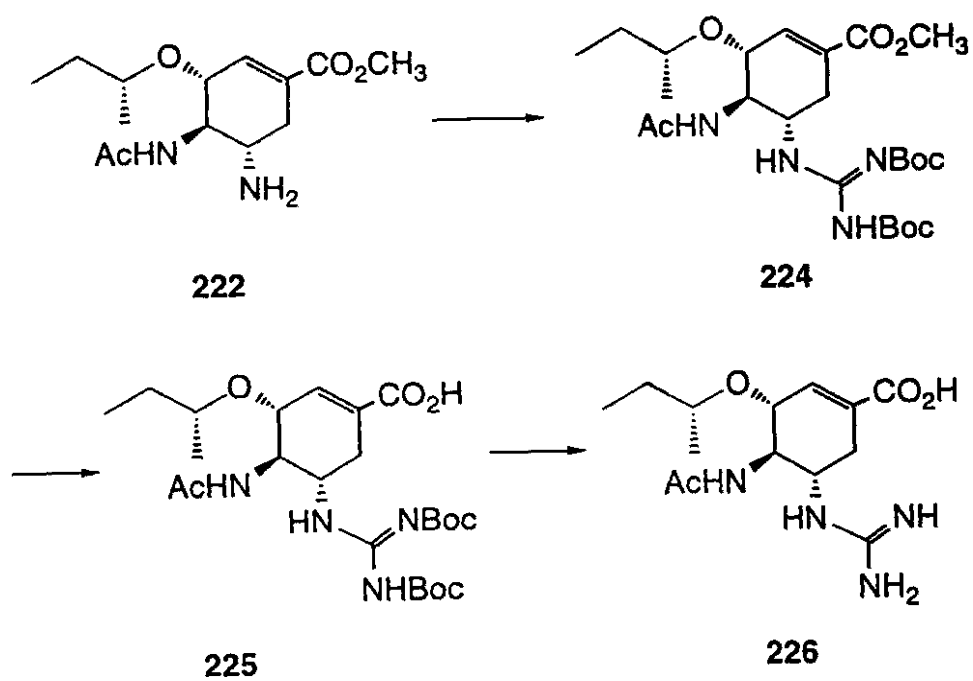
## スキーム 25



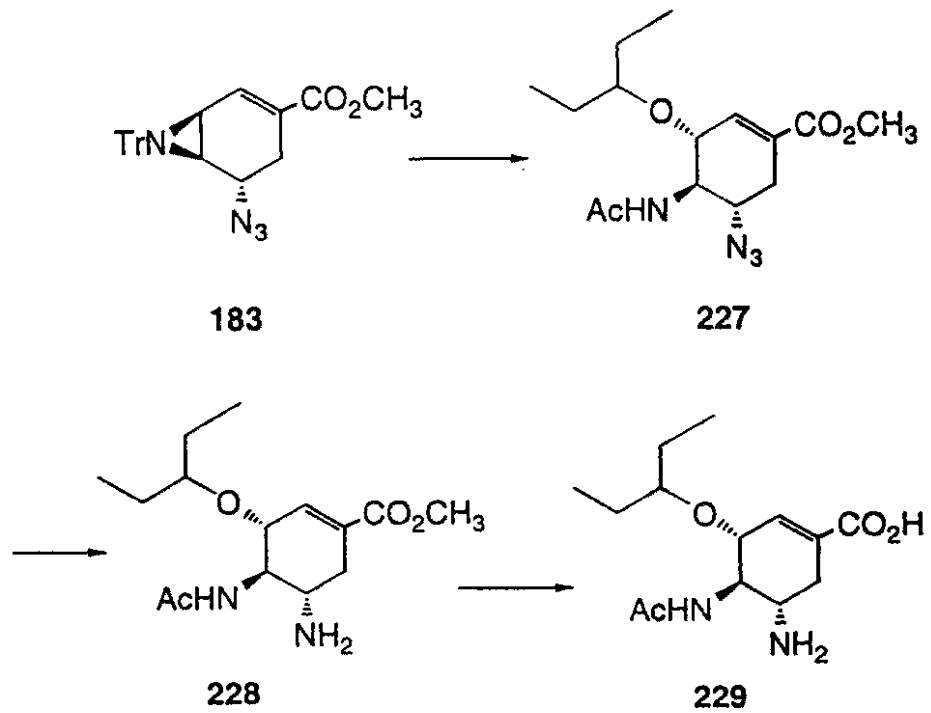
## スキーム 26



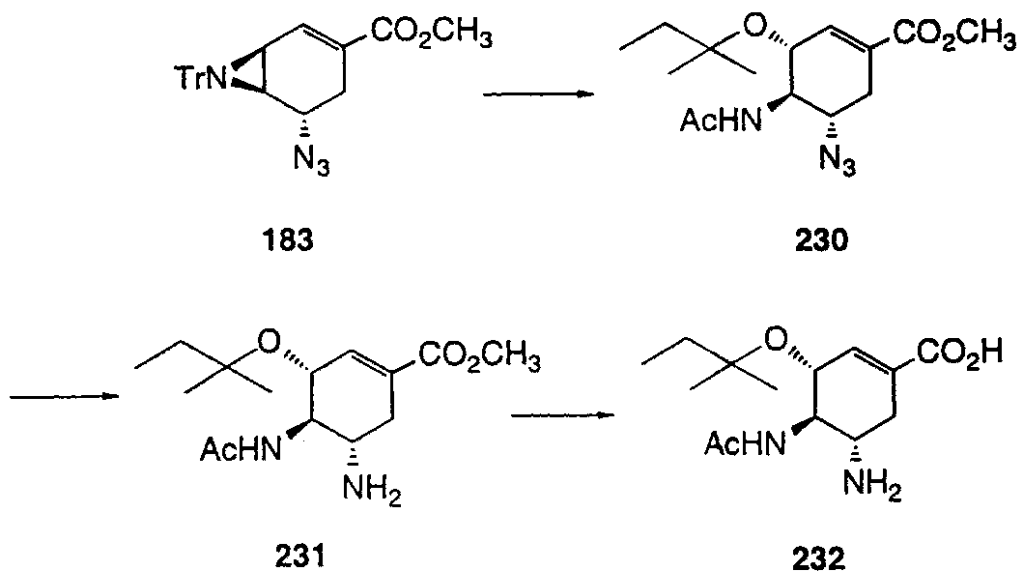
## スキーム 27



スキーム 28

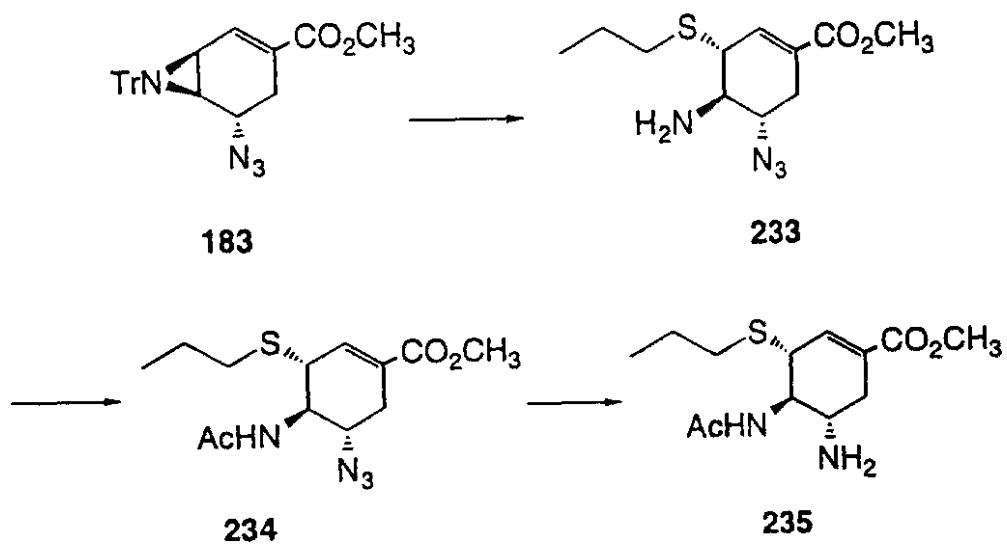


スキーム 29

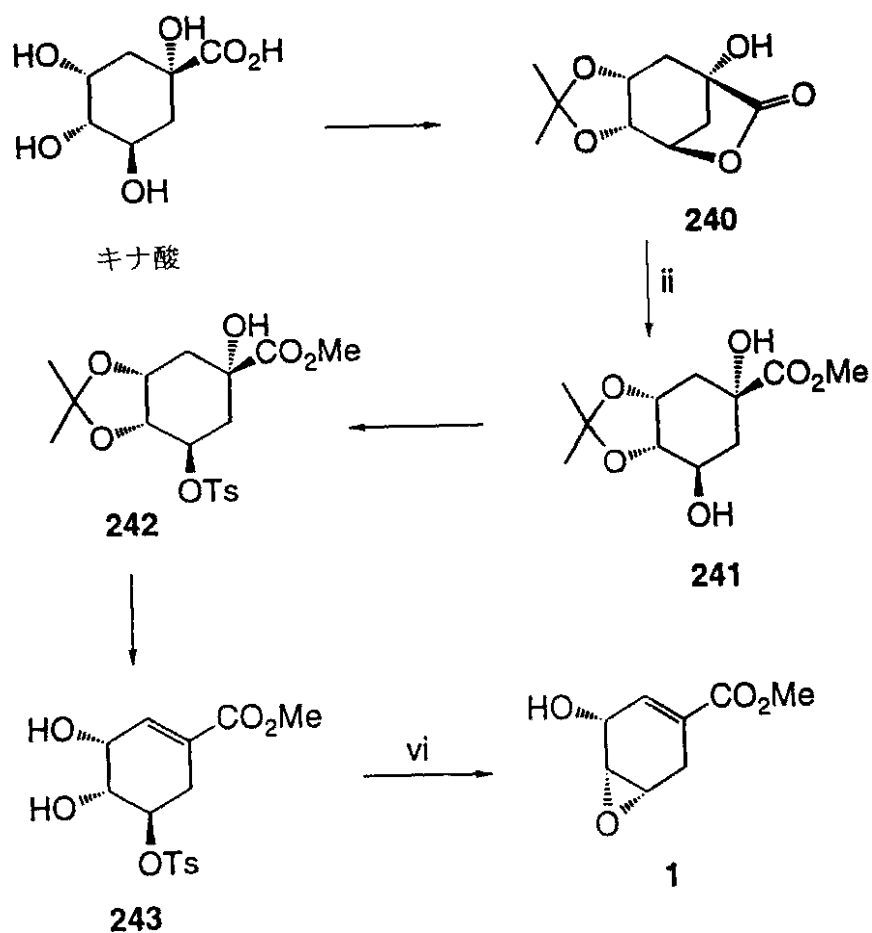




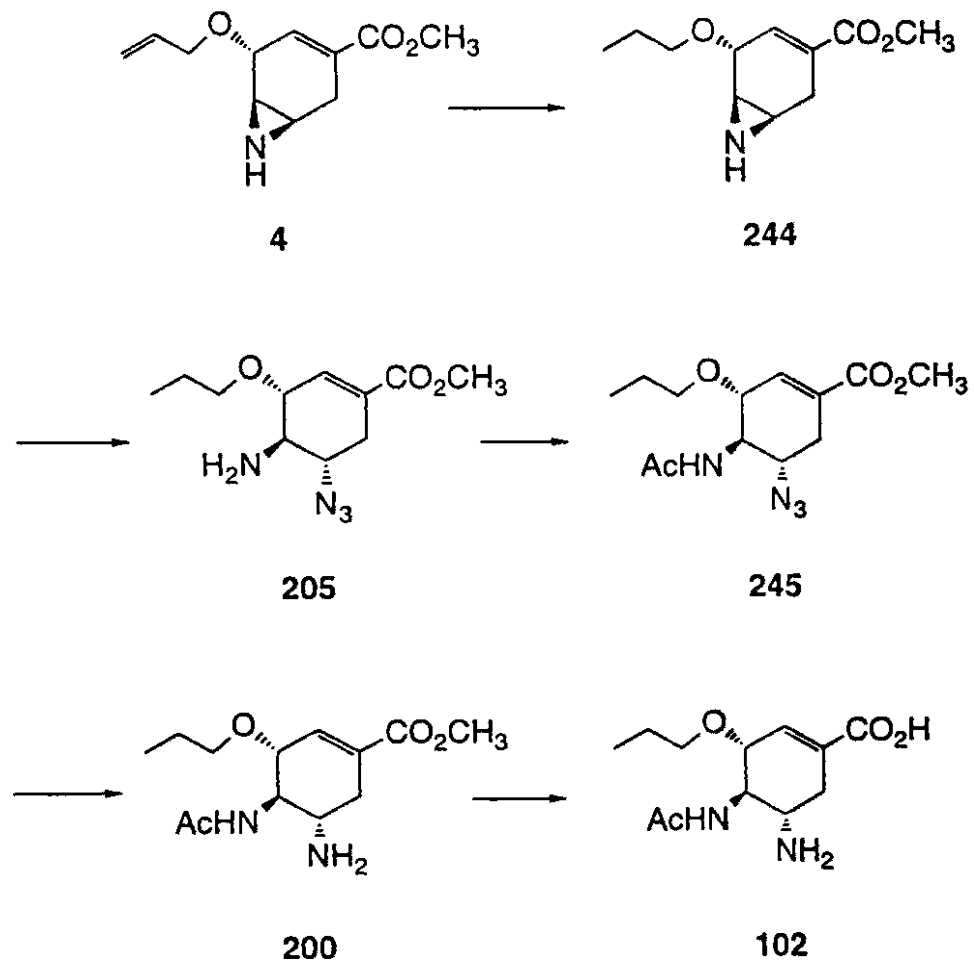
## スキーム 30



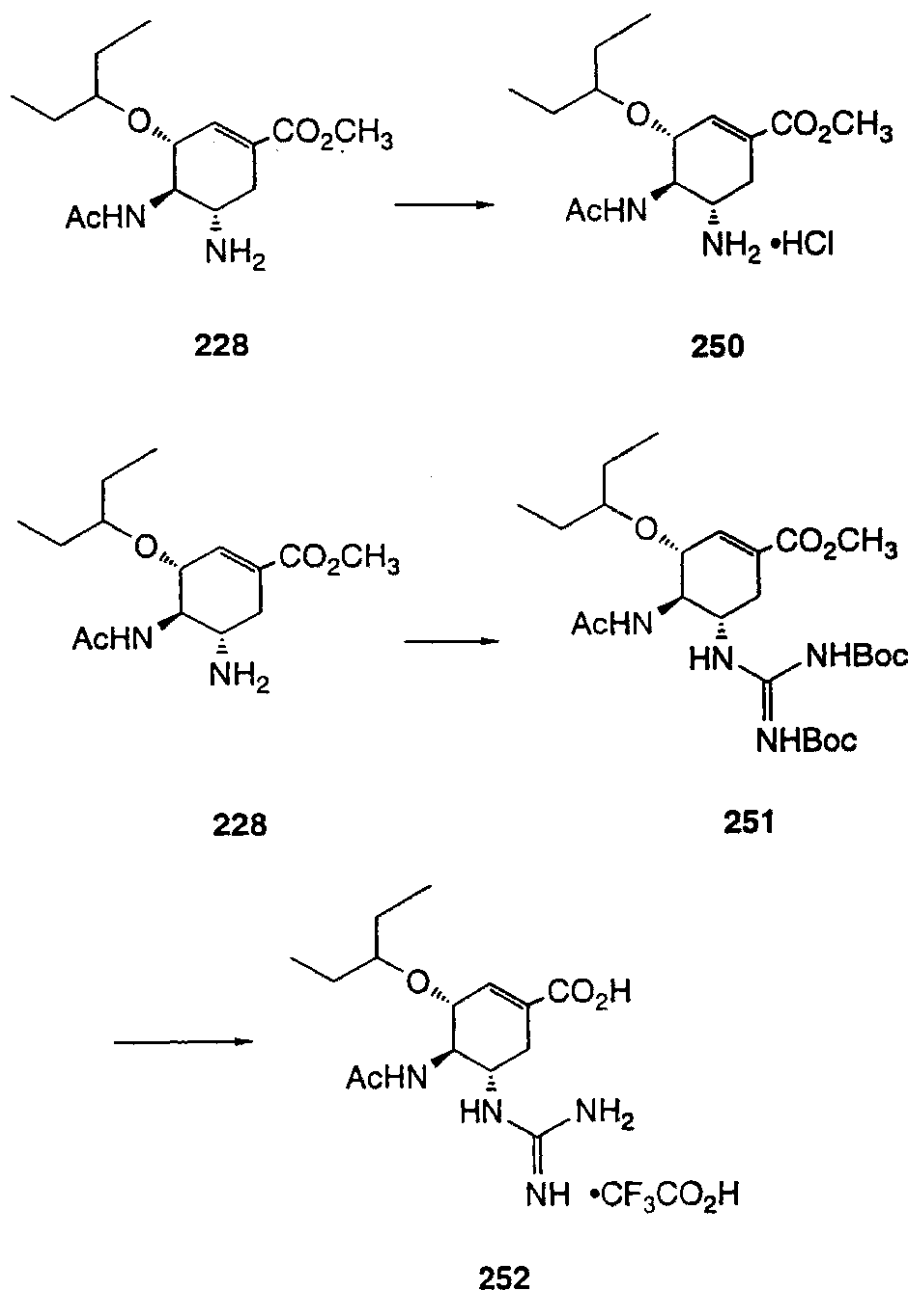
## スキーム 31



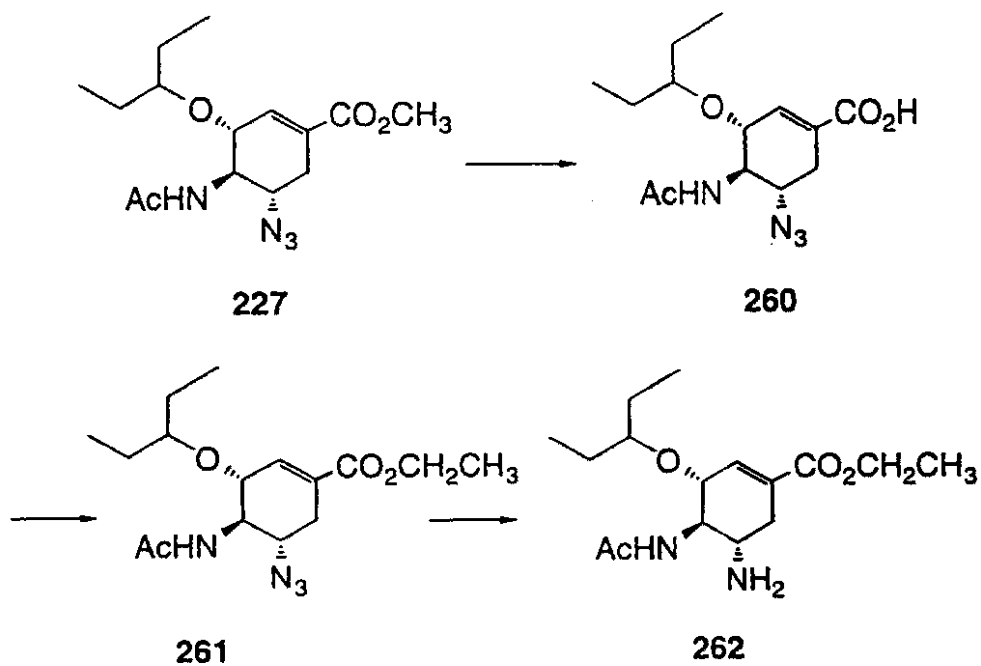
## スキーム 32



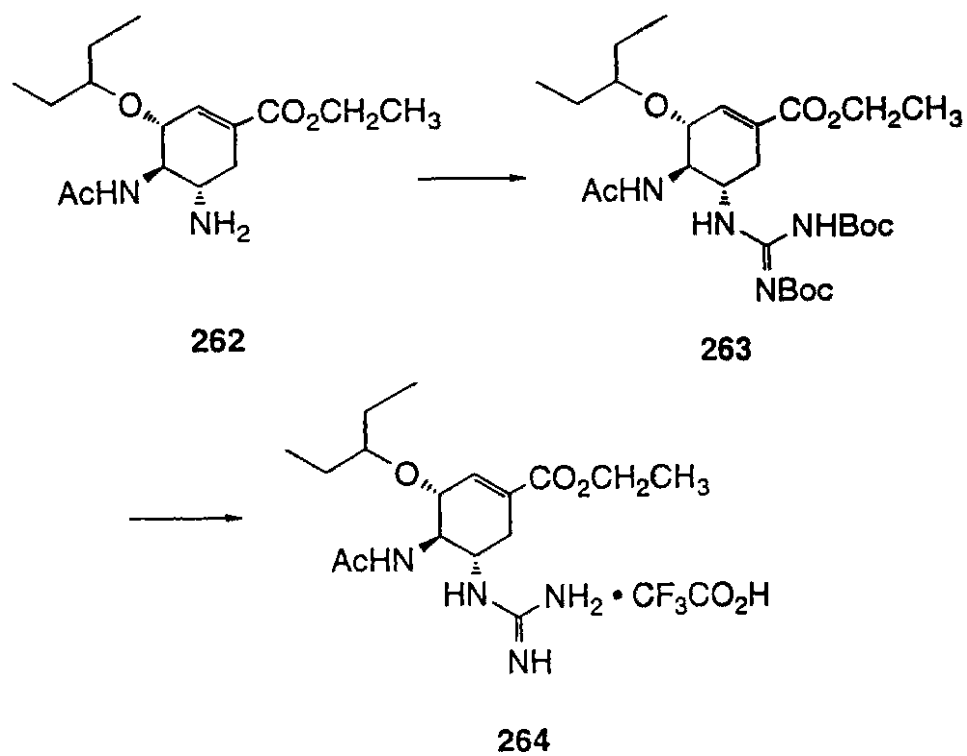
## スキーム 33



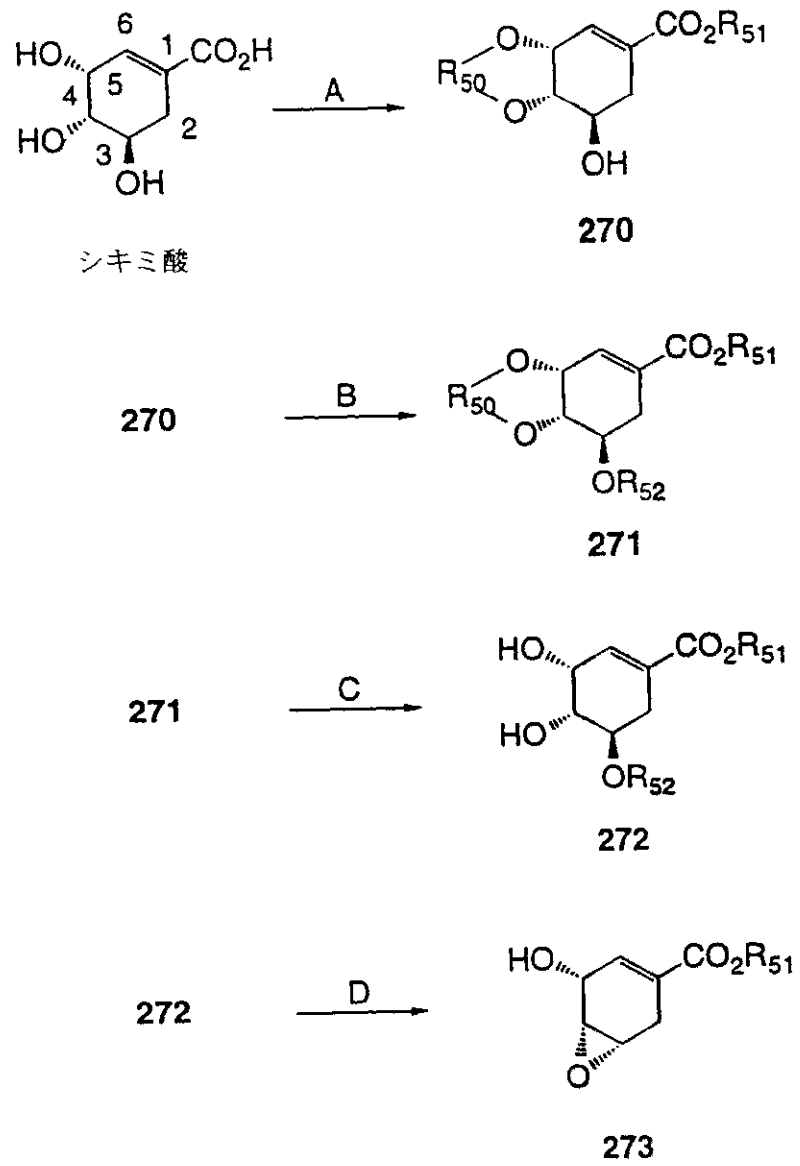
## スキーム 34



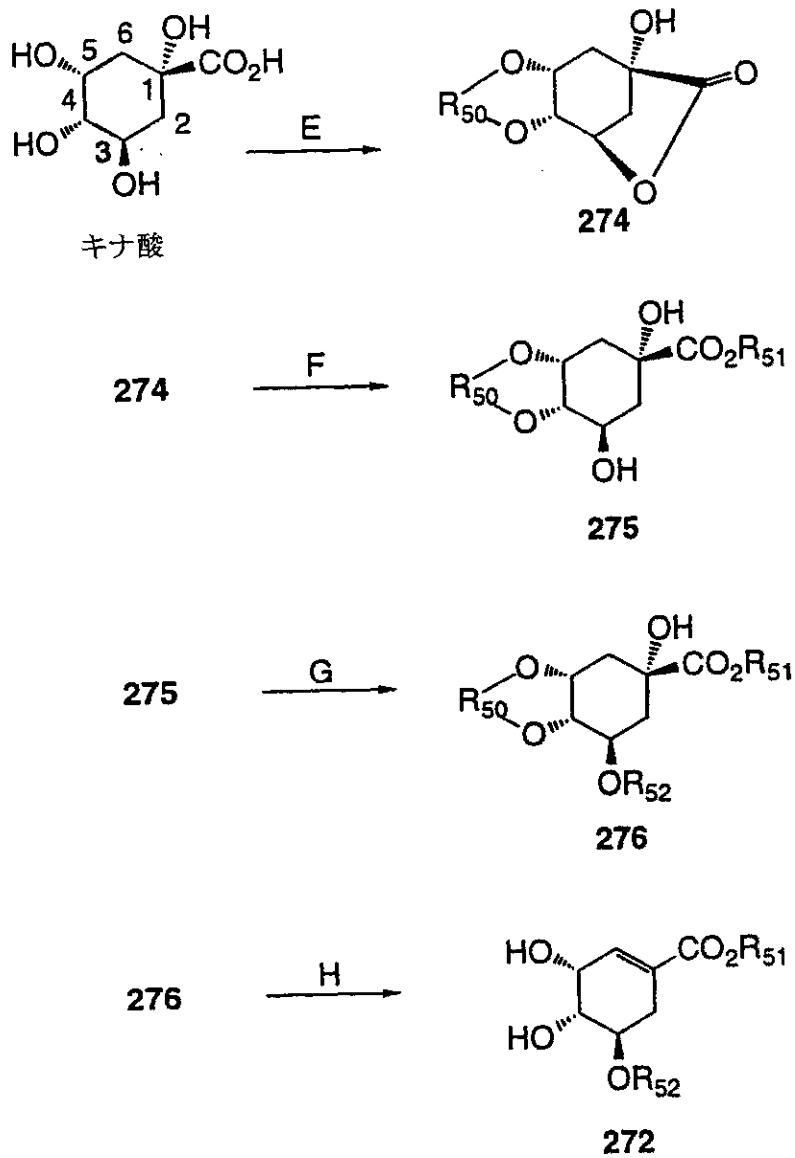
## スキーム 35



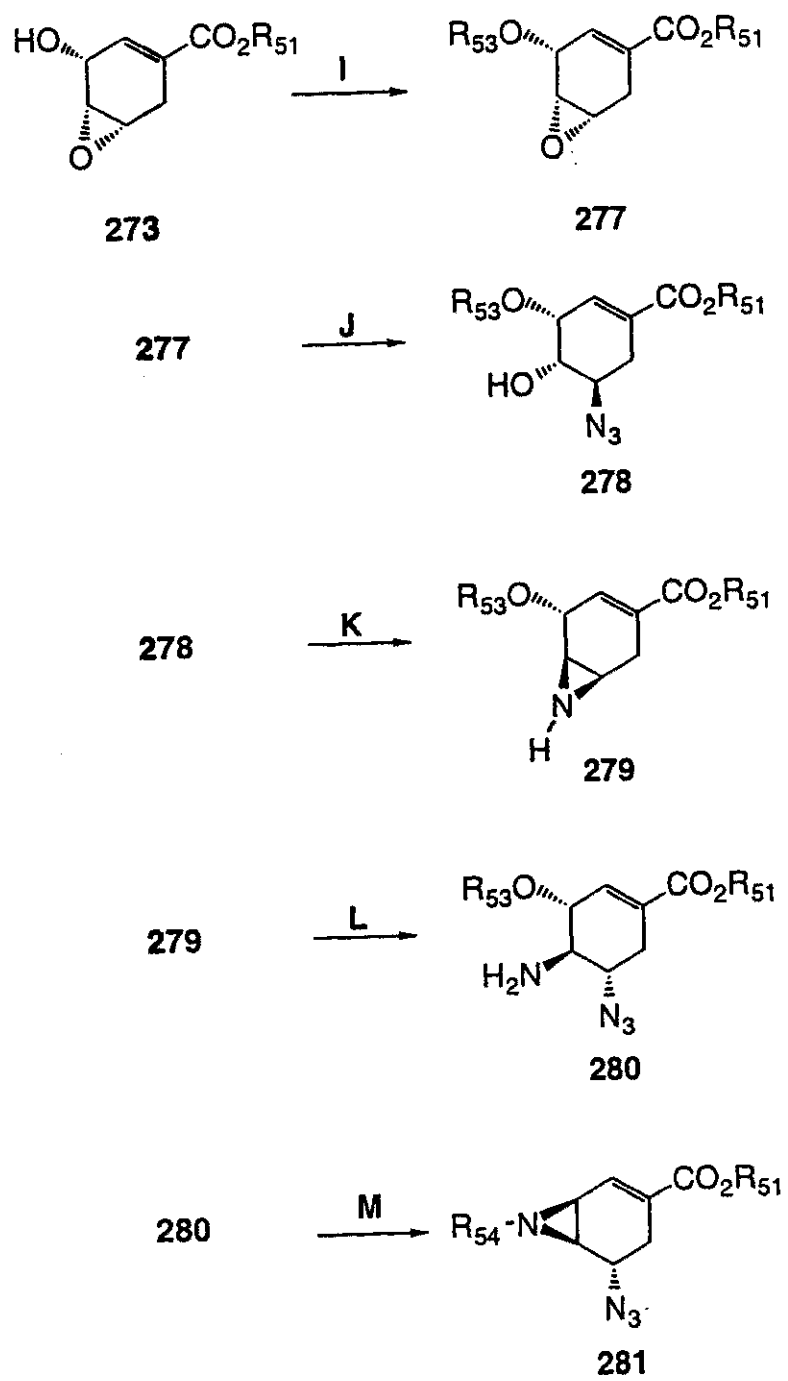
## スキーム 36



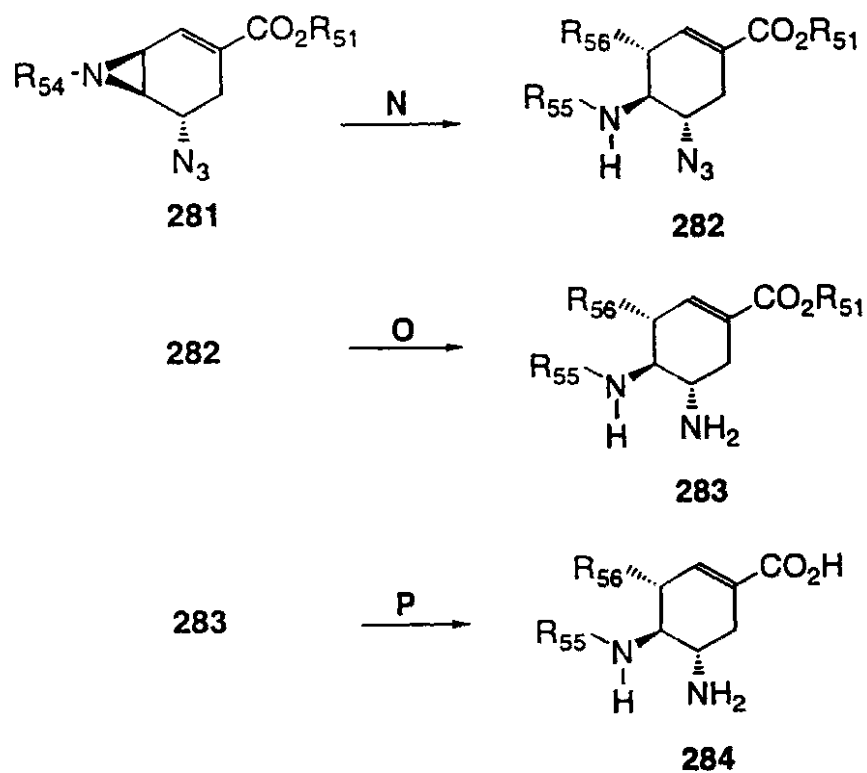
## スキーム 37



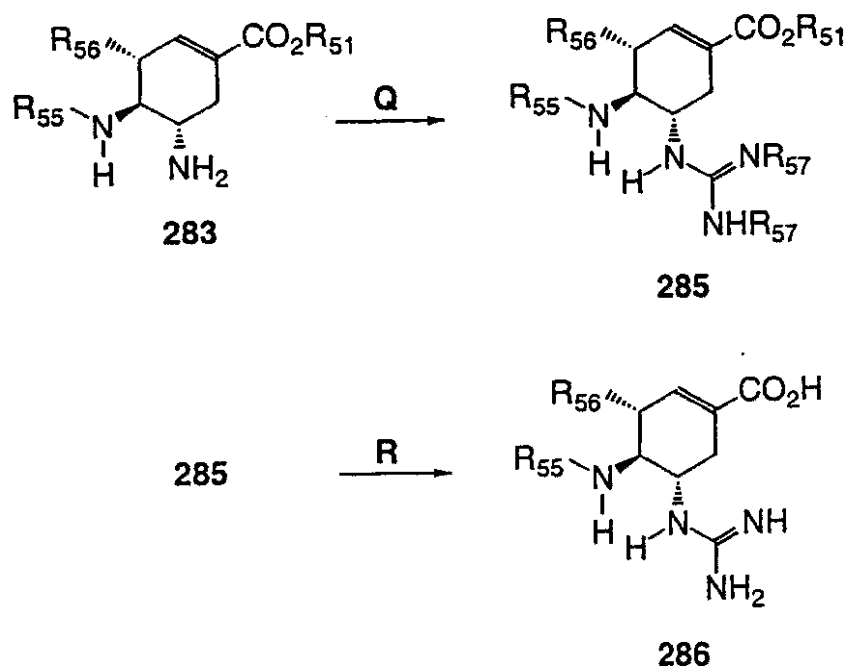
## スキーム 38



## スキーム 39

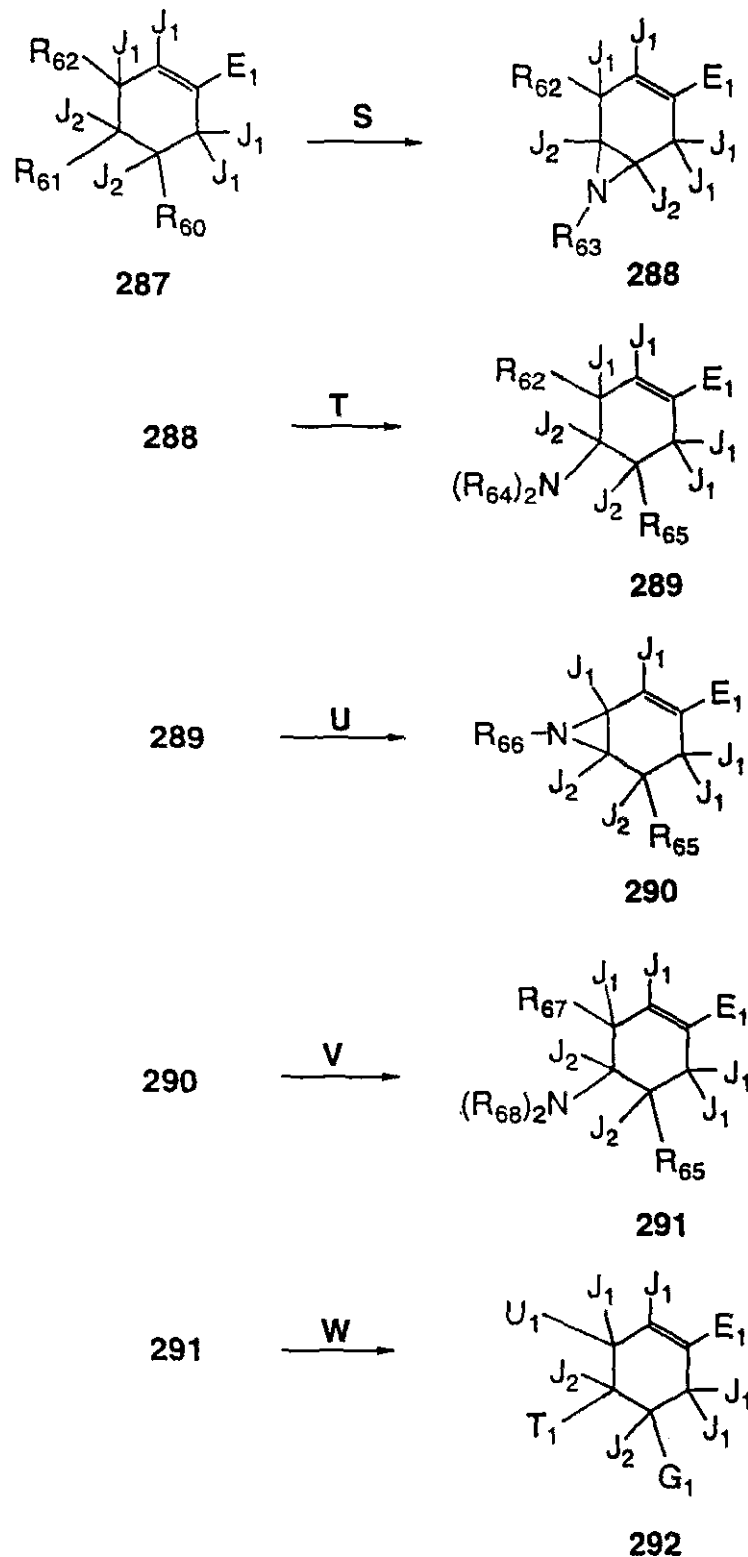


## スキーム 40





スキーム 40.1



本発明の組成物の製造および使用方法のさらなる実施態様をスキーム36~40.1に示す。本発明の1つの局面は、スキーム36~40.1のプロセスA、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、VまたはWの単独または互いに組み合わせたプロセスを包含する本発明の化合物の製造方法に関する。表27は、プロセスA~Wの典型的な方法の実施態

様を記載する。各実施態様は、ユニットプロセスA~Wを単独または組み合わせて使用する個々の方法である。表27の各方法の実施態様を、「;」により分ける。実施態様が1文字表記である場合は、プロセスA~Wの1つに対応する。実施態様が1より多い文字である場合は、示された順で連続して行われる各プロセスに対応する。

本発明の他の局面は、スキーム36のAとして示される

化合物270を調製するためにシキミ酸を使用する方法、スキーム36のBとして示される化合物271を調製するために化合物270を使用する方法、スキーム36のCとして示される化合物272を調製するために化合物271を使用する方法、スキーム36のDとして示される化合物273を調製するために化合物272を使用する方法、スキーム37のEとして示される化合物274を調製するためにキナ酸を使用する方法、スキーム37のFとして示される化合物275を調製するために化合物274を使用する方法、スキーム37のGとして示される化合物276を調製するために化合物275を使用する方法、スキーム37のHとして示される化合物272を調製するために化合物276を使用する方法、スキーム38のIとして示される化合物277を調製するために化合物273を使用する方法、スキーム38のJとして示される化合物278を調製するために化合物277を使用する方法、スキーム38のKとして示される化合物279を調製するために化合物278を使用する方法、スキーム38のLとして示される化合物280を調製するために化合物279を使用する方法、スキーム38のMとして示される化合物281を調製するために化合物280を使用する方法、スキーム39のNとして示される化合物282を調製するために化合物281を使用する方法、スキーム39のOとして示される化合物283を調製するために化合物282を使用する方法、スキーム39のPとして示される化合物284を調製するために化合物283を使用する方法、スキーム40のQとして示される化合物285を調製するために化合物283を使用する方法、スキーム40のRとして示される化合物286を調製するために化合物285を使用する方法、スキーム40.1のSとして示される化合物288を調製するために化合物287を使用する方法、スキーム40.1のTとして示される化合物289を調製するために化合物288を使用する方法、スキーム40.1のUとして示される化合物290を調製するために化合物289を使用する方法、スキーム40.1のVとして示される化合物291を調製するために化合物290を使用する方法、およびスキーム40.1のWとして示される化合物292を調製するために化合物291を使用する方法に関する。

これらの典型的な方法の一般的な局面は、以下におよび実施例に記載されている。以下のプロセスのそれぞれの生成物は、次のプロセスに使用する前に、必要に応じて、分離、単離、および/または精製される。

「処理される (treated)」、「処理する (treating)」、「処理 (treatment)」などの用語は、接触する、混合する、反応する、反応させる、接触させる、および1つ以上の化学物質が1つ以上の他の化学物質に変換されるように処理されることを示すための当該分野で普通の他の用語を意味する。これは、「化合物1を化合物2で処理する」が、「化合物1を化合物2と反応させる」、「化合物1を化合物2と接触させる」、「化合物1が化合物2と反応する」、および化合物1が化合物2

と「処理される」、「反応する」、「反応させる」などのことを正当に示す有機合成の技術分野で普通の他の表現と同義語であることを意味する。

「処理する」とは、有機化合物が反応する正当なおよび普通の様式を示す。通常濃度 (0.01M ~ 10M、代表的には0.1M ~ 1M)、温度 (-100 ~ 250、代表的には -78 ~ 150、より代表的には -78 ~ 100、さらにより代表的には 0 ~ 100)、反応容器 (代表的には、ガラス、プラスチック、金属)、溶媒、圧力、大気 (代表的には、酸素および水に不感応性反応用の空気あるいは酸素または水に感応性用の窒素またはアルゴン) などが、他に指示がなければ意図される。有機合成の技術分野で公知の同様の反応の知見が、所定のプロセスで「処理する」ための条件および装置を選択することにおいて用いられる。特に、有機合成の分野の当業者は、この技術分野の知見に基づいて、記載されたプロセスの化学反応を成功裏に行うことを正当に予測する条件および装置を選択する。

プロセスA、スキーム36

シキミ酸を用いて以下のプロセスにより化合物270を調製する。

シキミ酸のcis-4,5-ジオール機能は、これらの2つの機能性の選択的保護により炭素1でカルボン酸と区別される。代表的には、cis-4,5-ジオール機能は環状ケタールとして保護され、そしてカルボン酸機能はエステルとして保護される。

R<sub>50</sub> は、上記引用されたGreeneの文献に記載されるような酸不安定性1,2-ジオール保護基であり、代表的には環状ケタールまたはアセタール、より代表的にはシクロヘキサノンまたはアセトンのケタールである。R

R<sub>51</sub> は、上記引用されたGreeneの文献に記載されるような酸安定性カルボン酸保護基であり、代表的には、表2のグループ2 ~ 7、9 ~ 10、15、または100 ~ 660として示されるような1 ~ 12個の炭素原子の直鎖、分枝、または環状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル、より代表的には表2のグループ2 ~ 5、9、または100 ~ 358として示されるような1 ~ 8個の炭素原子の直鎖または分枝のアルキル、さらにより代表的には表2のグループ2 ~ 5、9、または100 ~ 141として示されるような1 ~ 6個の炭素原子の直鎖または分枝のアルキルであり、さらにより代表的には、R<sub>51</sub> はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルである。

シキミ酸を反応させて、カルボン酸をR<sub>51</sub>基で保護し、そしてcis-4,5-ジオールをR<sub>50</sub>基で保護する。代表的には、シキミ酸は、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、またはi-プロパノール)、および酸触媒 (例えば、鉍酸またはスルホン酸 (例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、またはトルエンスルホン酸)) で処理され、次いで、ア

セトンまたはシクロヘキサノンのような対応するケトンまたはアルデヒドの存在下で、2,2-ジメトキシ-プロパンまたは1,1-ジメトキシ-シクロヘキサノンのようなケトンまたはアルデヒドのジアルキルケタールまたはアセタールで処理される。必要に応じて、アルコールおよび酸触媒処理の生成物は、ジアルキルケタールまたはアセタールでの処理前に、分離、単離、および/または精製される。あるいは、シキミ酸は $\text{CH}_2\text{N}_2$ で処理される。

代表的には、このプロセスは、シキミ酸をアルコールおよびスルホン酸で処理する工程、次いでジェミナル-ジアルコキシアルカンまたはジェミナルジアルコキシシクロアルカンおよびアルカノンまたはシクロアルカノンで処理して化合物270を形成する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、シキミ酸をアルコールおよびスルホン酸で処理する工程；過剰のアルコールをエバポレートして残渣を形成する工程；この残渣をジェミナル-ジアルコキシアルカンまたはジェミナル-ジアルコキシシクロアルカンおよびアルカノンまたはシクロアルカノンで処理して化合物270を形成する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、シキミ酸をメタノールおよびパラ-トルエンスルホン酸で処理する工程；過剰のメタノールをエバポレートして残渣を形成する工程；この残渣を2,2-ジメトキシプロパンおよびアセトンで処理して化合物270を形成する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例55に示す。

#### プロセスB、スキーム36

化合物270を用いて以下のプロセスにより化合物271を調製する。

3位のヒドロキシ基を活性化する、代表的には、置換反応のために活性化する。より代表的には、4位のアルコールと一緒にエポキシド環形成置換のために活性化する。

$\text{R}_{52}$ はアルコール活性化基であり、代表的には置換反応のための活性化基である。より代表的には、4位のアルコールと一緒にエポキシド環形成置換のための活性化基である。このような基には、スルホン酸エステル、代表的にはメタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステルまたはトルエンスルホン酸エステルのような当該技術分野で代表的な基が挙げられる。1つの実施態様では、 $\text{R}_{52}$ は、 $\text{O}$ （すなわち、 $-\text{OR}_{52}$ ）とともに、当該技術分野で普通の脱離基である。

代表的には、このプロセスは、化合物270を酸ハライドで処理して化合物271を形成する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、適切な溶媒中で化合物270をスルホン酸ハライドで処理して化合物271を形成する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、適切な溶媒（例えば、アミン）中で、必要に応じてハロアルカンのような共溶媒の存在下で、化合物270

をスルホン酸ハライドで処理して化合物271を形成する工程を包含する。なおより代表的には、このプロセスは、トリエチルアミン/シクロロメタン中で、化合物270をスルホニルクロリドで処理して化合物271を形成する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例56に示す。

#### プロセスC、スキーム36

化合物271を用いて以下のプロセスにより化合物272を調製する。

4位および5位でのヒドロキシ基に対する酸不安定性保護基（ $\text{R}_{50}$ ）が除去される。代表的には、塩基不安定性カルボン酸保護基（例えば、 $\text{R}_{51}$ ）またはヒドロキシ活性化基（例えば、 $\text{R}_{52}$ ）を実質的に除去することなく、 $\text{R}_{50}$ は除去される。さらにより代表的には、 $\text{R}_{50}$ は酸性条件下で切り離される。

代表的には、このプロセスは、化合物271をプロトン性溶媒で、より代表的には、上記のような酸触媒の存在下で処理する工程を包含する。さらにより詳細には、このプロセスは、化合物271を上記のようなアルコールおよび上記のような酸触媒で処理する工程を包含する。なおより代表的には、このプロセスは、化合物271をメタノールおよびパラ-トルエンスルホン酸で処理して化合物272を製造する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例57に示す。

#### プロセスD、スキーム36

化合物272を用いて以下のプロセスにより化合物273を調製する。

化合物272の3位の活性化ヒドロキシ基は、化合物272の4位のヒドロキシにより置換されて、エポキシド化合物273を製造する。代表的には、この置換は、適切な塩基、より代表的にはDBUまたはDBNのようなアミン塩基により触媒される。

代表的には、このプロセスは、化合物272を塩基性触媒で、必要に応じて、適切な溶媒の存在下で処理する工程を包含する。さらにより詳細には、このプロセスは、ジエチルエーテルまたはTHFのような極性の非プロトン性溶媒中で、化合物272をアミン塩基で処理する工程を包含する。なおより代表的には、このプロセスは、化合物272をTHF中でDBUで処理して化合物273を製造する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例58に示す。

#### プロセスE、スキーム37

キナ酸を用いて以下のプロセスにより化合物274を調製する。

キナ酸のcis-4,5-ジオール機能は、これらの2つの機能性の選択的保護により炭素1でカルボン酸と区別される。代表的には、cis-4,5-ジオール機能は環状ケタ

ールとして保護され、そしてカルボン酸機能は3位のヒドロキシ基とともにラクトンとして保護される。

$R_{50}$  は、上記の通りである。

代表的には、このプロセスは、必要に応じて上記のように酸触媒の存在下で、上記のようにジェミナル - ジアルコキシアルカンまたはジェミナルジアルコキシシクロアルカン、および上記のようにアルカノンまたはシクロアルカノンでキニン酸を処理して化合物274を形成する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、キナ酸をジェミナル - ジアルコキシアルカンまたはジェミナル - ジアルコキシシクロアルカン、アルカノンまたはシクロアルカノン、および酸触媒で処理して化合物270を形成する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、キナ酸を2,2 - ジメトキシプロパン、アセトン、およびパラ - トルエンスルホン酸で処理して化合物274を形成する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例101に示す。

プロセスF、スキーム37

化合物274を用いて以下のプロセスにより化合物275を調製する。

ラクトンは、開環されて化合物275を形成する。代表的には、ラクトンは開環されて1位に保護されたカルボン酸および3位に遊離のヒドロキシを製造する。より代表的には、ラクトンは塩基性条件下で開環されて、1位にカルボン酸を保護した $R_{51}$  および3位に遊離のヒドロキシ基を製造する。

$R_{51}$  は、上記の通りである。

代表的には、化合物274は、適切なプロトン性溶媒中で適切な塩基で処理される。より代表的には、化合物275は、上記のようなアルカノール中で、金属アルコキシド塩基（例えば、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、またはリチウムアルコキシド）で処理される。さらにより代表的には、化合物274は $\text{MeOH}$ 中で $\text{NaOMe}$ で処理されて化合物275を製造する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例102に示す。

プロセスG、スキーム37

化合物275を用いて以下のプロセスにより化合物276を調製する。

3位のヒドロキシ基が活性化され、代表的には置換反応のために活性化される。より代表的には、4位のアルコールと一緒にエポキシド環形成置換のために活性化される。

$R_{52}$  はアルコール活性化基であり、代表的には置換反応のための活性化基であり、より代表的には4位のアルコールと一緒にエポキシド環形成置換するための活性化基である。このような基には、スルホン酸エステル、代表的にはメタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステルまたはトルエンスルホン酸エステルのような

当該技術分野で代表的な基が挙げられる。1つの実施態様では、 $R_{52}$  は、 $\text{O}$ （すなわち、 $-\text{OR}_{52}$ ）とともに、当該技術分野で普通の脱離基である。

代表的には、このプロセスは、化合物275を酸ハライドで処理して化合物276を形成する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、適切な溶媒中で化合物275をスルホン酸ハライドで処理して化合物276を形成する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、適切な溶媒（例えば、アミン）中で、必要に応じてハロアルカンのような共溶媒の存在下で、化合物275をスルホン酸ハライドで処理して化合物276を形成する工程を包含する。なおより代表的には、このプロセスは、ピリジンジクロロメタン中で、化合物275をp - トルエンスルホンクロリドで処理して化合物276を形成する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例103に示す。

プロセスH、スキーム37

化合物276を用いて以下のプロセスにより化合物272を調製する。

1位のヒドロキシ基が脱離され、そしてcis - 4,5 - ジオール保護基が除去される。1位のヒドロキシ基が脱離されて1位と6位との間にオレフィン結合を形成し、そしてcis - 4,5 - ジオール保護基が除去されてcis - 4,5 - ジオールを再生する。

代表的には、このプロセスは、化合物276を適切な脱水剤（例えば、鉱酸（ $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ ）または $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ）で処理する工程を包含する。より代表的には、化合物276は、 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ で処理され、次いで、必要に応じて酸触媒の存在下で、アルカノールで処理される。さらにより代表的には、化合物276は、適切な極性の非プロトン性溶媒（例えば、アミン）中で、 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ で処理されてオレフィンを形成し；このオレフィンは上記のようなアルカノール、および上記のような酸触媒で処理されて化合物272を形成する。より代表的にはなお、化合物276は、ピリジン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中で、 $-100$  と  $0$  の間、代表的には  $-100$  と  $-10$  の間、より代表的には  $-78$  の温度で $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ で処理されてオレフィンを形成し；このオレフィンはメタノールおよびパラ - トルエンスルホン酸で処理されて化合物272を形成する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例104に示す。

プロセスI、スキーム38

化合物273を用いて以下のプロセスにより化合物277を調製する。

5位のヒドロキシ基は保護されている。代表的には、保護基は酸不安定性ヒドロキシ保護である。より代表的には、保護基は、隣接するヒドロキシ基への転位を妨げる。

$R_{53}$  は、上記引用されたGreeneの文献に記載されるよ

うな酸不安定性ヒドロキシ保護基である。より代表的には、 $R_{53}$  は、酸開裂性エーテルであり、さらに代表的には、 $R_{53}$  はメトキシメチル (MOM、 $\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CH}_2 -$ ) である。

代表的には、このプロセスは、化合物273をGreeneに記載されるようなヒドロキシ保護基試薬で処理する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、適切な溶媒 (例えば、極性の非プロトン性溶媒) 中で、メトキシメチルクロリド (MOMクロリド、 $\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{Cl}$ ) のような置換または非置換のハロアルカンまたはアルケンで化合物273を処理する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、アミン溶媒中で、化合物273をMOMクロリドで処理する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、ジイソプロピルエチルアミン中で、化合物273をMOMクロリドで処理する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例59に示す。

#### プロセスJ、スキーム38

化合物277を用いて以下のプロセスにより化合物278を調製する。

3位および4位のエポキシドは開環されて、アジ化物を形成する。より代表的には、3位および4位のエポキシドは開環されて、3 - アジド - 4 - ヒドロキシ化合物278を形成する。

代表的には、このプロセスは、適切な溶媒中で、化合物277をアジ化物塩で処理する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、極性のプロトン性溶媒 (例えば、アルカノールまたは水) 中で、化合物277をアジ化ナトリウムおよび弱塩基 (例えば、アンモニウムハライド) で処理する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、水/メタノール溶液中で、化合物277をアジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムで処理して、化合物278を製造する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例60および62に示す。

#### プロセスK、スキーム38

化合物278を用いて以下のプロセスにより化合物279を調製する。

化合物278の4位のヒドロキシ基は3 - アジド基により置換されてアジリジン化合物279を形成する。

代表的には、このプロセスは、化合物278を上記のヒドロキシ活性化基、オルガノホスフィンおよび塩基で処理する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、化合物278を上記のようなスルホン酸ハライドで処理して活性化ヒドロキシ化合物を形成する工程、この活性化ヒドロキシ化合物をトリフェニルホスフィンのようなトリアルキルまたはトリアリールホスフィンで処理してホスホニウム塩を形成する工程、およびこのホスホニウム塩をアミンのような塩基で処理して化合物279を形

成する工程を包含する。さらに代表的には、このプロセスは、化合物278をメシルクロリドで処理して活性化ヒドロキシ化合物を形成する工程、この活性化ヒドロキシ化合物をトリフェニルホスフィンで処理してホスホニウム塩を形成する工程、およびこのホスホニウム塩をトリエチルアミンおよび $\text{H}_2\text{O}$ で処理して化合物279を形成する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例61に示す。

#### 10 プロセスL、スキーム38

化合物279を用いて以下のプロセスにより化合物280を調製する。

アジリジン化合物279はアジ化物で開環されてアジドアミン280を形成する。

代表的には、このプロセスは、適切な溶媒中で、化合物279をアジ化物塩で処理する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、極性の非プロトン性溶媒 (例えば、エーテル、アミン、またはアミド) 中で、化合物279をアジ化ナトリウムおよび弱塩基 (例えば、アンモニウムハライド) で処理する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、DMF溶液中で、化合物279をアジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムで処理して化合物280を製造する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例63に示す。

#### プロセスM、スキーム38

化合物280を用いて以下のプロセスにより化合物281を調製する。

5位の保護されたヒドロキシ基は4位のアミンにより置換されてアジリジン281を形成する。代表的には、アジリジン281は酸不安定性基で置換され、より代表的には、アジリジン活性化基で置換される。

$R_{54}$  は、酸不安定性基であり、代表的には上記引用されたGreeneの文献に記載されるような酸不安定性アミン保護基である。より代表的には、 $R_{54}$  は、アジリジン活性化基であり、さらに代表的には、酸で触媒される開環反応に対してアジリジンを活性化し得る基である。代表的には、 $R_{54}$  基は、1 ~ 12個の炭素の直鎖または分枝鎖の1 - オクソ - アルク - 1 - イル基を例として包含するがこれらに限定されない：ここで、アルキル部分は、1 ~ 11個の炭素の直鎖または分枝鎖アルキル基 (例えば、 $\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_z \text{C} (\text{O}) -$ 、 $z$  は0 ~ 10の整数、すなわち、アセチル $\text{CH}_3 \text{C} (\text{O}) -$  など)、置換メチル (例えば、トリフェニルメチル、 $\text{Ph}_3\text{C} -$ 、トリチル、Tr)、あるいは、BOCまたはCbzなどのカルバメート、またはスルホネート (例えば、メチルスルホネートのようなアルキルスルホネート) である。より代表的には、 $R_{54}$  基は、トリフェニルメチルおよび1 ~ 8個の炭素原子、さらにより代表的には、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子、さらにより代表的には、2または3個の炭素原子の

1 - オクソ - アルク - 1 - イル基を包含する。

代表的には、このプロセスは、化合物280を脱保護剤で処理し、 $R_{53}$  基を除去する工程を包含し、 $R_{53}$  基は、Greeneに記載されるような $R_{54}$  生成試薬（アセチルクロリドのような $R_{54}$  - ハライド、または $Tr - Cl$ 、あるいは無水酢酸のような $R_{54} - O - R_{54}$ ）、およびスキーム36のプロセスBに記載されているようなヒドロキシ活性化基である。より代表的には、このプロセスは、必要に応じて上記の酸触媒の存在下で、化合物280を極性のプロトン性溶媒で処理して第1の中間体を形成する工程；極性の非プロトン性溶媒（例えば、アミン）中で、この第1の中間体を $Tr - Cl$ で処理して第2の中間体を形成する工程；および、極性の非プロトン性溶媒中で、この第2の中間体を、メシルクロリドまたはパラトルエンシルクロリドのようなスルホン酸ハライドで処理して化合物281を製造する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、化合物280をメタノールおよび $HCl$ で処理して第1の中間体を形成する工程；この第1の中間体を $Tr - Cl$ およびトリエチルアミンで処理して第2の中間体を形成する工程；およびこの第2の中間体をメシルクロリドおよびトリエチルアミンで処理して化合物281を製造する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例64に示す。

プロセスN、スキーム39

化合物281を用いて以下のプロセスにより化合物282を調製する。

アジリジン281は開環されて、そして得られるアミンは $R_{55}$  基で置換されて化合物282を形成する。代表的には、アジリジン281は酸で触媒される開環反応により開環されて、そして得られるアミンはアシル化される。

$R_{55}$  は上記で定義されたように $W_3$  である。代表的には、 $R_{55}$  は  $-C(O)R_5$  である。より代表的には、 $R_{55}$  は  $-C(O)R_1$  である。さらにより代表的には、 $R_{55}$  は  $-C(O)CH_3$  である。

$R_{56}$  は上記で定義されたように $U_1$  である。代表的には、 $R_{56}$  は  $W_6 - O -$ 、 $W_6 - S -$ 、または $W_6 - N(H) -$  である。より代表的には、 $R_{56}$  は  $R_5 - O -$ 、 $R_5 - S -$ 、または $R_5 - N(H) -$  であり、さらにより代表的には、 $R_{56}$  は  $R_5 - O -$  であり、なおさらに代表的には、 $R_{56}$  は  $R_1 - O -$  である。

代表的には、このプロセスは、化合物281を酸触媒および式 $W_6 - X_1 - H$ の化合物（ここで、 $X_1$ はアミン中間体を形成するように上記で定義されている）で処理する工程；および、このアミン中間体を式 $W_3 - X_1 - W_3$ 、 $W_3 - X_{10}$ の化合物（ここで、 $X_{10}$ は脱離基である）で処理して化合物282を形成する工程を包含する。酸触媒は、代表的には、当該技術分野で通常のLewis酸触媒であり、例えば、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 $TiCl_3$ 、 $TMSOTf$ 、 $SmI_2(THF)_2$ 、 $LiClO_4$ 、 $Mg(ClO_4)_2$ 、 $Ln(OTf)_3$ （ここで $Ln = Yb, Gd,$

$Nd$ ）、 $Ti(Oi - Pr)_4$ 、 $AlCl_3$ 、 $AlBr_3$ 、 $BeCl_2$ 、 $CdCl_2$ 、 $ZnCl_2$ 、 $BF_3$ 、 $BCl_3$ 、 $BBr_3$ 、 $GaCl_3$ 、 $GaBr_3$ 、 $TiCl_4$ 、 $TiBr_4$ 、 $ZrCl_4$ 、 $SnCl_4$ 、 $SnBr_4$ 、 $SbCl_5$ 、 $SbCl_3$ 、 $BiCl_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $UCl_4$ 、 $ScCl_3$ 、 $YCl_3$ 、 $LaCl_3$ 、 $CeCl_3$ 、 $PrCl_3$ 、 $NdCl_3$ 、 $SmCl_3$ 、 $EuCl_3$ 、 $GdCl_3$ 、 $TbCl_3$ 、 $LuCl_3$ 、 $DyCl_3$ 、 $HoCl_3$ 、 $ErCl_3$ 、 $TmCl_3$ 、 $YbCl_3$ 、 $ZnI_2$ 、 $Al(OPr^i)_3$ 、 $Al(acac)_3$ 、 $ZnBr_2$ 、および $SnCl_4$ である。 $X_1$ は、代表的には、 $-O -$ 、 $-S -$ 、または $-N(H) -$  である。 $X_{10}$ は、代表的には、 $Cl$ 、 $Br$ 、または $I$ のようなハライドである。

より代表的には、このプロセスは、化合物281を式 $R_5 - OH$ 、 $R_5 - SH$ 、または $R_5 - NH_2$ の化合物、および $BF_3 \cdot Et_2O$ で処理して中間体を形成する工程；および、この中間体をアルカノン酸無水物で処理して化合物282を形成する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、化合物281を式 $R_5 - OH$ の化合物および $BF_3 \cdot Et_2O$ で処理して中間体を形成する工程；および、この中間体を置換または非置換無水酢酸で処理して化合物282を形成する工程を包含する。式 $R_5 - OH$ の典型的化合物は、表2のグループ2～7、9～10、15、および100～660（ここで $Q_1$ は $-OH$ である）により記載される化合物を包含する。式 $R_5 - OH$ のさらに典型的化合物は、以下の表25に示される化合物（それらのChemical Abstracts Service Registry Numberとともに）および表26に示される化合物（それらのChemical Abstracts Service Registry Number、およびAldrich Chemical Company Product Numberとともに）である。式 $R_5 - OH$ のより代表的な典型的な化合物は、表2のグループ2～5、9、および100～141（ここで $Q_1$ は $-OH$ である）により記載される化合物である。

プロセスN、スキーム39の他の実施態様では、 $R_{55}$  は  $H$  である。

代表的には、このプロセスの実施態様は、化合物281を酸触媒および式 $R_{56} - X_1 - H$ の化合物（ここで、 $X_1$ はアミン中間体を形成するように上記で定義されている）で処理して化合物282を形成する工程を包含する。酸触媒および $X_1$ は上記のとおりである。より代表的には、このプロセスは、化合物281を式 $R_5 - OH$ 、 $R_5 - SH$ 、または $R_5 - NH_2$ の化合物、および $BF_3 \cdot Et_2O$ で処理して化合物282を形成する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、化合物281を式 $R_5 - OH$ の化合物および $BF_3 \cdot Et_2O$ で処理して化合物282を形成する工程を包含する。式 $R_5 - OH$ の典型的化合物は上記のとおりである。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例65、86、92、および95に示す。

プロセスO、スキーム39

化合物282を用いて以下のプロセスにより化合物283を調製する。

アジ化物化合物282は還元されてアミノ化合物283を形成する。

代表的には、このプロセスは、化合物282を還元剤で処理して化合物283を形成する工程を包含する。より代

表的には、このプロセスは、化合物282を水素ガスおよび触媒（例えば、炭素上の白金またはリンダー（Lindlar）触媒）、あるいは還元剤（例えば、上記のトリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィン）で処理する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、水/THFで化合物282をトリフェニルホスフィンで処理して化合物283を形成する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例87、93、および96に示す。

#### プロセスP、スキーム39

化合物283を用いて以下のプロセスにより化合物284を調製する。

カルボン酸保護基が除去される。

代表的には、このプロセスは、化合物283を塩基で処理する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、非プロトン性の極性溶媒のような適切な溶媒中で、化合物283を金属水酸化物で処理する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、THF中で化合物283を水酸化カリウム水溶液で処理して化合物284を製造する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例88、94、および97に示す。

#### プロセスQ、スキーム40

化合物283を用いて以下のプロセスにより化合物285を調製する。

アミンは保護されたグアニジンに変換される。

$R_{57}$  は、BOCまたはMeのような当該技術分野で通常のグアニジン保護基である。

代表的には、このプロセスは、化合物283を当該技術分野で通常のグアニジル化試薬で処理する工程を包含する。典型的試薬は、Bis-BOC Thio-Ureaアミノイミノメタンスルホン酸（Kimら；「Tet.Lett.」29（26）：3183-3186（1988）および1-グアニルピラゾール（Bernatowiczら；「Tet.Lett.」34（21）：3389-3392（1993））を包含する。より代表的には、このプロセスは、化合物283をBis-BOC Thio-Urea酸で処理して化合物285を形成する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、化合物283をBis-BOC Thio-Urea酸およびHgCl<sub>2</sub>で処理して化合物285を形成する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例67に示す。

#### プロセスR、スキーム40

化合物285を用いて以下のプロセスにより化合物286を調製する。

カルボン酸保護基およびグアニジン保護基が除去される。

代表的には、このプロセスは、化合物285を塩基で処理する工程；次いで上記のように酸で処理する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、上記のように化合物285を金属水酸化物で処理して中間体を形成す

る工程；および、この中間体を酸で処理して化合物286を形成する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、化合物285を水酸化カリウム水溶液およびTHFで処理して中間体を形成する工程；および、この中間体をTFAで処理して化合物286を形成する工程を包含する。

#### プロセスS、スキーム40.1

化合物287を用いて以下のプロセスにより化合物288を調製する。

10 化合物287および288のE<sub>1</sub>、J<sub>1</sub>、およびJ<sub>2</sub>は上記のとおりである。代表的には、E<sub>1</sub>は上記のように-CO<sub>2</sub>R<sub>51</sub>である。代表的には、J<sub>1</sub>は、H、F、またはメチルであり、より代表的には、Hである。代表的には、J<sub>2</sub>はHあるいは1～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖アルキルであり、より代表的には、H、メチル、エチル、n-プロピル、またはi-プロピルであり、さらにより代表的には、Hである。

R<sub>60</sub> およびR<sub>61</sub> は、化合物288のアジリジン環を置換したR<sub>63</sub>（以下で定義される）を形成するように反応し得る基である。代表的には、R<sub>60</sub> またはR<sub>61</sub> の一方は、一級または二級アミン、あるいは一級または二級アミンへ変換され得る基である。R<sub>60</sub> およびR<sub>61</sub> についてのこのような基は、-NH<sub>2</sub>、-N(H)(R<sub>6b</sub>)、-N(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>、-N(H)(R<sub>1</sub>)、-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>6b</sub>)、および-N<sub>3</sub>が例として包含されるがこれらに限定されない。R<sub>60</sub> およびR<sub>61</sub> の他方は、代表的には、一級または二級アミンにより置換されてアジリジンを形成し得る基である。このような基は、以下の例により包含されるがこれらに限定されない：-OH、-OR<sub>6a</sub>、Br、Cl、およびI。代表的には、R<sub>60</sub> およびR<sub>61</sub> は、トランスの立体配置にある。より代表的には、R<sub>60</sub> は、一級または二級アミン、あるいは一級または二級アミンへ変換され得る基であり、そしてR<sub>61</sub> は、一級または二級アミンにより置換されてアジリジンを形成し得る基である。さらにより代表的には、R<sub>60</sub> は、-アジドまたは-NH<sub>2</sub>、そしてR<sub>61</sub> は、-OH、-OMesyl、または-OTosylである。

R<sub>62</sub> は以下のプロセスU、スキーム40.1に記載される。

40 このプロセスは、化合物287を処理して化合物288を形成する工程を包含する。これは、代表的には、R<sub>61</sub> をR<sub>60</sub> により置換するために化合物287を処理する工程により達成される。より代表的には、化合物287は、R<sub>60</sub> による置換に対してR<sub>61</sub> を活性化するように処理される。さらにより代表的には、化合物287は、R<sub>60</sub> による置換に対してR<sub>61</sub> を活性化するように処理され、そしてR<sub>61</sub> による置換に対してR<sub>60</sub> が活性化される。R<sub>60</sub> およびR<sub>61</sub> の両方が活性化される場合、この活性化は同時または連続的に行われ得る。この活性化が連続的に行われる場合、これは任意の順序で行われ得、代表的には、R<sub>61</sub> の活性化がR<sub>60</sub> の活性化の先に行われる。

$R_{60}$  による置換に対する $R_{61}$ の活性化は、代表的には、化合物287をメシルクロリドまたはトシルクロリドのようなヒドロキシ活性化試薬で処理することにより達成される。 $R_{61}$ による置換に対する $R_{60}$ の活性化は、代表的には、化合物287を処理して一級または二級アミンを形成し、そしてこのアミンを塩基で処理することにより達成される。例としてでありこれに限定されないが、化合物287は、アジ化物をアミンに還元し得る還元剤および塩基で処理される。

このプロセスの1つの実施態様では、化合物287は、 $R_{61}$ 活性化試薬、および $R_{60}$ 活性化試薬で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、化合物287は、適切な溶媒中で、 $R_{61}$ 活性化試薬、および $R_{60}$ 活性化試薬で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、化合物287は、 $R_{61}$ 活性化試薬、 $R_{60}$ 活性化試薬、および塩基で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、化合物287は、 $R_{60}$ がアジ化物である化合物287は、 $R_{61}$ 活性化試薬、およびアジ化物還元試薬で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、 $R_{60}$ がアジ化物である化合物287は、適切な溶媒中で、 $R_{61}$ 活性化試薬、およびアジ化物還元試薬で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、 $R_{60}$ がアジ化物である化合物287は、 $R_{61}$ 活性化試薬、アジ化物還元試薬、および塩基で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、 $R_{60}$ がアジ化物である化合物287は、適切な溶媒中で、 $R_{61}$ 活性化試薬、アジ化物還元試薬、および塩基で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、 $R_{60}$ がアジ化物であり、かつ $R_{61}$ がヒドロキシである化合物287は、ヒドロキシ活性化試薬、およびアジ化物還元試薬で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、 $R_{60}$ がアジ化物であり、かつ $R_{61}$ がヒドロキシである化合物287は、適切な溶媒中で、ヒドロキシ活性化試薬、およびアジ化物還元試薬で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、 $R_{60}$ がアジ化物であり、かつ $R_{61}$ がヒドロキシである化合物287は、ヒドロキシ活性化試薬、アジ化物還元試薬、および塩基で処理されて化合物288を製造する。他の実施態様では、 $R_{60}$ がアジ化物であり、かつ $R_{61}$ がヒドロキシである化合物287は、適切な溶媒中で、ヒドロキシ活性化試薬、アジ化物還元試薬、および塩基で処理されて化合物288を製造する。

このプロセスの典型的実施態様を上記のプロセスK、スキーム38に示す。

プロセスT、スキーム40.1

化合物288を用いて以下のプロセスにより化合物289を調製する。

$R_{64}$ は、代表的には、H、 $R_{6b}$ 、あるいはHまたは $R_{6b}$ に変換され得る基である。より代表的には、 $R_{64}$ はHで

ある。 $R_{65}$ は、代表的には、 $G_1$ または $G_1$ に変換され得る基である。より代表的には、 $R_{65}$ は、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$ である。より代表的には、 $R_{65}$ は、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(R_{6b})$ 、 $-N(R_{6b})_2$ 、 $-CH_2N_3$ 、または $-CH_2CN$ である。

代表的には、化合物288は処理されてアミン289を形成する。より代表的には、化合物288は、求核剤、代表的には、 $R_{65}$ 、 $R_{65}$ のカチオン性塩、または $R_{65}$ のプロトン化アナログのような窒素求核剤で処理される（例えば、 $NH_3$ 、アジ化物塩（例えば、 $NaN_3$ 、 $KN_3$ など）、 $HCN$ 、シアン化物塩（例えば、 $NaCN$ 、 $KCN$ など）、またはシアノアルキル（例えば、 $(CH_2CN)^-$ ）の塩（例えば、 $NaCH_2CN$ 、 $KCH_2CN$ など）の例があるがこれらに限定されない）。さらにより代表的には、化合物288はアジ化物塩で処理される。必要に応じて、塩基、代表的にはアンモニウムハライドのような弱塩基、および溶媒、代表的にはエーテル、アミン、またはアミドのような極性の非プロトン性溶媒が用いられる。

1つの実施態様では、化合物288は、求核剤で処理される。他の実施態様では、化合物288は、適切な溶媒中で、求核剤で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、求核剤および塩基で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、適切な溶媒中で、求核剤および塩基で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、窒素求核剤で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、適切な溶媒中で、窒素求核剤で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、窒素求核剤および塩基で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、適切な溶媒中で、窒素求核剤および塩基で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、適切な溶媒中で、アジ化物塩で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、アジ化物塩および塩基で処理されて化合物289を製造する。他の実施態様では、化合物288は、適切な溶媒中で、アジ化物塩および塩基で処理されて化合物289を製造する。

このプロセスの典型的実施態様を上記のプロセスL、スキーム38に示す。

プロセスU、スキーム40.1

化合物289を用いて以下のプロセスにより化合物290を調製する。

$R_{62}$ は、アミンと反応して化合物290のアジリジン環が置換された $R_{66}$ （以下で定義されている）を形成し得る基である。代表的には、 $R_{62}$ は、一級または二級アミンにより置換されてアジリジンを形成し得る基である。このような基は、 $-OR_{6a}$ 、 $-OH$ 、 $-OR_{6a}$ 、Br、Cl、およびIを例として含むがこれらに限定されない。代表的に



は、 $R_{62}$  は、4位の窒素に関してトランスの立体配置にある。より代表的には、 $R_{62}$  は  $-OR_{53}$  である。

$R_{64}$  はHまたは $R_{6b}$  であり、代表的には、 $R_{54}$  のような酸不安定性保護基である。

$R_{66}$  はH、 $R_{6b}$ 、または $R_{54}$  である。

このプロセスは、化合物289を処理して化合物290を形成する工程を包含する。これは、代表的には、4位でアミンにより $R_{62}$  を置換するために化合物289を処理することにより達成される。より代表的には、化合物289は、 $R_{62}$  の置換に対して4位でアミンを活性化するために処理される。さらにより代表的には、化合物289は、 $R_{62}$  の置換に対して4位でアミンを活性化するために処理され、そして $R_{62}$  は、4位でアミンによる置換に対して活性化される。 $R_{62}$  および4位でのアミンの両方が活性化される場合、この活性化は同時または連続的に行われ得る。この活性化が連続的に行われる場合、それらは任意の順序で行われ得、代表的には、 $R_{62}$  の活性化が4位でのアミンの活性化の先に行われる。

4位でアミンによる置換に対する $R_{62}$  の活性化は、代表的には、プロセスB、スキーム36に記載されたようなヒドロキシ活性化剤で化合物289を処理することにより達成される。必要に応じて、 $R_{62}$  は、活性化の前に脱保護される。 $R_{62}$  置換に対する4位でのアミンの活性化は、代表的には、化合物289を処理して一級または二級アミンを形成する工程、およびこのアミンを上記プロセスN、スキーム39に記載されたような酸触媒で処理する工程により達成される。

代表的には、 $R_{62}$  が  $-OR_{53}$  であり、そして $R_{66}$  が $R_{56}$  である場合、このプロセスは、化合物289を脱保護剤で処理して、 $R_{53}$  基、Greenに記載されるような $R_{54}$  保護基試薬（アセチルクロリドのような $R_{54}$  - ハライド、または $Tr-Cl$ 、あるいは無水酢酸のような $R_{54} - O - R_{54}$ ）、およびプロセスB、スキーム36に記載されているようなヒドロキシ活性化基を除去する工程を包含する。より代表的には、このプロセスは、必要に応じて上記の酸触媒の存在下で、化合物289を極性のプロトン性溶媒で処理して第1の中間体を形成する工程；極性の非プロトン性溶媒（例えば、アミン）中で、この第1の中間体を $Tr-Cl$  で処理して第2の中間体を形成する工程；および、極性の非プロトン性溶媒（例えば、アミン）中で、この第2の中間体を、メシルクロリドまたはパラトルエンシルホンクロリドのようなスルホン酸ハライドで処理して化合物290を製造する工程を包含する。さらにより代表的には、このプロセスは、化合物289をメタノールおよびHClで処理して第1の中間体を形成する工程；この第1の中間体を $Tr-Cl$  およびトリエチルアミンで処理して第2の中間体を形成する工程；およびこの第2の中間体をメシルクロリドおよびトリエチルアミンで処理して化合物290を製造する工程を包含する。

1つの実施態様では、化合物289は、酸触媒で処理さ

れて化合物290を製造する。他の実施態様では、化合物289は、適切な溶媒中で、酸触媒で処理されて化合物290を製造する。他の実施態様では、化合物289は、ヒドロキシ活性化剤および酸触媒で処理されて化合物290を製造する。他の実施態様では、化合物289は、適切な溶媒中で、ヒドロキシ活性化剤および酸触媒で処理されて化合物290を製造する。他の実施態様では、化合物289は、ヒドロキシ脱保護剤、ヒドロキシ活性化剤、および酸触媒で処理されて化合物290を製造する。他の実施態様では、化合物289は、適切な溶媒中で、ヒドロキシ活性化剤、および酸触媒で処理されて化合物290を製造する。

このプロセスの典型的実施態様を上記のプロセスM、スキーム38に示す。

プロセスV、スキーム40.1

化合物290を用いて以下のプロセスにより化合物291を調製する。

アジリジン290は処理されて化合物291を形成する。代表的には、アジリジン290は、酸で触媒される開環反応により開環されて、そして得られるアミンはアシル化される。

$R_{68}$  は、独立して、H、 $R_{6b}$ 、 $R_1$ 、または上記の $R_{55}$  である。代表的には、 $R_{55}$  は  $-C(O)R_5$  である。代表的には、一方の $R_{68}$  はHまたは $R_{6b}$  であり、そして他方は $W_3$  である。

$R_{67}$  は上記の $U_1$  である。代表的には、 $R_{67}$  は、 $W_6 - O -$ 、 $W_6 - S -$ 、または $W_6 - N(H) -$  である。より代表的には、 $R_{67}$  は $R_5 - O -$ 、 $R_5 - S -$ 、または $R_5 - N(H) -$  である。

代表的には、このプロセスは、化合物290を酸触媒および式 $W_6 - X_1 - H$ の化合物（ここで、 $X_1$ はアミン中間体を形成するように上記で定義されている）で処理する工程；および、このアミン中間体を式 $W_3 - X_1 - W_3$ 、または $W_3 - X_{10}$ の化合物（ここで、 $X_{10}$ は脱離基である）で処理して化合物291を形成する工程を包含する。式 $W_6 - X_1 - H$ の化合物および酸触媒での処理は、式 $W_3 - X_1 - W_3$ 、または $W_3 - X_{10}$ の化合物での処理の前または同時であり得る。酸触媒は、代表的には、上記のプロセスN、スキーム39に記載される酸触媒の1つである。より代表的には、このプロセスは、化合物290を、式 $R_5 - OH$ 、 $R_5 - SH$ 、または $R_5 - NH_2$ の化合物、および酸触媒で処理する工程；および、中間体をアルカノン酸無水物で処理して化合物291を形成する工程を包含する。

1つの実施態様は、化合物290を式 $W_6 - X_1 - H$ の化合物および酸触媒で処理して、化合物291を製造する工程を包含する。他の実施態様は、適切な溶媒中で、化合物290を式 $W_6 - X_1 - H$ の化合物および酸触媒で処理して、化合物291を製造する工程を包含する。他の実施態様は、化合物290を式 $W_6 - X_1 - H$ の化合物、酸触媒、および式 $W_3 - X_1 - W_3$ 、または $W_3 - X_{10}$ の化合物で処理して、化合物291を製造する工程を包含する。他の実施態様

は、適切な溶媒中で、化合物290を式 $W_6 - X_1 - H$ の化合物、酸触媒、および式 $W_3 - X_1 - W_3$ 、または $W_3 - X_{10}$ の化合物で処理して、化合物291を製造する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を上記のプロセスN、スキーム39に示す。

プロセスW、スキーム40.1

化合物291を用いて以下のプロセスにより化合物292を調製する。

化合物291は処理されて化合物292を形成する。代表的には、 $R_{65}$  は変換されて $G_1$ を形成する。 $U_1$ は $R_{67}$ の1つの実施態様であり、そして $T_1$ は上記のプロセスV、スキーム40.1で調製された $-N(R_{68})_2$ の1つの実施態様である。

1つの実施態様では、 $R_{65}$ は、脱保護され、アルキル化され、グアニジニル化され、酸化され、または還元されて、 $G_1$ を形成する。任意の数のこのような処理は、任意の順序でまたは同時に行われ得る。例であってこれに限定されないが、 $R_{65}$ がアジドである場合、このプロセスの実施態様は、プロセスO、OQ、OQR、およびOPを包含する。代表的なアルキル化剤は、以下を含む当該技術分野で通常のものであり、例であってこれらに限定されない：ヨウ化メチル、臭化メチル、ヨウ化エチル、臭化エチル、ヨウ化n-プロピル、臭化n-プロピル、ヨウ化i-プロピル、臭化i-プロピルなどのアルキルハライド；および、エチレンオキシドまたはプロピレンオキシドのようなオレフィンオキシド。本明細書に記載の塩基触媒は、必要に応じて、アルキル化工程に用いられ得る。

1つの実施態様は、 $R_{65}$ がアジドである化合物291を還元剤で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、適切な溶媒中で、 $R_{65}$ がアジドである化合物291を還元剤で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、 $R_{65}$ がアミノである化合物291をアルキル化剤で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、適切な溶媒中で、 $R_{65}$ がアミノである化合物291をアルキル化剤で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、 $R_{65}$ がアジドである化合物291を還元剤およびアルキル化剤で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、適切な溶媒中で、 $R_{65}$ がアジドである化合物291を還元剤およびアルキル化剤で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、 $R_{65}$ がアミノである化合物291をアルキル化剤および塩基触媒で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、適切な溶媒中で、 $R_{65}$ がアミノである化合物291をアルキル化剤および塩基触媒で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、 $R_{65}$ がアジドである化合物291を、還元剤、アルキル化剤、および塩基触媒で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。他の実施態様では、適切な溶媒中で、 $R_{65}$ がアジドである化合物291を、還元剤、アルキル化剤、および塩基触媒で処理して、化合物292を製造する工程を包含する。

このプロセスの典型的実施態様を上記のプロセスO、スキーム39に示す。

このプロセスの典型的実施態様を以下の実施例68および69に示す。

表 25 - 式R<sub>5</sub>-OHの化合物の例 (CAS番号)C 4 フルオロアルコール

- (R\*,R\*)-(±)-3-フルオロ-2-ブタノール (139755-61-6)  
 1-フルオロ-2-ブタノール (124536-12-5)  
 (R)-3-フルオロ-1-ブタノール (120406-57-7)  
 3-フルオロ-1-ブタノール (19808-95-8)  
 4-フルオロ-2-ブタノール (18804-31-4)  
 (R\*,S\*)-3-フルオロ-2-ブタノール (6228-94-0)  
 (R\*,R\*)-3-フルオロ-2-ブタノール (6133-82-0)  
 2-フルオロ-1-ブタノール (4459-24-9)  
 2-フルオロ-2-メチル-1-プロパノール (3109-99-7)  
 3-フルオロ-2-ブタノール (1813-13-4)  
 4-フルオロ-1-ブタノール (372-93-0)  
 1-フルオロ-2-メチル-2-プロパノール (353-80-0)

C 5 フルオロアルコール

- 2-フルオロ-1-ペンタノール (123650-81-7)  
 (R)-2-フルオロ-3-メチル-1-ブタノール (113943-11-6)  
 (S)-2-フルオロ-3-メチル-1-ブタノール (113942-98-6)  
 4-フルオロ-3-メチル-1-ブタノール (104715-25-5)  
 1-フルオロ-3-ペンタノール (30390-84-2)  
 4-フルオロ-2-ペンタノール (19808-94-7)  
 5-フルオロ-2-ペンタノール (18804-35-8)  
 3-フルオロ-2-メチル-2-ブタノール (7284-96-0)  
 2-フルオロ-2-メチル-1-ブタノール (4456-02-4)  
 3-フルオロ-3-メチル-2-ブタノール (1998-77-2)  
 5-フルオロ-1-ペンタノール (592-80-3)

C 6 フルオロアルコール

- (R-(R\*,S\*))-2-フルオロ-3-メチル-1-ペンタノール (168749-88-0)  
 1-フルオロ-2,3-ジメチル-2-ブタノール (161082-90-2)  
 2-フルオロ-2,3-ジメチル-1-ブタノール (161082-89-9)  
 (R)-2-フルオロ-4-メチル-1-ペンタノール (157988-30-2)  
 (S-(R\*,R\*))-2-フルオロ-3-メチル-1-ペンタノール (151717-18-9)  
 (R\*,S\*)-2-フルオロ-3-メチル-1-ペンタノール (151657-14-6)  
 (S)-2-フルオロ-3,3-ジメチル-1-ブタノール (141022-94-8)  
 (M)-2-フルオロ-2-メチル-1-ペンタノール (137505-57-8)  
 (S)-2-フルオロ-1-ヘキサノール (127608-47-3)  
 3-フルオロ-3-メチル-1-ペンタノール (112754-22-0)  
 3-フルオロ-2-メチル-2-ペンタノール (69429-54-5)  
 2-フルオロ-2-メチル-3-ペンタノール (69429-53-4)  
 1-フルオロ-3-ヘキサノール (30390-85-3)  
 5-フルオロ-2-メチル-2-ペンタノール (21871-78-3)  
 5-フルオロ-3-ヘキサノール (19808-92-5)  
 4-フルオロ-3-メチル-2-ペンタノール (19808-90-3)

- 4- フルオロ -4- メチル -2- ヘソタノール (19031-69-7)  
 1- フルオロ -3,3- ジメチル -2- プロタノール (4604-66-4)  
 2- フルオロ -2- メチル -1- ヘソタノール (4456-03-5)  
 2- フルオロ -4- メチル -1- ヘソタノール (4455-95-2)  
 2- フルオロ -1- ヘキサノール (1786-48-7)  
 3- フルオロ -2,3- ジメチル -2- プロタノール (661-63-2)  
 6- フルオロ -1- ヘキサノール (373-32-0)

#### C 7 フルオロアルコール

- 5- フルオロ -5- メチル -1- ヘキサノール (168268-63-1)  
 (R)-1- フルオロ -2- メチル -2- ヘキサノール (153683-63-7)  
 (S)-3- フルオロ -1- ヘプタノール (141716-56-5)  
 (S)-2- フルオロ -2- メチル -1- ヘキサノール (132354-09-7)  
 (R)-3- フルオロ -1- ヘプタノール (120406-54-4)  
 (S)-2- フルオロ -1- ヘプタノール (110500-31-7)  
 1- フルオロ -3- ヘプタノール (30390-86-4)  
 7- フルオロ -2- ヘプタノール (18804-38-1)  
 2- エチル -2-(フルオロメチル) -1- プロタノール (14800-35-2)  
 2-(フルオロメチル) -2- メチル -1- ヘソタノール (13674-80-1)  
 2- フルオロ -5- メチル -1- ヘキサノール (4455-97-4)  
 2- フルオロ -1- ヘプタノール (1786-49-8)  
 7- フルオロ -1- ヘプタノール (408-16-2)

#### C 8 フルオロアルコール

- (M)-2- フルオロ -2- メチル -1- ヘプタノール (137505-55-6)  
 6- フルオロ -6- メチル -1- ヘプタノール (135124-57-1)  
 1- フルオロ -2- オクタノール (127296-11-1)  
 (R)-2- フルオロ -1- オクタノール (118205-91-7)  
 (±)-2- フルオロ -2- メチル -1- ヘプタノール (117169-40-1)  
 (S)-2- フルオロ -1- オクタノール (110500-32-8)  
 (S)-1- フルオロ -2- オクタノール (110270-44-5)  
 (R)-1- フルオロ -2- オクタノール (110270-42-3)  
 (±)-1- フルオロ -2- オクタノール (110229-70-4)  
 2- フルオロ -4- メチル -3- ヘプタノール (87777-41-1)  
 2- フルオロ -6- メチル -1- ヘプタノール (4455-99-6)  
 2- フルオロ -1- オクタノール (4455-93-0)  
 8- フルオロ -1- オクタノール (408-27-5)

#### C 9 フルオロアルコール

- 6- フルオロ -2,6- ジメチル -2- ヘプタノール (160981-64-6)  
 (S)-3- フルオロ -1- ノナノール (160706-24-1)  
 (R-(R\*,R\*)) -3- フルオロ -2- ノナノール (137909-46-7)  
 (R-(R\*,S\*)) -3- フルオロ -2- ノナノール (137909-45-6)  
 3- フルオロ -2- ノナノール (137639-20-4)  
 (S-(R\*,R\*)) -3- フルオロ -2- ノナノール (137639-19-1)  
 (S-(R\*,S\*)) -3- フルオロ -2- ノナノール (137639-18-0)  
 (±)-3- フルオロ -1- ノナノール (134056-76-1)

- 2- フルオロ -1- ノナール (123650-79-3)  
 2- フルオロ -2- メチル -1- オクタール (120400-89-7)  
 (R)-2- フルオロ -1- ノナール (118243-18-8)  
 (S)-1- フルオロ -2- ノナール (111423-41-7)  
 (S)-2- フルオロ -1- ノナール (110500-33-9)  
 1- フルオロ -3- ノナール (30390-87-5)  
 2- フルオロ -2,6- ジメチル -3- ヘプタール (684-74-2)  
 9- フルオロ -1- ノナール (463-24-1)

#### C10フルオロアルコール

- 4- フルオロ -1- デカール (167686-45-5)  
 (P)-10- フルオロ -3- デカール (145438-91-1)  
 (R-(R\*,R\*)) -3- フルオロ -5- メチル -1- ノナール (144088-79-9)  
 (P)-10- フルオロ -2- デカール (139750-57-5)  
 1- フルオロ -2- デカール (130876-22-1)  
 (S)-2- フルオロ -1- デカール (127608-48-4)  
 (R)-1- フルオロ -2- デカール (119105-16-7)  
 (S)-1- フルオロ -2- デカール (119105-15-6)  
 2- フルオロ -1- デカール (110500-35-1)  
 1- フルオロ -5- デカール (106533-31-7)  
 4- フルオロ -2,2,5,5- テトラメチル 1-3- ヘキサール (24212-87-1)  
 10- フルオロ -1- デカール (334-64-5)

#### C11フルオロアルコール

- 10- フルオロ -2- メチル -1- デカール (139750-53-1)  
 2- フルオロ -1- ウンデカール (110500-34-0)  
 8- フルオロ -5,8- ジメチル -5- ノナール (110318-90-6)  
 11- フルオロ -2- ウンデカール (101803-63-8)  
 11- フルオロ -1- ウンデカール (463-36-5)

#### C12フルオロアルコール

- 11- フルオロ -2- メチル -1- ウンデカール (139750-52-0)  
 1- フルオロ -2- ドデカール (132547-33-2)  
 (R\*,S\*)-7- フルオロ -6- ドデカール (130888-52-7)  
 (R\*,R\*)-7- フルオロ -6- ドデカール (130876-18-5)  
 (S)-2- フルオロ -1- ドデカール (127608-49-5)  
 12- フルオロ -2- ヤンチル -- ヘプタール (120400-91-1)  
 (R\*,S\*)-(±)-7- フルオロ -6- ドデカール (119174-39-9)  
 (R\*,R\*)-(±)-7- フルオロ -6- ドデカール (119174-38-8)  
 2- フルオロ -1- ドデカール (110500-36-2)  
 11- フルオロ -2- メチル -2- ウンデカール (101803-67-2)  
 1- フルオロ -1- ドデカール (100278-87-3)  
 12- フルオロ -1- ドデカール (353-31-1)

#### C4ニトロアルコール

- (R)-4- ニトロ -2- ブタール (129520-34-9)  
 (S)-4- ニトロ -2- ブタール (120293-74-5)

4- ニトロ -1- 7°タノル エジカルイオン (1-) (83051-13-2)  
 (R\*,S\*)-3- ニトロ -2- 7°タノル (82978-02-7)  
 (R\*,R\*)-3- ニトロ -2- 7°タノル (82978-01-6)  
 4- ニトロ -1- 7°タノル (75694-90-5)  
 (±)-4- ニトロ -2- 7°タノル (72959-86-5)  
 4- ニトロ -2- 7°タノル (55265-82-2),  
 1-aci- ニトロ -2- 7°タノル (22916-75-2)  
 3-aci- ニトロ 2- 7°タノル (22916-74-1)  
 2- メチル -3- ニトロ -1- 7°タノル (21527-52-6)  
 3- ニトロ -2- 7°タノル (6270-16-2)  
 2- メチル -1- ニトロ -2- 7°タノル (5447-98-3)  
 2-aci- ニトロ -1- 7°タノル (4167-97-9)  
 1- ニトロ -2- 7°タノル (3156-74-9)  
 2- ニトロ -1- 7°タノル (609-31-4)  
 2- メチル -2- ニトロ -1- 7°タノル (76-39-1)

#### C 5 ニトロアルコール

(R)-3- メチル -3- ニトロ -2- 7°タノル (154278-27-0)  
 3- メチル -1- ニトロ -1- 7°タノル (153977-20-9)  
 (±)-1- ニトロ -3- 7°タノル (144179-64-6)  
 (S)-1- ニトロ -3- 7°タノル (144139-35-5)  
 (R)-1- ニトロ -3- 7°タノル (144139-34-4)  
 (R)-3- メチル -1- ニトロ -2- 7°タノル (141434-98-2)  
 (±)-3- メチル -1- ニトロ -2- 7°タノル (141377-55-1)  
 (R\*,R\*)-3- ニトロ -2- 7°タノル (138751-72-1)  
 (R\*,S\*)-3- ニトロ -2- 7°タノル (138751-71-0)  
 (R\*,R\*)-2- ニトロ -3- 7°タノル (138668-26-5)  
 (R\*,S\*)-2- ニトロ -3- 7°タノル (138668-19-6)  
 3- ニトロ -1- 7°タノル (135462-98-5)  
 (R)-5- ニトロ -2- 7°タノル (129520-35-0)  
 (S)-5- ニトロ -2- 7°タノル (120293-75-6)  
 4- ニトロ -1- 7°タノル (116435-64-4)  
 (±)-3- メチル -3- ニトロ -2- 7°タノル (114613-30-8)  
 (S)-3- メチル -3- ニトロ -2- 7°タノル (109849-50-5)  
 3- メチル -4- ニトロ -2- 7°タノル (96597-30-7)  
 (±)-5- ニトロ -2- 7°タノル (78174-81-9)  
 2- メチル -2- ニトロ -1- 7°タノル (77392-55-3)  
 3- メチル -2- ニトロ -1- 7°タノル (77392-54-2)  
 3- メチル -4- ニトロ -1- 7°タノル (75694-89-2)  
 2- メチル -4- ニトロ -2- 7°タノル (72183-50-7)  
 3- メチル -3- ニトロ -1- 7°タノル (65102-50-3)  
 5- ニトロ -2- 7°タノル (54045-33-9)  
 2- メチル -3-aci- ニトロ -2- 7°タノル (22916-79-6)  
 2- メチル -1-aci- ニトロ -2- 7°タノル (22916-78-5)  
 2- メチル -3- ニトロ -2- 7°タノル (22916-77-4)  
 2- メチル -1- ニトロ -2- 7°タノル (22916-76-3)  
 5- ニトロ -1- 7°タノル (21823-27-8)

- 2- メチル -3- ニトロ -1- フタノール (21527-53-7)
- 2- ニトロ -3- ヘンタノール (20575-40-0)
- 3- メチル -3- ニトロ -2- フタノール (20575-38-6)
- 3- ニトロ -2- ヘンタノール (5447-99-4)
- 2- ニトロ -1- ヘンタノール (2899-90-3)
- 3- メチル -1- ニトロ -2- フタノール (2224-38-6)
- 1- ニトロ -2- ヘンタノール (2224-37-5)

#### C 6 ニトロアルコール

- (-)-4- メチル -1- ニトロ -2- ヘンタノール (158072-33-4)
- 3-( ニトロメチル 1)-3- ヘンタノール (156544-56-8)
- (R\*,R\*)-3- メチル -2- ニトロ -3- ヘンタノール (148319-17-9)
- (R\*,S\*)-3- メチル -2- ニトロ -3- ヘンタノール (148319-16-8)
- 6- ニトロ -2- ヘキサノール (146353-95-9)
- (±)-6- ニトロ -3- ヘキサノール (144179-63-5)
- (S)-6- ニトロ -3- ヘキサノール (144139-33-3)
- (R)-6- ニトロ -3- ヘキサノール (144139-32-2)
- 3- ニトロ -2- ヘキサノール (127143-52-6)
- 5- ニトロ -2- ヘキサノール (110364-37-9)
- 4- メチル -1- ニトロ -2- ヘンタノール (102014-44-8)
- (R\*,S\*)-2- メチル -4- ニトロ -3- ヘンタノール (82945-29-7)
- (R\*,R\*)-2- メチル -4- ニトロ -3- ヘンタノール (82945-20-8)
- 2- メチル -5- ニトロ -2- ヘンタノール (79928-61-3)
- 2,3- ジメチル -1- ニトロ -2- フタノール (68454-59-1)
- 2- メチル -3- ニトロ -2- ヘンタノール (59906-62-6)
- 3,3- ジメチル -1- ニトロ -2- フタノール (58054-88-9)
- 2,3- ジメチル -3- ニトロ -2- フタノール (51483-61-5)
- 2- メチル -1- ニトロ -2- ヘンタノール (49746-26-1)
- 3,3- ジメチル -2- ニトロ -1- フタノール (37477-66-0)
- 6- ニトロ -1- ヘキサノール (31968-54-4)
- 2- メチル -3- ニトロ -1- ヘンタノール (21527-55-9)
- 2,3- ジメチル -3- ニトロ -1- フタノール (21527-54-8)
- 2- メチル -4- ニトロ -3- ヘンタノール (20570-70-1)
- 2- メチル -2- ニトロ -3- ヘンタノール (20570-67-6)
- 2- ニトロ -3- ヘキサノール (5448-00-0)
- 4- ニトロ -3- ヘキサノール (5342-71-2)
- 4- メチル -4- ニトロ -1- ヘンタノール (5215-92-9)
- 1- ニトロ -2- ヘキサノール (2224-40-0)

#### C 7 ニトロアルコール

- 1- ニトロ -4- ヘプタノール (167696-66-4)
- (R)-1- ニトロ -2- ヘプタノール (146608-19-7)
- 7- ニトロ -1- ヘプタノール (133088-94-5)
- (R\*,S\*)-3- ニトロ -2- ヘプタノール (127143-73-1)
- (R\*,R\*)-3- ニトロ -2- ヘプタノール (127143-72-0)
- (R\*,S\*)-2- ニトロ -3- ヘプタノール (127143-71-9)

(R\*,R\*)-2- ニトロ -3- ヲクタン-ル (127143-70-8)  
 (R\*,S\*)-2- メチル -5- ニトロ -3- ヲクタン-ル (103077-95-8)  
 (R\*,R\*)-2- メチル -5- ニトロ -3- ヲクタン-ル (103077-87-8)  
 3- エチル -4- ニトロ -1- ヲクタノール (92454-38-1)  
 3- エチル -2- ニトロ -3- ヲクタノール (77922-54-4)  
 2- ニトロ -3- ヲクタノール (61097-77-6)  
 2- メチル -1- ニトロ -3- ヲクタン-ル (35469-17-1)  
 2- メチル -4- ニトロ -3- ヲクタン-ル (20570-71-2)  
 2- メチル -2- ニトロ -3- ヲクタン-ル (20570-69-8)  
 5- メチル -5- ニトロ -2- ヲクタン-ル (7251-87-8)  
 1- ニトロ -2- ヲクタノール (6302-74-5)  
 3- ニトロ -4- ヲクタノール (5462-04-4)  
 4- ニトロ -3- ヲクタノール (5342-70-1)

#### C 8 ニトロアルコール

(±)-1- ニトロ -3- オクタノール (141956-93-6)  
 1- ニトロ -4- オクタノール (167642-45-7)  
 (S)-1- ニトロ -4- オクタノール (167642-18-4)  
 6- メチル -6- ニトロ -2- ヲクタノール (142991-77-3)  
 (R\*,S\*)-2- ニトロ -3- オクタノール (135764-74-8)  
 (R\*,R\*)-2- ニトロ -3- オクタノール (135764-73-7)  
 5- ニトロ -4- オクタノール (132272-46-9)  
 (R\*,R\*)-3- ニトロ -4- オクタノール (130711-79-4)  
 (R\*,S\*)-3- ニトロ -4- オクタノール (130711-78-3)  
 4- エチル -2- ニトロ -3- ヲクタン-ル (126939-74-0)  
 2- ニトロ -3- オクタノール (126939-73-9)  
 1- ニトロ -3- オクタノール (126495-48-5)  
 (R\*,R\*)-(±)-3- ニトロ -4- オクタノール (118869-22-0)  
 (R\*,S\*)-(±)-3- ニトロ -4- オクタノール (118869-21-9)  
 3- ニトロ -2- オクタノール (127143-53-7)  
 (R\*,S\*)-2- メチル -5- ニトロ -3- ヲクタノール (103078-03-1)  
 (R\*,R\*)-2- メチル -5- ニトロ -3- ヲクタノール (103077-90-3)  
 8- ニトロ -1- オクタノール (101972-90-1)  
 (±)-2- ニトロ -1- オクタノール (96039-95-1)  
 3,4- ジメチル -1- ニトロ -2- ヲクタン-ル (64592-02-5)  
 3-( ニトロメチル )-4- ヲクタノール (35469-20-6)  
 2,5- ジメチル -1- ニトロ -3- ヲクタン-ル (35469-19-3)  
 2- メチル -1- ニトロ -3- ヲクタノール (35469-18-2)  
 2,4,4- トリメチル -1- ニトロ -2- ヲクタノール (35223-67-7)  
 2,5- ジメチル -4- ニトロ -3- ヲクタン-ル (22482-65-1)  
 2- ニトロ -1- オクタノール (2882-67-9)  
 1- ニトロ -2- オクタノール (2224-39-7)

#### C 9 ニトロアルコール

4- ニトロ -3- ノナノール (160487-89-8)  
 (R\*,R\*)-3- エチル -2- ニトロ -3- ヲクタノール (148319-18-0)  
 2,6- ジメチル -6- ニトロ -2- ヲクタノール (117030-50-9)



(R\*,S\*)-2- ニトロ -4- ノノール (103077-93-6)  
 (R\*,R\*)-2- ニトロ -4- ノノール (103077-85-6)  
 2- ニトロ -3- ノノール (99706-65-7)  
 9- ニトロ -1- ノノール (81541-84-6)  
 2- メチル -1- ニトロ -3- オクタノール (53711-06-1)  
 4- ニトロ -5- ノノール (34566-13-7)  
 2- メチル -3-( ニトロメチル )-3- ヘプタノール (5582-88-7)  
 1- ニトロ -2- ノノール (4013-87-0)

#### C10ニトロアルコール

2- ニトロ -4- テカノール (141956-94-7)  
 (R\*,S\*)-3- ニトロ -4- テカノール (135764-76-0)  
 (R\*,R\*)-3- ニトロ -4- テカノール (135764-75-9)  
 5,5- ジメチル -4-(2- ニトロエチル )-1- ヘキサノール (133088-96-7)  
 (R\*,R\*)-(±)-3- ニトロ -4- テカノール (118869-20-8)  
 (R\*,S\*)-(±)-3- ニトロ -4- テカノール (118869-19-5)  
 5- ニトロ -2- テカノール (112882-29-8)  
 3- ニトロ -4- テカノール (93297-82-6)  
 4,6,6- トリメチル -1- ニトロ -2- ヘプタノール (85996-72-1)  
 2- メチル -2- ニトロ -3- ノノール (80379-17-5)  
 1- ニトロ -2- テカノール (65299-35-6)  
 2,2,4,4- テトラメチル 1-3-( ニトロメチル )-3- ヘンタノール (58293-26-8)

#### C11ニトロアルコール

11- ニトロ -5- ウンデカノール (167696-69-7)  
 (R\*,R\*)-2- ニトロ -3- ウンデカノール (144434-56-0)  
 (R\*,S\*)-2- ニトロ -3- ウンデカノール (144434-55-9)  
 2- ニトロ -3- ウンデカノール (143464-92-0)  
 2,2- ジメチル -4- ニトロ -3- ノノール (126939-76-2)  
 4,8- ジメチル -2- ニトロ -1- ノノール (118304-30-6)  
 11- ニトロ -1- ウンデカノール (81541-83-5)

#### C12ニトロアルコール

2- メチル -2- ニトロ -3- ウンデカノール (126939-75-1)  
 2- ニトロ -1- トデカノール (62322-32-1)  
 1- ニトロ -2- トデカノール (62322-31-0)  
 2- ニトロ -3- トデカノール (82981-40-6)  
 12- ニトロ -1- トデカノール (81541-78-8)

表 26 - 式R<sub>5</sub>-OHの化合物の例 (CAS番号/Aldrich番号)

3-プロモ-1-プロパノール	627189	167169
1,3-ジクロロ-2-プロパノール	96231	184489
3-クロロ-2,2-ジメチル-プロパノール	13401564	189316
2,2-ビス(クロロメチル)-1-プロパノール	5355544	207691
1,3-ジフルオロ-2-プロパノール	453134	176923
2-(エチルチオ)エタノール	5271385	226424
2-(ジブチルアミノ)エタノール	102818	168491
2-(ジイソプロピルアミノ)エタノール	96800	168726
3-メチル-3-ブテン-1-オール	763326	129402
2-メチル-3-ブテン-2-オール	115184	136816
3-メチル-2-ブテン-1-オール	556821	162353
4-ヘキセン-1-オール	928927	237604
5-ヘキセン-1-オール	821410	230324
シス-2-ヘキセン-1-オール	928949	224707
トランス-3-ヘキセン-1-オール	928972	224715
トランス-2-ヘキセン-1-オール	928950	132667
(+/-)-6-メチル-5-ヘプテン-2-オール	4630062	195871
ジヒドロミルセノール	18479588	196428
トランス,トランス-2,4-ヘキサジエン-1-オール	17102646	183059
2,4-ジメチル-2,6-ヘプタジエン-1-オール	80192569	238767
ゲラニオール	106241	163333
3-ブチン-1-オール	927742	130850
3-ペンチン-1-オール	10229104	208698
イセチオン酸,ナトリウム塩	1562001	220078
(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニ- プロパンスルホン酸)	16052065	163740
HEPES,ナトリウム塩	75277393	233889
1-メチルシクロプロパンメタノール	2746147	236594
2-メチルシクロプロパンメタノール	6077721	233811
(+/-)-クリサンテミルアルコール	18383590	194654
シクロブタンメタノール	4415821	187917
3-シクロペンチル-1-プロパノール	767055	187275
1-エチニルシクロペンタノール	17356193	130869
3-メチルシクロロヘキサノール	591231	139734
3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール	2650400	190624
4-シクロヘキシル-1-ブタノール	4441570	197408
ジヒドロカルベオール	619012	218421
(1S,2R,5S)-(+)-メントール	15356704	224464
(1S,2R,5S)-(+)-ネオメントール	2216526	235180
(1S,2R,5S)-(+)-イソメントール	23283978	242195
(+/-)-3-シクロヘキセン-1-メタノール	72581329	162167
(+)-P-メント-1-エン-9-オール	13835308	183741
(S)-(-)-ペリリンアルコール	536594	218391
テルピネン-4-オール	562743	218383

α-テルピネオート	98555	218375
(+/-) -トランス-P-メント-6-エン-2,8-ジオール	32226543	247774
シクロヘプタンメタノール	4448753	138657
テトラヒドロフルフリルアルコール	97994	185396
(S) - (+) -2-プロリジンメタノール	23356969	186511
1-メチル-2-ピロリジンエタノール	67004642	139513
1-エチル-4-ヒドロキシピペリジン	3518830	224634
3-ヒドロキシピペリジンヒドロクロリド	64051792	174416
(+/-) -2-ピペリジンメタノール	3433372	155225
3-ピペリジンメタノール	4606659	155233
1-メチル-2-ピペリジンメタノール	20845345	155241
1-メチル-3-ピペリジンメタノール	7583531	146145
2-ピペリジンエタノール	1484840	131520
4-ヒドロキシピペリジン	5382161	128775
4-メチル-1-ピペラジンプロパノール	5317339	238716
エキソ-ノルボルネオール	497370	179590
エンド-ノルボルネオール	497369	186457
5-ノルボルネン-2-メタノール	95125	248533
(+/-) -3-メチル-2-ノルボルナンメタノール	6968758	130575
((1S) -エンド) - (-) -ボルネオール	464459	139114
(1R) -エンド- (+) -フェンキル アルコール	2217029	196444
9-エチルピシクロ (3.3.1) ノナン-9-オール	21951333	193895
(+/-) -イソピノカンフェオール	51152115	183229
(S) -シス-ベルベノール	18881044	247065
(1R,2R,3R,5S) - (-) -イソピノカンフェオール	25465650	221902
(1R) - (-) -ミルテノール	515004	188417
1-アダマンタノール	768956	130346
3,5-ジメチル-1-アダマンタノール	707379	231290
2-アダマンタノール	700572	153826
1-アダマンタンメタノール	770718	184209
1-アダマンタンエタノール	6240115	188115
3-フランメタノール	4412913	196398
フルフリルアルコール	98000	185930
2- (3-チエニル) エタノール	13781674	228796
4-メチル-5-イミダゾールメタノール		
ヒドロクロリド	38585625	227420
メトロニダゾール	443481	226742
4- (ヒドロキシメチル) イミダゾール		
ヒドロクロリド	32673419	219908
4-メチル-5-リアゾールエタノール	137008	190675
2- (2-ヒドロキシエチル) ピリジン	103742	128643
2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン	3279763	128740
4-ピリジルカルビノール	586958	151629
3-ピリジルカルビノールN-オキシド	6968725	184446
1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン	4727724	152986
1- (4-クロロフェニル) -1-		
シクロペンタンメタノール	80866791	188697

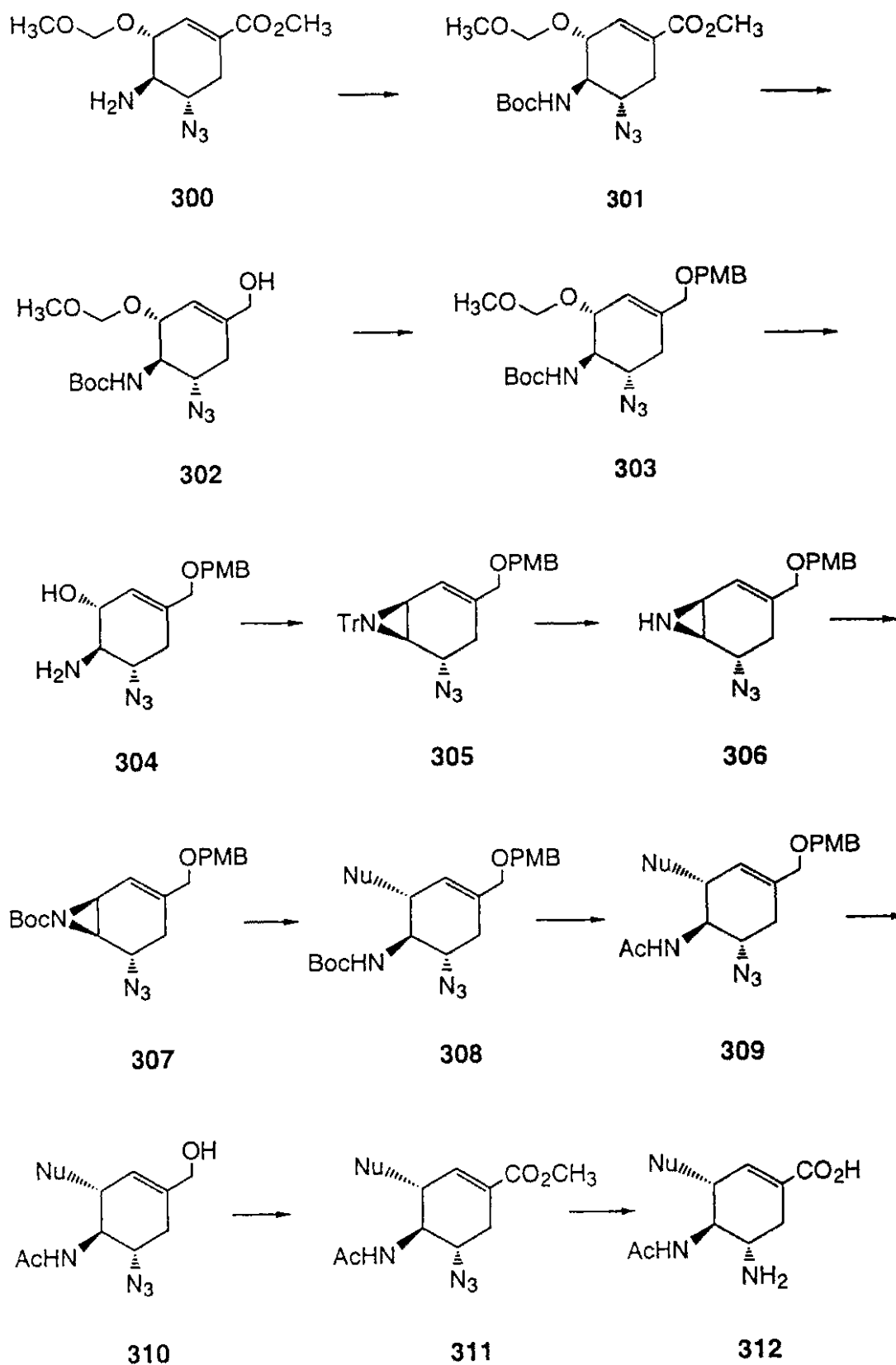
(4S,5S) - (-) - 2-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリン- 4-メタノール	53732415	187666
6 - (4-クロロフェニル) - 4,5-ジヒドロ-2 - (2- ヒドロキシブチル) - 3 (2H) - ビルダジノン	38958826	243728
N - (2-ヒドロキシエチル) フルタイミド	3891074	138339
2-ナフタレンエタノール	1485070	188107
1-ナフタレンエタノール	773999	183458
2-イソプロピルフェノール	88697	129526
4-クロロ- $\alpha$ , $\alpha$ - ジメチルフェネチル アルコール	5468973	130559
4-フルオロ- $\alpha$ -メチルベンジル アルコール	403418	132705
3-フェニル-1-プロパノール	122974	140856
3 - (4-メトキシフェニル) - 1-プロパノール	5406188	142328
4-フルオロフェネチル アルコール	7589277	154172
4-メトキシフェネチル アルコール	702238	154180
トランス-2-メチル-3-フェニル-2-プロペン-1-オール	1504558	155888
2-アニリノエタノール	122985	156876
3-フルオロベンジル アルコール	456473	162507
2-フルオロベンジル アルコール	446515	162515
2-メチル-1-フェニル-2-プロパノール	100867	170275
$\alpha$ - (クロロメチル) - 2,4- ジクロロベンジル アルコール	13692143	178403
2-フェニル-1-プロパノール	1123859	179817
4-クロロフェネチル アルコール	1875883	183423
4-プロモフェネチル アルコール	4654391	183431
4-ニトロフェネチル アルコール	100276	183466
2-ニトロフェネチル アルコール	15121843	183474
$\beta$ -エチルフェネチル アルコール	2035941	183482
4-フェニル-1-ブタノール	3360416	184756
2-メトキシフェネチル アルコール	7417187	187925
3-メトキシフェネチル アルコール	5020417	187933
3-フェニル-1-ブタノール	2722363	187976
2-メチル フェネチル アルコール	19819988	188123
3-エチル フェネチル アルコール	1875894	188131
4-メチル フェネチル アルコール	699025	188158
5-フェニル-1-ペンタノール	10521912	188220
4 - (4-メトキシフェニル) - 1-ブタノール	22135508	188239
4 - (4-ニトロフェニル) - 1-ブタノール	79524202	188751
3,3-ジフェニル-1-プロパノール	20017678	188972
1-フェニル-2-プロパノール	14898874	189235
(+/) - $\alpha$ -エチルフェネチル アルコール	701702	190136
1,1-ジフェニル-2-プロパンノール	29338496	190756
3-クロロフェネチル アルコール	5182445	193518
2-クロロフェネチル アルコール	19819955	193844
(+/) - 1-フェニル-2-ペンタノール	705737	195286
2,2-ジフェニルエタノール	1883325	196568
4-エトキシ-3-メトキシフェネチル アルコール	77891293	197599

3,4-ジメトキシフェネチル アルコール	7417212	197653
3 (3,4-ジメトキシフェニル) -1-プロパノール	3929473	197688
2- (4-プロモフェノキシ) エタノール	34743889	198765
2-フルオロフェネチル アルコール	50919067	228788
3- (トリフルオロメチル) フェネチル アルコール	455016	230359
2- (フェニルチオ) エタノール	699127	232777
1- (2-メトキシフェニル) -2-プロパノール	15541261	233773

表 27 - プロセスA-Rの実施態様の方法の例

A; B; C; D; I; J; K; L; M; N; O; P; Q; R; E; F; G; H; AB; BC; CD; DI; IJ; JK; KL; LM; MN; NO; OP; OQ; QR; EF; FG; GH; HI; ABC; BCD; CDI; DIJ; IJK; JKL; KLM; LMN; MNO; NOP; NOQ; OQR; EFG; FGH; GHI; HIJ; ABDC; BCDI; CDIJ; DIJK; IJKL; JKLM; KLMN; LMNO; MNOP; MNOQ; NOQR; EFGH; FGHI; GHIJ; HIJK; ABCDI; BCDIJ; CDIJK; DIJKL; IJKLM; JKLMN; KLMNO; LMNOP; LMNOQ; MNOQR; EFGHI; FGHIJ; GHIJK; HIJKL; ABCDIJ; BCDIJK; CDIJKL; DIJKLM; IJKLMN; JKLMNO; KLMNOP; KLMNOQ; LMNOQR; EFGHIJ; FGHJK; GHIJKL; HIJKLM; ABCDIJK; BCDIJKL; CDIJKLM; DIJKLMN; IJKLMNO; JKLMNOP; JKLMNOQ; KLMNOQR; EFGHIJK; FGHJKL; GHIJKLM; HIJKLMN; ABCDIJKL; BCDIJKLM; CDIJKLMN; DIJKLMNO; IJKLMNOP; IJKLMNOQ; JKLMNOQR; EFGHIJKL; FGHJKLM; GHIJKLMN; HIJKLMNO; ABCDIJKLM; BCDIJKLMN; CDIJKLMNO; DIJKLMNOP; DIJKLMNOQ; IJKLMNOQR; EFGHIJKLM; FGHJKLMN; GHIJKLMNO; HIJKLMNOP; HIJKLMNOQ; ABCDIJKLMN; BCDIJKLMNO; CDIJKLMNOP; CDIJKLMNOQ; DIJKLMNOQR; EFGHIJKLMN; FGHJKLMNO; GHIJKLMNOP; GHIJKLMNOQ; HIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNO; BCDIJKLMNOP; BCDIJKLMNOQ; CDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNO; FGHJKLMNOP; FGHJKLMNOQ; GHIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNOP; ABCDIJKLMNOQ; BCDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNOP; EFGHIJKLMNOQ; FGHJKLMNOQR; ABCDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNOQR; S; T; U; V; W; ST; TU; UV; VW; STU; TUV; UVW; STUV; TUVW; STUVW.

## スキーム 41



## スキーム41

アミン300 (実施例52における中間体、必要に応じて使用前に精製される) はBoc無水物で処理されて、モノ

oc保護されたアミン301を得る。このような転換は、Greene, T.W. 「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版 (John Wiley & Sons, New York, 1991) 327 - 3

28頁に見出される。

メチルエステル301は、低い温度でDIBALを用いて、対応する一級アリル性アルコール302に還元される。このような変換は、Garner, P.およびPark, J.M. 「J. Org. Chem.」、52:2361 (1987)に記載されている。

一級アルコール302は、塩基性条件下、4 - メトキシベンジルクロリドで処理により、そのp - メトキシベンジエーテル誘導体303として保護される。このような変換は、Horita, K.ら、「Tetrahedron」、42:3021 (1986)に記載されている。

303のMOMおよびBoc保護基は、TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>での処理により除去されて、アミノアルコール304を得る。このような転換は、Greene, T.W. 「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版 (John Wiley & Sons, New York, 1991)に見出される。

304の対応するトリチル保護されたアジリジン305への変換は、1ポット反応 (one pot reaction) の2連続工程:1) TrCl/TEA、2) MsCl/TEAで達成される。このような転換は、既に記載されている。

次いで、アジリジン305は、対応するBoc保護された誘導体307に変換され、HCl/アセトンでのトリチル基の最初の除去により306を得る。このような転換は、Hanson, R.W.およびLaw, H.D. 「J. Chem. Soc.」、7285 (1965)に記載されている。アジリジン306は、次いで、Boc無水物での処理により、対応するBoc誘導体307に変換される。このような変換は、Fitremann, J.ら「Tetrahedron Let

t.」、35:1201 (1994)に記載される。

アリル性アジリジン307は、低い温度でBF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O存在下、より高級の有機銅酸塩 (organocuprate) を介して送達される炭素求核剤を用いて、アリル性位で選択的に開環されて、開環された付加物308を得る。このような開環は、Hudlicky, T.ら「Synlett.」1125 (1995)に記載される。

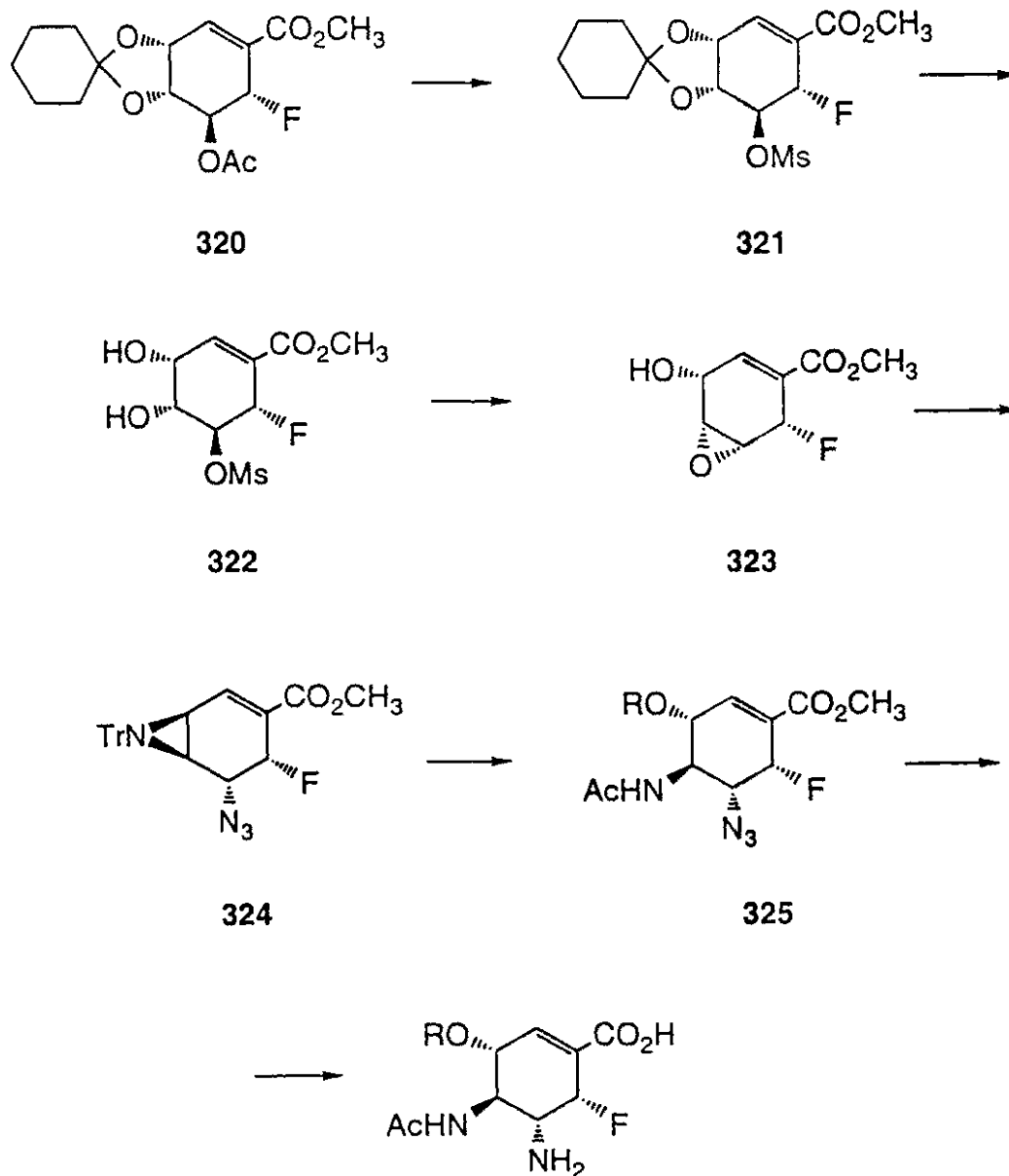
Bocで保護されたアミン308は、2連続工程:1) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2) Ac<sub>2</sub>O/ピリジンで、N - アセチル誘導体309に変換される。このような転換は、Greene, T.W. 「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版 (John Wiley & Sons, New York, 1991) 327 - 328頁および351 - 352頁に見出される。

ベンジエーテル309は、室温でDDQを用いて脱保護されて、一級アリル性アルコール310を得る。このような転換は、Horita, K.ら、「Tetrahedron」、42:3021 (1986)に見出される。

アルコール310は、MnO<sub>2</sub>/AcCH/MeOH/NaCNを用いるCorey酸化を介して、1ポット反応でメチルエステル311に酸化され、そして変換される。このような転換は、Corey, E.J.ら「J. Am. Chem. Soc.」90:5616 (1968)に見出され得る。

アジドエステル311は、2連続工程:1) Ph<sub>3</sub>P/H<sub>2</sub>O/THF; 2) KOH/THFで、アミノ酸312に変換される。このような変換は既に記載されている。

## スキーム 42



## スキーム42

公知のフルオロアセート320 (Sutherland, J.K.ら「J.Chem.Soc.Chem.Commun.」464 (1993))は、遊離のアルコールに脱保護されて、次いで、2工程:1) NaOMe; 2) MsCl/TEAで対応するメシレート321に変換される。このような転換は、Greene, T.W.「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版 (John Wiley & Sons, New York, 1991)に記載される。

酸性条件下での321の脱保護は、ジオール322を与え、これは塩基性条件下でエポキシアルコール323に環化される。このような変換は、既に記載されている。

323のN-トリチル保護されたアジリジン324への変換は、以下の連続工程を用いて達成される:1) MOMCl/TEA;

## 326

2)  $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ ; 3) MsCl/TEA; 4)  $\text{PPh}_3/\text{TEA}/\text{H}_2\text{O}$ ; 5)  $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ ; 6)  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ ; 7) i) TrCl, ii) MsCl/TEA。このような連続工程は既に記載されている。

次いで、アジリジン324は、Lewis酸条件下で適切なアルコールで開環され、次いで、 $\text{Ac}_2\text{O}$ /ピリジンで処理されてアセチル化された生成物325を得る。このような転換は既に記載されている。

エステル325は、2連続工程:1)  $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ ; 2)  $\text{KOH}/\text{THF}$ で、対応するアミノ酸326に変換される。このような転換は、既に記載されている。

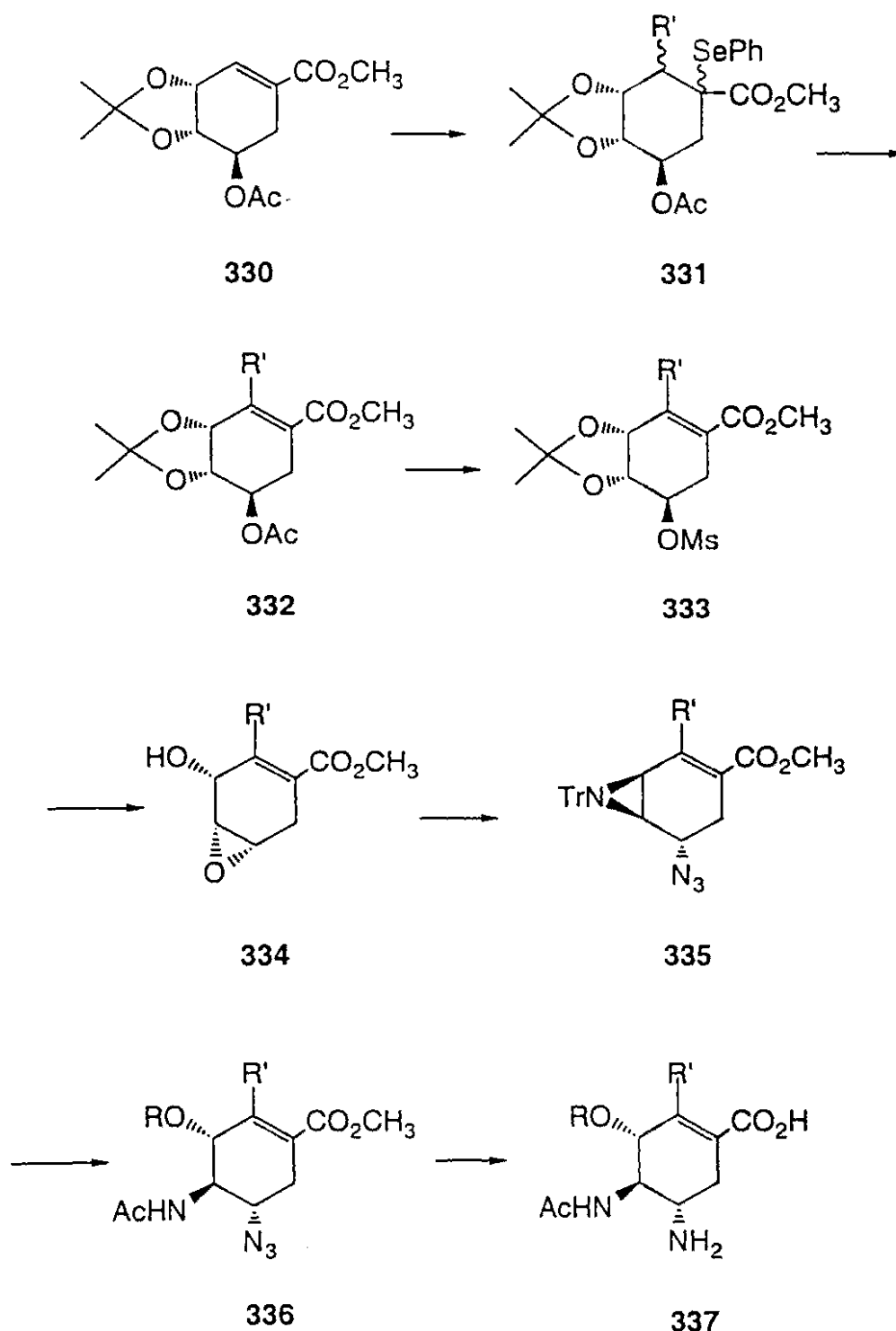
米国特許第5,214,165号、および特に第9欄61行~第18欄26行の「説明および実施例」(「Description and Examples」)は、6 および6 フルオロシキミ酸の調



製を記載している。これらのフルオロ化合物は、シキミ酸を使用する本発明の化合物の製造方法に適切な出発物

質である。

スキーム 43



スキーム43

不飽和エステル330 (Campbell, M.M.ら、「Synthesis」179 (1993)に記載されているアセトニドアルコールからの標準的アセチル化方法により得られ得る)は、R'が有機銅酸塩から転位されるリガンドである適切な有機銅酸塩と反応させられる。次いで、得られた中間体は、

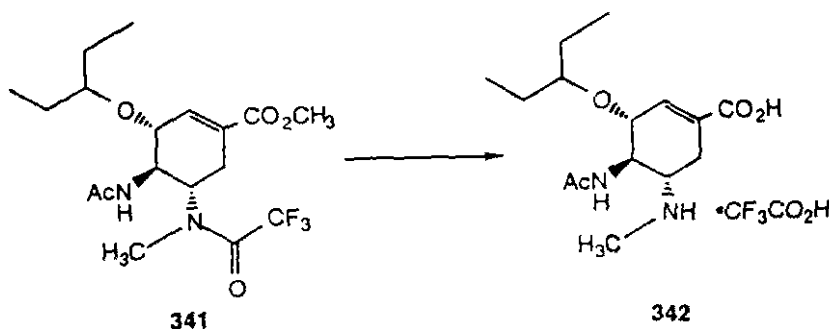
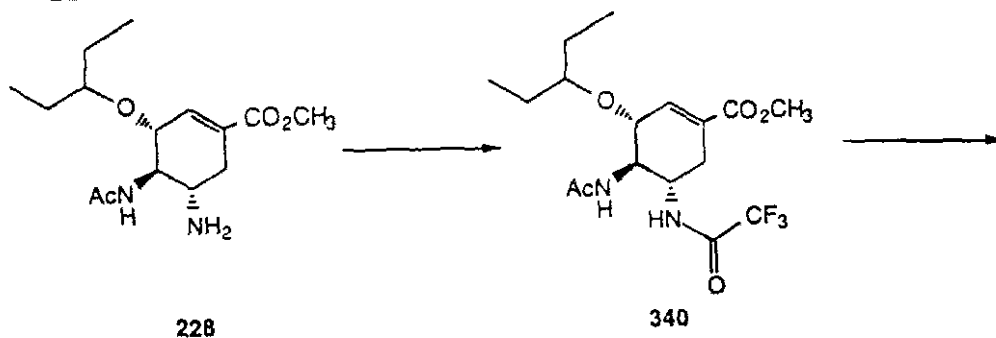
PhSeClで捕捉され、331を得る。これは、次いで30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で処理されて、不飽和エステル332を得る。このような転換は、Hayashi, Y.ら「J.Org.Chem.」47:3428 (1982)に見出され得る。

アセテート332は、次いで、2連続工程:1) NaOMe/MeOH; 2) MsCl/TEAで、対応するメシレート333に変換され

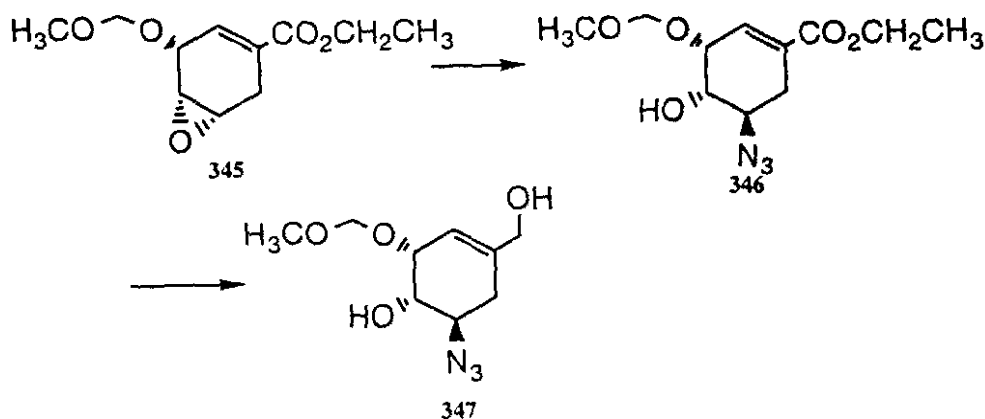
る。このような転換は、既に記載されており、そしてまた、Greene, T.W. 「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版 (John Wiley & Sons, New York, 1991) に見られ得る。

アセトニド333は、次いで、2連続工程:1) p-TsOH/MeOH/ ;2) DBU/THFで、エポキシアルコール334に変換される。このような転換は既に記載されている。

エポキシド334のN-トリチルアジリジン335への変換は、以下の連続工程で達成される:1) MOMCl/TEA;2) NaN<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub>Cl;3) MsCl/TEA;4) PPh<sub>3</sub>/TEA/H<sub>2</sub>O;5) NaN<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub>Cl; 6) HCl/MeOH;7) i) TrCl, ii) MsCl/TEA。このようなスキーム 44



スキーム 45



種々のE<sub>1</sub>基を形成するための典型的な出発物質の改変は、詳細に記載されており、そして本明細書では詳細には述べない。Fleet G.W.J.ら; 「J.Chem.Soc.Perkin Trans. I」905 - 908 (1984)、Fleet G.W.J.ら; 「J.Chem. Soc.Chem. Commun.」849 - 850 (1983)、Yee, Ying K.

連続工程は既に記載されている。

アジリジン335は、次いで、Lewis酸条件下で適切なアルコールで開環され、次いで、Ac<sub>2</sub>O/ピリジンで処理されてアセチル化された生成物336を得る。このような転換は既に記載されている。

アジドエステル336は、2連続工程:1) PPh<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O/THF; 2) KOH/THFで、対応するアミノ酸337に変換される。このような変換は既に記載されている。

スキーム44および45は、以下の実施例において参照される。

ら; 「J.Med.Chem.」33:2437 - 2451 (1990); Olsen, R. E.ら; 「Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters」4 (18):2229 - 2234 (1994); Santella, J.B. III 50 4 (18):2235 - 2240 (1994); Judd, D.B.ら 「J.Med. Che

m.」37:3108 - 3120 (1994)、およびLombaert, S. Deら ; 「Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters」 5 (2):151 - 154 (1994) を参照のこと。

本発明のカルボン酸化合物のE<sub>1</sub>イオウアナログは、任意の標準的技法により調製される。例であって限定ではないが、このカルボン酸は、標準的方法によりアルコールに還元される。このアルコールは、標準的方法によりハライドまたはスルホン酸エステルに変換され、そして得られる化合物はNaSHと反応してスルフィド化合物を製造する。このような反応は、Patai「The Chemistry of the Thiol Group」(John Wiley, New York, 1974) 第2部および特に721 - 735頁に記載される。

上記スキームのそれぞれの改変は、上記の製造された特定の典型的物質の種々のアナログを導く。有機合成の適切な方法を記載している上記引用された引用文献は、このような改変に適用可能である。

上記典型的スキームのそれぞれにおいて、反応生成物をお互いにおよび/または出発物質から分離することは有利であり得る。各工程または一連の工程の所望の生成物は、当該技術分野で通常の技法により、所望の程度の均一性にまで分離および/または精製される(本明細書では以後、分離されるという)。代表的には、このような分離は、多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィーを包含する。クロマトグラフィーは、例えば、サイズ排除クロマトグラフィーまたはイオン交換クロマトグラフィー、高圧、中圧、または低圧液体クロマトグラフィー、小規模および分取薄層クロマトグラフィーまたは厚層クロマトグラフィーを含むどのような方法も、ならびに小規模薄層およびフラッシュクロマトグラフィーの技術を包含し得る。

他のクラスの分離方法は、所望の生成物、未反応出発物質、反応副生成物などに結合するために、あるいはそれらを分離可能にするために選択される試薬との混合物の処理を包含する。このような試薬は、活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体などのような吸着剤または吸収剤を包含する。あるいは、試薬は、塩基性物質の場合は酸、酸性物質の場合は塩基、結合試薬(例えば、抗体、結合タンパク質)、選択的キレート剤(例えば、クラウンエーテル)、液/液イオン抽出試薬(LIX)などであり得る。

適切な分離方法の選択は、含まれる物質の性質に依存する。例えば、蒸留および昇華においては沸点および分子量、クロマトグラフィーにおいては極性官能基の存在または非存在、多相抽出においては酸性および塩基性媒体中での物質の安定性などである。当業者は、所望の分離を達成するに最も有望な技法を適用する。

上記のすべての文献および特許の引用は、その文献引用の位置において本明細書中に特に参考として援用される。上記引用された文献の詳細に引用された項または頁

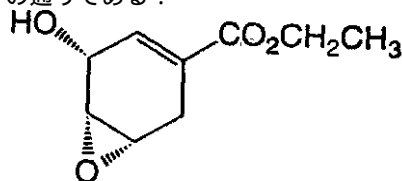
は、特に参考として援用される。本発明は、以下の請求の範囲の主題を当業者が製造しおよび使用するに十分に詳細に記載されている。以下の請求の範囲の方法および組成物の特定の改変が本発明の範囲および意図内でなされ得ることは明らかである。

#### 実施例

##### 全般的

以下の実施例をスキームに示す。

いくつかの実施例は複数回行った。繰り返した実施例において、時間、温度、濃度などの反応条件および収率は通常の実験範囲内であった。重要な改変を行って繰り返した実施例において、結果が記載される結果より著しく変化した場合、これらを記す。異なる出発物質を使用した実施例において、これらを記す。繰り返した実施例が化合物の「対応する」アナログ(例えば、「対応するエチルエステル」)を示す場合、これは、それ以外に存在する基(この場合、代表的にはメチルエステル)が、指示されるのと同様の改変された基であることを意図する。例えば、「化合物1の対応するエチルエステル」は、以下の通りである:



500

##### 実施例 1

エポキシアルコール1: McGowanおよびBerchtold, 「J. Org. Chem.」, 46:2381 (1981) の手順によりシキミ酸から調製した。

##### 実施例 2

エポキシアリルエーテル2: 乾燥ベンゼン (50ml) 中のエポキシアルコール1 (2.37g, 14.08mmol) の溶液に、タリウム (I) エトキシド (1.01ml) を1度に添加した。2時間後、反応物を減圧下で濃縮し、そして残渣をアセトニトリルに溶解した。ヨウ化アリル (3.0ml) を添加し、そして混合物を暗所で16時間攪拌した。固体をセライトパッドを通して濾過し、そしてクロロホルムで洗淨した。減圧下で濃縮し、続いてフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中40% EtOAc) により1.24g (42%) の2を淡白色の粘稠なオイルを得た。<sup>1</sup>H NMR (300M Hz, CDCl<sub>3</sub>): 6.75 (1H, m); 6.10 - 5.90 (1H, m, -CH =, アリル); 5.40 - 5.15 (2H, m, =CH<sub>2</sub>, アリル); 4.47 - 4.43 (1H, m); 4.30 - 4.15 (2H, m, -CH<sub>2</sub> -, アリル); 3.73 (3H, s); 3.55 - 3.50 (1H, m); 3.45 - 3.40 (1H, m); 3.15 - 3.00 (1H, dm, J = 19.5Hz); 2.50 - 2.35 (1H, d m, J = 2.7, 19.5Hz) .

##### 実施例 3

アジドアルコール3: エポキシド2 (1.17g, 5.57mmo

1)、アジ化ナトリウム (1.82g) および塩化アンモニウム (658mg) を MeOH/H<sub>2</sub>O (8:1) (35ml) 中で18時間還流した。次いで、反応物を減圧下で濃縮し、そして残渣をエチルエーテルを水との間で分配した。有機層をラインで洗浄し、そして乾燥した。減圧下で濃縮して3を淡白色のオイル1.3g (92%) として得、これをさらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.95 - 6.85 (1H, m); 6.00 - 5.85 (1H, m, -CH=, アリル); 5.35 - 5.25 (2H, m, =CH<sub>2</sub>, アリル); 4.25 - 4.10 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-, アリル); 4.12 (1H, bt, J=4.2Hz); 3.95 - 3.75 (2H, m); 3.77 (3H, s); 2.85 (1H, dd, J=5.3, 18.3Hz); 2.71 (1H, bs); 2.26 (1H, dd, J=7.2, 18.3Hz) .

#### 実施例 4

アジリジン4:0 に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 中のアルコール3 (637mg, 2.52mmol) の溶液に、DMAP (結晶がほとんどない) およびトリエチルアミン (442 μl) を添加した。次いで、MsCl (287 μl) を添加し、そして反応物を2時間0 で攪拌した。揮発分を除き、そして残渣をエチルエーテルと水との間で分配した。有機層を飽和重炭酸塩、ラインで洗浄して、次いで乾燥した。減圧下で濃縮して881mgの粗メシレートを得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.87 - 6.84 (1H, s); 6.00 - 5.85 (1H, m, -CH=, アリル); 5.40 - 5.25 (2H, m, =CH<sub>2</sub>, アリル); 4.72 (1H, dd, J=3.9, 8.5Hz); 4.32 (1H, bt, J=3.9Hz); 4.30 - 4.15 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-, アリル); 3.77 (3H, s); 3.14 (3H, s); 2.95 (1H, dd, J=5.7, 18.6Hz); 2.38 (1H, dd, J=6.7, 18.6Hz) .

粗メシレートを乾燥THF (20ml) に溶解し、そしてPh<sub>3</sub>P (727mg) で処理した。室温で3時間攪拌後、水 (15ml) および固体NaHCO<sub>3</sub> (1.35g) を添加し、そして混合物を一晩室温で攪拌した。次いで反応物を減圧下で濃縮し、そして残渣をEtOAc、飽和重炭酸塩およびラインの間で分配した。有機層を分離し、そしてMgSO<sub>4</sub> で乾燥した。減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけてアジリジン4 170mg (33%) を淡黄色のオイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.82 - 6.80 (1H, m); 6.04 - 5.85 (1H, m, -CH=, アリル); 5.35 - 5.20 (2H, m, =CH<sub>2</sub>, アリル); 4.39 (1H, bd, J=2.4Hz); 4.20 - 4.05 (2H, m, -CH<sub>2</sub>- アリル); 3.73 (3H, s); 2.90 - 2.80 (1H, bd, J=18.9Hz); 2.65 - 2.40 (2H, m) .

#### 実施例 5

N - アセチルアジリジン5:アジリジン4 (170mg, 0.814mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) およびピリジン (4ml) 中に溶解し、そして0 に冷却した。次いで、アセチルクロリド (87 μl) を添加し、そして反応物を0 で1時間攪拌した。揮発分を減圧下で除き、そして残渣をエチルエーテル、飽和重炭酸塩およびラインの間で分配した。有機層を分離し、そしてMgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮により粗5 196mg (96%) を得、これをさらに精製することなく

く使用した。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.88 - 6.86 (1H, m); 6.00 - 5.85 (1H, m, -CH=, アリル); 5.40 - 5.20 (2H, m, =CH<sub>2</sub>, アリル); 4.45 - 4.40 (1H, m); 4.16 (2H, d, J=6.0Hz, -CH<sub>2</sub>-, アリル); 3.76 (3H, s); 3.00 - 2.95 (2H, m); 2.65 (1H, bd, J=18.5Hz); 2.14 (3H, s) .

#### 実施例 6

アジドアリルエーテル6:乾燥DMF (7ml) 中のアジリジン5 (219mg, 0.873mmol)、アジ化ナトリウム (426mg) および塩化アンモニウム (444mg) をアルゴン下で一晩65 に加熱した。反応物を飽和重炭酸塩/ライン中に注ぎ、そしてエチルエーテルで数回抽出した。合わせたエーテル層をラインで洗浄し、そして乾燥した。濃縮し、続いてフラッシュクロマトグラフィー (EtOAcのみ) にかけてアジドアミン77mg (35%) を得、これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) およびピリジン (1ml) 中に溶解し、0 に冷却した。アセチルクロリド (38 μl) を添加し、そして45分後、固体NaHCO<sub>3</sub> を添加し、揮発分を減圧下で除去した。残渣をEtOAcとラインとの間で分配した。有機層をMgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAcのみ) により6を90mg (99%) で得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.86 (1H, bt, J=2.2Hz); 5.95 - 5.82 (1H, m, CH=, アリル); 5.68 (1H, bd, J=7.3Hz); 5.35 - 5.20 (2H, m, =CH<sub>2</sub>, アリル); 4.58 - 4.52 (1H, m); 4.22 - 4.10 (2H, m); 4.04 (1H, dd, J=5.9, 12.5Hz); 3.77 (3H, s); 3.54 - 3.52 (1H, m); 2.89 (1H, dd, J=5.9, 17.6Hz); 2.32 - 2.22 (1H, m); 2.06 (3H, s) .

#### 実施例 7

アジドジオール7:アセトン (3ml) および水 (258 μl) 中のオレフィン6 (90mg, 0.306mmol) の溶液に、N - メチルモルホリン - N - オキシド (39mg) およびOsO<sub>4</sub> (t - ブタノール中の2.5% w/wの73 μl) を添加した。次いで、反応物を室温で3日間攪拌した。固体の亜硫酸水素ナトリウムを添加し、そして20分間の攪拌後、反応物をセライトパッドを通して濾過し、そして十分量のアセトンで洗浄した。減圧下で濃縮し、続いてフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の10% MeOH) にかけてジオール7 50mg (50%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>CN) : 6.80 - 6.70 (1H, m); 4.20 - 4.15 (1H, bm); 3.95 - 3.80 (1H, m); 3.80 - 3.25 (6H, m); 3.70 (3H, s); 3.10 (1H, bs); 2.85 (1H, bs); 2.85 - 2.75 (1H, m); 2.30 - 2.15 (1H, m); 2.16 (1H, bs); 1.92 (3H, s) .

#### 実施例 8

アミノ酸ジオール8:THF (1ml) 中のジオール7 (23mg, 0.07mmol) の溶液を室温でKOH水溶液 (223 μlの0.40M溶液) で処理した。1.5時間の攪拌後、反応物をAmberlite IR - 120 (+) イオン交換樹脂を用いてpH = 4に酸性化した。樹脂を濾過し、そしてMeOHで洗浄した。減圧

下で濃縮して粗カルボン酸を得、これをエタノール(1.5ml)に溶解した。この溶液にリンドラ触媒(20mg)を添加し、そして反応物を水素雰囲気(バルーン(balloon)を介して1気圧)下で20時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、そして熱エタノールおよび水で洗浄した。エタノールを減圧下で除き、そして得られた水層を凍結乾燥して所望のアミノ酸8および出発アジド7の混合物を白色粉末として得た。化合物8:<sup>1</sup>H NMR(500MHz, D<sub>2</sub>O): 6.5(1H, s); 4.24 - 4.30(2H, m); 4.25 - 4.18(1H, m); 3.90 - 3.55(5H, 複雑な m); 2.96 - 2.90(1H, m); 2.58 - 2.50(1H, 複雑な m); 2.12(3H, s)。

#### 実施例9

化合物62:ベンゼン(450ml)中のキナ酸(60g)、シクロヘキサノン(160ml)およびトルエンスルホン酸(600mg)の懸濁液をディーンスターク(Dean-Stark)を用いて14時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(150ml)に注いだ。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×)で抽出した。合わせた有機層を水(2×)、ブライン(1×)で洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮により白色固体を得、これをエーテルから再結晶した(75g, 95%):<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 4.73(dd, J=6.1, 2.5Hz, 1H), 4.47(ddd, J=7.0, 7.0, 3.0Hz, 1H), 4.30(ddd, J=5.4, 2.6, 1.4Hz, 1H), 2.96(s, 1H), 2.66(d, J=11.7Hz, 1H), 2.40 - 2.15(m, 3H), 1.72 - 1.40(m, 10H)。

#### 実施例10

化合物63:メタノール(300ml)中のラクトン62(12.7g, 50mmol)の溶液に、ナトリウムメトキシド(2.7g, 50mmol)を1度に添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、そして酢酸(3ml)でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(300ml)に注ぎ、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×)で洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=1/1~1/2)により精製して、ジオール(11.5g, 80%)および出発物質(1.2g, 10%)を得た:<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 4.47(ddd, J=7.4, 5.8, 3.5Hz, 1H), 4.11(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.45(s, 1H), 2.47(d, J=3.3Hz, 1H), 2.27(m, 2H), 2.10(dd, J=11.8, 4.3Hz, 1H), 1.92 - 1.26(m, 10H)。

#### 実施例11

化合物64:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15ml)中のジオール63(1.100g, 3.9mmol)、モレキュラシーブ(3A, 2.2g)およびピリジン(1.1g)の混合物に、PCC(3.3g, 15.6mmol)を1度に添加した。混合物を室温で26時間攪拌し、そしてエーテル(30ml)で希釈した。懸濁液をセライトパッドを通して濾過し、そしてエーテル(2×20ml)で洗浄した。合わせたエーテルをブライン(2×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=3/1)による精製により

ケトン(0.690g, 67%)を得た:<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 6.84(d, J=2.8Hz, 1H), 4.69(ddd, J=6.4, 4.9, 1.6Hz, 1H), 4.30(d, J=5.0Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.45(d, J=22.3Hz, 1H), 2.86(m, 1H), 1.69 - 1.34(m, 10H)。

#### 実施例12

化合物28:MeOH(12ml)中のケトン64(0.630g, 2.4mmol)の溶液に、0にてNaBH<sub>4</sub>を30分かけて添加した。混合物を0でさらに1.5時間攪拌し、そして15mlの飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液でクエンチした。溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×)で抽出し、そして合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=2/1)により精製してアルコール(0.614g, 97%)を得た:<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 6.94(d, J=0.5Hz, 1H), 4.64(ddd, J=9.8, 6.7, 3.2Hz, 1H), 4.55(dd, J=7.1, 4.2Hz, 1H), 4.06(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.04(dd, J=16.5, 2.1Hz, 1H), 2.73(d, J=10.2Hz, 1H), 1.94(m, 1H), 1.65 - 1.29(m, 10H)。

#### 実施例13

化合物66:アルコール28(2.93g, 10.9mmol)およびトルエンスルホン酸(1.5g)をアセトン(75ml)に溶解し、そして混合物を室温で15時間攪拌した。反応を水(30ml)でクエンチし、そして濃NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>Oを用いてpH=9になるまで塩基性にした。アセトンを減圧下で除き、そして水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1×)で洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮により所望の生成物を得た:<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 7.01(m, 1H), 4.73(m, 1H), 4.42(m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.71 - 2.27(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.98(s, 3H)。

#### 実施例14

化合物67:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60ml)中のアルコール66(10.9mmol)の溶液に、0にてピリジン(4.4ml, 54.5mmol)を添加し、続いてトリメチルアセチルクロリド(2.7ml, 21.8mmol)を添加した。混合物を室温まで加温し、そして14時間攪拌した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、そして水(2×)、ブライン(1×)で洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=9/1)により精製してジエステル(2.320g, 68%)を得た:<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 6.72(m, 1H), 5.04(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.40(m, 1H), 3.77(s, 3H), 2.72 - 2.49(m, 2H), 1.37(s, 3H), 1.35(s, 3H), 1.23(s, 9H)。

#### 実施例15

化合物68:ジエステル67(2.32g, 2.3mmol)をアセトン/H<sub>2</sub>O(1/1, 100ml)に溶解し、そして55で16時間加熱した。溶媒を除き、水(2×50ml)を添加し、そしてエバポレートした。トルエン(2×50ml)を用いて濃縮し、ジオールを得、これをさらに精製することなく使用した:<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 6.83(m, 1H), 5.06(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.09(m, 1H), 3.77(s, 3H), 2.68 - 2.41

(m, 2H), 1.22 (s, 9H) .

#### 実施例16

化合物69: THF (8ml) 中のジオール68 (0.410g、1.5mmol) の溶液に、0 にてトリエチルアミン (0.83ml、6.0mmol) を添加し、続いてチオニルクロリド (0.33ml、4.5mmol) をゆっくり添加した。混合物を室温まで加温し、そして3時間攪拌した。混合物をCHCl<sub>3</sub>で希釈し、そして水 (3 ×)、ブライン (1 ×) で洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc=5/1) により精製してエキソ/エンド混合物 (0.430g、90%) を得た: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.89 - 6.85 (m, 1H), 5.48 - 4.84 (m, 3H), 3.80, 3.78 (s, 3H), 2.90 - 2.60 (m, 2H), 1.25, 1.19 (s, 9H) .

#### 実施例17

化合物70: DMF (10ml) 中のスルホン69 (0.400g、1.3mmol) およびアジ化ナトリウム (0.410g、6.29mmol) の混合物を20時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液、水、ブラインで洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮によりアジド (0.338g、90%) を得た: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.78 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.00 - 2.60 (m, 2H), 1.21 (s, 9H) .

#### 実施例18

化合物71: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11ml) 中のアルコール70 (0.338g、1.1mmol) の溶液に、0 にてトリエチルアミン (0.4ml、2.9mmol) を添加し、続いてメチルスルホン酸クロリド (0.18ml、2.3mmol) をゆっくり添加した。混合物を0 で30分間攪拌し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈した。有機層を水 (2 ×)、ブラインで洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc=3/1) により精製して所望の化合物 (0.380g、82%) を得た: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.82 (m, 1H), 5.44 (m, 1H); 4.76 (dd, J=7.3, 1.4Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.82 - 2.61 (m, 2H), 1.21 (s, 9H) .

#### 実施例19

化合物72: THF (19ml) 中のアジド71 (0.380g、0.94mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.271g、1.04mmol) の混合物を2時間攪拌した。反応を水 (1.9ml) およびトリエチルアミン (0.39ml、2.82mmol) でクエンチし、そして混合物を14時間攪拌した。溶媒を減圧下で除き、そして混合物を次工程のために使用した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 中の上記混合物の溶液に、0 にてピリジン (0.68ml、8.4mmol) を添加し、続いてアセチルクロリド (0.30ml、4.2mmol) をゆっくり添加した。混合物を0 で5分間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合物を水 (2 ×)、ブライン (1 ×) で洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc=3/1) により精製してアジリジン (0.205g、83%) を得た: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.19 (m, 1

H), 5.58 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.85 (dd, J=7.0, 1.6Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.14 (s, 9H) .

#### 実施例20

化合物73: DMF (10ml) 中のアジリジン72 (0.200g、0.68mmol)、アジ化ナトリウム (0.221g、3.4mmol)、および塩化アンモニウム (0.146g、2.7mmol) の混合物を室温で14時間攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水 (5 ×)、ブライン (1 ×) で洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc=2/1) により精製して所望の生成物および脱アセチルアミン (0.139g) を得た。混合物を無水酢酸 (2ml) に溶解し、そして2時間攪拌した。過剰の無水物を減圧下で除き、そして所望の生成物 (149mg) を得た: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.76 (m, 1H), 5.53 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.20 (s, 9H) .

#### 実施例21

化合物74: MeOH/H<sub>2</sub>O中の水酸化カリウムの溶液 (0.5M、4.4ml、2.2mmol) をエステル73 (149mg、0.44mmol) に添加し、そして混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を0 に冷却し、Amberlite (酸性) を用いてpH=3 ~ 4に酸性化した。混合物を濾過し、そしてMeOHで洗浄した。濃縮してカルボン酸を白色固体 (73mg、69%) として得た: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 6.62 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 2H), 2.84 (dd, J=6.7, 1.4Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.99 (s, 3H) .

#### 実施例22

化合物75: エタノール (2ml) 中のアジド74 (8mg) およびPd - C (リンドラー) (15mg) の混合物を水素下で16時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、そして熱MeOH - H<sub>2</sub>O (1/1) で洗浄した。濃縮により固体を得た。この固体を水に溶解し、そして短いC - 8カラムに通し、そして水で洗浄した。濃縮により白色固体 (6mg) を得た: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 6.28 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 3H), 2.83 (dd, J=17.7, 5.4Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.06 (s, 3H) .

#### 実施例23

化合物76: カルボン酸74 (68mg、0.28mmol) およびジフェニルジアゾメタン (61mg、0.31mmol) をエタノール (12ml) に溶解し、そして16時間攪拌した。反応を酢酸 (0.5ml) でクエンチし、そして混合物を10分間攪拌した。溶媒を減圧下で除いた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により精製してエステル (56mg、50%) を得た: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7.36 - 7.23 (m, 10H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 2.89 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.00 (s, 3H) .

#### 実施例24

化合物77:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) 中のアルコール76 (20mg、0.05mmol) の溶液に、ピリジン (40 μ l、0.5mmol) を添加し、続いて無水酢酸 (24 μ l、0.25mmol) を添加した。混合物を24時間攪拌し、そして溶媒および試薬を減圧下で除いた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1/2) により精製して、ジエステル (20mg、91%) を得た:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40 - 7.27 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.12 (ddd, J = 16.4, 10.2, 5.9Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 20.0, 9.4Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 17.8, 5.2Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) .

#### 実施例25

化合物78:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) 中のジエステル77 (20mg、0.045mmol)、アニソール (50 μ l、0.45mmol)、およびTFA (1ml) の混合物を20分間攪拌した。溶媒および試薬を減圧下で除いた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc対EtOAc/AcOH = 100/1) により精製して、カルボン酸 (6mg) を得た:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.85 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.31 - 4.03 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.60 - 2.41 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) .

#### 実施例26

化合物79:EtOH/H<sub>2</sub>O (2.2ml、10/1) 中のアジド78 (6mg、0.02mmol) およびPd - C (リンドラー) (15mg) の混合物を水素下にて3時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、そして熱MeOH/H<sub>2</sub>O (1/1) で洗浄した。エバポレートして白色固体を得た。この固体を水に溶解し、C - 8カラムに通した。水をエバポレートして白色粉末 (3mg) を得た:<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 6.32 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.06 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H) .

#### 実施例27

化合物80:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) 中のアルコール76 (35mg、0.086mmol)、Boc - グリシン (30mg、0.172mmol)、および触媒量のDMAPの溶液に、DCC (35mg、0.172mmol) を添加した。混合物を30分間攪拌し、そして濾過し、そしてCHCl<sub>3</sub> で洗浄した。CHCl<sub>3</sub> 溶液を水 (2 ×) で洗浄した。濃縮により白色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1/2) により精製して、生成物 (30mg) を得た:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.39 - 7.26 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 7.8, 5.9Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) .

#### 実施例28

化合物81:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) 中のジエステル80 (30mg、0.05mmol)、アニソール (150 μ l)、およびTFA (1ml) の混合物を3時間攪拌した。溶媒および試薬をエバポレートした。混合物を水に溶解し、そしてCHCl<sub>3</sub> (3 ×)

で洗浄した。水相をエバポレートして、白色固体 (15mg) を得た:<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 6.73 (m, 1H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 17.7, 5.6Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.97 (s, 3H) .

#### 実施例29

化合物82:EtOH/H<sub>2</sub>O (4ml、1/1) 中のアジド81 (15mg、0.05mmol) およびPd - C (リンドラー) (30mg) の混合物を水素下にて3時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、そして熱MeOH/H<sub>2</sub>O (1/1) で洗浄した。濃縮によりガラス状固体を得た。この固体を水に溶解し、そしてC - 8カラムに通した。水をエバポレートしてアミノ酸を得た:<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 6.68 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.04 (s, 3H) .

#### 実施例30

ビス - Bocグアニジニルメチルエステル92:KimおよびQian、「Tetrahedron Lett.」、34:7677 (1993) の手順に従って処理した。0 に冷却した乾燥DMF (310 μ l) 中のアミン91 (42mg、0.154mmol)、ビス - Bocチオ尿素 (43mg、0.155mmol) およびトリエチルアミン (72 μ l) の溶液に、塩化水銀 (46mg、0.170mmol) を1度に添加した。30分後、反応物を室温まで加温し、そしてさらに2.5時間攪拌した。次いで反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (100%酢酸エチル) により精製して、70mg (89%) の92を無色の発泡体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 11.37 (s, 1H); 8.60 (d, 1H, J = 7.8Hz); 6.83 (t, 1H, J = 2.1Hz); 6.63 (d, 1H, J = 8.4Hz); 4.76 (d, 1H, J = 7.0Hz); 4.71 (d, 1H, J = 7.0Hz); 4.45 - 4.10 (複雑なm, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.39 (s, 3H); 2.84 (dd, 1H, J = 5.4, 17.4Hz); 2.45 - 2.30 (m, 1H); 1.92 (s, 3H); 1.49 (s, 18H) .

#### 実施例31

ビス - Bocグアニジニルカルボン酸93:0 に冷却したT HF (3ml) 中のエステル92 (70mg、0.136mmol) の溶液に、KOH水溶液 (0.476M溶液の350 μ l) を添加した。次いで、反応物を室温まで加温し、そして2時間攪拌した。次いで、反応物をAmberlite IR - 120 (+) 酸性樹脂を用いてpH = 4.5まで酸性化した。次いで、樹脂を濾過し、そしてエタノールおよびH<sub>2</sub>Oで洗浄した。減圧濃縮により66mg (97%) のカルボン酸93を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 11.40 (br s, 1H); 8.67 (d, 1H, J = 7.8Hz); 6.89 (s, 1H); 6.69 (br d, 1H, J = 8.4Hz); 4.77 (d, 1H, J = 7.2Hz); 4.70 (d, 1H, J = 7.2Hz); 4.40 - 4.15 (m, 2H); 3.39 (s, 3H); 2.84 (dd, 1H, J = 4.8, 17.1Hz); 2.45 - 2.30 (m, 1H); 1.95 (s, 3H); 1.49 (s, 9H); 1.48 (s, 9H) .

#### 実施例32

グアニジンカルボン酸TFA塩94:0 に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>





ol) を添加した。溶液を 0 で 3 時間攪拌し、次いで、室温まで加温して 5 時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そして粗残渣を酢酸エチル (40ml) と 5 % クエン酸 (20ml) との間で分配した。有機相をブラインで洗浄した。水相を酢酸エチル (15ml) で逆抽出し、そして合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そしてエバポレートしてエポキシド (117mg, 70%) を白色固体として得た。これは、文献の方法により調製される構造 1 と一致する <sup>1</sup>H NMR スペクトルを示す。

#### 実施例38

アルコール51:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml) 中の保護アルコール (342mg, 1.15mmol) (PG = メトキシメチル) の溶液に、0 にてトリフルオロ酢酸 (8ml) を添加した。0 で 5 分後、溶液を室温で 1 時間攪拌し、そしてエバポレートした。粗生成物をシリカゲルで精製 (酢酸エチル) してアルコール51 (237mg, 82%) をオイルとして得た: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.11 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H, J = 3.8, 18.8), 3.66 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.40 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 6.82 (m, 1H) .

#### 実施例39

メチルエーテル150:THF (0.7ml) 中のアルコール51 (46mg, 0.18mmol) およびヨウ化メチル (56 μ l, 0.90 mmol) の溶液に、0 にて 60% 鉱油分散物としての NaH (8mg, 0.20mmol) を添加した。溶液を 0 で 2.5 時間攪拌し、そして 2 回目の NaH (2mg) を添加した。0 でさらに 1 時間、そして室温で 4 時間後、溶液を 0 まで冷却し、5 % クエン酸 (0.5ml) を添加した。混合物を酢酸エチル (4 × 2ml) で抽出し、そして合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そしてエバポレートした。粗残渣をシリカゲルで精製 (酢酸エチル) してメチルエーテル150 (12mg, 25%) を固体として得た: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.07 (s, 3H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 2.89 (明らかな ddd, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.73 (d, 1H, J = 7.6), 6.89 (m, 1H) .

#### 実施例40

アミノ酸151:THF (1ml) / 水 (100 μ l) 中のメチルエーテル150 (12mg, 0.45mmol) の溶液に、ポリマー支持 Ph<sub>3</sub>P (75mg, 3mmol P/g 樹脂) を添加した。混合物を室温で 19 時間攪拌した。樹脂を濾過し、THF で数回洗浄し、そして合わせた濾液および洗液を、エバポレートして 8mg の粗残渣を得た。残渣を THF (0.5ml) に溶解し、そして 0.5M KOH (132 μ l) / 水 (250 μ l) を添加した。溶液を室温で 1.25 時間攪拌し、pH を IR120 イオン交換樹脂を用いて 3 ~ 4 に調節した。樹脂を濾過し、そして 1M HCl を用いて攪拌した。濾過後、酸性洗液が、ニンヒドリンを用いてアミンに対し、もはや陽性と試験されなくなるまで、樹脂を 1M HCl を用いて同様の処理に供した。合わせた樹脂洗液をエバポレートし、そして残渣を

水で溶出する C - 18 逆相シリカで精製し、凍結乾燥後、アミノ酸151 (1.8mg, 15%) を白色固体として得た: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O) 2.09 (s, 3H), 2.48 - 2.59 (明らかな qt, 1H), 2.94 (dd, 1H, J = 5.7, 17.4), 3.61 (m, 1H), 4.14 - 4.26 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H) .

#### 実施例41

アミノ酸アリルエーテル153:THF (0.5ml) および H<sub>2</sub>O (35 μ l) 中のアジド 6 (16mg, 0.054mmol) の溶液に、ポリスチレン支持 PPh<sub>3</sub> (50mg) を添加した。反応物を周囲温度で 24 時間攪拌し、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、そして熱メタノールで洗浄した。減圧濃縮により粗アミノエステルを得、これを THF (1.0ml) に溶解し、そして KOH 水溶液 (0.5M 溶液の 220 μ l) で処理した。周囲温度で 2 時間攪拌した後、溶液が pH = 4.5 となるまで、Amberlite IR - 120 (+) 酸性樹脂を添加した。樹脂を濾過し、そしてエタノールおよび H<sub>2</sub>O で洗浄した。減圧濃縮により淡黄色固体を得、溶離液として水を用いる逆相 C<sub>18</sub> クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して、アミノ酸を白色粉末として得た。 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) : 6.51 (br t, 1H); 6.05 - 5.80 (m, 1H, -CH = , アリル); 5.36 - 5.24 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>, アリル); 4.35 - 4.25 (m, 1H); 4.25 - 4.05 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> -, アリル); 4.02 - 3.95 (m, 1H); 3.81 - 3.70 (m, 1H); 2.86 - 2.77 (明らかな dd, 1H); 2.35 - 2.24 (明らかな m, 1H); 2.09 (s, 3H) .

#### 実施例42

エポキシド161:MCPBA (690mg) を、0 に冷却したジクロロメタン (15ml) 中のオレフィン160 (532mg, 1.61 mmol, 実施例14により調製され、粗メシレートを使用前に 30% EtOAc/ヘキサンを用いてシリカゲルを通して濾過した) の溶液に添加した。混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌した。大部分の溶媒を減圧下で除き、そして混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を重亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル中の 30% ヘキサン) にかけて、437mg (78%) の 161 を淡白色のオイルとして得た。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : [1:1 ジアステレオマーの混合物] [4.75 (dd, J = 3.9, 8.2Hz) および 4.71 (dd, J = 3.9, 8.4Hz), 1H トータル]; 4.37 (m, 1H); 4.25 - 4.00 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); [3.68 (dd, J = 5.7, 11.7Hz) および 3.51 (dd, J = 6.6, 11.7Hz), 1H トータル]; [3.17 (s) および 3.16 (s), 3H トータル]; [2.99 (m) および 2.93 (m), 1H トータル]; [2.83 (t, J = 4.1Hz) および 2.82 (t, J = 4.5Hz), 1H トータル]; 2.70 - 2.60 (m, 1H); 2.45 - 2.30 (m, 1H) .

#### 実施例43

ジオール162:エポキシド161 (437mg, 1.23mmol) を、

5滴の70% $\text{HClO}_4$ を含有するTHF (20ml) および $\text{H}_2\text{O}$  (10ml) 中で1時間穏やかに還流した。固体 $\text{NaHCO}_3$ を添加し、そして混合物を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、ブラインで洗浄し、そして乾燥した。減圧濃縮により粗ジオール162を淡白色のオイルとして定量的な収率で得た。次の反応のために精製することなく使用した。

#### 実施例44

アルデヒド163: ジオール162の酸化を、Vo - Quangおよび共同研究者「Synthesis」、68 (1988) の手順に従って行った。ジクロロメタン (30ml) 中のシリカゲル (4.3g) のスラリーに、 $\text{NaIO}_4$  (0.65M水溶液の4.4ml) の溶液を添加した。このスラリーに、EtOAc (5ml) およびジクロロメタン (15ml) 中の粗ジオール162 (520mg) の溶液を添加した。1時間後、固体を濾過し、そして20%ヘキサン/EtOAcで洗浄した。濃縮して、オイル状の残渣を得、これをEtOAcに溶解し、そして $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。減圧濃縮によりアルデヒド163を淡白色のオイルとして得、これを直ちに次の反応のために使用した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 9.69 (s, 1H) ; 6.98 (m, 1H) ; 4.72 (dd, 1H, J = 3.7, 9.1Hz) ; 4.53 (d, 1H, J = 18.3Hz) ; 4.45 (d, 1H, J = 18.3Hz) ; 4.31 (m, 1H) ; 4.26 - 4.18 (m, 1H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.05 (dd, 1H, J = 5.7, 18.6Hz) ; 2.20 - 2.45 (m, 1H) .

#### 実施例45

アルコール164: 粗アルデヒド163を、Borchおよび共同研究者、「J. Amer. Chem. Soc.」、93:2897 (1971) の手順に従い、 $\text{NaCNBH}_3$ を用いて処理し、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル中の40%ヘキサン) にかけた後、269mg (65%) のアルコール164を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 6.91 (m, 1H) ; 4.75 (dd, 1H, J = 3.9, 8.7Hz) ; 4.34 (br t, 1H, J = 4.1Hz) ; 4.25 - 4.15 (m, 1H) ; 3.85 - 3.70 (m, 4H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.16 (s, 3H) ; 2.95 (dd, 1H, J = 5.7, 18.6Hz) ; 2.37 (dd, 1H, J = 7.1, 18.6Hz) ; 2.26 (br s, 1H) .

#### 実施例46

アジリジン165: アルコール164 (208mg, 0.62mmol) を通常の方法 (AcCl、ピリジン、ジクロロメタン、触媒DMAP) でアセチル化し、アセテート (241mg, 100%) を得た。粗アセテート (202mg, 0.54mmol) を、室温でTHF (12ml) 中の $\text{Ph}_3\text{P}$  (155mg) を用いて2時間処理した。次いで $\text{H}_2\text{O}$  (1.1ml) およびトリエチルアミン (224  $\mu\text{l}$ ) を添加し、そして溶液を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして残渣を酢酸エチルと飽和重炭酸塩/ブラインとの間で分配した。有機層を乾燥し、減圧下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc中の10%MeOH) により精製して125mg (90%) のアジリジン165を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 6.80 (m, 1H) ; 4.44 (br s, 1H) ; 4.23 (t, 2H, J = 4.8Hz) ; 3.82 - 3.65 (m, 2H) ; 3.74 (s, 3H) ; 2.85 (br

d, 1H, J = 19.2Hz) ; 2.65 - 2.40 (m, 3H) ; 2.09 (s, 3H) ; 1.25 (br s, 1H) .

#### 実施例47

N - Bocアジリジン166: Boc無水物 (113mg, 0.52mmol) を、ジクロロメタン (7ml) 中のアジリジン165 (125mg, 0.49mmol) 、トリエチルアミン (70  $\mu\text{l}$ ) DMAP (触媒量) の溶液に添加した。1時間後、反応物を濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の40%EtOAc) に供して154mg (88%) のN - Bocアジリジン166を淡白色のオイルとして得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 6.82 (m, 1H) ; 4.47 (br m, 1H) ; 4.23 (t, 2H, J = 4.7Hz) ; 3.81 (t, 2H, J = 4.7Hz) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.00 (br d, 1H, J = 18.0Hz) ; 2.90 - 2.85 (m, 2H) ; 2.65 - 2.55 (m, 1H) ; 2.10 (s, 3H) ; 1.44 (s, 9H) .

#### 実施例48

アジドエステル167: アジリジン166 (154mg, 0.43mmol) 、アジ化ナトリウム (216mg) 、および塩化アンモニウム (223mg) を、DMF (5ml) 中で100  $^\circ\text{C}$  にて18時間加熱した。冷却した反応混合物をエチルエーテルとブラインとの間で分配した。エーテル層を $\text{H}_2\text{O}$ 、ブラインで洗浄し、そして $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。濃縮して粗残渣を得、これを40%TFAを用いてジクロロメタン中で室温にて処理した。2時間後、反応物を減圧下で濃縮して淡白色のオイルを得、これをEtOAcで溶出するシリカゲルの短カラムに通した。次いで生成物を、通常の方法 (AcCl、ピリジン、ジクロロメタン、触媒DMAP) でアシル化し、フラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の5%MeOH) にかけた後、アジドエステル167を淡黄色のオイル16mg (3工程に対して11%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 6.85 (m, 1H) ; 5.80 (br d, 1H, J = 7.8Hz) ; 4.55 (m, 1H) ; 4.25 - 4.10 (m, 3H) ; 3.90 - 3.85 (m, 2H) ; 3.78 (s, 3H) ; 3.55 (m, 1H) ; 2.90 (dd, 1H, J = 5.4, 17.0Hz) ; 2.45 - 2.25 (m, 1H) ; 2.10 (s, 3H) ; 2.05 (s, 3H) .

#### 実施例49

アミノ酸168:0 に冷却したTHF (1ml) 中のエステル167 (16mg, 0.047mmol) の溶液に、KOH水溶液 (0.476M溶液の208  $\mu\text{l}$ ) を添加した。次いで、反応物を室温まで加温し、そして2時間攪拌した。次いで、反応物をAmberlite IR - 120 (+) 酸性樹脂を用いてpH = 4.0に酸性化した。次いで、樹脂を濾過し、そしてエタノールおよび $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄した。減圧濃縮により14mg (100%) のアジドカルボン酸を白色固体として得た。アジド酸をエタノール (2ml) に溶解し、そしてCoreyおよび共同研究者、「Synthesis」、590 (1975) の手順に従い、リンドラー触媒 (15mg) で16時間水素ガス (1atm) で処理した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、そして熱エタノールおよび $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄した。減圧濃縮により橙色固体を得、これを $\text{H}_2\text{O}$ で溶出する $\text{C}_{18}$  カラムクロマトグラフィーにより精製した。この生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して9.8mgの168を白色粉末として

得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500MHz) : 6.53 (br s, 1H); 4.28 (br m, 1H); 4.08 (dd, 1H, J = 11.0, 11.0Hz); 3.80 - 3.65 (複雑なm, 4H); 3.44 (m, 1H); 2.84 (明らかなdd, 1H); 2.46 - 2.39 (複雑なm, 1H); 2.08 (s, 3H) .

#### 実施例50

エポキシMOMエーテル19 (PG = メトキシメチル) : Mordiniおよび共同研究者、"J.Org.Chem.", 59:4784 (1994) の手順に従い、エポキシアルコール1から74%で調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.73 (m, 1H); 4.87 (s, 2H); 4.59 (t, 1H, J = 2.4Hz); 3.76 (s, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.50 - 3.40 (m, 1H); 3.48 (s, 3H); 3.10 (d, J = 19.5Hz); 2.45 (m, 1H) .

#### 実施例51

アジリジン170: 実施例3および4に記載の一般的なプロトコルに従い、エポキシド19 (PG = メトキシメチル) から全体で77%で調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.85 (m, 1H); 4.78 (s, 2H); 4.54 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.41 (s, 3H); 2.87 (d, 1H, J = 18.9Hz); 2.70 - 2.45 (m, 3H) .

#### 実施例52

アジドエステル22 (PG = メトキシメチル) : アジリジン170 (329mg, 1.54mmol)、NaN<sub>3</sub> (446mg) およびNH<sub>4</sub>Cl (151mg) を、DMF (20ml) 中で18時間65 にて加熱した。冷却した反応混合物をエチルエーテルとブラインとの間で分配した。エーテル層をH<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。減圧濃縮により粗アジドアミンを淡白色のオイルとして得、これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15ml) 中で溶解し、そしてピリジン (4ml) およびAcCl (150 μl) で処理した。水溶液にし、続いて残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけて、350mg (76%) のアジドエステル22 (PG = メトキシメチル) を淡白色のオイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.78 (s, 1H); 6.39 (br d, 1H, J = 7.8Hz); 4.72 (d, 1H, J = 6.9Hz); 4.66 (d, 1H, J = 6.9Hz); 4.53 (br d, 1H, J = 8.4Hz); 4.00 - 3.90 (m, 1H); 3.80 - 3.65 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.37 (s, 3H); 2.85 (dd, 1H, J = 5.4, 17.7Hz); 2.35 - 2.20 (m, 1H); 2.04 (s, 3H) .

#### 実施例53

アミノ酸114: Coreyおよび共同研究者、「Synthesis」, 590 (1975) の手順に従い、アジド22 (PG = メトキシメチル) (39mg, 0.131mmol) をエタノール中のリンドラ触媒 (39mg) で2.5時間、1気圧にて水素ガスで処理した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、熱エタノールで洗浄し、そして濃縮して粗アミン33mg (92%) を淡白色の発泡体として得た。THF (1ml) 中のアミンをKOH水溶液 (0.476M溶液の380 μl) で処理した。1時間後、反応物をAmberlite IR-120 (+) 酸性樹脂を用いてpH = 4.0に酸性化した。次いで、樹脂を濾過し、そしてH<sub>2</sub>Oで洗浄し、そして濃縮して淡白色の固体を得、これをH<sub>2</sub>Oで溶出するC<sub>18</sub> カラムクロマトグラフ

により精製した。この生成物を含有する画分をブールし、そして凍結乾燥して20mgの114を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) : 6.65 (s, 1H); 4.87 (d, 1H, J = 7.5Hz); 4.76 (d, 1H, J = 7.5Hz); 4.47 (br d, 1H, J = 8.7Hz); 4.16 (dd, 1H, J = 11.4, 11.4Hz); 3.70 - 3.55 (m, 1H); 3.43 (s, 3H); 2.95 (dd, 1H, J = 5.7, 17.4Hz); 2.60 - 2.45 (m, 1H); 2.11 (s, 3H) .

#### 実施例54

アミノ酸171: 固体アミノ酸114 (4mg, 0.015mmol) に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の40%TFA (1ml、添加前0 まで冷却) を添加した。室温で1.5時間攪拌後、反応混合物を濃縮して白色の発泡体を得た。H<sub>2</sub>Oから数回共エバポレーションし、続いて凍結乾燥して、白色固体で、5.5mgの117をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) : 6.85 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.05 (dd, 1H, J = 11.4, 11.4Hz); 3.65 - 3.55 (m, 1H); 3.00 - 2.90 (m, 1H); 2.60 - 2.45 (m, 1H); 2.09 (s, 3H) .

#### 実施例55

アセトニド180: メタノール (300ml) 中のシキミ酸 (25g, 144mmol, Aldrich) の懸濁液に、p - トルエンスルホン酸 (274mg, 1.44mmol, 1mol%) を添加し、そして混合物を加熱して2時間還流した。さらにp - トルエンスルホン酸 (1mol%) を添加した後、反応物を26時間還流し、そしてエバポレートした。粗メチルエステル (28.17g) をアセトン (300ml) 中に懸濁させ、そしてジメトキシプロパン (35ml, 288mmol) で処理し、そして室温で6時間攪拌し、次いで、エバポレートした。粗生成物を酢酸エチル (400ml) に溶解し、そして飽和NaHCO<sub>3</sub> (3 × 125ml) および飽和NaClで洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、そしてエバポレートして粗アセトニド180 (約29.4g) を得、これを直接使用した:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.91 (t, 1H, J = 1.1), 4.74 (t, 1H, J = 4.8), 4.11 (t, 1H, J = 6.9), 3.90 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, J = 4.5, 17.4), 2.25 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.40 (s, 3H) .

#### 実施例56

メシレート130: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250ml) 中のアセトニド180 (29.4g, 141mmol) 溶液に、0 にてトリエチルアミン (29.5ml, 212mmol) を加え、続いて、メタンスルホンクロライド (13.6ml, 176mmol) を、10分間にわたって加えた。反応物を、0 で1時間攪拌し、そして氷冷水 (250ml) を加えた。分液漏斗に移した後、有機相を水、5%クエン酸 (300ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub> (300ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、そしてエバポレートした。粗生成物を、酢酸エチルで溶出するフリット化ガラス漏斗でシリカゲルの短いプラグを通して濾過した。濾液をエバポレートして、メシレート130 (39.5g, 91%) を、次工程において直接使用する粘稠なオイルとして得た:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.96 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H, J = 6.6, 7.5), 3.79 (s, 3H), 3.12 (s, 3

H) , 3.01 ( dd, 1H, J = 5, 17.7 ) , 2.56 - 2.46 ( m, 1H ) .

#### 実施例57

ジオール131:メタノール ( 500ml ) 中のメシレート130 ( 35.85g, 117mmol ) 溶液に、p - トルエンスルホン酸 ( 1.11g, 5.85mmol, 5mol% ) を加え、そしてこの溶液を1.5時間還流し、そしてエバポレートした。残渣をメタノール ( 500ml ) に再溶解し、そしてさらに4時間還流した。溶媒をエバポレートし、そして粗オイルを、ジエチルエーテル ( 250ml ) で粉砕した。0 で一晩の結晶化を終了させた後、この固体を濾過し、そして冷ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥してジオール131 ( 24.76g ) を白色固体として得た。濾液のエバポレートし、そしてメタノール/ジエチルエーテルから残渣を結晶化させることにより、さらに1.55gを得た。26.3g ( 85% ) のジオール131を得た:<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) 6.83 ( m, 1H ) , 4.86 ( m, 1H ) , 4.37 ( t, 1H, J = 4.2 ) , 3.87 ( dd, 1H, J = 4.2, 8.4 ) , 3.75 ( s, 3H ) , 3.13 ( s, 3H ) , 2.98 - 2.90 ( m, 1H ) , 2.53 - 2.43 ( m, 1H ) .

#### 実施例58

エポキシアルコール1:テトラヒドロフラン ( 400ml ) 中のジオール131 ( 20.78g, 78mmol ) の懸濁液を、0 にて1,8 - ジアザビシクロ [ 5.4.0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 11.7ml, 78mmol ) で処理し、そして室温で9時間攪拌し、その後反応を終了させた。反応物をエバポレートし、そして粗残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 200ml ) 中に溶解し、そして飽和NaCl ( 300ml ) で洗浄した。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 × 200ml ) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濾過し、そしてエバポレートした。粗生成物をシリカゲル ( 酢酸エチル ) で精製してエポキシアルコール1 ( 12g, 90% ) を白色固体として得た。この<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、文献:McGowan, D. A. ; Berchtold, G. A. , 「 J. Org. Chem. 」 46:2381 ( 1981 ) に報告されたスペクトルと一致した。

#### 実施例59

メトキシメチルエーテル22 ( PG = メトキシメチル ) : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100ml ) 中のエポキシアルコール1 ( 4g, 23.5mmol ) の溶液に、N, N' - ジイソプロピルエチルアミン ( 12.3ml, 70.5mmol ) 、続いてクロロメチルメチルエーテル ( 3.6ml, 47mmol, 工業グレードから蒸留 ) を加えた。この溶液を3.5時間還流し、そして溶媒をエバポレートした。残渣を、酢酸エチル ( 200ml ) と水 ( 200ml ) との間で分配した。水相を酢酸エチル ( 100ml ) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaCl ( 100ml ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濾過し、そしてエバポレートして4.9gの固体残渣を得た。これは、次工程において直接使用するに適切な純度であった: 融点62 ~ 65 ( 粗 ) ; 融点64 ~ 66 ( ジエチルエーテル/ヘキサン ) ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 6.73 ( m, 1H ) , 4.87 ( s, 2H ) , 4.59 ( m, 1H ) , 3.75 ( s, 3H ) , 3.57 ( m, 1H ) , 3.48 ( m オーバーラップs, 4H ) , 3.07 ( dd, 1H, J = 1.2, 19.8 ) , 2.47 ( dq, 1H, J = 2.7,

19.5 ) .

#### 化合物22のエチルエステルアナログ:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 277ml ) 中の化合物1 ( 12.0g, 0.065mol ) の対応するエチルエステル溶液に、室温にてジイソプロピルエチルアミン ( 34.0ml, 0.13mol ) 、続いてクロロメチルメチルエーテル ( 10.0ml, 0.19mol ) を加えた。次いで、反応混合物を、穏やかに2時間還流し、冷却し、減圧下で濃縮し、そしてEtOAcと水との間で分配した。有機層を分離し、そして希HCl、飽和重炭酸塩、ブラインで連続して洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー ( EtOAc中の50%ヘキサン ) により、化合物22の対応するエチルエステルの13.3g ( 90% ) を、無色の液体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 6.73 - 6.71 ( m, 1H ) ; 4.87 ( s, 2H ) ; 4.61 - 4.57 ( m, 1H ) ; 4.21 ( q, 2H, J = 7.2Hz ) ; 3.60 - 3.55 ( m, 1H ) ; 3.50 - 3.45 ( m, 1H ) ; 3.48 ( s, 3H ) ; 3.12 - 3.05 ( m, 1H ) ; 2.52 - 2.42 ( m, 1H ) ; 1.29 ( t, 3H, J = 7.2Hz ) .

#### 実施例60

アルコール181:8/1 - MeOH/H<sub>2</sub>O ( 175ml, v/v ) 中のメトキシメチルエーテル22 ( PG = メトキシメチル ) ( 4.9g, 22.9mmol ) 溶液に、アジ化ナトリウム ( 7.44g, 114.5mmol ) および塩化アンモニウム ( 2.69g, 50.4mmol ) と加え、そしてこの混合物を15時間還流した。反応物を水 ( 75ml ) で希釈して沈澱した塩を溶解し、この溶液を濃縮してメタノールを除いた。得られた沈澱したオイル状の残渣を含有する水相を、水で200mlの容量まで希釈し、そして酢酸エチル ( 3 × 100ml ) で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和NaCl ( 100ml ) で洗浄し、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濾過し、そしてエバポレートした。粗生成物をシリカゲル ( 1/1 - ヘキサン/酢酸エチル ) で精製して、アルコール181 ( 5.09g, 86% ) を、淡黄色のオイルとして得た。その後、アルコール181を調製することにより、さらに精製することなく、次工程における使用に十分な純度である物質を得た。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 6.86 ( m, 1H ) , 4.79 ( s, 2H ) , 4.31 ( br t, 1H, J = 4.2 ) , 3.90 - 3.75, 3.77 ( m オーバーラップs, 5H ) , 3.43 ( s, 3H ) , 2.92 ( d, 1H, J = 6.6 ) , 2.87 ( dd, 1H, J = 5.4, 18.6 ) , 2.21 - 2.30 ( m, 1H ) .

#### 実施例61

メシレート184:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100ml ) 中のアルコール181 ( 6.47g, 25.2mmol ) 溶液に、0 にてまずトリエチルアミン ( 4.4ml, 31.5mmol ) 、次いで、メタンスルホンクロライド ( 2.14ml, 27.7mmol ) を加えた。反応物を0 で45分間攪拌し、次いで室温まで加温し15分間攪拌した、反応物をエバポレートし、そして残渣を酢酸エチル ( 200ml ) と水 ( 100ml ) との間で分配した。有機相を、水 ( 100ml ) 、飽和NaHCO<sub>3</sub> ( 100ml ) 、飽和NaCl ( 100ml ) で洗浄した。水洗液を、同様のNaHCO<sub>3</sub>/NaCl溶液で洗浄した、酢酸エチルで1度抽出した。合わせた有機抽

出物を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、そしてエバポレートした。粗生成物は、次工程において直接使用するに適切な純度であった:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.85 (m, 1H), 4.82 (d, 1H, J=6.9), 4.73 (d, 1H, J=6.9), 4.67 (dd, 1H, J=3.9, 9.0), 4.53 (br t, 1H, J=4.2), 3.78 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H, J=6.0, 18.6), 2.37 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 165.6, 134.3, 129.6, 96.5, 78.4, 69.6, 55.8, 55.7, 52.1, 38.2, 29.1.

#### 実施例62

アジリジン170:THF (150ml) 中のメシレート184 (8.5 g, 25mmol) 溶液に、0 にて  $\text{Ph}_3\text{P}$  (8.2g, 31mmol) をまず、冷却しながら1/3量を加え、次いで氷浴を取り除いた後、残りの  $\text{Ph}_3\text{P}$  を10~15分間かけて加えた。  $\text{Ph}_3\text{P}$  の添加終了後、反応物を室温で3時間攪拌すると、白色の沈殿物が形成した。この懸濁液にトリエチルアミン (5.2ml, 37.5mmol) および水 (10ml) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を濃縮してTHFを除き、そして残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml) と飽和NaCl (200ml) との間で分配した。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で数回に分けて抽出し、そして合わせた有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、そしてエバポレートして、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲル (10%MeOH/EtOAc) で精製して、アジリジン170 (4.18g, 78%) をオイルとして得た。これは、代表的には、微量のトルフェニルホスフィンオキシド不純物を含んでいた:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.81 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.87 (app dd, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), NHシグナルは不明瞭だった;  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 166.9, 132.5, 128.0, 95.9, 69.5, 55.2, 51.6, 31.1, 27.7, 24.1.

#### 実施例63

アミン182:DMF (30ml) 中のアジリジン170 (3.2g, 15mmol) 溶液に、ロータリーエバポレーター (40 ) により数分間減圧して、この溶液を脱気した。この溶液に、アジ化ナトリウム (4.9g, 75mmol) および塩化アンモニウム (1.6g, 30mmol) を加えて、混合物を65~70 で21時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (約100ml) で希釈し、そして濾過した。濾液をエバポレートし、そして残渣をジエチルエーテル (100ml) と飽和NaCl (100ml) との間で分配した。有機相を、飽和NaCl (100ml) で再び洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、そしてエバポレートした。さらなる粗生成物を、酢酸エチルでの抽出による水性洗液から得、そして上記と同様の方法で処理した。粗生成物をシリカゲル (5%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製して、アミン182 (2.95g) をオイルとして得た。これは、前工程に由来する少量のトリフェニルホスフィンオキシド不純物を含んでいた:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.82 (t, 1H, J=2.3), 4.81 (d, 1H, J=7.2), 4.77 (d, 1H, J=6.9), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.47 and 3.44 (m オーバーラップs, 4H), 2.94 - 2.86 (m,

2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 165.9, 137.3, 128.2, 96.5, 79.3, 61.5, 55.7, 55.6, 51.9, 29.5.

#### 実施例64

N - トリチルアジリジン183:アミン182 (2.59g, 10.2mmol) を5%HCl/MeOH (30ml) に溶解し、そしてこの溶液を室温で3時間攪拌した。さらなる5%HCl/MeOH (10ml) を加えて1時間攪拌し、そして溶媒をエバポレートして、高減圧後に黄褐色の固体として2.52gのHCl塩を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50ml) 中のHCl塩の懸濁液に、0 にてトリエチルアミン (3.55ml, 25.5mmol) を加え、続いて固体トリチルクロライド (5.55g, 12.8mmol) を1度に加えた。混合物を0 で1時間攪拌し、次いで室温まで加熱して2時間攪拌した。反応物を0 まで冷却し、トリエチルアミン (3.6ml, 25.5mmol) を加え、そしてメタンスルホンクロライド (0.97ml, 12.5mmol) を加え、得られた混合物を1時間0 でそして22時間室温で攪拌した。反応物をエバポレートし、そして残渣を、ジエチルエーテル (200ml) と水 (200ml) との間で分配した。有機相を水 (200ml) で洗浄し、そして合わせた水相をジエチルエーテル (200ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を、水 (100ml)、飽和NaCl (200ml) で洗浄し、そして乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、そしてエバポレートした。粗生成物をシリカゲル (1/1 - ヘキサン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製して、N - トリチルアジリジン183 (3.84g, 86%) を白色の発泡体として得た:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.4 - 7.23 (m, 16H), 4.32 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.06 (d t, 1H, J=1.8, 17.1), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.85 (t, 1H, J=5.0) .

#### 実施例65

化合物190:N - トリチルアジリジン183 (100mg, 0.23mmol)、シクロヘキサノール (2ml) および三フッ化ホウ素エーテル錯化合物 (42  $\mu\text{L}$ , 0.35mmol) の溶液を70 で1.25時間加熱し、そしてエバポレートした。残渣をピリジン (2ml) に溶解し、そして無水酢酸 (110  $\mu\text{L}$ , 1.15mmol) および触媒DMAPで処理した。室温で3時間の攪拌した後、反応物をエバポレートした。残渣を、酢酸エチルと5%クエン酸との間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機抽出物を飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、および飽和NaClで洗浄した。有機相を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、そしてエバポレートした。粗生成物をシリカゲル (1/1 - ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、化合物190 (53mg, 69%) を固体として得た: 融点105~107 (酢酸エチル/ヘキサン);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.78 (m, 1H), 6.11 (d, 1H, J=7.4), 4.61 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 - 3.28 (m, 2H), 2.85 (d d, 1H, J=5.7, 17.6), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88 - 1.19 (m, 10H) .

#### 実施例66

化合物191:THF中の化合物190 (49mg, 0.15mmol) 溶液に、トリフェニルホスフィン (57mg, 0.22mmol) および

水 (270  $\mu$  L) を加え、この溶液を50  $^{\circ}$ Cで10時間加熱した。反応物をエバポレートし、残渣を酢酸エチルに溶解し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、そしてエバポレートした。粗生成物をシリカゲル (1/1 - メタノール/酢酸エチル) で精製して淡黄色の固体としてアミン (46mg) を得た。THF (1.5ml) 中のアミン溶液を、1.039N KOH溶液 (217  $\mu$  L) および水 (200  $\mu$  L) に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、0  $^{\circ}$ Cまで冷却し、そしてIR 120イオン交換樹脂でpH6~6.5に酸性化した。樹脂を濾過し、メタノールで洗浄し、そして濾液をエバポレートした。固体残渣を水に溶解し、そして水、次いで2.5% アセトニトリル/水で溶出するC-18逆相シリカゲルのカラム (4  $\times$  1cm) を通過させた。生成物画分を合わせ、そしてエバポレートし、そして残渣を水に溶解し、そして凍結乾燥してアミノ酸191 (28mg) を白色固体として得た:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 6.47 (br s, 1H), 4.80 (br d, 1H), 4.00 (dd, 1H, J = 8.9, 11.6), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.87 (dd, 1H, J = 5.5, 17.2), 2.06 (s, 3H), 1.90 - 1.15 (一連のm, 10H); 計算値  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 57.31; H, 8.34; N, 8.91. 実測値: C, 57.38; H, 8.09; N, 8.77.

## 実施例67

ビス - Bocグアニジノエステル201: KimおよびQian, 「Tetrahedron Lett.」, 34:7677 (1993) の手順に従って処理した。0  $^{\circ}$ Cに冷却した、乾燥DMF (5.0ml) 中のアミン200 (529mg, 1.97mmol、実施例109の方法により調製)、ビス - Bocチオ尿素 (561mg, 2.02mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (930  $\mu$  L) の溶液に、 $\text{HgCl}_2$  (593mg, 2.18mmol) を1度に加えた。不均一な反応混合物を45分間0  $^{\circ}$ Cで、次いで室温で15分間攪拌した。その後、反応物を  $\text{EtOAc}$  で希釈し、そしてセライトパッドを通して濾過した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル中10%のヘキサン) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、904mg (90%) の201を淡白色のオイルとして得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 11.39 (s, 1H); 8.63 (d, 1H, J = 7.8Hz); 6.89 (t, 1H, J = 2.4Hz); 6.46 (d, 1H, J = 8.7Hz); 4.43 - 4.32 (m, 1H); 4.27 - 4.17 (m, 1H); 4.13 - 4.06 (m, 1H); 3.77 (s, 3H); 3.67 - 3.59 (m, 1H); 2.83 (dd, 1H, J = 5.1, 17.7Hz); 2.45 - 2.33 (m, 1H); 1.95 (s, 3H); 1.65 - 1.50 (m, 2H); 1.45 (s, 18H); 0.90 (t, 3H, J = 7.5Hz) .

## 実施例68

カルボン酸202: THF (10ml) 中のメチルエステル201 (904mg, 1.77mmol) 溶液に、KOH水溶液 (3.45mlの1.039N溶液) を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、0  $^{\circ}$ Cまで冷却し、そしてAmberlite IR-120 ( $\text{H}^+$ ) 酸性樹脂でpH4.0に酸性化した。樹脂を濾過し、そして水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、遊離酸を淡白色の発泡体として得、これを次の反応において、さらに精製することなく使用した。

## 実施例69

グアニジンカルボン酸203:0 に冷却した $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40ml) 中のビス - Bocグアニドリル酸 (guanidnyl acid) 202 (先の反応の粗生成物) 溶液に、ニートなトリフルオロ酢酸 (25ml) を加えた。反応混合物を0  $^{\circ}$ Cで1時間、次いで室温で2時間攪拌した。減圧下で濃縮し、淡黄色の固体を得た。これを、水で溶出する $\text{C}_{18}$ 逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプールのし、そして凍結乾燥して、495mg (68%、2工程) のグアニジンカルボン酸203をトリフルオロ酢酸塩として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz): 6.66 (s, 1H); 4.29 (bd, 1H, J = 9.0Hz); 4.01 (dd, 1H, J = 10.8, 10.8Hz); 3.87 - 3.79 (m, 1H); 3.76 - 3.67 (m, 1H); 3.60 - 3.50 (m, 1H); 2.83 (dd, 1H, J = 5.1, 17.4Hz); 2.47 - 2.36 (m, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.65 - 1.50 (m, 2H); 0.90 (t, 3H, J = 7.2Hz) . 計算値  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_4\text{F}_3$ : C, 43.69; H, 5.62; N, 13.59. 実測値: C, 43.29; H, 5.90; N, 13.78.

## 実施例70

ホルムアミジンカルボン酸204: 水 (500  $\mu$  L) 中のアミノ酸102 (25mg, 0.10mmol、実施例110の方法により調製) 溶液を、0 ~ 5  $^{\circ}$ Cにて1.0N NaOHでpH8.5に調節した。ベンジルホルムイミデート塩酸塩 (45mg, 0.26mmol) を1度に加え、反応混合物を、1.0N NaOHでpHを8.5 ~ 9.0に維持しながら、3時間この温度で攪拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮し、そして水で溶出する $\text{C}_{18}$ 逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分をプールのし、そして凍結乾燥して4.0mg (13%) のホルムアミジンカルボン酸204を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz): 7.85 (s, 1H); 6.53 (bd, 1H, J = 7.8Hz); 4.32 - 4.25 (bm, 1H); 4.10 - 3.97 (m, 1H); 3.76 - 3.67 (m, 2H); 3.57 - 3.49 (m, 1H); 2.86 - 2.81 (m, 1H); 2.55 - 2.40 (m, 1H); 2.04 (s, 3H); 1.65 - 1.50 (m, 2H); 0.90 (t, 3H, J = 7.4Hz) .

## 実施例71

アミノ酸206: THF (1.0ml) 中のアミノメチルエステル205 (84mg, 0.331mmol、実施例107により調製) 溶液に、KOH水溶液 (481  $\mu$  Lの1.039N溶液) を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、Amberlite IR-120 ( $\text{H}^+$ ) 酸性樹脂でpH6.5に酸性化した。この樹脂を濾過し、水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、アミノ酸を白色の固体として得た。これを、水で溶出する $\text{C}_{18}$ 逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分をプールのし、そして凍結乾燥して59mg (74%) のアミノ酸206を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz): 6.60 (bd, 1H, J = 1.8Hz); 4.01 - 3.95 (m, 1H); 3.71 - 3.60 (m, 2H); 3.50 - 3.42 (m, 1H); 3.05 - 2.85 (m, 2H); 2.39 - 2.28 (m, 1H); 1.70 - 1.55 (m, 2H); 0.95 (t, 3H, J = 7.5Hz) .

## 実施例72

トリフルオロアセトアミド207: 乾燥メタノール (1.0ml) 中のアミノ酸206 (59mg, 0.246mmol) の脱気した溶

液に、アルゴン下にて $\text{Et}_3\text{N}$  (35  $\mu\text{L}$ )、続いてトリフルオロ酢酸メチル (35  $\mu\text{L}$ ) を加えた。反応物を1週間室温で攪拌し、そして濃縮した。 $^1\text{H}$  NMRによる分析によって、反応が40%終了していたことが示された。粗反応生成物を、乾燥メタノール (1.0ml)、トリフルオロ酢酸メチル (1.0ml) および $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5ml) に再び溶解し、そして室温で5日間攪拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮し、50% THF水溶液 (2.0ml) に溶解し、Amberlite IR-120 ( $\text{H}^+$ ) 酸性樹脂でpH4に酸性化し、そして濾過した。濃縮して、粗トリフルオロアセトアミドカルボン酸

#### 実施例73

アミノ酸208: THF (2.0ml) および水 (160  $\mu\text{L}$ ) 中のアジド207 (先の反応の粗生成物) 溶液を、室温にて、ポリマー支持トリフェニルホスフィン (225mg) で処理した。20時間攪拌した後、このポリマーを濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、淡白色の固体を得た。これを、水で溶出する $\text{C}_{18}$  逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分をプ

#### 実施例74

メチルスルホンアミドメチルエステル209: メタンスルホニルクロライド (19  $\mu\text{L}$ ) を、0 で $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0ml) 中のアミン205 (58mg, 0.23mmol、実施例107により調製)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (97  $\mu\text{L}$ ) および触媒量のDMAP (結晶がほとんどなし) に加えた。30分後、反応混合物を室温まで加温し、そしてさらに1時間攪拌した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル中50%ヘキサン) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、61mg (79%) のスルホンアミド209を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :

#### 実施例75

アミノエステル210: THF (2.0ml) および水 (118  $\mu\text{L}$ ) 中のアジド209 (61mg, 0.183mmol) 溶液を、室温で、ポリマー支持トリフェニルホスフィン (170mg) を用いて処理した。17.5時間攪拌した後、このポリマーを濾過し、そしてメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮し、続いて、短いシリカゲルカラム (100%メタノール) を通して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、45mg (80%) のアミノエステル210を淡白色の発泡

体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 6.85 (s, 1H) ; 3.94 (bd, 1H, J = 7.8Hz) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.74 - 3.60 (m, 2H) ; 3.55 - 3.45 (m, 1H) ; 3.25 - 3.15 (m, 1H) ; 3.11 (s, 3H) ; 2.94 - 2.85 (m, 1H) ; 2.85 (bs, 2H) ; 2.22 - 2.10 (m, 1H) ; 1.70 - 1.56 (m, 2H) ; 0.94 (t, 3H, J = 7.5Hz) .

#### 実施例76

アミノ酸211: THF (200  $\mu\text{L}$ ) 中のメチルエステル210 (21mg, 0.069mmol) 溶液を、KOH水溶液 (135  $\mu\text{L}$  の1.039N溶液) で処理した。反応混合物を室温で40分間攪拌し、そしてAmberlite IR-120 ( $\text{H}^+$ ) 酸性樹脂でpH7.0に中和した。この樹脂を濾過し、そして水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮し、アミノ酸を淡白色の固体として得た。これを、水で溶出する $\text{C}_{18}$  逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプ

#### 実施例77

ビス - Bocグアニジノエステル212: KimおよびQian, 「Tetrahedron Lett.」, 34:7677 (1993) の手順に従って処理した。0 に冷却した、乾燥DMF (203  $\mu\text{L}$ ) 中のアミン210 (31mg, 0.101mmol)、ビス - Bocチオ尿素 (28.5mg, 0.103mmol) および $\text{Et}_3\text{N}$  (47  $\mu\text{L}$ ) の溶液に、 $\text{HgCl}_2$  (30mg, 0.11mmol) を1度に加えた。不均一な反応混合物を0 で30分間、次いで室温で30分間攪拌した。その後、反応物をEtOAcで希釈し、そしてセラライトパッドを通して濾過した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチルの中40%ヘキサン) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、49mg (89%) の212を淡白色のオイルとして得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :

#### 実施例78

カルボン酸213: THF (1.0ml) 中のメチルエステル212 (49mg, 0.090mmol) 溶液に、KOH水溶液 (260  $\mu\text{L}$  の1.039N溶液) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、0 まで冷却し、そしてAmberlite IR-120 ( $\text{H}^+$ ) 酸性樹脂でpH4.0に酸性化した。この樹脂を濾過し、そして水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、遊離酸を淡白色の発泡体として得た。これを、次の反応において、さらに精製することなく使用した。

#### 実施例79

グアニジンカルボン酸214:0 に冷却した $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 ml) 中のビス - Bocグアニドニル酸213 (先の反応の粗生成物) 溶液に、ニートなトリフルオロ酢酸 (2.0ml) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。減圧下で濃縮し、淡橙色の固体を得た。これを、水で溶出する $\text{C}_{18}$  逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して、10mg (25%、2 工程) のグアニジンカルボン酸214を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz) : 6.60 (bs, 1H) ; 4.22 (bd, 1H, J=9.0Hz) ; 3.82 - 3.66 (m, 2 H) ; 3.65 - 3.54 (m, 1H) ; 3.43 (bt, 1H, J=9.9Hz) ; 3.15 (s, 3H) ; 2.82 (dd, 1H, J=5.0, 17.5Hz) ; 2.48 - 2.30 (m, 1H) ; 1.71 - 1.58 (m, 2H) ; 0.93 (t, 3H, J=7.3Hz) .

#### 実施例80

プロピオンアミドメチルエステル215:プロピオニルクロライド (96  $\mu\text{L}$ 、1.1mmol) を、0 に冷却した、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0ml) 中のアミン205 (178mg、0.70mmol、実施例107により調製) およびピリジン (1.5ml) の溶液に加えた。0 で30分後、反応物を濃縮し、そして酢酸エチルとブラインとの間で分配した、有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで続けて洗浄し、そして $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル中の40%ヘキサン) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、186mg (86%) のプロピオンアミドメチルエステル215を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 6.86 (t, 1H, J=2.3Hz) ; 5.72 (bd, 1H, J=7.8Hz) ; 4.52 - 4.49 (m, 1H) ; 4.25 - 4.15 (m, 1H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.65 - 3.37 (複雑なm, 3H) ; 2.87 (dd, 1H, J=5.7, 17.7Hz) ; 2.28 (q, 2H, J=7.5Hz) ; 2.25 - 2.20 (m, 1H) ; 1.65 - 1.50 (m, 2H) ; 1.19 (t, 3H, J=7.5Hz) ; 0.92 (t, 3H, J=7.5Hz) .

#### 実施例81

アミノメチルエステル216:THF (5.0ml) および水 (40  $\mu\text{L}$ ) 中のアジド215 (186mg、0.60mmol) 溶液を、室温にてポリマー支持トリフェニルホスフィン (560mg) で処理した。21時間攪拌した後、このポリマーを濾過し、そしてメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、粗アミノエステル216を得た。これを、次工程のためにさらに精製することなく使用した。

#### 実施例82

アミノ酸217:THF (500  $\mu\text{L}$ ) 中のメチルエステル216 (先の反応の粗生成物) 溶液を $\text{KOH}$ 水溶液 (866  $\mu\text{L}$  の1.039N溶液) で処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、そしてAmberlite IR - 120 ( $\text{H}^+$ ) 酸性樹脂でpH7.0に中和した。この樹脂を濾過し、そして水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、アミノ酸を淡白色の固体として得た。これを、水で溶出する $\text{C}_{18}$  逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して、49mg (31%、2

工程) のアミノ酸217を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz) : 6.54 (s, 1H) ; 4.25 (bd, 1H, J=8.7Hz) ; 4.13 (dd, 1H, J=9.0, 11.3Hz) ; 3.74 - 3.60 (m, 1H) ; 3.61 - 3.40 (m, 2 H) ; 2.85 (dd, 1H, J=5.9, 17.1Hz) ; 2.55 - 2.40 (m, 1 H) ; 2.35 (q, 2H, J=7.5Hz) ; 1.65 - 1.45 (m, 2H) ; 1.13 (t, 3H, J=7.5Hz) ; 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz) .

#### 実施例83

(モノメチル) ビス - Bocグアニジノエステル218:乾燥DMF (1.0ml) 中のアミン200 (51mg、0.19mmol) およびモノメチルビス - Bocチオ尿素 (36mg、0.19mmol) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジミド塩酸塩 (38mg) および $\text{Et}_3\text{N}$  (56  $\mu\text{L}$ ) を室温で加えた。室温で1.5時間後、 $\text{HgCl}_2$  (約75mg、過剰) を1度に加えた。不均一な反応混合物を45分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトパッドを通して濾過した。濾液を、さらなる酢酸エチルで希釈し、そして $\text{HCl}$ 、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、そして $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル中の10%メタノール) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、13mg (16%) の(モノメチル) ビス - Bocグアニジノエステル218を無色の発泡体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 6.84 (s, 1H) ; 6.20 (bd, 1H, J=5.1Hz) ; 5.45 (bs, 1 H) ; 4.25 - 4.40 (bm, 1H) ; 4.20 - 4.05 (bm, 2H) ; 3.76 (s, 3H) ; 3.60 - 3.50 (m, 1H) ; 3.43 - 3.30 (m, 1H) ; 2.90 (dd, 1H, J=5.4, 17.7Hz) ; 2.77 (d, 3H, J=4.8Hz) ; 2.35 - 2.25 (m, 1H) ; 1.96 (s, 3H) ; 1.60 - 1.50 (m, 2H) ; 1.47 (s, 9H) ; 0.91 (t, 3H, J=7.2Hz) .

#### 実施例84

(モノメチル) ビス - Bocグアニジノ酸219:THF (500  $\mu\text{L}$ ) 中のメチルエステル218 (13mg、0.031mmol) 溶液に、 $\text{KOH}$ 水溶液 (60  $\mu\text{L}$  の1.039N溶液) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで1時間穏やかに還流した。反応物を0 まで冷却し、そしてAmberlite IR - 120 ( $\text{H}^+$ ) 酸性樹脂でpH6.0に酸性化した。この樹脂を濾過し、そして水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、遊離酸219を得た。これを、次の反応において、さらなる精製をすることなく使用した。

#### 実施例85

(モノメチル) グアニジノアミノ酸220:0 に冷却した $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0ml) 中の(モノメチル) ビス - Bocグアニドニル酸219 (先の反応の粗生成物) 溶液に、ニートなトリフルオロ酢酸 (1.0ml) を加えた。反応混合物を0 で1時間、次いで室温で1時間攪拌した。減圧下で濃縮し、淡白色の固体を得た。これを、水で溶出する $\text{C}_{18}$  逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して、4.4mg (33%、2 工程) のグアニジンカルボン酸220を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz) : 6.52 (bs, 1H) ; 4.27 (bd, 1H, J=8.4Hz) ; 4.01 (dd, 1H, J=9.2, 10.3Hz) ; 3.86 - 3.75



(m, 1H); 3.75 - 3.67 (m, 1H); 3.60 - 3.49 (m, 1H); 2.8  
5 (s, 3H); 2.80 (dd, 1H, J = 5.1, 17.7Hz); 2.47 - 2.37  
(m, 1H); 2.04 (s, 3H); 1.64 - 1.50 (m, 2H); 0.90 (t, 3  
H, J = 7.2Hz) .

## 実施例86

(R) - メチルプロピルエステル221:BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (63  
μ L, 0.51mmol) を、(R) - (-) 2 - ブタノール  
(1.2ml) 中のN - トリチルアジリジン183 (150mg, 0.3  
41mmol) 溶液に、アルゴン下で室温にて攪拌しながら加  
えた。淡白色の溶媒を70 で2時間加熱し、次いで減圧  
下で濃縮して茶褐色の残渣を得た。これを、乾燥ピリジ  
ン(2.0ml) に溶解し、そして0 で無水酢酸(225 μ  
L) および触媒量のDMAP (結晶ほとんどなし) で処理し  
た。この反応物を室温まで加温し、そして2時間攪拌  
し、減圧下で濃縮し、そして酢酸エチルとブラインとの  
間で分配した。有機層を分離し、そして希HCl、飽和重  
炭酸ナトリウム、ブラインで続けて洗浄し、そしてMgSO  
4で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル  
(酢酸エチル中の50%ヘキサン) で残渣をフラッシュ  
クロマトグラフィーにかけ、75mg (72%) の(R) - メチ  
20 ルプロピルエステル221を淡白色の固体として得た。<sup>1</sup>H  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.79 (t, 1H, J = 2.2Hz); 6.14  
(d, 1H, J = 7.3Hz); 4.55 (bd, 1H, J = 8.7Hz); 4.33 - 4.2  
3 (m, 1H); 3.77 (s, 3H); 3.56 - 3.45 (m, 1H); 3.40 - 3.  
27 (m, 1H); 2.85 (dd, 1H, J = 5.5, 17.5Hz); 2.30 - 2.15  
(m, 1H); 2.04 (s, 3H); 1.5901.40 (m, 2H); 1.10 (d, 3  
H, J = 6.0Hz); 0.91 (t, 3H, J = 7.4Hz) .

## 実施例87

(R) - メチルプロピルアミノエステル222:Ph<sub>3</sub>P (95  
mg, 0.36mmol) を、THF (3.0ml) 中のアジド221 (75m  
30 g, 0.24mmol) および水 (432 μ L) の溶液に、1 度に加  
えた。次いで、淡黄色の溶液を50 で10時間加熱し、冷  
却し、そして減圧下で濃縮して淡白色の固体を得た。シ  
リカゲル(酢酸エチル中の50%メタノール) でのフラッ  
ッシュクロマトグラフィーにより精製して、66mg (97%)  
のアミノエステル222を淡白色の固体として得た。

## 実施例88

アミノ酸223:THF (1.0ml) 中のメチルエステル222 (3  
4mg, 0.12mmol) 溶液を、KOH水溶液 (175 μ L の1.039N  
溶液) で処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、  
そしてAmberlite IR - 120 (H<sup>+</sup>) 酸性樹脂でpH6.0に酸性  
40 化した。この樹脂を濾過し、そして水およびメタノール  
で洗浄した。減圧下で濃縮して、アミノ酸を淡白色の固  
体として得た。これを、水で溶出するC<sub>18</sub> 逆相クロマト  
グラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する  
画分をプールし、そして凍結乾燥して11.5mg (36%) の  
アミノ酸223を得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) : 6.52 (b  
s, 1H); 4.28 (bd, 1H, J = 8.7Hz); 4.04 (dd, 1H, J = 8.8, 1  
1.5Hz); 3.74 - 3.65 (m, 1H); 3.50 - 3.60 (m, 1H); 2.90  
(dd, 1H, J = 5.5, 17.2Hz); 2.50 - 2.40 (m, 1H); 2.10 (s,  
50

3H); 1.60 - 1.45 (m, 2H); 1.14 (d, 3H, J = 6.2Hz); 0.91  
(t, 3H, J = 7.4Hz) .

## 実施例89

ビス - Bocグアニジノエステル224:KimおよびQian,  
「Tetrahedron Lett.」, 34:7677 (1993) の手順に従っ  
て処理した。0 に冷却した、乾燥DMF (350 μ L) 中の  
アミン222 (32mg, 0.113mmol)、ビス - Bocチオ尿素 (3  
2mg, 0.115mmol) およびEt<sub>3</sub>N (53 μ L) の溶液に、HgCl  
2 (34mg, 0.125mmol) を1 度に加えた。不均一な反応混  
合物を45分間0 で、次いで室温で1時間攪拌した。そ  
の後、反応物をEtOAcで希釈し、そしてセライトパッド  
を通して濾過した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲ  
ル(酢酸エチル中の20%ヘキサン) で残渣をフラッシュ  
クロマトグラフィーにかけ、57mg (96%) の224を無色  
の発泡体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 11.4  
0 (s, 1H); 8.65 (d, 1H, J = 7.8Hz); 6.82 (s, 1H); 6.36  
(d, 1H, J = 8.7Hz); 4.46 - 4.34 (m, 1H); 4.20 - 4.10  
(m, 1H); 4.10 - 3.95 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 2.79 (dd,  
1H, J = 5.4, 17.7Hz); 2.47 - 2.35 (m, 1H); 1.93 (s, 3  
20 H); 1.60 - 1.45 (m, 2H); 1.49 (s, 18H); 1.13 (d, 3H, J  
= 6.0Hz); 0.91 (t, 3H, J = 7.5Hz) .

## 実施例90

カルボン酸225:THF (1.5ml) 中のメチルエステル224  
(57mg, 0.11mmol) 溶液に、KOH水溶液 (221 μ L の1.03  
9N溶液) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、  
0 まで冷却し、そしてAmberlite IR - 120 (H<sup>+</sup>) 酸性  
樹脂でpH4.0に酸性化した。この樹脂を濾過し、そして  
水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、遊  
離酸を淡白色の発泡体として得た。これを、次の反応に  
30 おいて、さらに精製することなく使用した。

## 実施例91

グアニジンカルボン酸226:0 に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0  
ml) 中のビス - Bocグアニドニル酸225 (先の反応の粗生  
成物) 溶液に、ニートナトリウム酢酸 (4.0ml) を  
加えた。反応混合物を0 で1時間、次いで室温で2時  
間攪拌した。減圧下で濃縮して、淡橙色の固体を得た。  
これを、水で溶出するC<sub>18</sub> 逆相クロマトグラフィーによ  
り精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、  
そして凍結乾燥して、18.4mg (40%、2工程) のグアニ  
ジンカルボン酸226を得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) :  
6.47 (s, 1H); 4.28 (bd, 1H, J = 8.4Hz); 3.93 - 3.74 (m,  
2H); 3.72 - 3.63 (m, 1H); 2.78 (dd, 1H, J = 4.8, 17.4H  
z); 2.43 - 2.32 (m, 1H); 1.58 - 1.45 (m, 2H); 1.13 (d,  
3H, J = 6.0Hz); 0.90 (t, 3H, J = 7.4Hz) .

## 実施例92

(ジエチル)メチルエーテルエステル227:BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O  
(6.27ml, 51mmol) を、3 - ペンタノール (230ml) 中  
のN - トリチルアジリジン183 (15g, 34mmol) 溶液に、  
アルゴン下にて室温で攪拌しながら加えた。淡白色の溶  
液を70~75 で1.75時間加熱し、次いで減圧下で濃縮し

て茶褐色の残渣を得た。これを、乾燥ピリジン (2.0ml) に溶解し、そして無水酢酸 (16ml、170mmol) および触媒量のDMAP200mgで処理した。この反応物を室温で18時間攪拌し、減圧下で濃縮し、そして酢酸エチルと1M HClとの間で分配した。有機層を分離し、そして飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで続けて洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル中の50%ヘキサン) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、7.66gの (ジエチル) - メチルエーテルエステルを得た。これを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させて、227 (7.25g、66%) を無色の針状結晶体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.79 (t, 1H, J=2.1Hz) ; 5.92 (d, 1H, J=7.5Hz) ; 4.58 (bd, 1H, J=8.7Hz) ; 4.35 - 4.25 (m, 1H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.36 - 3.25 (m, 2H) ; 2.85 (dd, 1H, J=5.7, 17.4Hz) ; 2.29 - 2.18 (m, 1H) ; 2.04 (s, 3H) ; 1.60 - 1.45 (m, 4H) ; 0.91 (t, 3H, J=3.7Hz) ; 0.90 (t, 3H, J=7.3Hz) .

#### 実施例93

(ジエチル) メチルエーテルアミノエステル228: Ph<sub>3</sub>P (1.21g、4.6mmol) を、THF (30ml) 中のアジド227 (1g、3.1mmol) および水 (5.6ml) の溶液に、1度に加えた。次いで、淡黄色の溶液を50 で10時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮した。水性のオイル状の残渣をEtOAcと飽和NaClとの間で分配した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、そしてエバポレートした。シリカゲル (酢酸エチル中の50%メタノール) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、830mg (90%) のアミノエステル228を淡い白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.78 (t, 1H, J=2.1Hz) ; 5.68 (bd, 1H, J=7.8Hz) ; 4.21 - 4.18 (m, 1H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.54 - 3.45 (m, 1H) ; 3.37 - 3.15 (m, 2H) ; 2.74 (dd, 1H, J=5.1, 17.7Hz) ; 2.20 - 2.07 (m, 1H) ; 2.03 (s, 3H) ; 1.69 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 1.57 - 1.44 (m, 4H) ; 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz) ; 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz) .

#### 実施例94

アミノ酸229: THF (15ml) 中のメチルエステル228 (830mg、2.8mmol) 溶液を、KOH水溶液 (4mlの1.039N溶液) で処理した。反応混合物を室温で40分間攪拌し、そしてDowex 50WX8酸性樹脂でpH5.5~6.0に酸性化した。この樹脂を濾過し、そして水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、アミノ酸を淡白色の固体として得た。これを、水で溶出し、次いで5%CH<sub>3</sub>CN/水で溶出するC<sub>18</sub> 逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して600mg (75%) のアミノ酸229を得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) : 6.50 (t, 1H, J=2.1Hz) ; 4.30 - 4.26 (m, 1H) ; 4.03 (dd, 1H, J=9.0, 11.7Hz) ; 3.58 - 3.48 (m, 2H) ; 2.88 (dd, 1H, J=5.4, 16.8Hz) ; 2.53 - 2.41 (m, 1H) ; 1.62 - 1.40 (m, 4H) ; 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz) ; 0.85 (t, 3H, J=7.5Hz) .

#### 実施例95

t - アミルエーテルエステル230: BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (43 μL、0.35mmol) を、t - アミルアルコール (2.5ml) 中のN - トリチルアジリジン183 (104mg、0.24mmol) 溶液に、アルゴン下にて室温で攪拌しながら加えた。淡白色の溶液を75 で3時間加熱し、次いで減圧下で濃縮して茶褐色の残渣を得た。これを、乾燥ピリジン (2.0ml) に溶解し、そして無水酢酸 (250 μL) および触媒量のDMAP (結晶ほとんどなし) で処理した。この反応物を室温で1.5時間攪拌し、減圧下で濃縮し、そして酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機層を分離し、そして希HCl、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで続けて洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル中の50%ヘキサン) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、27mg (35%) のt - アミルエーテルエステル230を淡橙色のオイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.72 (t, 1H, J=2.1Hz) ; 5.83 (d, 1H, J=7.2Hz) ; 4.71 (bd, 1H, J=8.1Hz) ; 4.45 - 4.35 (m, 1H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.27 - 3.17 (m, 1H) ; 2.84 (dd, 1H, J=5.7, 17.4Hz) ; 2.27 - 2.15 (m, 1H) ; 2.05 (s, 3H) ; 1.57 - 1.47 (m, 2H) ; 1.19 (s, 3H) ; 1.15 (s, 3H) ; 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz) .

#### 実施例96

t - アミルエーテルアミノエステル231: Ph<sub>3</sub>P (35mg、0.133mmol) を、THF (1.5ml) 中のアジド230 (27mg、0.083mmol) および水 (160 μL) の溶液に、1度に加えた。次いで淡橙色の溶液を50 で10時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮して淡白色の固体を得た。シリカゲル (酢酸エチル中の50%メタノール) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、20mg (82%) のアミノエステル231を淡白色のオイルとして得た。

#### 実施例97

アミノ酸232: THF (1.0ml) 中のメチルエステル231 (20mg、0.068mmol) 溶液を、KOH水溶液 (131 μLの1.039N溶液) で処理した。反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、そしてAmberlite IR - 120 (H<sup>+</sup>) 酸性樹脂でpH5.0に酸性化した。この樹脂を濾過し、そして水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、アミノ酸を淡白色の固体として得た。これを、水で溶出するC<sub>18</sub> 逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して8.6mg (45%) のアミノ酸232を得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) : 6.47 (bs, 1H) ; 4.42 (bd, 1H, J=8.1Hz) ; 3.97 (dd, 1H, J=8.4, 11.4Hz) ; 3.65 - 3.54 (m, 1H) ; 2.88 (dd, 1H, J=5.5, 17.3Hz) ; 2.51 - 2.39 (m, 1H) ; 2.08 (s, 3H) ; 1.61 - 1.46 (m, 2H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.18 (s, 3H) ; 0.86 (t, 3H, J=7.5Hz) .

#### 実施例98

n - プロピルチオエーテルエステル233: BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (130 μL、1.06mmol) を、1 - プロパンチオール (8.0ml

l) 中のN - トリチルアジリジン183 (300mg, 0.68mmol) 溶液に、アルゴン下にて室温で撹拌しながら加えた。次いで、淡白色の溶液を65℃で45分間加熱し、濃縮し、そして酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機層を分離し、そして飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル(酢酸エチル中の30%ヘキサン)で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、134mg (73%) のn - プロピルチオエーテルエステル233を淡白色のオイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.87 (t, 1H, J=2.4Hz) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.48 - 3.38 (m, 1H) ; 3.22 - 3.18 (m, 1H) ; 2.93 (dd, 1H, J=5.4, 17.4Hz) ; 2.80 (t, 1H, J=9.9Hz) ; 2.51 (t, 2H, J=7.2Hz) ; 2.32 - 2.20 (m, 1H) ; 1.96 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>) , 1.69 - 1.56 (m, 2H) ; 1.00 (t, 3H, J=7.2Hz) .

## 実施例99

n - プロピルチオエーテルアジドエステル234:0 に冷却した、ピリジン (1.5ml) 中のアミン233 (134mg, 0.50mmol) に、ニートなアセチルクロライド (60μL, 0.84mmol) を加えた。1時間撹拌した後、反応物混合物を室温まで加温し、そしてさらに15分間撹拌した。反応物を濃縮し、そして酢酸エチルとブラインとの間で分配し、そして希HCl、水、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで続けて洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル(酢酸エチル中の30%ヘキサン)で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、162mg (100%) のn - プロピルチオエーテルアジドエステル234を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 6.90 (t, 1H, J=2.7Hz) ; 5.87 (bd, 1H, J=7.8Hz) ; 4.07 - 3.98 (m, 1H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.65 - 3.55 (m, 1H) ; 2.95 - 2.85 (m, 1H) ; 2.60 - 2.45 (m, 2H) ; 2.30 - 2.18 (m, 1H) ; 2.08 (s, 3H) ; 1.65 - 1.53 (m, 2H) ; 0.98 (t, 3H, J=7.2Hz) .

## 実施例100

n - プロピルチオエーテルアミノエステル235:酢酸エチル (10ml) 中のアジド234 (130mg, 0.416mmol) を、リンダー触媒 (150mg) で、18時間室温にて水素化 (1気圧) した。次いで、この触媒をセライトパッドを通して濾過し、そして熱酢酸エチルおよびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮し、続いて、橙色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、62mg (53%) のn - プロピルチオエーテルアミノエステル235を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) ; 6.88 (t, 1H, J=2.7Hz) ; 5.67 (bd, 1H, J=8.7Hz) ; 3.76 (s, 3H) ; 3.75 - 3.65 (m, 1H) ; 3.45 - 3.35 (bm, 1H) ; 3.05 - 2.95 (m, 1H) ; 2.87 - 2.78 (m, 1H) ; 2.56 - 2.40 (m, 2H) ; 2.18 - 2.05 (m, 1H) ; 2.09 (s, 3H) ; 1.65 - 1.50 (m, 2H) ; 1.53 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 0.98 (t, 3H, J=7.2Hz) .

## 実施例101

化合物240: アセトン (700ml) 中のキナ酸 (103g)、

2,2 - ジメトキシプロパン (200ml) およびトルエンスルホン酸 (850mg) の懸濁液を、室温で4日間撹拌した。溶媒および過剰な試薬を減圧下にて取り除いた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 2/1 ~ 1.5/1) により精製して、ラクトン240 (84g, 73%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.72 (dd, J=2.4, 6.1Hz, 1H) , 4.50 (m, 1H) , 4.31 (m, 1H) , 2.67 (m, 2H) , 2.4 - 2.2 (m, 3H) , 1.52 (s, 3H) , 1.33 (s, 3H) .

反応を還流温度で4時間行って、水溶液とし (aqueous work - up; 酢酸エチル/水分配)、そして酢酸エチル/ヘキサンからの粗生成物を再結晶化して後、ラクトン240を71%の収率で得た。

## 実施例102

化合物241: メタノール (1200ml) 中のラクトン240 (43.5g, 203mmol) 溶液に、ナトリウムメトキシド (4.37M, 46.5ml, 203mmol) を1度に加えた。この混合物を室温で3時間撹拌し、そして酢酸 (11.62ml) でクエンチした。メタノールを減圧下にて取り除いた。混合物を水で希釈し、そしてEtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機相を水 (1x) およびブライン (1x) で洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1/1 ~ 1/4) により精製して、ジオール (43.4g, 87%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.48 (m, 1H) , 4.13 (m, 1H) , 3.99 (t, J=6.4Hz, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 3.34 (s, 1H) , 2.26 (d, J=3.8Hz, 2H) , 2.08 (m, 1H) , 1.91 (m, 1H) , 1.54 (s, 3H) , 1.38 (s, 3H) .

あるいは、エタノール中の触媒ナトリウムエトキシド (1mol%) でのラクトン240の処理により、酢酸エチル/ヘキサンからの粗生成物の結晶化後に、対応するエチルエステルを67%で得た。母液 (出発物質および生成物からなる) から得られた残渣を、同一の反応条件に再び曝して、再結晶化後にさらなる生成物を得た。全収率は83%であった。

## 実施例103

化合物242: ピリジン (230ml) 中のジオール241 (29.8g, 121mmol) および4 - (N,N - ジメチルアミノ) ピリジン (500mg) の溶液にトシルクロライド (27.7g, 145mmol) を加えた。混合物を室温で3日間撹拌し、そしてピリジンを減圧下で取り除いた。混合物を水で希釈し、そしてEtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機相を水 (2x) およびブライン (1x) で洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 2/1 ~ 1/1) により精製して、トシレート242 (44.6g, 92%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H) , 7.33 (d, J=8.1Hz, 2H) , 4.76 (m, 1H) , 4.42 (m, 1H) , 4.05 (dd, J=5.5, 7.5Hz, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 2.44 (s, 3H) , 2.35 (m, 1H) , 2.24 (m, 2H) , 1.96 (m, 1H) , 1.26 (s, 3H) , 1.13 (s, 3H) .

化合物241の対応するエチルエステルを、0℃にてCH<sub>2</sub>Cl

2中のメタンスルホニルクロライドおよびトリエチルアミンで処理して、水溶液にした後に、メシレート誘導体を定量的な収率で得た。このメシレートをさらに精製することなく直接使用した。

#### 実施例104

化合物243:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (450ml) 中のトシレート242 (44.6g, 111.5mmol) 溶液に、-78 にてピリジン (89ml) を加え、続いて  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (26.7ml, 335mmol) をゆっくりと加えた。混合物を -78 で5時間攪拌し、そしてメタノール (45ml) を滴下により加えた。この混合物を室温まで加温し、12時間攪拌した。エチルエーテルを加えて、そして混合物を水 (3x) およびブライン (1x) で洗浄し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。濃縮により、オイルとして中間体を得た (44.8g)。MeOH (500ml) 中のこの中間体 (44.8g, 111.5mmol) の溶液に、TsOH (1.06g, 5.6mmol) を加えた。混合物を4時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、そしてメタノールを減圧下で取り除いた。新しいメタノール (500ml) を加え、そして混合物全体をさらに4時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、そしてメタノールを減圧下で取り除いた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 3/1~1/3) により精製して、2種の異性体の混合物 (26.8g) を得た。EtOAc/ヘキサンからの再結晶化により、純粋な所望の生成物243 (20.5g, 54%) を得た:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.82 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 5.8, 7.4Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 4.4, 8.2Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.79 (dd, J = 5.5, 18.2Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 6.6, 18.2Hz, 1H) .

化合物242の対応するメシレート - エチルエステル誘導体を、上記と同様の方法で処理した。アセトニド保護基の除去を、還流しているエタノール中の酢酸を用いて行い、粗反応混合物からエーテルで直接沈澱させることにより、ジオールを39%の収率で得た。

#### 実施例105

化合物1: THF (300ml) 中のジオール243 (20.0g, 58.5mmol) 溶液に、0 にてDBU (8.75ml, 58.5mmol) を加えた。反応混合物を室温まで加温し、そして12時間攪拌した。溶媒 (THF) を減圧下で取り除いた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1/3) により精製して、エポキシド1 (9.72g, 100%) を得た:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.72 (m, 1H), 4.56 (td, J = 2.6, 10.7Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.0 (d, J = 21Hz, 1H), 2.50 (d, J = 20Hz, 1H), 2.11 (d, 10.9Hz, 1H) .

化合物243の対応するメシレート - エチルエステル誘導体を、上記と同様の方法で処理して、エポキシドをほぼ定量的な収率で得た。

#### 実施例106

アジリジン244: 無水エタノール (8.0ml) 中のアリルエーテル4 (223mg, 1.07mmol) およびリンドラ触媒

(200mg) の溶液を、水素ガス (1気圧) で、室温にて50分間処理した。次いで、触媒をセライトパッドを通して濾過し、そして熱メタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、約230mgの244を淡黄色のオイルとして得た。これを、さらに精製することなく、次の反応に使用した。

#### 実施例107

アジドアミン205: 乾燥DMF (10ml) 中の粗アジリジン244 (230mg)、アジ化ナトリウム (309mg, 4.75mmol) および塩化アンモニウム (105mg, 1.96mmol) を、70 で16時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。反応物を冷却し、フリット化ガラス漏斗を通して濾過して固体を取り除き、そして酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機層を分離し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル中の10%ヘキサン) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、154mg (57%、2工程) の205を、次の反応に十分な純度の黄色の粘稠なオイルとして得た。

#### 実施例108

N - アセチルアジド245: アセチルクロライド (70  $\mu$ l, 0.98mmol) を、0 に冷却した  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0ml) 中のアミン205 (154mg, 0.61mmol) およびピリジン (1.3ml) の溶液に加えた。0 で1.5時間後、反応物を濃縮し、そして酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機層を分離し、そして飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで続けて洗浄し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、167mg (93%) の245を淡黄色の固体として得た。

#### 実施例109

アミノエステル200: トリフェニルホスフィン (1.7g, 6.48mmol) を、THF (40ml) および水 (1.5ml) 中の245 (1.78g, 6.01mmol) 溶液に、数度に分けて加えた。次いで、反応物を室温で42.5時間攪拌した。揮発分を減圧下で取り除き、そして粗固体をシリカゲルに吸着させ、そしてシリカゲル (100%酢酸エチル、次いで100%メタノール) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1.24g (77%) の200を淡白色の固体として得た。

#### 実施例110

アミノ酸102: 0 に冷却したTHF (4.0ml) 中のメチルエステル200 (368mg, 1.37mmol) 溶液に、NaOH水溶液 (1.37mlの1.0N溶液) を加えた。反応混合物を0 で10分間、室温で1.5時間攪拌し、次いでAmberlite IR - 120 ( $\text{H}^+$ ) 酸性樹脂でpH7.0~7.5に酸性化した。この樹脂を濾過し、そして水およびメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、アミノ酸を白色の固体として得た。これを、水で溶出する  $\text{C}_{18}$  逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して290mg (83%) のアミノ酸102を得た。

#### 実施例111

アミン塩酸塩250: アミン228 (15.6mg, 0.05mmol) を

0.1N HClで処理し、そしてエバポレートした。残渣を水に溶解し、そしてC - 18逆相シリカゲルの小さなカラムを通して濾過した。凍結乾燥後、塩酸塩250 (12mg) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 6.86 (s, 1H), 4.35 (br d, J=9.0), 4.06 (dd, 1H, J=9.0, 11.6), 3.79 (s, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H, J=5.5, 17.2), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.61 - 1.41 (m, 4H), 0.88 (t, 3H, J=7.4), 0.84 (t, 3H, J=7.4) .

#### 実施例112

ビス - Boc - グアニジン251:DMF (4ml) 中のアミン228 (126mg, 0.42mmol)、N,N' - ビス - tert - ブトキシカルボニルチオ尿素 (127mg, 0.46mmol)、およびトリエチルアミン (123 μ L, 0.88mmol) の溶液に、0 にてHgCl<sub>2</sub> (125mg, 0.46mmol) を加えた。混合物を0 で30分間および室温で1.5時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてセライトを通して濾過した。溶媒をエバポレートし、そして残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を飽和NaClで洗浄し、そして乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) し、濾過し、そして溶媒をエバポレートした。粗生成物をシリカゲル (2/1, 1/1 - ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、ビス - Boc - グアニジン251 (155mg, 69%) を固体として得た:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 11.40 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J=7.9), 6.8 (s, 1H), 6.22 (d, 1H, J=8.9), 4.43 - 4.43 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, J=5.4, 17.7), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.50, 1.49 (2s, 18H), 0.89 (m, 6H) .

#### 実施例113

グアニジノ - 酸252:THF (3ml) 中のビス - Boc - グアニジン251 (150mg, 0.28mmol) 溶液に、1.039N KOH溶液 (337 μ L) および水 (674 μ L) を加えた。混合物を3時間撹拌し、さらなる1.039N KOH溶液 (67 μ L) を加え、そして撹拌を2時間続けた。反応物を濾過して、少量の薄黒い沈殿物を取り除いた。濾液を0 に冷却し、そしてIR - 120イオン交換樹脂でpH4.5~5.0に酸性化した。この樹脂を濾過し、そしてメタノールで洗浄した。濾液をエバポレートして残渣を得た。これを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3ml) に溶解し、0 に冷却し、そしてトリフルオロ酢酸 (3ml) で処理した。0 で10分間撹拌した後、反応物を室温で2.5時間撹拌した。溶媒をエバポレートし、そして残渣を水に溶解し、そしてまず水で溶出し、次いで5%アセトニトリル/水で溶出する短いカラム (3 × 1.5cm) のC - 18逆相シリカゲルでクロマトグラフィーにかけた。生成物画分を合わせ、そしてエバポレートした。残渣を水に溶解し、そして凍結乾燥してグアニジノ - 酸252 (97mg, 79%) を白色の固体として得た。

#### 実施例114

アジド酸260:THF (7.0ml) 中のメチルエステル227 (268mg, 0.83mmol) 溶液に、室温でKOH水溶液 (1.60mlの

1.039N溶液) を加えた。室温で19時間撹拌した後、反応物をAmberlite IR - 120 (H<sup>+</sup>) 酸性樹脂でpH4.0に酸性化した。この樹脂を濾過し、そして水およびエタノールで洗浄した。減圧下で濃縮して、粗アジド酸260を淡橙色の発泡体として得た。これを、次の反応において、さらに精製することなく使用した。

#### 実施例115

アジドエチルエステル261:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0ml) 中のカルボン酸260 (先の反応からの粗生成物、0.83mmolと仮定する)、エチルアルコール (150 μ L)、および触媒DMA Pの溶液に、室温で、DCC (172mg, 0.83mmol) を1度に加えた。数分後、沈澱物が形成し、そしてさらに1時間撹拌した後、反応物を濾過し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄した。減圧下で濃縮して、淡白色の固体を得た。これを、シリカゲル (酢酸エチル中の50%ヘキサン) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、272mg (96%、少量のDCU不純物が存在) の261を白色の固体として得た。DCCをジイソプロピルカルボジイミドによって置換した場合、261の収率は93%であった。しかし、DCCを使用した場合、クロマトグラフィー精製により存在する尿素不純物が除去された。

#### 実施例116

アミノエチルエステル262:トリフェニルホスフィン (342mg, 1.30mmol) を、THF (17ml) および水 (1.6ml) 中の261 (272g, 0.80mmol) の溶液に1度に加えた。次いで、反応物を50 で10時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮して淡い白色の固体を得た。シリカゲル (酢酸エチル中の50%メタノール) でのフラッシュクロマトグラフィーにより粗固体を精製して、242mg (96%) のアミノエチルエステル262を淡白色の固体として得た。アミノエチルエステルを3N HClに溶解し、そして凍結乾燥して対応する水可溶性HCl塩形態を得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz): 6.84 (s, 1H); 4.36 - 4.30 (br m, 1H); 4.24 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.05 (dd, 1H, J=9.0, 11.7Hz); 3.63 - 3.50 (m, 2H); 2.95 (dd, 1H, J=5.7, 17.1Hz); 2.57 - 2.45 (m, 1H); 1.60 - 1.39 (m, 4H); 1.27 (t, 3H, J=7.2Hz); 0.89 - 0.80 (m, 6H) .

#### 実施例117

ビス - Bocグアニジノエチルエステル263:KimおよびQian, 「Tetrahedron Lett.」, 34:7677 (1993) の手順に従って処理した。0 に冷却した乾燥DMF (600 μ L) 中のアミン262 (72mg, 0.23mmol)、ビス - Bocチオ尿素 (66mg, 0.24mmol) およびEt<sub>3</sub>N (108 μ L) の溶液に、HgCl<sub>2</sub> (69mg, 0.25mmol) を1度に加えた。不均一な反応混合物を1時間0 で、次いで室温で15分間撹拌した。その後、反応物をEtOAcで希釈し、そしてセライトパッドを通して濾過した。減圧下で濃縮し、続いて、シリカゲル (酢酸エチル中の20%ヘキサン) で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、113mg (89%) の263を無色の発泡体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1

1.41 (s, 1H) ; 8.65 (d, 1H, J = 8.1Hz) ; 6.83 (s, 1H) ; 6.22 (d, 1H, J = 9.0Hz) ; 4.46 - 4.34 (m, 1H) ; 4.21 (q, 2H, J = 6.9Hz) ; 4.22 - 4.10 (m, 1H) ; 4.04 - 4.00 (m, 1H) ; 3.36 (quintet, 1H, J = 5.7Hz) ; 2.78 (dd, 1H, J = 5.4, 17.7Hz) ; 2.46 - 2.35 (m, 1H) ; 1.94 (s, 3H) ; 1.60 - 1.40 (m, 4H) ; 1.49 (s, 9H) ; 1.50 (s, 9H) ; 1.30 (t, 3H, J = 6.9Hz) ; 0.93 - 0.84 (m, 6H) .

実施例118

グアニジノエチルエステル264:0 に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0ml) 中のビス - Bocグアニドニルエチルエステル263 (113mg, 0.20mmol) 溶液に、ニートなトリフルオロ酢酸 (5.0ml) を加えた。反応混合物を 0 で30分間、次いで室温で1.5時間撹拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮して、淡橙色の固体を得た。これを、水で溶出するC<sub>18</sub> 逆相クロマトグラフィーにより、精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、そして凍結乾燥して63mg (66%) のグアニジンエチルエステル264を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) : 6.82 (s, 1H) ; 4.35 - 4.31 (m, 1H) ; 4.24 (q, 2H, J = 7.1Hz) ; 3.95 - 3.87 (m, 1H) ; 3.85 - 3.76 (m, 1H) ; 3.57 - 3.49 (m, 1H) ; 2.87 (dd, 1H, J = 5.1, 17.7Hz) ; 2.46 - 2.34 (m, 1H) ; 2.20 (s, 3H) ; 1.60 - 1.38 (m, 4H) ; 1.28 (t, 3H, J = 7.1Hz) ; 0.90 - 0.80 (m, 6H) .

実施例119

酵素阻害 : 上記のインビトロでの活性のスクリーニング方法を使用して以下の活性を観察した ( +10 ~ 100 μm、 ++ 1 ~ 10 μm、 +++ < 1.0 μm ) :

化合物	IC50
102/103 (2:1)	+++
8	++
A.17.a.4.i	++
114	++
A.1.a.4.i	++
79	+
82/75 (1.2:1)	+
94	+++
A.100.a.11.i	+++
A.101.a.11.i	+++
A.113.a.4.i	+++

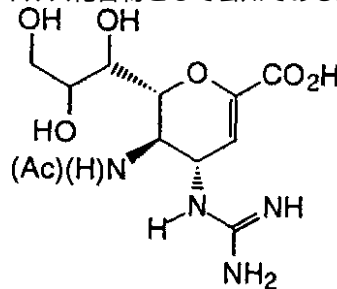
実施例120

化合物A.113.b.4.iおよびA.113.x.4.iを別々に酵素アッセイ緩衝液中でインキュベートし、そして実施例119に記載のように活性を試験した。活性は両方とも > 100 μmであった。実施例119に記載のように試験する前に、各化合物をラット血漿中で別々にインキュベートし

た場合、両方の活性は化合物A.113.a.4.iと同様であった。

実施例121

研究を、化合物203 (実施例69)、GG167、およびリバビリンの比較の抗インフルエンザA活性を決定するために、Institute for Antiviral Research of Utah State UniversityのRobert Sidwell博士の監督下で、マウスにおいてインビボで腹腔内投与経路または経口投与経路により行った。GG167、およびリバビリンは、抗インフルエンザウイルス化合物として公知である。



GG167

マウス : 雌の13 ~ 15gの特定の病原菌がないBALB/cマウスを、Simonsen Laboratories (Gilroy, CA) から得た。これらを、使用の24時間前に検疫し、そしてWayne Lab Bloxおよび水道水で維持した。一旦感染したら、2次細菌感染の可能性を制御するために、飲料水に0.006%オキシテトラサイクリン (Pfizer, New York, NY) を含有させた。

ウイルス : インフルエンザA/NWS/33 (H1N1) を、K.W. Cochran, University of Michigan (Ann Arbor, MI) から得た。ウイルスプールをコンフルエントな単層のMadin Darby犬腎臓 (MDCK) 細胞に感染させる工程、これらを5%CO<sub>2</sub>中37 でインキュベートする工程、およびウイルスの細胞変性効果が90 ~ 100%となった3 ~ 5日目に細胞を採集する工程により調製した。このウイルスストックをアンプルに詰め、そして使用するまで - 80 にて保管した。

化合物 : 化合物203およびGG167を、この研究のために滅菌生理食塩水に溶解した。

動脈血酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) 測定 : SaO<sub>2</sub> を、Ohmeda Biox 3740パルス酸素濃度計 (Ohmeda, Louisville, OH) を使用して測定した。耳探針付属品を使用し、探針を選択した緩慢な装置様式で動物の腿に置いた。読み取りを、各動物ごとに30秒間の安定化時間の後に行った。動脈血酸素飽和度におけるインフルエンザウイルスの効果を測定するためのこの装置の使用は、Sidwellら, Antimicrob. Agents Chemother. 36:473 - 476 (1992) により記載されている。

経口投与研究についての実験設計 : 約95%致死用量のウイルスを鼻腔内感染した11匹のマウス群に、各用量の試験化合物を与えた。203およびGG167の両方の用量は、

50、10、2、および0.5mg/kg/日であった。処置は、4時間のプレウイルス曝露で始めて、5日間、1日に2回腹腔内で処置した。各用量で処置した8匹の感染マウスおよび生理食塩水処置した16匹の感染コントロールを、 $SaO_2$  レベルについて3日目～10日目までアッセイした；これらの動物について21日間毎日、死亡数を記録した。各群における残りの3匹の動物ならびに6匹の生理食塩水処置したコントロールマウスを6日目に屠殺し、そしてこれらの肺を取り出し、計量し、硬化スコアを肺の暗紫色の程度に基づいて与えた（0 = 正常、4 = 100%の肺が感染した）。203の300mg/kg/日の用量で毒性は見られず、そして文献はGG167が同様に非毒性であることを示すと報告しているの、毒性の制御はこの研究に含めなかった。

腹腔内投与研究についての実験設計：11匹のマウスの群を、約95%致死用量のウイルスで鼻腔内感染させ、そして250、50、または10mg/kg/日の203またはGG167あるいは100、32、または10mg/kg/日のリバビリンで処置した。4時間のプレウイルス曝露で始めて、5日間、1日2回、経口強制投与方法（経口投与）により処置した。各群8匹の動物を、死亡数を毎日記録しながら21日間保持し、そして $SaO_2$  レベルを3～10日目に測定した。各群の残りの3匹の感染マウスを6日目に屠殺し、そしてこれらの肺を取り出し、計量し、そして0（正常）～4（100%の肺が感染した）の硬化スコアを与えた。15匹の感染マウスを生理食塩水のみで処置し、そして上記のように $SaO_2$  を測定しながら21日間保持し、そして生理食塩水で処置した6匹の別の感染マウスを肺アッセイのために6日目に屠殺した。3匹の正常なコントロールを、上記と平行して $SaO_2$  を測定しながら21日間保持し、そして3匹の別の正常な動物を肺の重量およびスコアのために6日目に屠殺した。

低用量の経口投与研究についての実験設計：約90%致死用量のウイルスで鼻腔内感染した8匹のマウス群に各用量の化合物を与えた。各化合物の用量は、10、1、および0.1mg/kg/日であった。4時間のプレウイルス曝露で始めて、5日間、1日2回、経口強制投与方法により処置した。各用量で処置した8匹の感染マウスおよび生理食塩水処置した16匹の感染コントロールを、 $SaO_2$  レベルについて3～11日目にアッセイした；死亡数を、これらの動物において毎日、21日間記録した。

統計的評価：生存数の増加を、Yates' 補正を伴う<sup>2</sup> 分析により評価した。平均生存期間の増加ならびに $SaO_2$ 、肺の重量および肺のウイルス力価における差異を、t検定により分析した。肺のスコアの差異を、階級総和

分析（ranked sum analysis）により評価した。全ての場合において、薬物処置と生理食塩水処置コントロールとの間の差異を研究した。

腹腔内投薬実験の結果を、表Iならびに図1および図2にまとめる。このモデルでは、両方の化合物は使用した高用量で有意に阻害性であったが、203処置はまた、10mg/kg/日の用量で有意な生存性をもたらした。 $SaO_2$  低下は、50mg/kg/日の用量で両方の化合物により特に阻害された。さらに、GG167はまた10および2mg/kg/日の用量であってもこの低下を妨げるようである。肺のスコアデータは、1より多い用量で効果的であるGG167の同様の傾向を示すようである。肺の重量に幾らかの不規則性が示され、最も高い用量のGG167を受けたマウスから取り出した肺では、生理食塩水処置コントロールよりも大きな平均重量を有する。

経口投薬研究を、毎日の $SaO_2$  値を図3～5に示すとともに表IIにまとめる。このモデルにおける3つ全ての薬物での経口処置は、インフルエンザウイルス感染に対して有意に阻害性であり、死亡を防止し、肺スコアおよび感染関連性の肺の重量を低下させ、そして通常の $SaO_2$  における減少を阻害した。

経口低用量研究の結果を、表IIIおよび図6～8にまとめる。この実験では、感染は16匹の生理食塩水処置動物のうち14匹に致死性であり、平均生存期間はこの群では9.6日であった。3つの化合物全てがウイルス感染に対して、ある程度の阻害効果を示したが、262（エチルエステルプロドラッグ）は、生存数、平均生存期間、および $SaO_2$  低下の防止により証明されたように、全ての用量で最も効果的であった。

表IIIは、全てのアッセイ時間についての平均 $SaO_2$  %を共に示す。各化合物に対する毎日の値を、グラフにより図6～図8に示す。図6は、最も高い濃度の各化合物についての $SaO_2$  データを例示し；図7は、各化合物の中間的な用量での値を示し；そして低用量の各化合物についての $SaO_2$  値を図8において比較する。

表IIIおよび図6～8は、3つ全ての化合物が実験的に誘導されるインフルエンザA（H1N1）ウイルスの感染に対して経口的に活性であるが、262が最も活性と考えられることを示す。262の改善された抗ウイルス有効性が、同時に生じる増加した動物の毒性を伴わないかどうかは決定しなかったが、しかしこれは付随しないようである。なぜなら、より大きな効力は、その上昇した経口バイオアベイラビリティーの結果であると期待されるからである。

表I. インフルエンザA(H1N1)ウイルス感染マウスに  
腹腔内投与<sup>a</sup>した203およびGG167の効果の比較

化合物	用量 (mg/kg/日)	生存数/ 合計	平均生存率 時間 <sup>b</sup> (日)	平均 SaO <sub>2</sub> <sup>c</sup> %	平均肺パラメータ <sup>d</sup>	
					スコア	体重 mg
203	50	8/8**	>21.0**	87.2**	0.7*	173*
	10	3/8*	10.8	84.7	2.5	217
	2	0/7	12.6	84.4	2.0	203
	0.5	0/8	11.1	85.2*	2.0	230
GG167	50	8/8**	>21.0**	87.6**	0.7*	230
	10	7/8**	15.0	87.5**	1.7	170*
	2	1/8	12.6	86.0**	1.3	213
	0.5	0/8	12.3	84.5	2.3	227
生理食塩水	-	0/16	11.0	82.9	2.0	220

表II. マウスにおけるインフルエンザA(H1N1)ウイルス感染に対する  
経口投与<sup>a</sup>した203、GG167およびリバビリンの効果の比較

化合物	用量 (mg/kg/日)	生存数/ 合計	平均生存率 <sup>b</sup> 時間(日)	平均 SaO <sub>2</sub> <sup>c</sup> %	平均肺パラメータ <sup>d</sup>	
					スコア	体重 (mg)
203	250	8/8**	>21.0**	87.9*	0.8**	160**
	50	8/8**	>21.0**	87.9*	1.3*	200
	10	4/8*	12.8*	87.7*	1.3*	240
GG167	250	8/8**	>21.0**	88.6*	0.3**	163**
	50	8/8**	>21.0**	88.0*	1.5*	187*
	10	5/7*	10.5	85.2	1.5*	250
リバビリン	100	8/8**	>21.0**	88.2*	0.3**	140**
	32	6/8*	13.0	88.0*	0.8**	163**
	10	3/8	11.0	86.4	2.2	267
生理食塩水	-	1/16	10.9	84.5	2.4	203



表III. マウスにおけるインフルエンザA(H1N1)ウイルス感染に対する  
経口投与<sup>a</sup>した260、262およびGG167の効果の比較

化合物	用量 (mg/kg/日)	生存数/ 合計	% 生存数	平均生存率 時間 <sup>b</sup> (日)	平均 SaO <sub>2</sub> <sup>c</sup> (%)
260	10	6/8**	75**	13.5**	87.6*
	1	3/5	38	11.8	86.8
	0.1	0/8	0	10.0	84.3
262	10	8/8***	100***	>21.0**	88.1**
	1	7/8***	88***	14.0**	87.4*
	0.1	2/8	25	11.1**	85.7
GG167	10	5/8*	63*	12.3**	86.9
	1	2/8	25	11.7**	85.7
	0.1	0/8	0	9.8	83.5
生理食塩水	0	2/16	13	9.6	83.8

表I～表IIIについての脚注

<sup>a</sup>4時間のプレウイルス曝露で始めた5回の施行。

<sup>b</sup>21日目以前に死亡した動物。

<sup>c</sup>3日目～10日目に測定した値の平均。

<sup>d</sup>6日目に測定した。

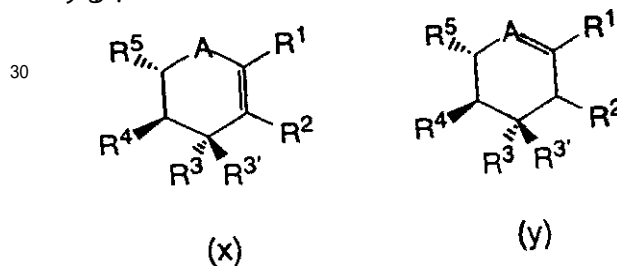
生理食塩水処置コントロールと比較して \* P < 0.05、

\*\* P < 0.01、\*\*\* P < 0.001。

驚くべきことに、Ryanら (Antimicrob. Agents Chemother., 38 (10) : 2270 - 2275 [1994]) の結論にも関わらず、上述のように、このモデルにおいて、GG167の経口投与または腹腔内投与が、実際の治療用量においてインフルエンザ感染マウスの死亡を減少させることに効果的であることを示す。Ryanらの結論は、「良好なバイオアベイラビリティにも関わらず腹腔内投与後にマウス内でGG167について見られるインビボ活性が比較的低いことは血漿からのその迅速なクリアランスに起因しており、その結果、呼吸器分泌物への浸透が乏しくなり、細胞の内側への浸透および内側での維持能力がないことにつながるようである。……同様に、経口投薬後の乏しい効力は、おそらくこれらの他の要因に加えて、乏しい経口バイオアベイラビリティの結果であろう。」(2274頁)である。これらの観察は、Von Izsteinら、WO 91/16320号、WO 92/06691号および米国特許第5,360,817号と一致する。これらは、特にGG167を包含するかまたはGG167に関する。これらの特許文献は、GG167を鼻腔内以外の任意の経路により投与することを何ら教示または示唆していない。しかし、鼻腔内投与は、ある条況では不都合であり、そして高価であると考えられる。GG167および、WO 91/16320号、WO 92/06691号および米国特許第5,360,817号に記載されているその関連化合物についてよ

り容易な投与経路を用い得るならば、有利である。

従って、本発明の1つの実施態様は、宿主におけるインフルエンザウイルス感染の処置または予防の方法である。この方法は、呼吸器系への局所投与以外の経路により、以下の式(X)または(Y)を有する、治療の有効用量の抗ウイルス活性化化合物、および薬学的に受容可能なそれらの塩または誘導体を宿主に投与する工程を包含する：



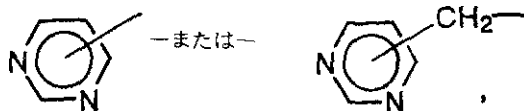
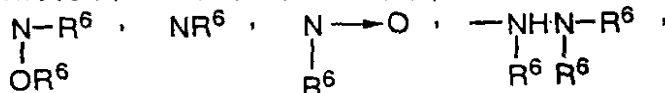
ここで、一般式(x)においては、Aは酸素、炭素、またはイオウであり、そして一般式(y)において、Aは窒素または炭素である：

<sup>40</sup> R<sup>1</sup>は、COOH、P(O)(OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SOOH、SO<sub>3</sub>H、テトラゾール、CH<sub>2</sub>CHO、CHO、またはCH(CHO)<sub>2</sub>を示し、

R<sup>2</sup>は、H、OR<sup>6</sup>、F、Cl、Br、CN、NHR<sup>6</sup>、SR<sup>6</sup>、またはCH<sub>2</sub>Xを示し、ここでXは、NHR<sup>6</sup>、ハロゲン、またはOR<sup>6</sup>であり、そして

<sup>50</sup> R<sup>6</sup>は、水素; 1～4個の炭素原子を有するアシル基; 1～6個の炭素原子を有する直鎖状または環状のアルキル基、またはそれらのハロゲン置換アナログ; アリル基、あるいは非置換アリール基またはハロゲン、OH基、NO<sub>2</sub>基、NH<sub>2</sub>基、またはCOOH基で置換されたアリールであ

り、  
 $R^3$  および  $R^{3'}$  は、同一または異なり、そしてそれぞれ



を示し、

$R^4$  は、 $\text{NHR}^6$ 、 $\text{SR}^6$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^6)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{COOR}^6$ 、 $\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、または  $\text{CH}_2\text{NHR}^6$  を示し、そして

$R^5$  は、 $\text{CH}_2\text{YR}^6$ 、 $\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$ 、または  $\text{CHYR}^6\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$  を示し、ここで、 $\text{Y}$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NH}$ 、または  $\text{H}$  であり、そして  $R^5$  基中の連続する  $\text{Y}$  部分は同一または異なり、

ただし一般式 (x) において

(i)  $R^3$  または  $R^{3'}$  が  $\text{OR}^6$  または水素であり、かつ  $\text{A}$  が酸素またはイオウである場合、上記化合物は

(a) 水素である  $R^2$ 、および

(b)  $\text{NH}$ -アシルである  $R^4$  を同時に有し得ず、そして

(ii)  $\text{Y}$  が水素である場合、 $R^6$  は、共有結合を示し、そして一般式 (y) において

(i)  $R^3$  または  $R^{3'}$  が  $\text{OR}^6$  または水素であり、かつ  $\text{A}$  が窒素である場合、上記化合物は

(a) 水素である  $R^2$ 、および

(b)  $\text{NH}$ -アシルである  $R^4$  を同時に有し得ず、そして

(ii)  $\text{Y}$  が水素である場合、 $R^6$  は共有結合を示す。

式 x および y の化合物は、WO 91/16320号、3頁、23行~7頁1行、WO 92/06691号、および米国特許第5,360,817号においてより十分に記載され、そして x および y はこれらの中でそれぞれ「I」および「Ia」として記載されている。

本明細書の目的のために、「気道手段に対する局所投与以外の」経路による投与は、頬または舌下経路による化合物の投与を除外せず、かつ経口、頬、または舌下投与の間の、食道における化合物の副次的な吸収を除外しない。ただし、例えば、頬、経口、舌下、または食道吸収は、吸入剤などによる肺経路または鼻腔経路への投与

は水素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NHR}^6$ 、 $\text{N}_3$ 、 $\text{SR}^6$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^6$ 、 $\text{OR}^6$ 、グアニジノ、

に対して副次的でない。通常、化合物は成形物、スラリー、または溶液として投与される。

本発明の代表的な実施態様において、化合物はGG167であり、宿主はマウス以外の動物（例えば、フェレットまたはヒト）であり、投与経路は経口であり、そして処置および予防の目的は死亡数の減少である。必要に応じて、式 (X) または (Y) の化合物のプロドラッグが用いられ、上記に示すように経口投与により抗ウイルス効果を達成するようにするためにそのようにする必要は必ずしもない。GG167のプロドラッグおよびその同時に開示した化合物について、任意のエステル、アミドまたは本発明の化合物について本明細書中の他の場所に記載した他のプロドラッグは、式 (X) および (Y) の化合物の類似の基（例えば、カルボキシルエステルまたはアミド）と共に使用するに適切である。

経口経路または他の非鼻腔投与経路により投与される場合の、GG167およびその関連化合物の治療有効用量は、本発明の化合物の用量に関して上述した考察を考慮して当業者の臨床医により決定される。たいていは、主の考察は、投与経路および宿主種である。一般に、静脈内投与から皮下投与、皮下投与から経口投与とするとより多い用量が必要となる。そして従来の薬理学的なスケールリングの原則によれば、より大きな動物にするとより多い用量が必要である。治療活性用量の決定は、十分に当業者の範囲内であるが、しかし一般に、用量は実質的に本発明の化合物に用いられる用量と同一である。

実施例122

表50に示すそれぞれの反応を、スキーム50に従って前もって行った。予備反応を、「V」で示す。表50に示してなければ、工程AA、AB、およびACを、それぞれ実施例92、93、および94に従って前もって行い、そして工程ADを実施例112および113の組み合わせに従って前もって行った。

## スキーム 50

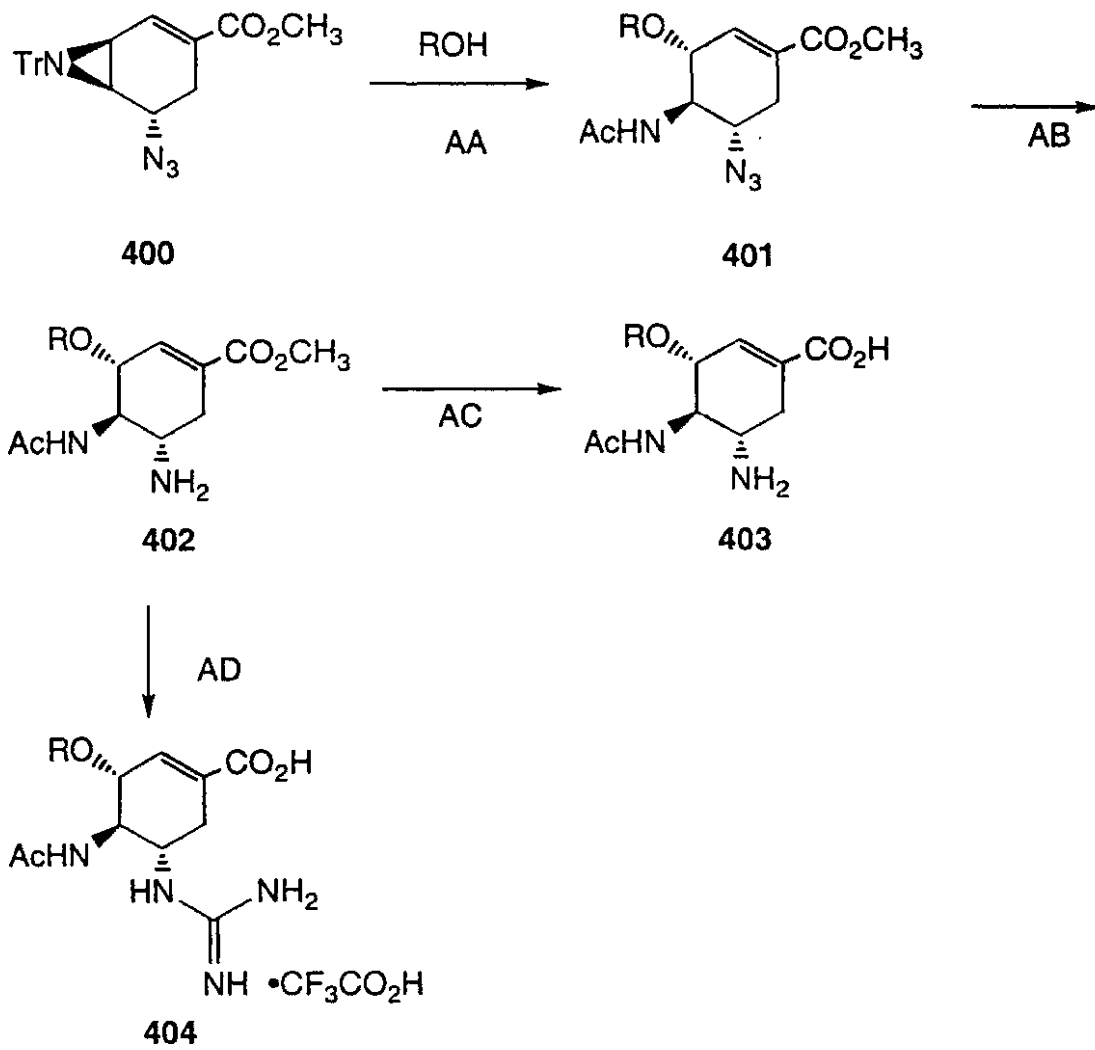


表 50





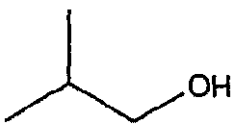
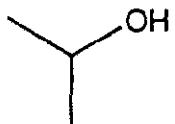
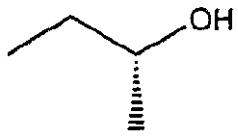

ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓ a,b	✓ c	
	✓	✓ a,d	✓ c,e	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	
	✓	✓ d	✓ c	✓
	✓	✓ f	✓	
	✓ g	✓	✓	✓
	✓ g	✓	✓	✓

表 50 ( 統葉 )


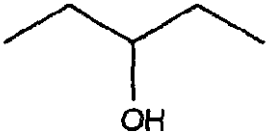
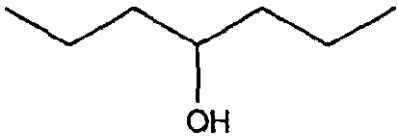
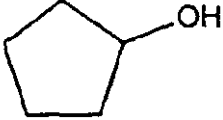
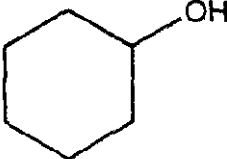
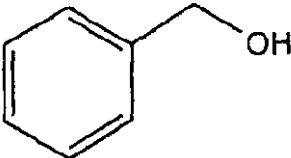
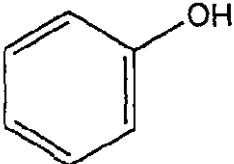
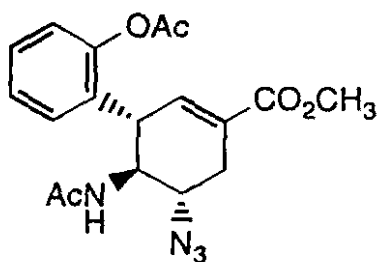
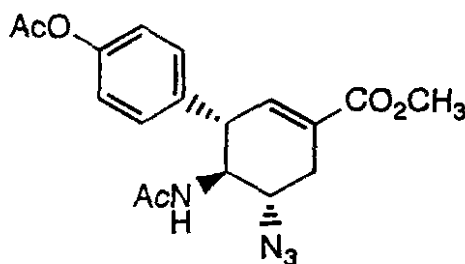
ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓ h	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓ b, d	✓	✓
	✓ i, j	✓	✓	

表50 (注)

- a)アジド還元前のエステル加水分解
- b)室温で $\text{Ph}_3\text{P}$ を使用するアジド還元
- c)水性 $\text{KOH}/\text{MeOH}$ を使用するエステル加水分解
- d)室温でのポリマーに担持した $\text{Ph}_3\text{P}$ を使用するアジド還元
- e) $\text{HCl}$ 塩として単離した
- f) $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 中で $\text{Ph}_3\text{P}$ を使用するアジド還元
- g)ジアステレオマー混合物、主要なジアステレオマーを示す
- h)また、 $\text{Me}_3\text{P}$ とともに行ったアジド還元
- i)55°Cで行ったアジリジン開環
- j)C-アルキル化生成物を単離した



405



406

## 実施例123

トリフルオロアセトアミド340:0 で $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5mL) 中、アミン228 (100mg、0.34mmol) 溶液に、ピリジン (41  $\mu\text{L}$ 、0.51mmol) およびトリフルロ酢酸無水物 (TF AA) (52  $\mu\text{L}$ 、0.37mmol) を添加し、そして溶液を45分間攪拌し、このとき、さらにTF AA (0.5当量) を添加した。15分後、反応系を減圧下でエバポレートし、残渣を酢酸エチルと1M  $\text{HCl}$ との間で分配した。有機層を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、飽和 $\text{NaCl}$ で洗浄し、そして乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、そしてエバポレートした。残渣をシリカゲル (2/1 - ヘキサン / 酢酸エチル) 上でのクロマトグラフして、トリフルオロアセトアミド340 (105mg、78%) を与えた: $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.64 (d, 1H, J=7.7), 6.81 (s, 1H), 6.48 (d, 1H, J=8.2), 4.25 - 4.07 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, J=4.5, 18.7), 2.54 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.48 (m, 4H), 0.86 (m, 6H)。

## 実施例124

N - メチルトリフルオロアセトアミド341:0 でDMF (2ml) 中、トリフルオロアセトアミド340 (90mg、0.23 mmol) 溶液に、水素化ナトリウム (10mg、鉍物油中60%

分散液、0.25mmol) を添加した。15分後、0 でヨウ化メチル (71  $\mu\text{L}$ 、1.15mmol) を添加し、そして反応液を0 で2時間、および室温で1時間攪拌した。酢酸 (28  $\mu\text{L}$ ) を添加し、溶液をエバポレートした。残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を飽和 $\text{NaCl}$ で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、そしてエバポレートした。残渣をシリカゲル (1/1 - ヘキサン / 酢酸エチル) 上でクロマトグラフして、N - メチルトリフルオロアセトアミド341 (81mg、87%) を無色ガラス状物として与えた: $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.80 (s, 1H), 6.26 (d, 1H, J=9.9), 4.67 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.07 (br s, 3H), 2.60 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.48 (m, 4H), 0.87 (m, 6H)。

## 実施例125

N - メチルアミン342:THF (3mL) 中のN - メチルトリフルオロアセトアミド341 (81mg、0.20mmol) 溶液に、1.04N  $\text{KOH}$  (480  $\mu\text{L}$ 、0.50mmol) を添加し、そして混合液を室温で14時間攪拌した。反応系をIR120イオン交換樹脂でpH約4に酸性化した。樹脂を濾過し、THFを洗浄し、そして濾液をエバポレートした。残渣を10%TFA/水 (5mL) 中に溶解し、そしてエバポレートした。残渣

を、水で溶出するC-18逆相シリカゲルのカラム(1.5×2.5cm)に通した。生成物画分をプールし、そして凍結乾燥して、白色固体としてN-メチルアミン342(46mg, 56%)を与えた:<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O) 6.80(s,1H), 4.31(br d,1H,J=8.8), 4.09(dd,1H,J=8.9,11.6), 3.53(m,2H), 2.98(dd,1H,J=5.4,16.9), 2.73(s,3H), 2.52-2.41(m,1H), 2.07(s,3H), 1.61-1.39(m,4H), 0.84(m,6H)。

実施例126

化合物346:8/1-MeOH/H<sub>2</sub>O(440mL, v/v)中、エポキシド345(13.32g, 58.4mmol)溶液に、アジ化ナトリウム(19.0g, 292.0mmol)および塩化アンモニウム(2.69g, 129.3mmol)を添加し、そして混合液を15時間還流した。反応液を冷却し、減圧下で濃縮し、そしてEtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間で分配した。有機層を飽和重曹と塩水で連続的に洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>上で乾燥した。真空内での濃縮後、シリカゲル上(ヘキサン中の30%EtOAc)でのフラッシュクロマトグラフィーにより、粘性油として11.81g(75%)のアジドアルコール346を与えた:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.90-6.86(m,1H); 4.80(s,2H); 4.32(bt,1H,J=4.2Hz); 4.22(q,2H,J=7.2Hz); 3.90-3.74(オーバーラップm,2H); 3.44(s,3H); 2.90(d,1H,J=6.9Hz); 2.94-2.82(m,1H); 2.35-2.21(m,1H); 1.

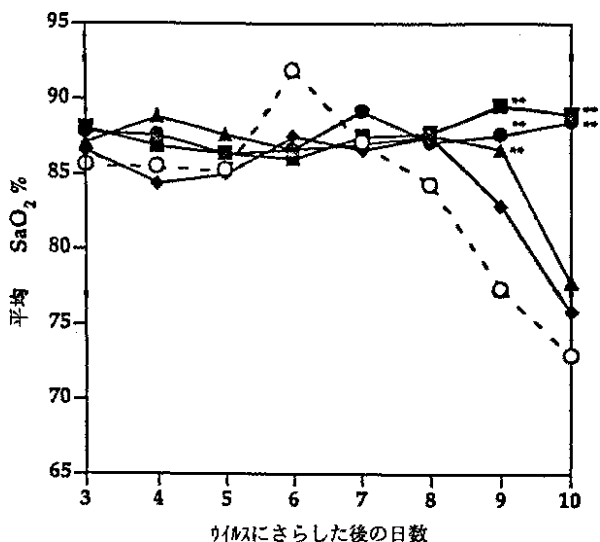
30(t,3H,J=7.2Hz)。

実施例127

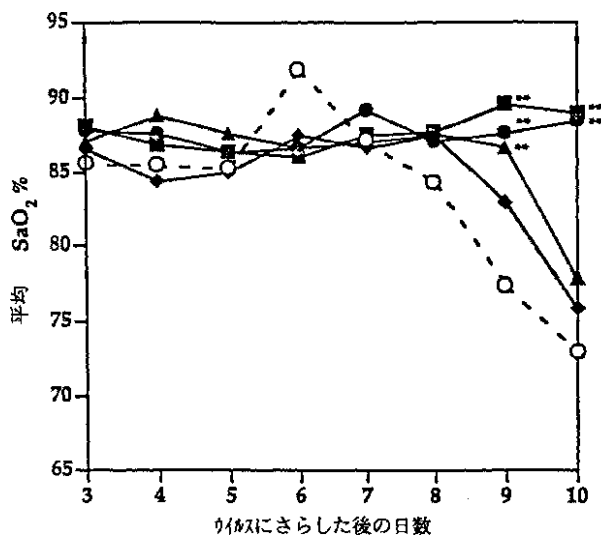
化合物347:-78℃まで冷却した乾燥THF(8.0mL)中のエチルエステル346(420mg, 1.55mmol)溶液に、DIBAL(トルエン中の1.0M溶液を5.1mL)を注射器により滴下した。鮮黄色の反応混合液を-78℃で1.25時間攪拌し、次いでMeOH(1.2mL)をゆっくりと添加してゆるやかに加水分解した。揮発物を減圧下で除去し、そして残渣をEtOAcと冷希釈HClとの間で分配した。有機層を分離し、そして水性層をEtOAcで逆抽出した。有機層を合わせて、そして飽和重曹と塩水で連続的に洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>上で乾燥した。真空内の濃縮後、シリカゲル上(EtOAc中の20%ヘキサン)でのフラッシュクロマトグラフィーにより、無色の粘性油として127mg(36%)のジオール347を与えた:<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.83-5.82(m,1H); 4.78(s,2H); 4.21(bt,1H,J=4.4Hz); 4.06(bs,2H); 3.85-3.65(オーバーラップm,2H); 3.43(s,3H); 3.18(d,1H,J=8.1Hz); 2.51(dd,1H,J=5.5,17.7Hz); 2.07-1.90(m,1H); 1.92(bs,1H)。

以下の請求の範囲は、本発明の実施態様に関し、そして実質的なそれらの改変を含むように解釈されるべきである。

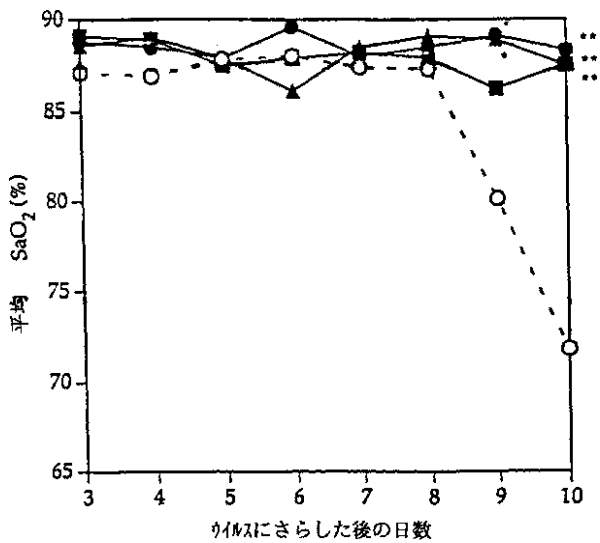
【第1図】



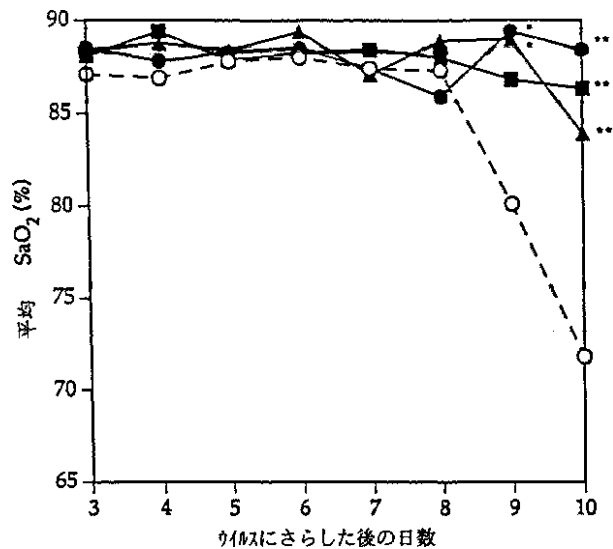
【第2図】



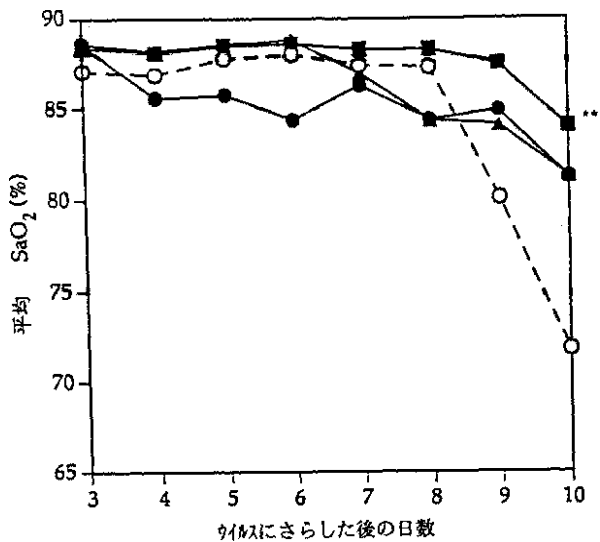
【第3図】



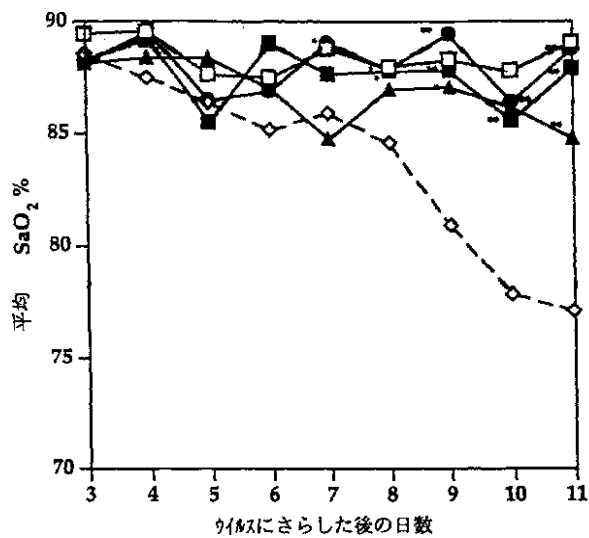
【第4図】



【第5図】

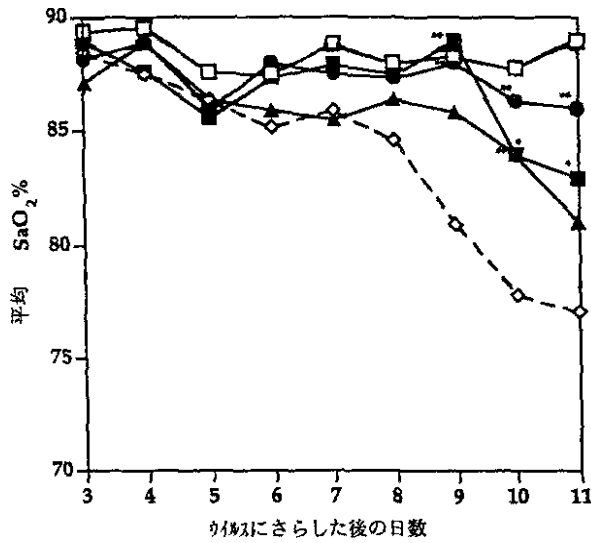


【第6図】

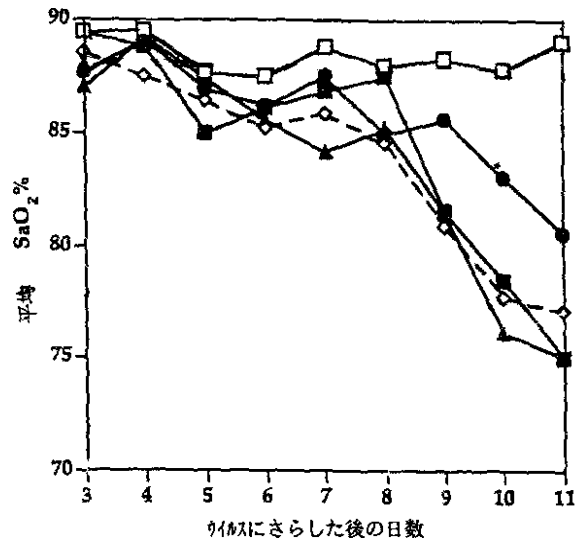




【第7図】



【第8図】



フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 08/580,567
- (32)優先日 平成7年12月29日(1995.12.29)
- (33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

- (72)発明者 キム, チョウン ユー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア  
94070, サンカルロス, エリザベス ス  
トリート 1750
- (72)発明者 レウ, ウィリアード  
アメリカ合衆国 カリフォルニア  
94402, サンマテオ, グールドフォード  
アベニュー 717

- (72)発明者 リウ, ホンタオ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア  
94404, フォスターシティー, マーリン  
アベニュー 1354

- (72)発明者 ウィリアムズ, マシュー エイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア  
94404, フォスターシティー, フォスタ  
ーシティー ブールバード 1077, アバ  
ートメント シー

- (56)参考文献 特表 平5-507068(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)