(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7342010号
(P7342010)

(45)発行日　令和5年9月11日(2023.9.11)

(24)登録日　令和5年9月1日(2023.9.1)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　417/04　(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	417/04
Ａ６１Ｋ　31/4725(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/4725
Ａ６１Ｋ　31/4741(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/4741
Ａ６１Ｋ　31/497(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/497
Ａ６１Ｋ　31/506(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/506

ＦＩ

請求項の数　26　（全113頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-542541(P2020-542541)
(86)(22)出願日　平成30年10月17日(2018.10.17)
(65)公表番号　特表2021-500401(P2021-500401A)
(43)公表日　令和3年1月7日(2021.1.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/056379
(87)国際公開番号　WO2019/079519
(87)国際公開日　平成31年4月25日(2019.4.25)
審査請求日　令和3年7月21日(2021.7.21)
(31)優先権主張番号　62/574,067
(32)優先日　平成29年10月18日(2017.10.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517163629
エヴリース・バイオ，エルエルシー
Ｅｖｒｙｓ Ｂｉｏ， ＬＬＣ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １８９０２ ドイルスタウン，オールド・イーストン・ロード ３８０５，ペンシルベニア・バイオテクノロジー・センター
Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｃｅｎｔｅｒ， ３８０５ Ｏｌｄ Ｅａｓｔｏｎ Ｒｏａｄ， Ｄｏｙｌｅｓｔｏｗｎ， Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １８９０２，Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦

最終頁に続く

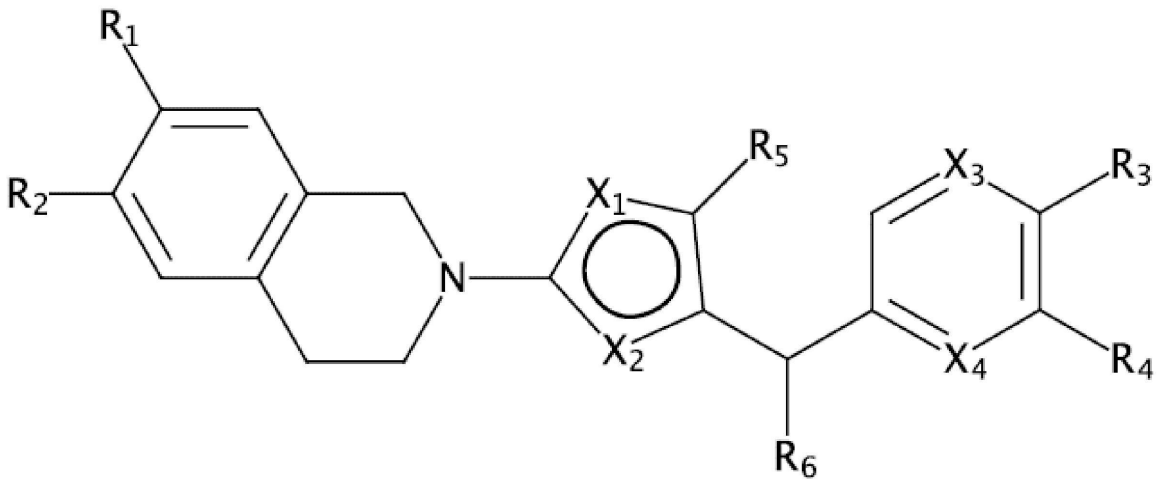
(54)【発明の名称】　広域スペクトルの抗ウイルス組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Ｉの構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物：

【化１】

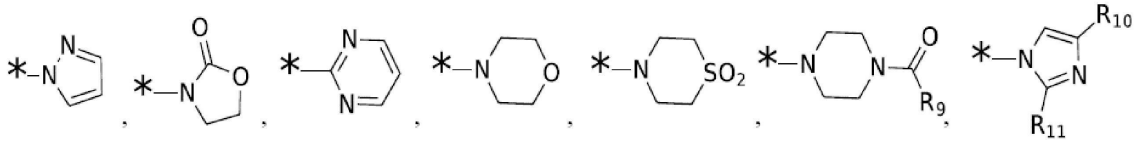


ここで：

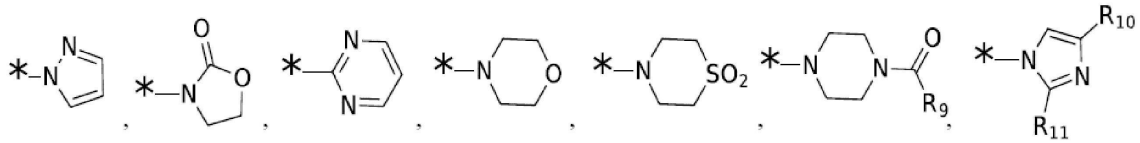
Ｘ１とＸ２の一方はＮであって他方はＳであり；

Ｘ３は、ＣＨ、Ｃ及びＮから選択され；そして、Ｘ３がＣの場合、Ｘ３はメチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル又はｎ－プロピルで置換され；
Ｘ４は、ＣＨ及びＮから選択され；
Ｒ１とＲ２の一方はＨであり、もう一方は、Ｎ及びＯから独立して選択される０から３個の環ヘテロ原子を持ち、以下：
＝Ｏ、－ＯＲ１２又はＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、及び、－Ｒ１２、－ＯＲ１２、又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{3-6}$シクロアルキル
から独立して選択される０から３個の基で置換された５又は６員のアリール又はシクロアルキルであり、
又は、
Ｒ１とＲ２が一緒になって、Ｎ及びＯから独立して選択される０から３個の環ヘテロ原子を有し、以下：
＝Ｏ、－ＯＲ１２又はＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、及び、－Ｒ１２、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{3-6}$シクロアルキル
から独立して選択される０から３個の基で置換された５員又は６員のアリール又はシクロアルキルを形成し；
Ｒ３はＨ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、及びＮ、Ｏ、Ｓから独立して選択される０から３個の環ヘテロ原子を有し、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルから独立して選択される０から２個の基で置換される５員若しくは６員のアリール又は４、５、若しくは６員のシクロアルキル、から選択され；
Ｒ４はＨ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、及びＮ、Ｏ、Ｓから独立して選択される０から３個の環ヘテロ原子を有し、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルから独立して選択される０から２個の基で置換される５若しくは６員のアリール又は４、５、若しくは６員のシクロアルキル、から選択され、
又は、Ｒ４基はＸ４に結合して、Ｎ、Ｏ、Ｓから独立して選択される０から３個の環ヘテロ原子を有し、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルから独立して選択される０から２個の基で置換された５又は６員のアリール又はシクロアルキルを形成し；
ただし、
Ｒ３及びＲ４の少なくとも１つは、Ｈ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）　ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８からなる群から選択され、そして
Ｒ３とＲ４は両方がＨではなく；
Ｒ５は、Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$及びハロからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ハロ、シクロプロピルメチル及びＣ$_{1-4}$アルコキシからなる群から選択され；

Ｒ７及びＲ８は、それぞれの場合において、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、シクロプロピルメチル及びシクロブチルメチルから独立して選択され；
そして
Ｒ１２は、それぞれの場合において、Ｈ及びＣ$_{1-4}$の直鎖又は分枝鎖アルキルから独立して選択される。
【請求項２】
Ｒ３は、以下：
【化２】

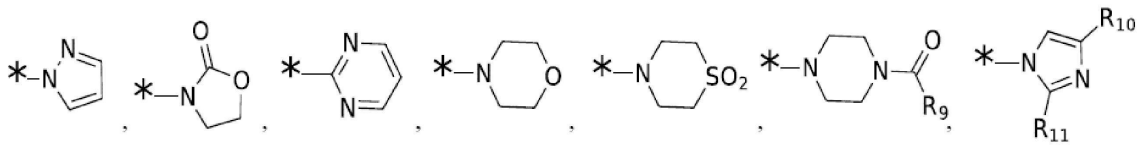


及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
Ｒ４は、以下：
【化３】

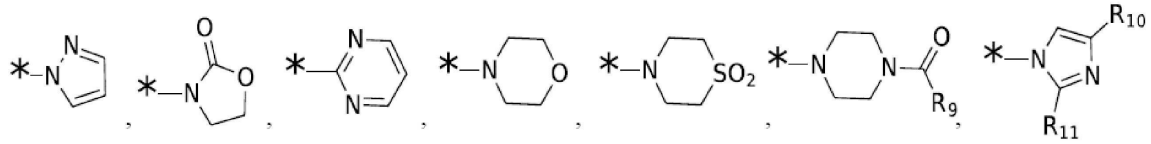


及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
Ｒ１とＲ２の一方はＨであり、他方はＮ及びＯから独立して選択される１から３個の環ヘテロ原子を持ち、以下：
＝Ｏ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル
から独立して選択される０から２個の基で置換された５又は６員のアリール又はシクロア

ルキルである、
又は、Ｒ１とＲ２は一緒になって、Ｎ及びＯから独立して選択される１から３個の環ヘテロ原子を有し、以下：
＝Ｏ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル
から独立して選択される０から２個の基で置換された５又は６員のアリール、シクロアルキル又はシクロアルケニルを形成する、
請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
Ｒ３は、以下：
【化４】

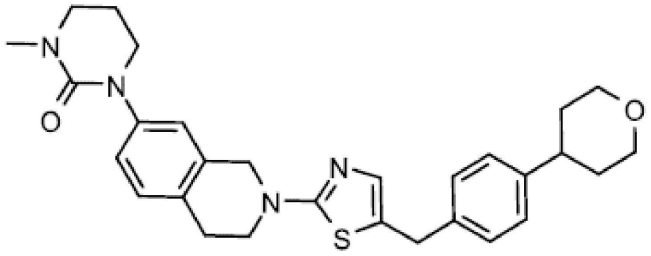


及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項４に記載の組成物。
【請求項６】
Ｒ４は、以下：
【化５】

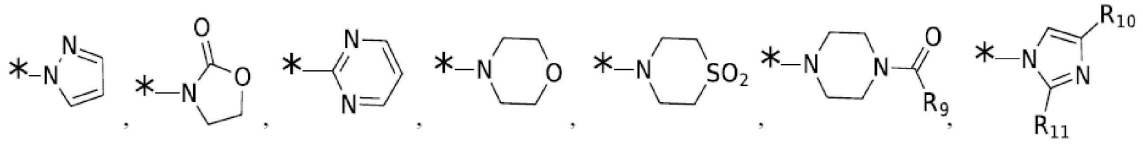


及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項４に記載の組成物。
【請求項７】
Ｒ１とＲ２の一方はＨであり、他方は５又は６員のアリール又はシクロアルキルであり、
少なくとも１つのＮ環ヘテロ原子と、Ｎ及びＯから独立して選択される０から２個の追加

の環ヘテロ原子を有し、以下：
＝Ｏ、－ＯＲ１２又はＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、及び－Ｒ１２、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意で置換されたＣ$_{3-6}$シクロアルキル
から独立して選択される０から２個の基で置換されている、請求項４に記載の組成物。
【請求項８】
式Ｉの化合物が：
【化６】

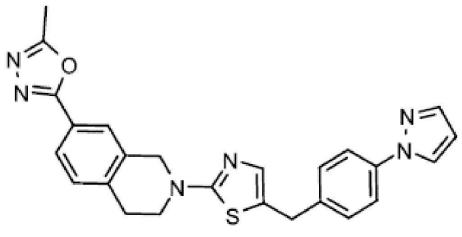


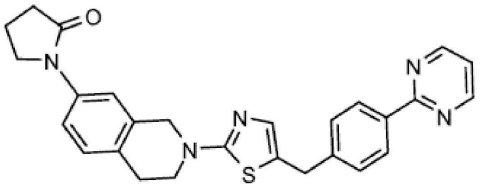
である、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
Ｒ３は、以下：
【化７】



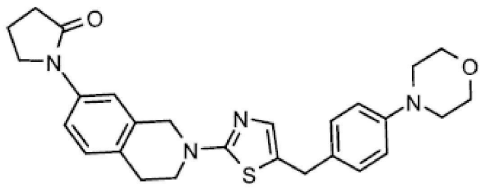
及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項７に記載の組成物。
【請求項１０】
式Ｉの化合物が、

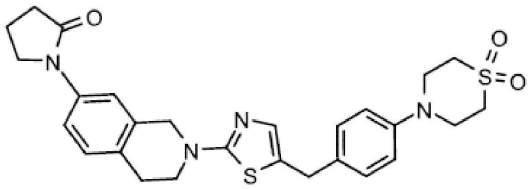
【化８】



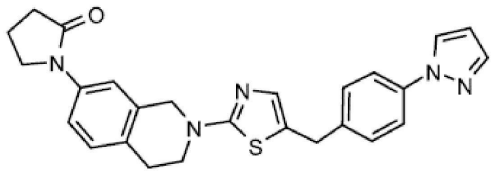


、





、 及び

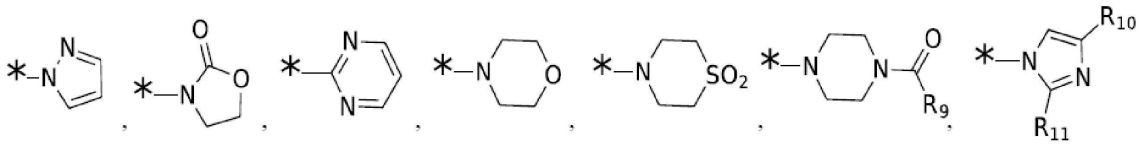


からなる群から選択される、請求項９に記載の組成物。

【請求項１１】

Ｒ４は、以下：

【化９】



、 、 、 、 、 、

及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；

からなる群から選択され、

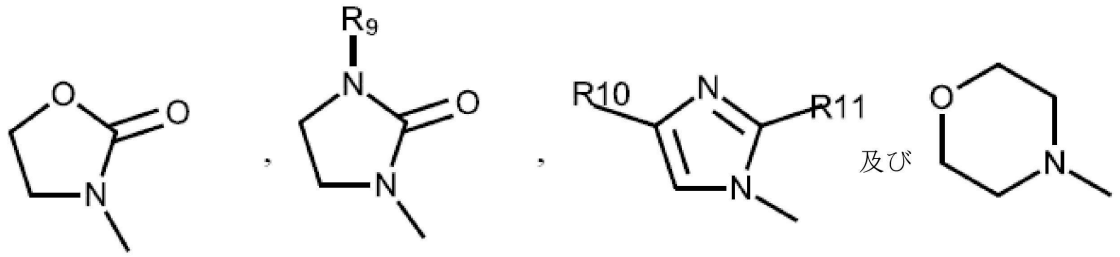
ここで：

Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、

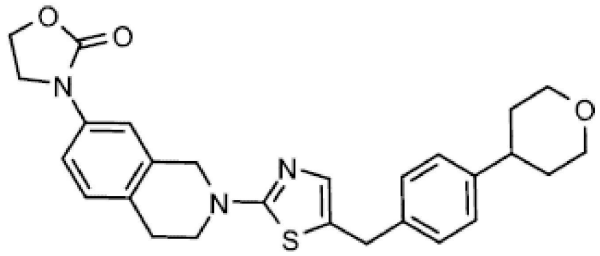
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項７に記載の組成物。

【請求項１２】

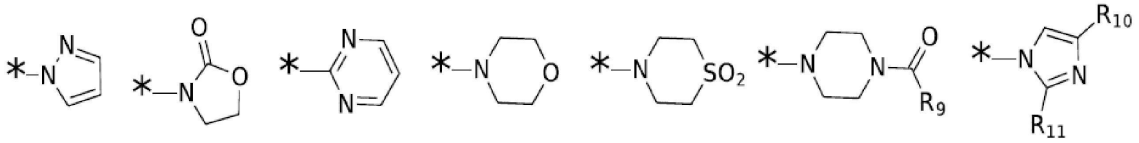
Ｒ１及びＲ２の一方はＨであり、他方は、以下：
【化１０】



からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；そして、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項７に記載の組成物。
【請求項１３】
式Ｉの化合物が：
【化１１】

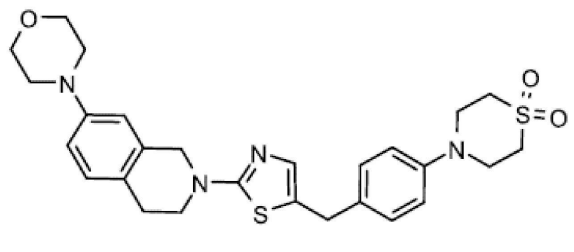


である、請求項１２に記載の組成物。
【請求項１４】
Ｒ３は、以下：
【化１２】

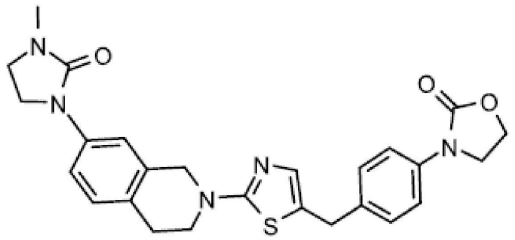


及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請

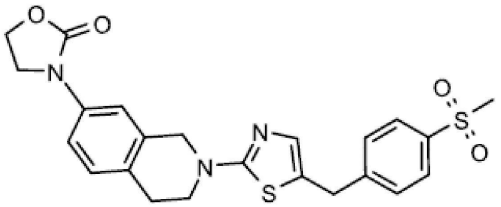
求項１２に記載の組成物。
【請求項１５】
式Ｉの化合物が、
【化１３】



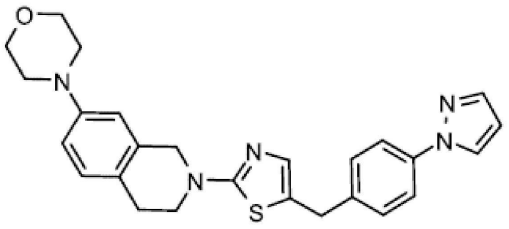
、



、

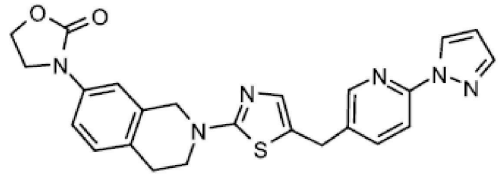
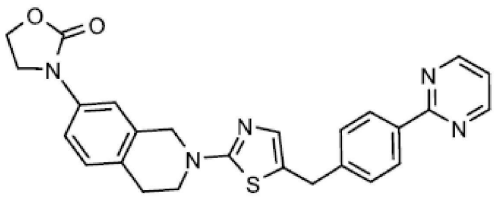


、



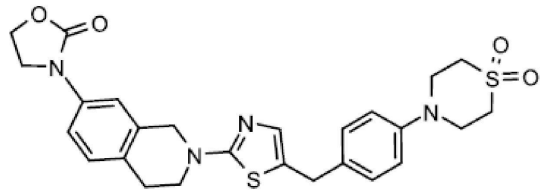
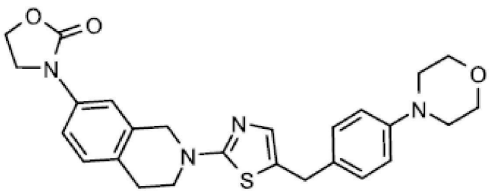
、

【化１４】

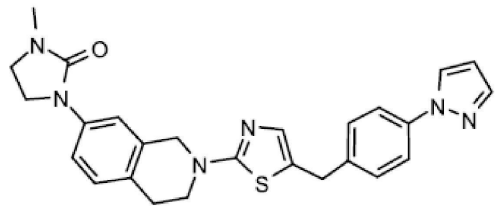
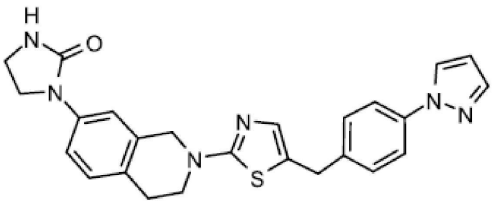
，

，

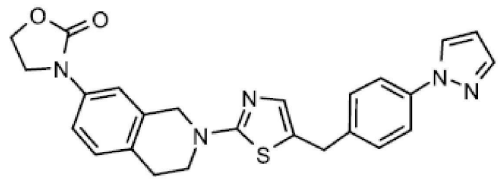
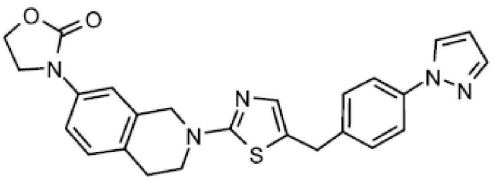
，

，

，

，

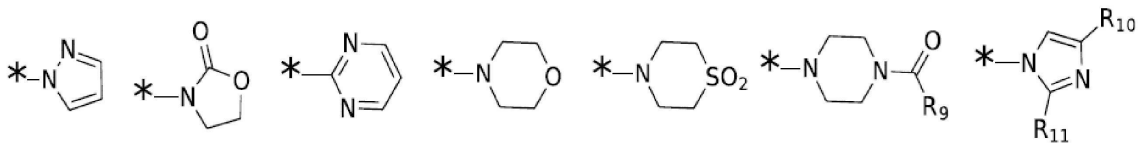
，及び

からなる群から選択される、請求項１４に記載の組成物。

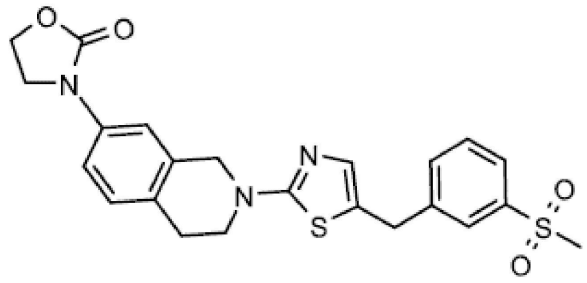
【請求項１６】

Ｒ４は、以下：

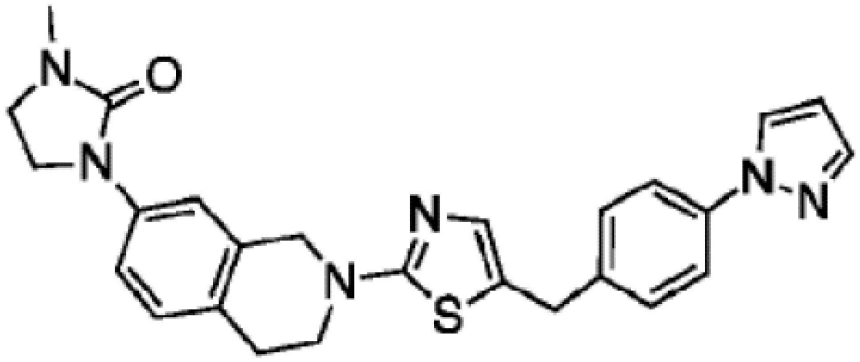
【化１５】



及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項１２に記載の組成物。
【請求項１７】
式Ｉの化合物が：
【化１６】

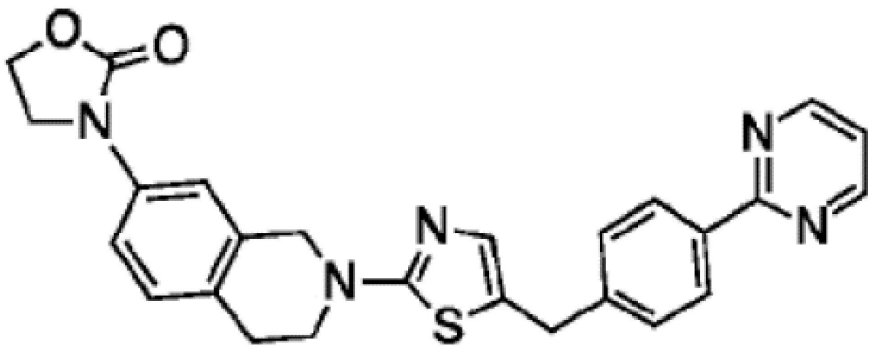


である、請求項１６に記載の組成物。
【請求項１８】
式Ｉの化合物が
【化１７】



である、請求項１に記載の組成物。
【請求項１９】
式Ｉの化合物が

【化１８】

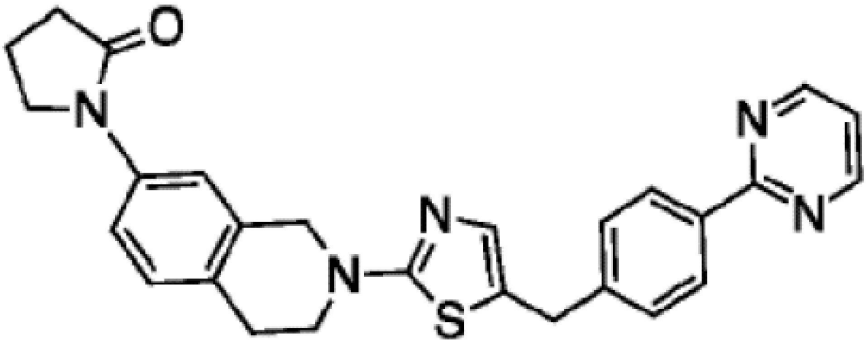


である、請求項１に記載の組成物。

【請求項２０】

式Ｉの化合物が

【化１９】

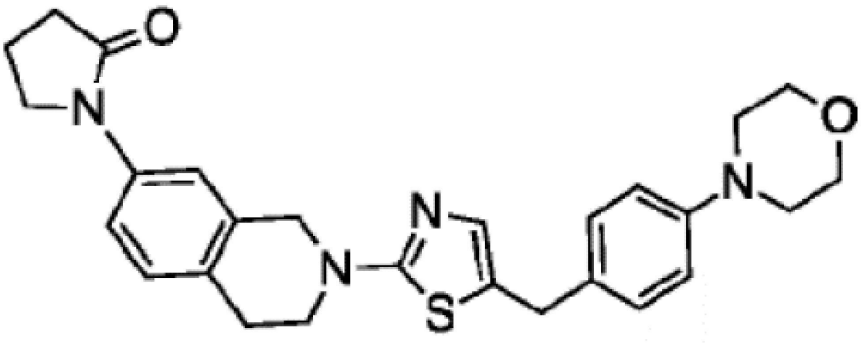


である、請求項１に記載の組成物。

【請求項２１】

式Ｉの化合物が

【化２０】

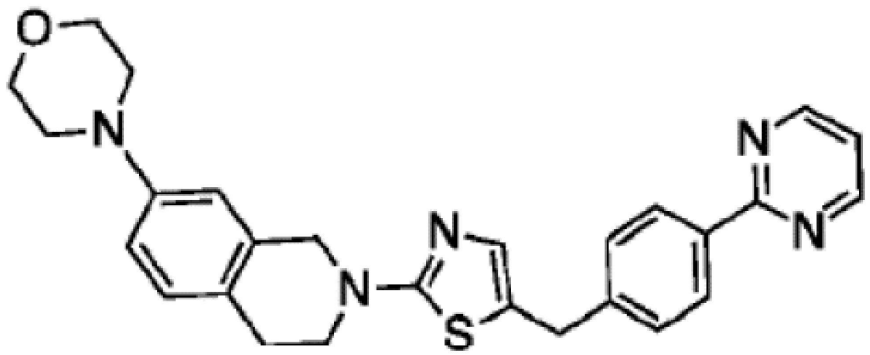


である、請求項１に記載の組成物。

【請求項２２】

式Ｉの化合物が

【化２１】



である、請求項１に記載の組成物。

【請求項２３】

請求項１から２２のいずれか一項に記載の組成物を含む医薬組成物。

【請求項２４】

対象におけるウイルス感染を治療又は予防する方法に使用するための請求項１から２２のいずれか一項に記載の組成物であって、前記方法が治療有効量の請求項１から２２のいずれか一項に記載の組成物を対象に投与することを含む、組成物。

【請求項２５】

前記方法が、治療有効量の抗ウイルス剤を投与することを更に含む、請求項２４に記載の組成物。

【請求項２６】

抗ウイルス剤が、アシクロビル、ドコサノール、リバリビン、インターフェロン、酢酸セルロース、カルボポール、カラギーナン、プレコナリル、アマンチジン、フォミビルセン、ザナミビル、オセルタミビル、ブリブジン、アバカビル、アデフォビル、アンプレナビル、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、シドフォビル、コンビビル、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、フォサンプレナビル、フォスカルネット、フォスフォネット、ガンシクロビル、ガルダシル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、ｍｋ－０５１８、マラビロック、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサビル、ヌクレオチド及び／又はヌクレオシド類似体、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、ポドフィロトキシン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、トルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、モルホリノオリゴヌクレオチド、リボザイム、プロテアーゼ阻害剤、アセンブリ阻害剤、ジドブジン、ブリンシドフォビル、ファビピラビル、ニトキサニド、レターモビル、マリバビル、CMX157並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項２５に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

連邦資金による研究であることの声明

【０００２】

米国政府は、本発明の支払い済みライセンスと、限られた状況下で、特許所有者に国立アレルギー感染症研究所により付与された助成金番号１Ｒ４４ＡＩ１２２４８８－０１に規定されているとおり合理的な条件で他者にライセンスを付与することを要求する権利を有している。

【０００３】

この文書は、ウイルス感染の予防、治療、又は改善に有用な化合物に関する。

【０００４】

関連する出願の相互参照

【０００５】

この出願は、２０１７年１０月１８日に出願された米国仮特許出願第６２／５７４，０６７号の利益を主張し、その出願が参照されることによりその出願全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００６】

ウォルターリード陸軍研究所のウイルス病支部によれば、非アデノウイルス呼吸器感染症は、「軍の感染症入院の２５－３０％を引き起こし、配備された部隊の中ではＤＮＢＩ［病気と非戦闘傷害］の原因としての傷害に次ぐもの」である。

【０００７】

インフルエンザＡがその好例である。それは軍事上の疾患の負担に相当影響を与えるとともに、毎年米国の民間人のかなりの部分が感染することで、深刻な罹患率と死亡率を伴う呼吸器疾患を引き起こす。毎年、米国の人口の５－２０％が季節性インフルエンザに感染しており、その結果、２０万人以上が入院し、２４，０００人が死亡している。更に、致命的なパンデミックインフルエンザＡウイルスの避けられない出現は深刻な脅威をもたらし、遺伝子操作の最近の報告は、インフルエンザＡが生物戦争の手段としての可能性を示している。現在のインフルエンザワクチンは解決策にはなっていない。その有効性は過去１２年間で１０－６０％の範囲であった。インフルエンザの市販の抗ウイルス治療には、ウイルスノイラミニダーゼ（ＮＡ）阻害剤とＭ２チャネル遮断薬がある。追加の抗インフルエンザ薬が臨床試験で評価されている。これには、未知のメカニズムを介してグリコシル化を変化させることにより、ウイルスのヘマグルチニンの成熟を阻止する再利用抗原虫剤が含まれる。現在の薬物（直接作用する抗ウイルス剤、ＤＡＡ）は、ウイルスタンパク質と直接相互作用するため、急速な耐性の出現に悩まされている。ウイルスＲＮＡゲノムの複製は非常にエラーが発生しやすく、セグメント化されたウイルスゲノムの再集合（遺伝子シフト）と相まって、この高い突然変異率（遺伝的ドリフト）は野生型のものと同じくらい感染力がある薬剤耐性分離株の急速な進化につながる。その結果、既存の薬物の限界を克服する新しい治療戦略に対して、満たされていない重要な医療ニーズが存在する。広範囲にわたるインフルエンザのサブタイプを標的とする抗ウイルス薬は、薬剤耐性ウイルスの出現を最小限に抑えながら、主要な満たされていない公衆衛生のニーズを表している。

【０００８】

しかし、呼吸器病原体を治療するための新しい治療法の必要性は、特にインフルエンザを超えて広がっている。ＭＥＲＳやＳＡＲＳなどのコロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスの治療に使用できる薬剤はなく、ＲＳＶ感染症はリバビリンで治療されるが、効果は僅かである（ウイルス特異的抗体も利用可能だが、予防的使用のみである）。更には、インフルエンザ様疾患と呼ばれる類似の症状を示す複数の呼吸器病原体が存在するため、さまざまな異なる病原体にわたって有効性を持つ単一の広域スペクトルの薬剤は、非常に有用である。インフルエンザだけでなく、コロナウイルス、ＲＳＶ、パラインフルエンザウイルス、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）、アデノウイルスなど、呼吸器感染症を引き起こす可能性のある広範囲のウイルスに対して有効な単一の医薬品を開発する必要がある。

【０００９】

ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）は、免疫抑制された個人における先天性欠損症と日和見感染症の主要な原因であり、特定の癌では補因子の可能性がある。免疫抑制療法を受けている臓器移植患者はウイルス感染のリスクが高く、潜伏ウイルスの活性化、並びにドナー又はコミュニティが獲得した一次感染は、移植片拒絶、罹患率、及び死亡率を含む重大な合併症を引き起こし得る。ヘルペスウイルス（ＨＣＭＶ、ＨＳＶ－１など）、ポ

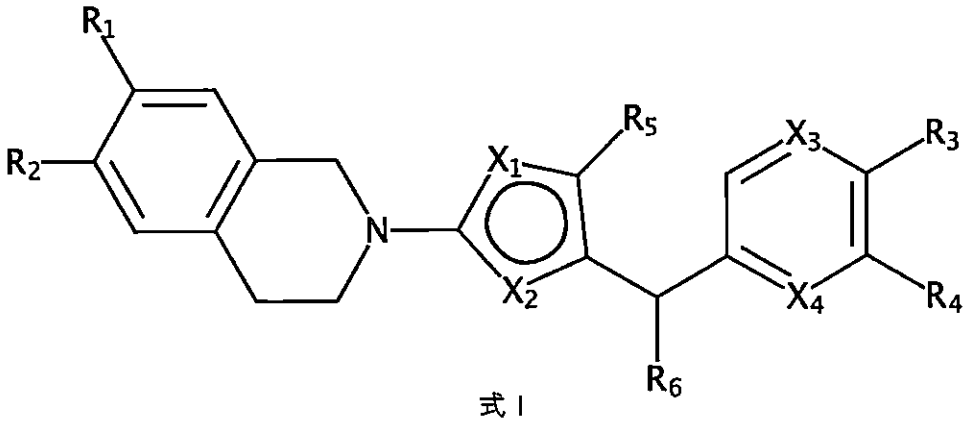
リオーマウイルス（ＢＫＶ及びＪＣＶなど）、肝炎ウイルス（ＨＢＶ及びＨＣＶ）、呼吸器ウイルス（インフルエンザＡ、アデノウイルスなど）は、そのような患者に感染する４つの主要なウイルスクラスである。サイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）は、最も一般的な移植後の病原体である。ＨＣＭＶはほとんどの臓器に感染する可能性があり、ガンシクロビルなどのＨＣＭＶ抗ウイルス薬が利用可能であるにもかかわらず、腎毒性の副作用と薬剤耐性の増加率により、移植片と患者の生存率が大幅に低下する。更に、ＨＣＭＶを介した免疫調節は、ほとんどの成人が保有する明確な潜伏ウイルスを再活性化し得る。ＦＯＲＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ、ＬＬＣは、公開された特許出願ＷＯ２０１６／０７７２３２及びＷＯ２０１６／０７７２４０において、ＨＣＭＶ複製に対して活性であるチアゾール含有化合物を以前に開示している。

【発明の概要】

【００１０】

本発明は、式Ｉの構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【化１】



式Ｉ

ここで：

Ｘ１とＸ２の一方はＮであって他方はＳであり；

Ｘ３及びＸ４は、Ｃ及びＮから独立して選択され；そして、Ｘ３がＣの場合にメチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル又はｎ－プロピルで任意に置換され；

Ｒ１とＲ２の一方はＨであり、もう一方は、Ｎ及びＯから独立して選択される０から３個の環ヘテロ原子を持ち、以下：

＝Ｏ、－ＯＲ１２又はＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、及び、－Ｒ１２、－ＯＲ１２、又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{3-6}$シクロアルキル

から独立して選択される０から３個の基で置換された５又は６員のアリール又はシクロアルキルであり、

又は、

Ｒ１とＲ２が一緒になって、Ｎ及びＯから独立して選択される０から３個の環ヘテロ原子を有し、以下：

＝Ｏ、－ＯＲ１２又はＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、及び、－Ｒ１２、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{3-6}$シクロアルキル

から独立して選択される０から３個の基で置換された５員又は６員のアリール又はシクロアルキルを形成し；

Ｒ３はＨ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、及びＮ、Ｏ、Ｓから独立して選択され

る０から３個の環ヘテロ原子を有し、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルから独立して選択される０から２個の基で置換される５員若しくは６員のアリール又は４、５、若しくは６員のシクロアルキルを含む環構造、から選択され；
Ｒ４はＨ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、及びＮ、Ｏ、Ｓから独立して選択される０から３個の環ヘテロ原子を有し、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルから独立して選択される０から２個の基で置換される５若しくは６員のアリール又は４、５、若しくは６員のシクロアルキルを含む環構造、から選択され、
又は、Ｒ４基はＸ４に結合して、Ｎ、Ｏ、Ｓから選択される０から３個の環ヘテロ原子を有し、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルから選択される０から２個の基で置換された５又は６員のアリール又はシクロアルキルを形成し；
ただし、
Ｒ３及びＲ４の少なくとも１つは、Ｈ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８からなる群から選択され、そして
Ｒ３とＲ４は両方がＨではなく；
Ｒ５は、Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$及びハロからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ハロ、シクロプロピルメチル及びＣ$_{1-4}$アルコキシからなる群から選択され；
Ｒ７及びＲ８は、それぞれの場合において、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、シクロプロピルメチル及びシクロブチルメチルから独立して選択され；そして
Ｒ１２は、それぞれの場合において、Ｈ及びＣ$_{1-4}$の直鎖又は分枝鎖アルキルから独立して選択される。

【発明の効果】

【００１１】

本発明の化合物は、ウイルス感染の治療及び／又は予防に有用である。特に、本発明の化合物は、広域スペクトルの抗ウイルス剤である。例えば、本発明の化合物は、同等の効力を有する２つの非常に異なるヒト病原体、ＲＮＡゲノムを有する急速に複製するオルソミクソウイルスであるインフルエンザＡ、及びＤＮＡゲノムを有するゆっくり複製するヘルペスウイルスであるＨＣＭＶの複製を阻止する。

【００１２】

本発明はまた、式Ｉの化合物によるＨＣＭＶ感染を予防、治療及び／又は改善する方法を提供する。本発明はまた、式Ｉの化合物によるインフルエンザ感染を予防、治療及び／又は改善する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

特に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本発明で使用するための方法及び材料が本明細書に記載されており；その他、当技術分野で知られている適切な方法及び材料も使用することができる。材料、方法、及び例は、単なる例示

であって限定を意図するものではない。本明細書で言及したすべての出版物、特許出願、特許、配列情報、データベースエントリ、及びその他の参考文献は、参照によりその全体が組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含む本明細書が支配する。

【００１４】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び図、並びに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【００１５】

詳細な説明

【００１６】

本明細書で提供されるのは、広範囲のウイルス感染の治療及び／又は予防に有用な化合物である。

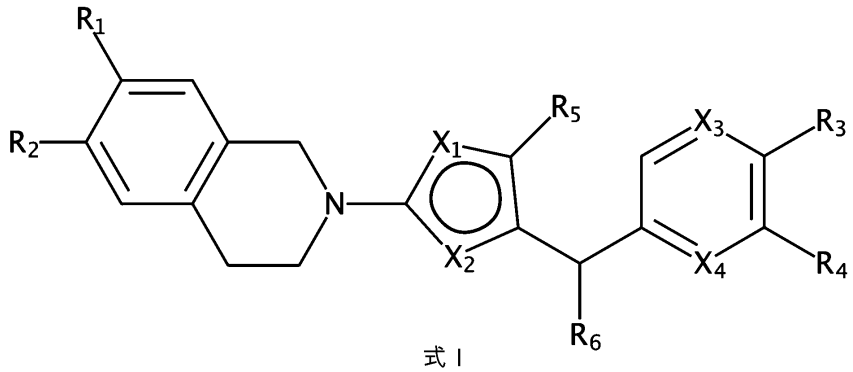
【００１７】

本明細書で提供されるのは、対象におけるウイルス感染を治療又は予防するための方法である。いくつかの実施形態において、方法は、本明細書で提供される化合物の１つ又は複数の治療的有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、ウイルスに感染した細胞におけるウイルス産生を阻害することができる。そのような実施形態において、細胞は、ウイルス産生阻害量の本明細書で提供される１つ又は複数の化合物と接触されられる。

【００１８】

本明細書で提供されるのは、式Ｉの構造を有する化合物及びその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

【化１】



式Ｉ

ここで：

Ｘ１とＸ２の一方はＮであって他方はＳであり；

Ｘ３及びＸ４は、Ｃ及びＮから独立して選択され；そして、Ｘ３がＣの場合にメチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル又はｎ－プロピルで任意に置換され；

Ｒ１とＲ２の一方はＨであり、もう一方は、Ｎ及びＯから独立して選択される０－３個の環ヘテロ原子を持ち、以下：

＝Ｏ、任意で－ＯＲ１２又はＮＲ７Ｒ８で置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、及び、－Ｒ１２、－ＯＲ１２、又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{3-6}$シクロアルキル

から独立して選択される０－３個の基で置換された５又は６員のアリール又はシクロアルキルであり、

又は、

Ｒ１とＲ２が共通で、０－３個のヘテロ原子を含む５員又は６員のアリール又はシクロアルキルを形成し、

Ｎ及びＯから独立して選択され、以下：

＝Ｏ、任意で－ＯＲ１２又はＮＲ７Ｒ８で置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、及び、－Ｒ

１２、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{3-6}$シクロアルキル
から独立して選択される０－３個の基で置換されており；
Ｒ３はＨ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ１－４直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、及び５員又は６員のアリール、又は、Ｎ、Ｏ、Ｓから独立して選択され、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシから独立して選択される０から２の基で置換された０－３個の環ヘテロ原子を持つ４、５、又は６員シクロアルキルを含む環構造から選択され；
Ｒ４はＨ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、Ｎ、Ｏ及びＳから独立して選択され、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシから独立して選択０から２個のグループで置換される０－３個の環ヘテロ原子をもつ５又は６員のアリール又は４、５、又は６員のシクロアルキルを含む環構造又は－ＯＲ１２、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルから選択され、
又は、Ｒ４基はＸ４に結合して、Ｎ、Ｏ、Ｓから選択される０－３個の環ヘテロ原子を含み、＝Ｏ、ハロ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ又は－ＯＲ１２、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルから選択される０－２個の基で置換された５又は６員のアリール又はシクロアルキルを形成し；
ただし、
　Ｒ３及びＲ４の少なくとも１つは、Ｈ、ハロ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＯＨ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）　ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ７、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８からなる群から選択され、そして
　Ｒ３とＲ４はどちらもＨではなく；
Ｒ５は、Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$及びハロからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ハロ、シクロプロピルメチル及びＣ$_{1-4}$アルコキシからなる群から選択され；
Ｒ７及びＲ８は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、シクロプロピルメチル及びシクロブチルメチルから独立して選択され；そしてＲ１２は、それぞれの場合において、Ｈ及びＣ$_{1-4}$の直鎖又は分枝鎖アルキルから独立して選択される。

【００１９】

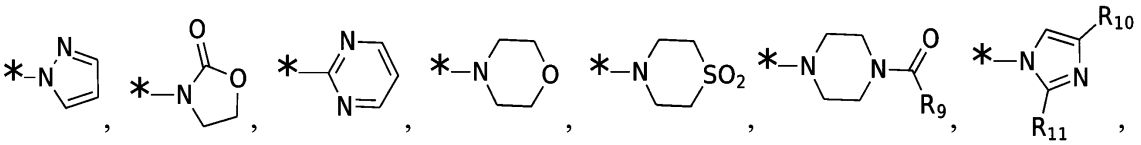
　式Ｉの化合物は、ウイルス感染の予防、治療及び／又は改善に有用である。特に、これらの化合物は、インフルエンザ、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、パラインフルエンザウイルス、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）、アデノウイルスなどのウイルスによって引き起こされるさまざまな感染症を治療できる広域スペクトルの抗ウイルス薬である。特に、出願人は、式Ｉの化合物の広域スペクトルの抗ウイルス効用を、同等の効力を持つ２つの非常に異なるヒト病原体であるＲＮＡゲノムを持つ急速に複製するオルソミクソウイルスであるインフルエンザＡ及びＤＮＡゲノムを持つゆっくり複製するヘルペスウイルスであるＨＣＭＶの複製をブロックするこれらの化合物の能力を示すことによって実証した。

【００２０】

　式Ｉの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態では、
Ｒ１とＲ２の一方はＨであり、もう一方は、Ｎ及びＯから独立して選択される１－３個の

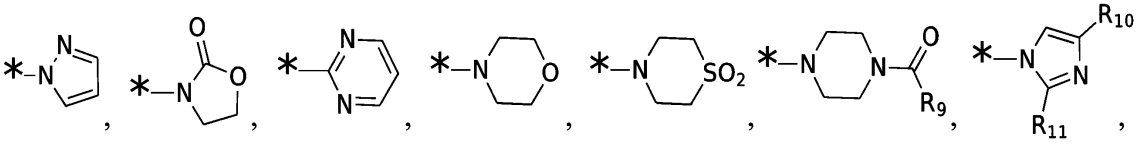
環ヘテロ原子を持ち、以下：
　＝Ｏ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから独立して選択される０－２個の基で置換された５又は６員のアリール又はシクロアルキルであり、
又は、Ｒ１とＲ２共通で、Ｎ及びＯから独立して選択される１－３個の環ヘテロ原子を含み、以下：
　＝Ｏ、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから独立して選択される０－２個の基で置換された５又は６員のアリール、シクロアルキル又はシクロアルケニルを形成する。

【００２１】
　式Ｉの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ３は、以下：



及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

【００２２】
　式Ｉの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ４は、以下：



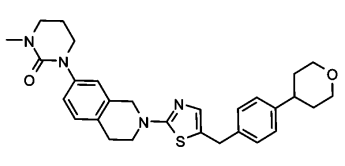
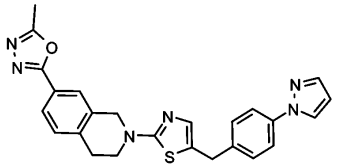
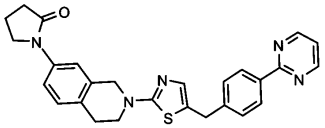
、
及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

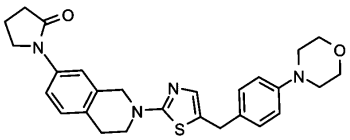
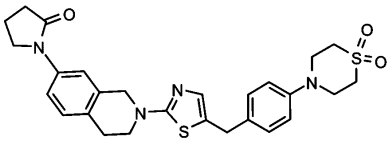
【００２３】
　式Ｉの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、

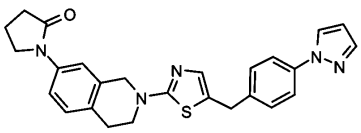
Ｒ１とＲ２の一方はＨで、他方は５又は６員のアリール又はシクロアルキルであり、少なくとも１つのＮ環ヘテロ原子と、Ｎ及びＯから独立して選択される０から２個の追加の環ヘテロ原子があり、以下：
＝Ｏ、－ＯＲ１２又はＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８又は－ＯＲ１２で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシ、及び－Ｒ１２、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意で置換されたＣ$_{3-6}$シクロアルキル
からなる独立して選択される０から２個の群で置換されている。

【００２４】

この実施形態の化合物には、以下：


.

,

,

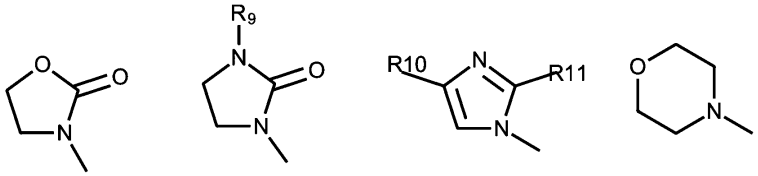

,

，及び


.

が含まれるがこれらに限定されるものではない。

【００２５】

式Ｉの化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ１及びＲ２の一方はＨであり、他方は、以下：

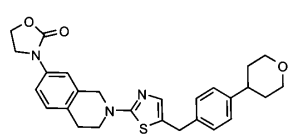
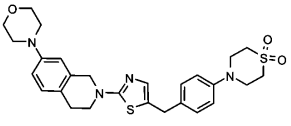
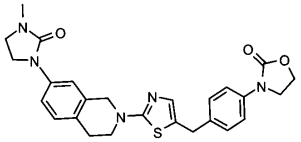


からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；そして、

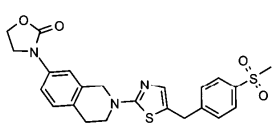
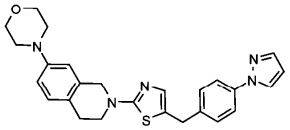
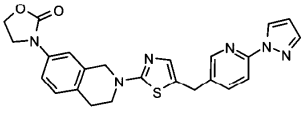
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

【００２６】

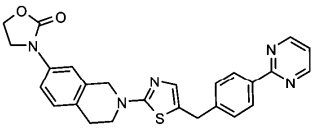
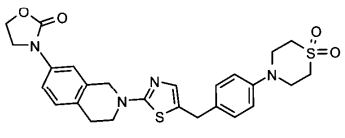
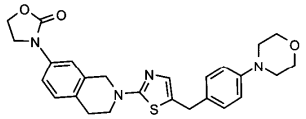
この実施形態の化合物には、以下：

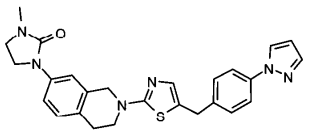
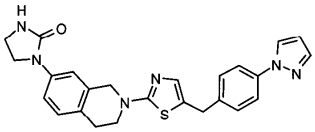
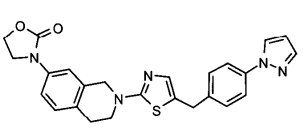
,　　,　　,

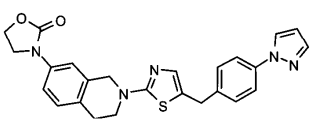
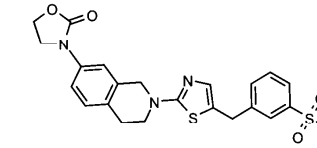
,　　,　　,

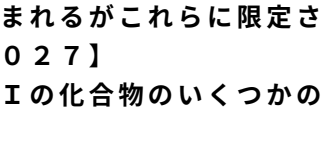
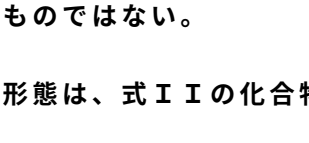
,　　,　　,

,　　,　　,

,　　,　　,

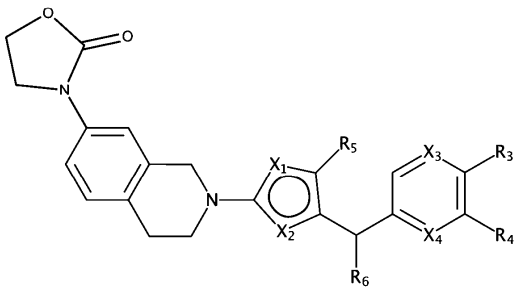
，及び　　.

が含まれるがこれらに限定されるものではない。

【００２７】

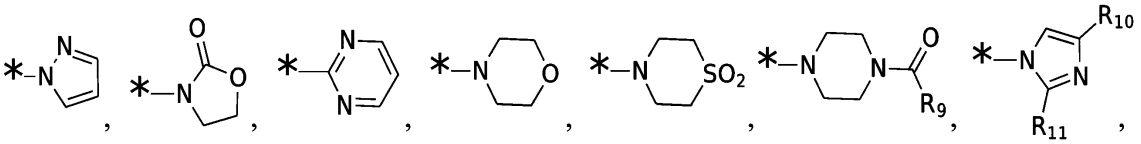
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態は、式ＩＩの化合物であり：

【化２】



式II

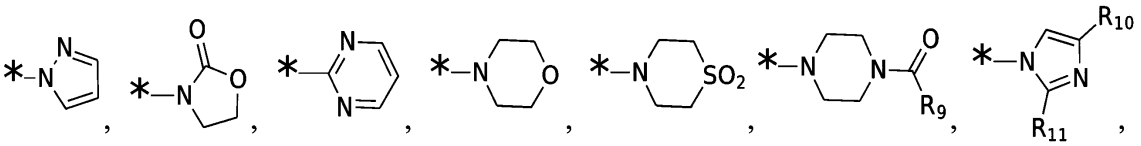
ここで、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５及びＲ６は、式Ｉと同様に定義される。式ＩＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ３は、以下：



及び－ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

【００２８】

式ＩＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ４は、以下：

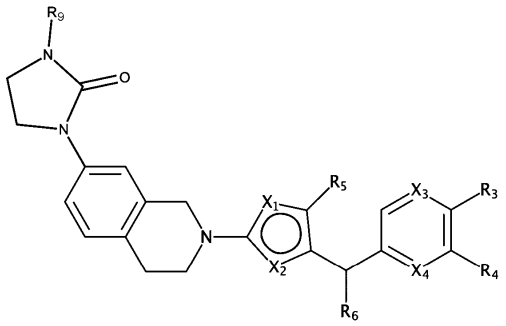


及び－ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；及び、
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

【００２９】

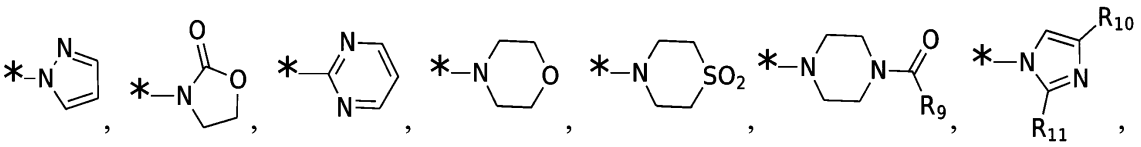
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態は、式ＩＩＩの化合物であり：

【化３】

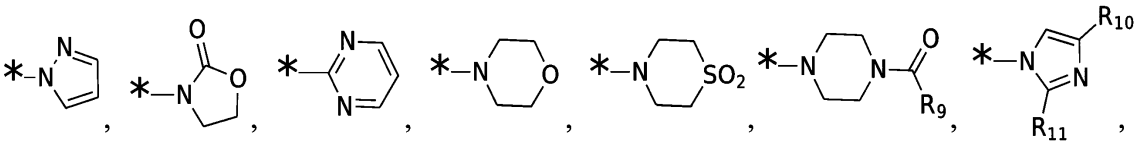


式III

ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され、そして、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、及びＲ１２は、式Ｉと同様に定義される。式ＩＩＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ３は、以下：

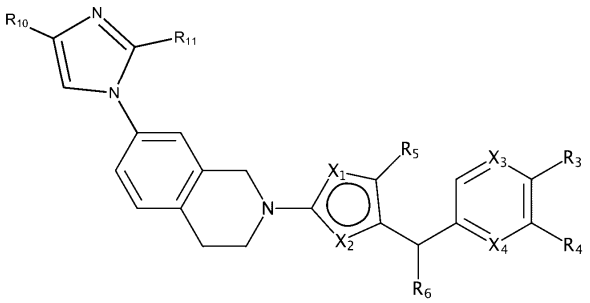


及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。
式ＩＩＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ４は、以下



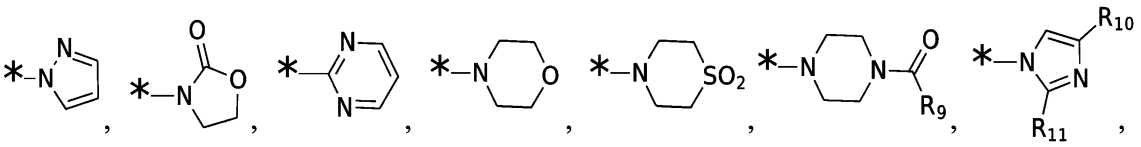
及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。
【００３０】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態は、式ＩＶの化合物であり：

【化４】

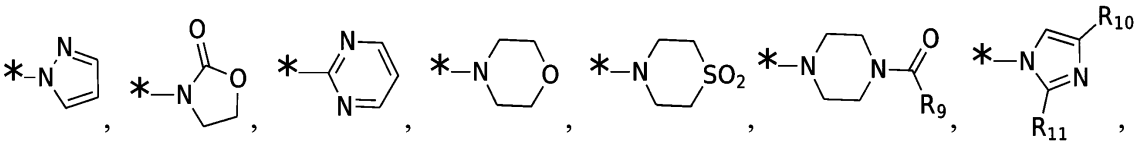


式IV

ここで：
Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択され、そして、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、及びＲ１２は、式Ｉと同様に定義される。式ＩＶの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ３は、以下：

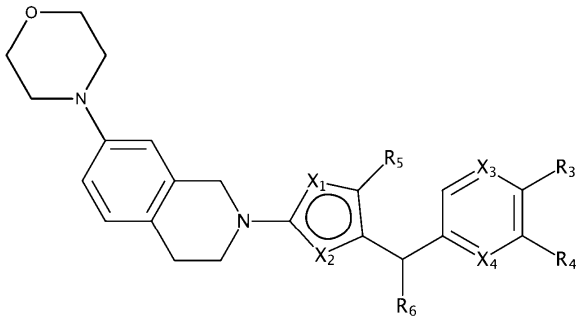


及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択される。式ＩＶの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ４は、以下：



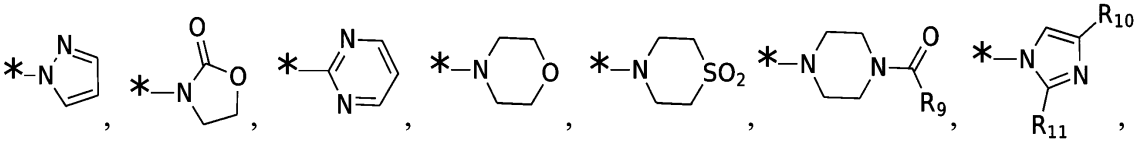
及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択される。
【００３１】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態は、式Ｖの化合物であり：

【化５】

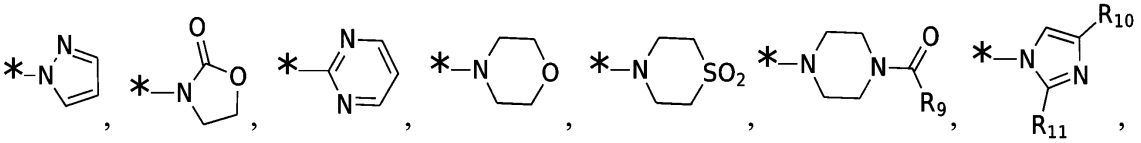


式Ｖ

ここで、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５及びＲ６は、式Ｉと同様に定義される。式Ｖの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ３は、以下：



及び－ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；そして、Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。式Ｖの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ４は、以下：

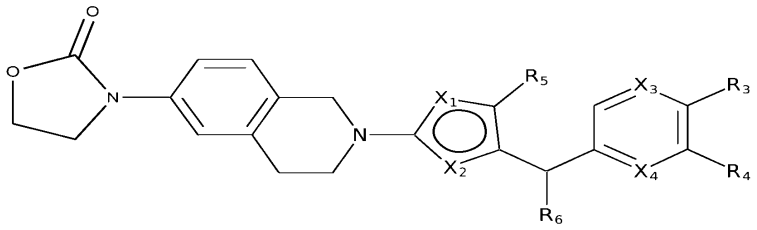


及び－ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；そして、Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

【００３２】

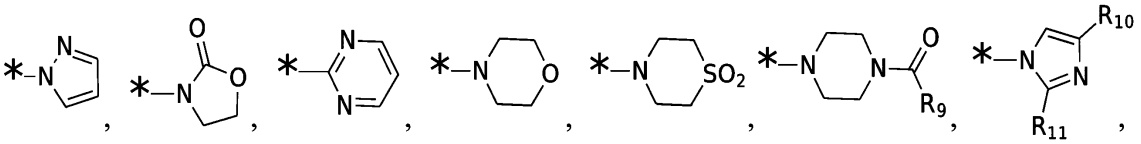
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態は、式ＶＩの化合物であり：

【化６】

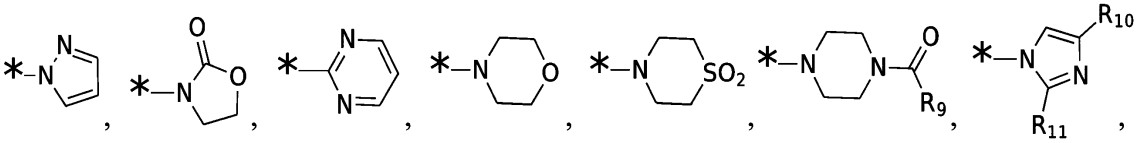


式VI

ここで、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５及びＲ６は、式Ｉと同様に定義される。式ＶＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ３は、以下：



及び－ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；そして、Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。式ＶＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ４は、以下：

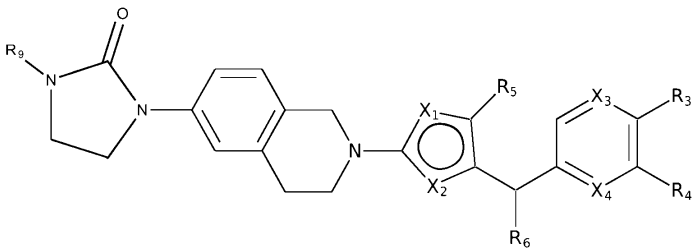


及び－ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；そして、Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

【００３３】

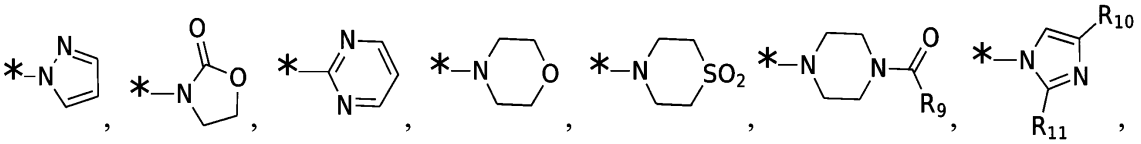
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態は、式ＶＩＩの化合物であり：

【化７】

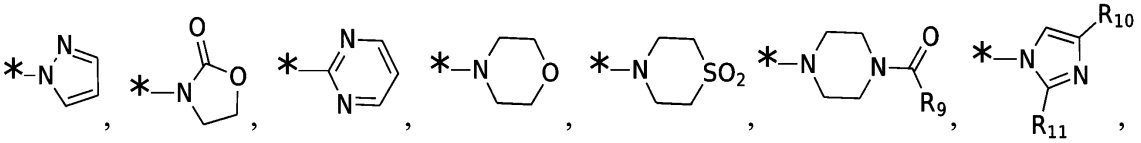


式VII

ここで：
Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され、そして、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、及びＲ１２は、式Ｉと同様に定義される。式ＶＩＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ３は、以下：



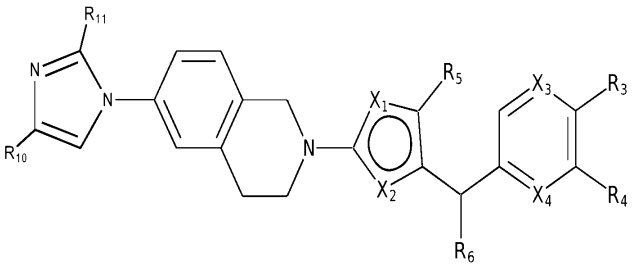
及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。式ＶＩＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ４は、以下：



及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

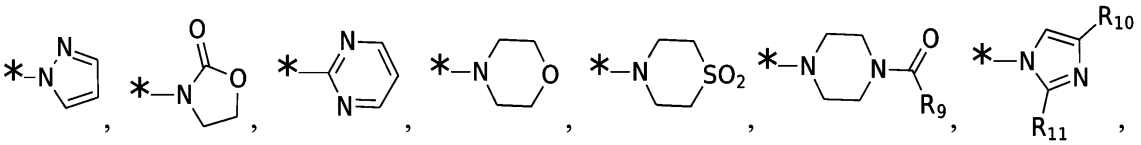
【００３４】
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態は、式ＶＩＩＩの化合物であり：

【化８】

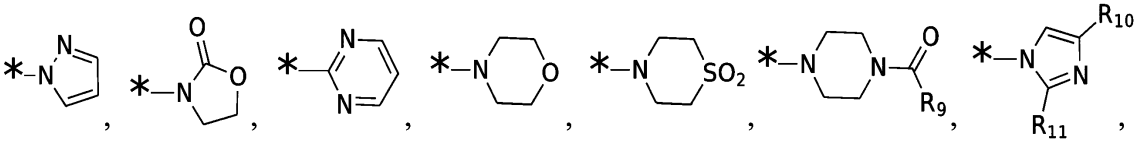


式VIII

ここで：Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-4}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択され、そして、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、及びＲ１２は、式Ｉと同様に定義される。式ＶＩＩＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ３は、以下：



及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択される。
式ＶＩＩＩの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ４は、以下：

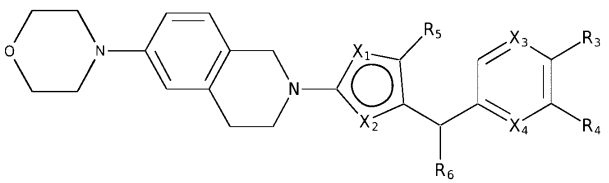


及び－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ$_{1-6}$直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択される。

【００３５】

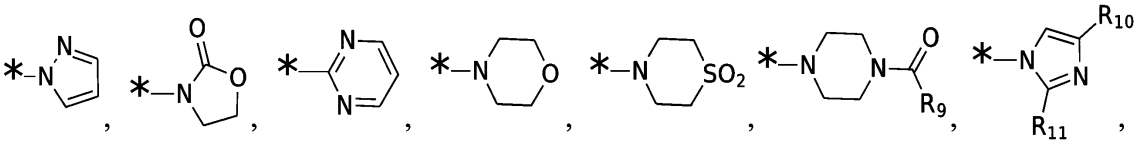
式Ｉの化合物のいくつかの実施形態は、式ＩＸの化合物であり：

【化９】

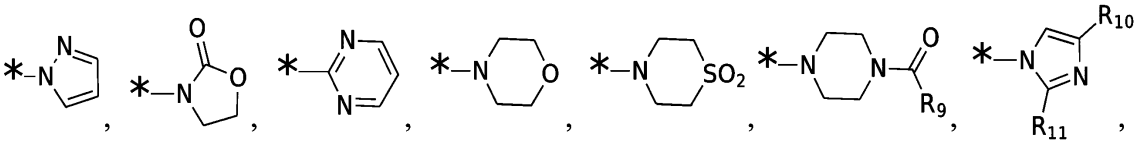


式IX

ここで、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５及びＲ６は、式Ｉと同様に定義される。式ＩＸの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ３は、以下：



及び－ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；そして、Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。
式ＩＸの抗ウイルス化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ４は、以下：



及び－ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）；
からなる群から選択され、
ここで：Ｒ９は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルキル、及び－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－６直鎖又は分岐アルコキシからなる群から選択され；そして、Ｒ１０及びＲ１１は、Ｈ、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、－ＯＲ１２又は－ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルキル、ＮＲ７Ｒ８で任意に置換されたＣ１－４直鎖又は分岐アルコキシからなる群から独立して選択される。

【００３６】
式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ又はそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の化合物の治療的有効量を投与することを含む、対象におけるウイルス感染を治療又は予防するための方法も本明細書に提供される。

【００３７】
ウイルス感染細胞をウイルス産生阻害量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ又はそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の化合物と接触させることを含む、ウイルス産生を阻害する方法も本明細書に提供される。

【００３８】
式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ又はそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の化合物の治療的有効量を投与することにより、対象におけるＨＣＭＶ感染を治療又は予防するための方法も本明細書に提供される。

【００３９】
ＨＣＭＶ感染細胞をウイルス産生阻害量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ又はそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の化合物と接触させることを含む、ＨＣＭＶ産生を阻害する方法も本明細書に提供され

る。
【００４０】
本明細書では、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ又はそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の化合物の治療的有効量を投与することにより、対象におけるインフルエンザ感染を治療又は予防する方法も提供される。
【００４１】
インフルエンザ産生細胞をウイルス産生阻害量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ又はそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の化合物と接触させることを含む、インフルエンザ産生を阻害する方法も本明細書に提供される。
【００４２】
抗ウイルス剤はまた、本明細書中に記載される化合物及び方法と組み合わせて投与され得る。薬剤は、ウイルス感染症、ＨＣＭＶ感染症、又はインフルエンザ感染症の治療に有用な任意の治療薬であり得る。例えば、抗ウイルス剤はアシクロビル、ドコサノール、リバリビン、インターフェロンなど；酢酸セルロース、カルボポールとカラギーナン、プレコナリル、アマンチジン、リマンチジン、フォミビルセン、ジドブジン、ラミブジン、ザナミビル、オセルタミビル、ブリブジン、アバカビル、アデフォビル、アンプレナビル、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、シドフォビタビエンチビン、コンビズビンエンビタビン、ファムシクロビル、フォサムプレナビル、ホスカルネット、フォスフォネット、ガンシクロビル、ガルダシル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、ｍｋ－０５１８、マラビロック、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、ヌクレオチド及び／又はヌクレオシド類似体、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、ポドフィロトキシン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、ビプラビジントリプラビジン、チプラノビトラバルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、モルホリノオリゴヌクレオチド、リボザイム、プロテアーゼ阻害剤、アセンブリ阻害剤（例、リファンピシン）、ジドブジン、ブリンシドフォビル、ファビピラビル、ニトキサニド、レテルモビル、マリバビル、ＣＭＸ１５７又はその組み合わせ又は２又はそれ以上の抗ウイルス剤を含み得る。
【００４３】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、前、後のいずれか、又は投与と同時に又は１又はそれ以上の抗ウイルス剤と投与することができる。
【００４４】
本明細書で提供される抗ウイルス剤（その薬学的に許容される塩又は溶媒和物を含む）は、市販されているか、又は既知の有機合成技術を使用して調製することができる。
【００４５】
本明細書で提供される方法は、本明細書で提供される化合物及び１つ又は複数の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の製造及び使用を含む。本明細書では、組成物自体も提供される。
【００４６】
医薬組成物は、典型的には、薬学的に許容される担体を含む。本明細書で使用される「薬学的に許容される担体（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｃａｒｒｉｅｒ）」という用語は、薬学的投与に適合する、生理食塩水、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含む。
【００４７】
医薬組成物は、典型的には、その意図された投与経路に適合するように処方される。投与経路の例には、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、経粘膜、及び直腸投与が含まれる。

【００４８】
適切な医薬組成物を処方する方法は、当技術分野で知られており、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄ．，２００５；ａｎｄ ｔｈｅ ｂｏｏｋｓ ｉｎ ｔｈｅ ｓｅｒｉｅｓ Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ：ａ Ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ Ｔｅｘｔｂｏｏｋｓ ａｎｄ Ｍｏｎｏｇｒａｐｈｓ（Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ）を参照されたい。例えば、非経口、皮内、又は皮下適用に使用される溶液又は懸濁液は、以下の成分を含み得る：注射用水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコールやメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩などの緩衝液、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張性を調整するための薬剤。ｐＨは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基で調整できる。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、又はガラス又はプラスチック製の複数回投与用バイアルに封入することができる。

【００４９】
注射に適した医薬組成物は、無菌の水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び無菌の注射可能な溶液又は分散液の即時調製のための無菌の粉末を含み得る。静脈内投与の場合、適切な担体には生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ ＥＬ^{TM}（ＢＡＳＦ、Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ、ＮＪ）又はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）が含まれる。すべての場合において、組成物は無菌でなければならず、シリンジ注入が容易に行える程度に流動性でなければならない。組成物は、製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物を含む溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持により、及び界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどによって達成することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、及び塩化ナトリウムを組成物中に含めることが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることによってもたらすことができる。

【００５０】
無菌注射溶液は、必要に応じて、本明細書に提供される化合物を、必要に応じて、上に列挙した成分の１つ又は組み合わせとともに適切な溶媒に組み込み、その後、濾過滅菌することによって調製できる。一般に、分散液は、本明細書に提供される化合物を、基本的な分散媒及び上に列挙されたものからの必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。無菌注射溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥であり、これにより、本明細書で提供される化合物の粉末と、以前に無菌濾過した溶液から任意の追加の所望の成分が得られる。

【００５１】
経口組成物は一般に、不活性希釈剤又は食用担体を含む。経口治療投与の目的のために、本明細書に提供される化合物は、賦形剤と共に組み込まれ、錠剤、トローチ、又はカプセル、例えばゼラチンカプセルの形態で使用され得る。経口組成物は、うがい薬として使用するための流体担体を使用して調製することもできる。薬学的に適合性のある結合剤、及び／又はアジュバント材料を組成物の一部として含めることができる。錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、以下の成分のいずれか、又は同様の性質の化合物を含むことができる：微結晶セルロースなどのバインダー、トラガカントガム又はゼラチン；デンプン又はラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、又はコーンスターチなどの崩壊

剤、ステアリン酸マグネシウム又はステロテスなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロース又はサッカリンなどの甘味料；又は、ペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ風味などの香料。

【００５２】

吸入による投与の場合、化合物は、適切な噴射剤、例えば二酸化炭素などのガス、又はネブライザーを含む加圧容器又はディスペンサーからエアロゾルスプレーの形態で送達することができる。そのような方法には、米国特許第６，４６８，７９８号に記載されているものが含まれる。

【００５３】

本明細書に記載される治療化合物の全身投与はまた、経粘膜的又は経皮的手段によるものであり得る。経粘膜又は経皮投与の場合、浸透すべきバリアに適した浸透剤が製剤に使用される。このような浸透剤は、一般的に当該分野で公知であり、そして例えば、経粘膜投与のために、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が含まれる。経粘膜投与は、鼻腔用スプレー又は坐剤を使用して行うことができる。経皮投与の場合、本明細書で提供される化合物は、当技術分野で一般に知られているように、軟膏、膏薬、ゲル、又はクリームに製剤化することができる。

【００５４】

医薬組成物は、直腸送達のための坐剤（例えば、カカオバター及び他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含む）又は停留浣腸の形態で調製することもできる。

【００５５】

更に、とりわけ、Ｈａｍａｊｉｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｐａｔｈｏｌ．，８８（２），２０５－１０（１９９８）で説明されているように、鼻腔内送達が可能である。リポソーム（例えば、米国特許第６，４７２，３７５号に記載されている）及びマイクロカプセル化も使用できる。（例えば、米国特許第６，４７１，９９６号に記載されているように）生分解性の標的可能な微粒子送達システムも使用することができる。

【００５６】

一実施形態では、治療用化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出製剤など、治療用化合物を身体からの急速な排出から保護する担体と共に調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを使用できる。そのような製剤は、標準的な技術を使用して調製することができ、又は、例えば、Ａｌｚａ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商業的に入手することができる。リポソーム懸濁液（細胞性抗原に対するモノクローナル抗体を有する選択された細胞を標的とするリポソームを含む）もまた、薬学的に受容可能なキャリアとして使用され得る。これらは、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号に記載されているように、当業者に既知の方法にしたがって調製することができる。

【００５７】

医薬組成物は、一度に投与することができ、又は時間間隔で投与される多数のより少ない用量に分割することができる。正確な投与量及び治療期間は、治療される疾患の関数であり、既知の試験プロトコルを使用して経験的に、又は生体内又は生体外の試験データから外挿することによって決定できることが理解される。濃度及び投与量の値は、緩和される状態の重症度によっても変化する可能性があることに注意すべきである。任意の特定の患者について、特定の投与計画は、個々の必要性及び組成物の投与を管理又は監督する人の専門家の判断にしたがって経時的に調整されるべきであることが更に理解されるべきであり、そして、本明細書に記載されている濃度範囲は単なる例示であり、特許請求される組成物の範囲又は実施を限定することを意図するものではない。

【００５８】

本明細書に記載の化合物を０．００５％－１００％の範囲で含み、残りが非毒性担体から構成される剤形又は組成物を調製することができる。これらの組成物の調製方法は、当

業者に知られている。企図される組成物は、本明細書で提供される化合物の０．００１％－１００％、一実施形態では０．１－９５％、別の実施形態では７５－８５％を含み得る。

【００５９】

医薬組成物は、投与説明書と共に、容器、パック、又はディスペンサーに含めることができる。

【００６０】

上記のように、本明細書で提供される１つ又は複数の化合物の調製物は、経口的、非経口的、局所的、又は直腸的に与えることができる。もちろん、それらは各投与経路に適した形態で与えられる。例えば、それらは錠剤又はカプセルの形態で注射、吸入、目薬、軟膏、座薬、点滴；局所的にローション又は軟膏；及び直腸坐剤により投与される。いくつかの実施形態では、投与は経口である。

【００６１】

本明細書で使用される「非経口投与（parenteral administration）」及び「非経口的な投与（administered parenterally）」という語句は、通常は注射による、経腸及び局所投与以外の投与方法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、皮内、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内注射、及び注入が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【００６２】

本明細書に提供される医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、有効成分の量を得るために変動し得るものであり、これは、患者に毒性を示すことなく、特定の患者、組成物、及び投与方法に望ましい治療反応を達成することおいて効果的である。

【００６３】

薬学的に許容される混合物中の本明細書で提供される化合物の濃度は、投与される化合物の投与量、使用される化合物の薬物動態特性、及び投与経路を含むいくつかの要因に応じて変化する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物は、非経口投与のために、数ある物質の中でも、本明細書で開示される化合物を約０．１－１０％ｗ／ｖ含む水溶液で提供することができる。典型的な用量範囲は、１－４回の分割用量で与えられた場合、１日あたり約０．０１－約５００ｍｇ／ｋｇ体重を含み得る。各分割用量は、同じ又は異なる化合物を含み得る。投薬量は、患者の全体的な健康、並びに選択された化合物の処方及び投与経路を含むいくつかの要因に依存して、治療的に有効な量となる。

【００６４】

投与量は、患者の症状、年齢、体重、治療又は予防する疾患の性質と重症度、投与経路、薬物の形態によって異なるが、一般に、成人の患者には化合物の０．０１－２０００ｍｇの１日投与量が推奨され、単回投与又は分割投与にて投与することができる。担体材料と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、一般に、治療効果をもたらす化合物の量になる。

【００６５】

所定の患者における治療の有効性に関して最も効果的な結果をもたらす正確な投与時間及び／又は組成物の量は、活性、特定の化合物の薬物動態、バイオアベイラビリティ、（年齢、性別、疾患の種類と病期、一般的な健康状態、所定の投与量に対する反応性、及び投薬の種類を含む）患者の生理的状態、投与経路などに依存するであろう。上記のガイドラインは、例えば、患者のモニタリングと投与量とタイミングの調整からなる通常の検討を超えるものを必要としない投与の最適な時間及び／又は量の決定のような治療を微調整するための基礎として使用することができる。

【００６６】

本明細書では、１つ又は複数の他の治療薬が、本明細書で提供される化合物又は化合物を含む医薬組成物と共に投与される併用療法も提供される。そのような共同治療は、治療の個々の成分の同時、逐次、又は別個の投与によって達成され得る。

【００６７】

定義

【００６８】
「例えば（ｆｏｒ　ｅｘａｍｐｌｅ）」という用語及び「のような（ｓｕｃｈ　ａｓ，）」及び文法的等価性のものにおいては、明示的に別段の記載がない限り「限定なしに（ａｎｄ　ｗｉｔｈｏｕｔ　ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎ）」という語句が続くものとして理解される。本明細書で使用される「約（ａｂｏｕｔ）」という用語は、実験誤差による変動を説明することを意味する。本明細書で報告されるすべての測定値は、特に明記されていない限り、用語が明示的に使用されているかどうかにかかわらず、用語「約（ａｂｏｕｔ）」によって修正されると理解される。本明細では、「ａ」、「ａｎ」は単数形を示し、また、「ｔｈｅ」には、文脈で明確に指示されていない限り、複数の指示対象が含まれる。
【００６９】
本明細書で使用される「対象（ｓｕｂｊｅｃｔ，）」には、ヒト及び他の動物の両方、特に哺乳動物が含まれる。したがって、この方法は、ヒトの治療と獣医学の適用の両方に適用することができる。いくつかの実施形態では、患者は哺乳動物、例えば霊長類である。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。
【００７０】
本明細書で提供される化合物の「治療上有効な（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ）」量は、通常、インフルエンザ、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、パラインフルエンザウイルス、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）及びアデノウイルス感染を含むがこれに限定されないウイルス感染の症状を予防、排除、改善又は低減するのに十分な量である。活動性疾患の治療よりも予防のために異なる濃度を使用できることが理解されよう。
【００７１】
本明細書で提供される化合物の「ウイルス産生阻害（ｖｉｒｕｓ　ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ）」量は、典型的には、化合物と接触した細胞によって産生されるウイルス量の測定可能な減少を達成するのに十分な量である。いくつかの実施形態では、「ウイルス産生阻害」量は、未処理細胞におけるウイルス産生の少なくとも３０％を阻害する量である。いくつかの実施形態では、「ウイルス産生阻害」量は、未処理細胞におけるウイルス産生の少なくとも５０％を阻害する量である。いくつかの実施形態では、「ウイルス産生阻害」量は、未処理細胞におけるウイルス産生の少なくとも７０％を阻害する量である。いくつかの実施形態では、「ウイルス産生阻害」量は、未処理細胞におけるウイルス産生の少なくとも９０％を阻害する量である。
【００７２】
「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」及び「予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）」という用語は当技術分野で認識されており、本明細書で提供される化合物又は医薬組成物の１つ又は複数の投与を含む。それが望ましくない状態（例えば、対象の疾患又は他の望ましくない状態）の臨床症状の前に投与される場合、治療は予防的である（すなわち、それは対象を望ましくない状態の発症から保護する）。この文脈で使用される場合、「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔ）」という用語は、本明細書で提供される障害の少なくとも１つの症状の発症を遅延又は防止することを意味する。例えば、そのような予防は、感染因子（例えば、ウイルス）への曝露の可能性によって、又は対象が障害（例えば、代謝障害又は心血管障害）の発症を示す他の症状を示す可能性がある場合に促される可能性がある。あるいは、それが望ましくない状態の発現後に投与される場合、治療は治療的である（すなわち、それは、既存の望ましくない状態又はその副作用を減少、改善、又は安定させることを目的とする）。この文脈で使用される場合、「治療する（ｔｒｅａｔ）」とは、本明細書で提供される障害の少なくとも１つの症状を改善することを意味する。
【００７３】
本明細書で使用される「化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄ，）」という用語は、示されている構造のすべての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体を含むことを意味する。本明細書においてある特定の互変異性体として名前又は構造によって同定される化合物は、特に断りのない限り、他の互変異性体を含むことを意図する。

【００７４】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物又はその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離された（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌｌｙ　ｉｓｏｌａｔｅｄ）」とは、化合物が、それが形成又は検出された環境から少なくとも部分的又は実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本明細書で提供される化合物が豊富な組成物を含むことができる。実質的な分離は、本明細書で提供される化合物の重量で少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％、又はその塩を含有する組成物を含み得る。化合物及びそれらの塩を単離する方法は、当技術分野で日常的なものである。

【００７５】
「薬学的に許容される（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ）」という語句は、妥当な利益／リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題や合併症のない、人間及び動物の組織との接触での使用に適した、健全な医学的判断の範囲内の化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すために本明細書で使用される。

【００７６】
「薬学的に許容される塩（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｓａｌｔ）」という用語は、本明細書で提供される化合物の比較的非毒性の無機及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、本明細書で提供される化合物の最終的な単離及び精製中にその場で、又は遊離塩基形態の化合物を適切な有機又は無機酸と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離することにより調製できる。代表的な塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラウリルスルホン酸塩 、及びアミノ酸塩などを含む。（例えば、Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．（１９７７）「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ」，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１－１９．を参照されたい。）

【００７７】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、１つ又は複数の酸性官能基を含み得、したがって、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの例における「薬学的に許容される塩（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｓａｌｔｓ）」という用語は、本明細書で提供される化合物の比較的非毒性の無機及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩は同様に、化合物の最終的な単離及び精製中にその場で、又は、遊離酸の形の精製された化合物を例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、又は重炭酸塩、アンモニア、又は薬学的に許容される有機第一級、第二級、又は第三級アミンのような適切な塩基と別々に反応させることにより調製することができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる（例えば、上記のＢｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．を参照されたい）。

【００７８】
「溶媒和物（ｓｏｌｖａｔｅ）」という用語は、非共有結合分子間力によって結合された化学量論量又は非化学量論量の溶媒を更に含む化合物を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。「薬学的に許容される溶媒和物（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｓｏｌｖａｔｅ）」という用語は、本明細書で提供される化合物の比較的非毒性の溶媒和物を指し、医学的判断の健全な範囲内であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題や合併症のない、人間及び動物の組織との接触での使用に適した、合理的な利益／リスク比に見合った溶媒を使用する。

【００７９】
本明細書で使用される「アルキル（ａｌｋｙｌ）」という用語は、１－１２個の炭素原子、好ましくは１－８個の炭素原子、より好ましくは１－６個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖脂肪族基を指し、１つ、２つ、又は３つの置換基で任意に置換される。好ましいアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃブチル、ｔｅｒｔブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられる。「C_0」アルキル（「C_0－C_3－アルキル（C_0－C_3－ａｌｋｙｌ）」など）は（「C_0」ヒドロカルビルのように）共有結合である。「低級アルキル（ｌｏｗｅｒ　ａｌｋｙｌ）」という用語は、１－６個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖脂肪族基を指す。特に明記しない限り、「アルキル（ａｌｋｙｌ）」という用語は、アルケニル、アルキニル及び環状アルキル基を含む。
【００８０】
本明細書で使用する「アルケニル（ａｌｋｅｎｙｌ）」という用語は、２－１２個の炭素原子、好ましくは２－８個の炭素原子、より好ましくは２－６個の炭素原子を有する、１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する不飽和直鎖又は分岐鎖脂肪族基を意味し、１つ、２つ、又は３つの置換基で任意に置換される。好ましいアルケニル基としては、限定されないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、及びヘキセニルが挙げられる。
【００８１】
本明細書で使用される「アルキニル（ａｌｋｙｎｙｌ）」という用語は、２－１２個の炭素原子、好ましくは２－８個の炭素原子、より好ましくは２－６個の炭素原子を有する、１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する不飽和直鎖又は分岐鎖脂肪族基を意味し、１つ、２つ、又は３つの置換基で任意に置換される。好ましいアルキニル基には、限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、及びヘキシニルが含まれる。
【００８２】
「ヘテロアルキル（ｈｅｔｅｒｏａｌｋｙｌ）」という用語は、本明細書において上記で定義されているアルキル基を指し、鎖内の１つ以上の炭素原子は、Ｏ、Ｓ、及びＮからなるグループから選択されたヘテロ原子で置き換えられる。
【００８３】
「アリール（ａｒｙｌ）」基は、場合により置換されている１－３個の芳香環を含むC_6－C_{14}芳香族部分である。好ましくは、アリール基はC_6－C_{10}アリール基である。好ましいアリール基としては、限定されないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフルオレニルが挙げられる。
【００８４】
「ヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｙｌ）」又は「複素環式（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ）」基は、約３－約８個の原子を有する環構造であり、１つ又は複数の原子は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される。複素環式基は、炭素の１つ以上の位置で任意に置換される。複素環基は、独立して、窒素上でアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルで、又は硫黄上でオキソもしくは低級アルキルで任意に置換されている。好ましい複素環式基としては、限定されないが、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、及びモルホリノが挙げられる。特定の好ましい実施形態において、複素環式基は、アリール、ヘテロアリール、又はシクロアルキル基に縮合される。このような縮合複素環の例としては、テトラヒドロキノリン及びジヒドロベンゾフランが挙げられるが、これらに限定されない。この用語の範囲から具体的に除外されるのは、隣接する環状のＯ及び／又はＳ原子を有する化合物である。
【００８５】
本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール（ｈｅｔｅｒｏａｒｙｌ）」という用語は、５－１４個の環原子、好ましくは５、６、９、又は１０個の環原子を有する基を指す。循環配列で共有される６、１０、又は１４のπ電子を持つ。炭素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、

及びＳからなるグループから選択された１環あたり１－３個のヘテロ原子を有する。「ヘテロアラルキル（ｈｅｔｅｒｏａｒａｌｋｙｌ）」又は「ヘテロアリールアルキル（ｈｅｔｅｒｏａｒｙｌａｌｋｙｌ）」基は、アルキル基に共有結合したヘテロアリール基を含み、そのいずれかは独立して任意に置換又は非置換である。好ましいヘテロアルキル基は、C_1－C_6アルキル基及び５、６、９、又は１０個の環原子を有するヘテロアリール基を含む。この用語の範囲から具体的に除外されるのは、隣接する環状のＯ及び／又はＳ原子を有する化合物である。好ましいヘテロアラルキル基の例には、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チアゾリルメチル、及びチアゾリルエチルが含まれる。この用語の範囲から具体的に除外されるのは、隣接する環状のＯ及び／又はＳ原子を有する化合物である。

【００８６】

ヘテロシクリル及びヘテロアリールの実施形態には、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、４ａＨ－カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、ジヒドロフロ［２，３ｂ］テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、３Ｈ－インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，５－トリアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、及びキサンテニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００８７】

本明細書で使用される場合、部分（例えば、シクロアルキル、ヒドロカルビル、アリール、ヘテロアリール、複素環式、尿素など）が「置換されていてもよい（ｏｐｔｉｏｎａｌｌｙ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ）」と記載されている場合、基が場合により１－４個、好ましくは１－３個、より好ましくは１又は２個の非水素置換基を有することを意味する。適切な置換基としては、限定されないが、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（例えば、オキソで置換された環状－ＣＨ－は－Ｃ（Ｏ）－）、ニトロ、ハロヒドロカルビル、ヒドロカルビル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アミノアルキル、アシル、カルボキシ　、ヒドロキシアルキル、アルカンスルホニル、アレーンスルホニル、アルカンスルホンアミド、アレーンスルホンアミド、アラルキルスルホンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノ、及びウレイド基が挙げられる。

【００８８】
本明細書で使用される「ハロゲン（ｈａｌｏｇｅｎ）」又は「ハロ（ｈａｌｏ）」という用語は、塩素、臭素、フッ素、又はヨウ素を指す。本明細書で使用される場合、「アシル（ａｃｙｌ）」という用語は、アルキルカルボニル又はアリールカルボニル置換基を指す。「アシルアミノ（ａｃｙｌａｍｉｎｏ）」という用語は、窒素原子に結合したアミド基（すなわち、Ｒ－ＣＯ－ＮＨ－）を指す。「カルバモイル（ｃａｒｂａｍｏｙｌ）」という用語は、カルボニル炭素原子に結合したアミド基（すなわち、NH_2－ＣＯ－）を指す。アシルアミノ又はカルバモイル置換基の窒素原子は、必要に応じて更に置換される。「スルホンアミド」という用語は、硫黄又は窒素原子のいずれかによって結合されたスルホンアミド置換基を指す。「アミノ（ａｍｉｎｏ）」という用語は、ＮＨ２、アルキルアミノ、アリールアミノ、及び環状アミノ基を含むことを意味する。本明細書で使用される「ウレイド（ｕｒｅｉｄｏ）」という用語は、置換又は非置換尿素部分を指す。

【００８９】
置換される部分は、１つ以上の水素が別の化学置換基で独立して置き換えられたものである。非限定的な例として、置換フェニルには、２－フルオロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３－クロロ－４－フルオロ－フェニル、２－フルオロ－３－プロピルフェニルが含まれる。別の非限定的な例として、置換されたｎ－オクチルには、２，４ジメチル－５－エチル－オクチル及び３－シクロペンチル－オクチルが含まれる。この定義には、酸素で置換されてカルボニル－ＣＯ－）を形成するメチレン（－ＣＨ２－）が含まれる。

【００９０】
上記で定義された「非置換」部分（例えば、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロアリールなど）は、部分（上記）の定義が別の方法で提供する任意の置換基を持たない上記で定義された部分を意味する。したがって、例えば、「アリール（ａｒｙｌ）」はフェニル及びハロで置換されたフェニルを含むが、「非置換アリール（ｕｎｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ａｒｙｌ）」はハロで置換されたフェニルを含まない。

【００９１】
本発明の化合物の合成

【００９２】
本発明の化合物（式Ｉの化合物）は、以下のスキームに示される一般的な反応スキームを使用して調製することができる。以下の略語が使用される：
ＮＭＰ、Ｎ－メチル－２－ピロリドン；ＲＴ、室温；ＤＣＭ、ジクロロメタン；ＤＭＦ、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド；ＴＨＦ、テトラヒドロフラン；ＤＣＥ、１，２－ジクロロエタン；ＴＥＳ又はＴＥＳ－Ｈ、トリエチルシラン；ＴＥＳ、トリエトキシシラン；ＴＦＡ、トリフルオロ酢酸；ＥｔＯＡｃ又はＥＡ、酢酸エチル；Ｍ、モル；ＴＢＡＦ、フッ化テトラブチルアンモニウム；ｔ－ＢｕＯＨ、ｔ－ブタノール；ＭｅＩ、ヨウ化メチル；ＤＭＳＯ、ジメチルスルホキシド；ＭｅＣＮ、アセトニトリル；ＸＰｈｏｓ、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'－トリイソプロピルビフェニル；ＭｅＯＨ、メタノール；ｈ又はｈｒｓ、時間；ａｑ．、水性；ＤＭＥ、１，２－ジメトキシエタン；ｓａｔ．、飽和；ａｔｍ、雰囲気；Ac_2O、無水酢酸；ｃｏｎｃ．、濃縮；ｅｑ．、当量；ＤＩＥＡ、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ＨＡＴＵ、Ｎ－［（ジメチルアミノ）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ－［４，５－ｂ］ピリジン－１－イルメチレン］－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド；ＤＭＡ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；Pd_2（ｄｂａ）$_3$，トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）；Ｓ－ホス，ジシクロヘキシル（２'，６'－ジメトキシ－［１，１'－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン；ＰＥ、石油エーテル；ＡｃＯＫ、酢酸カリウム；Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）；ＤＭＩ、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン；Ｐｒｅｐ－ＴＬＣ、分取薄層クロマトグラフィー；ｔ－ＢｕＯＮａ、ナトリウムｔ－ブトキシド；ｔ－ＢｕＯＫ、カリウムｔ－ブトキシド；ＨＭＤＳ、ヘキサメチルジシラザン；（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、酢酸パラジウム（ＩＩ）；ＥｔＯＨ、エタノール；ＤＥＡ、ジエチルアミン；ＡｃＯＨ、

酢酸；ＢＯＣ$_2$Ｏ、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート；Ｅｔ$_3$Ｎ、トリエチルアミン；Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、分取ＨＰＬＣ；ＴｓＯＨ、ｐ－トルエンスルホン酸；ＴＢＡＢ、臭化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム。

【００９３】

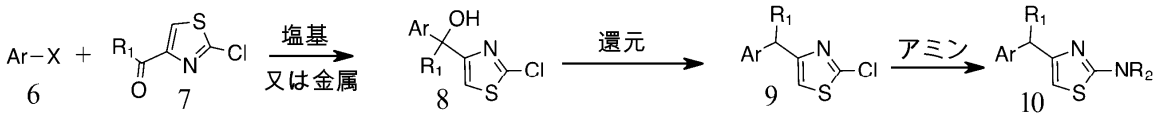
スキーム１

【００９４】

塩基、例えばｎ－ＢｕＬｉ又はｓｅｃ－ＢｕＬｉを２－クロロ－１，３－チアゾール（２）及び一般式１の適切な芳香族又はヘテロ芳香族アルデヒド又はケトンと反応させて、一般構造３の化合物を得ることができる。一般構造３の化合物は、適切な還元剤、例えば、トリエチルシランなどのシラン及びトリフルオロ酢酸などの酸で処理して、一般構造４の化合物を得ることができる。一般構造４の化合物を適切なアミン、例えば置換又は非置換の１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンで処理して、一般構造５の化合物を得ることができる。一般構造５の化合物は、式Ｉの化合物と同一であることが認識されるであろう。

【００９５】

スキーム２



【００９６】

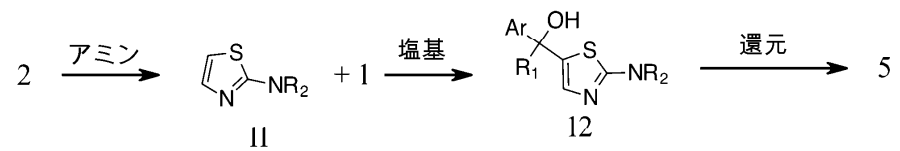
塩基、例えばｎ－ＢｕＬｉ又はｓｅｃ－ＢｕＬｉ又は金属、例えばＭｇ又はＬｉは、ＸがＣｌ、Ｂｒ又はＩである一般式６の適切なハロゲン化芳香族又はヘテロ芳香族と反応させることができる。そして、一般構造の化合物７は、一般構造の化合物８を与える。一般構造８の化合物は、適切な還元剤、例えば、トリエチルシランなどのシラン及びトリフルオロ酢酸などの酸で処理して、一般構造９の化合物を提供することができる。一般構造９の化合物は、適切なアミン、例えば、置換又は非置換の１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンで処理して、一般構造１０の化合物を得ることができる。一般構造１０の化合物は式Ｉの化合物と同一であることが認識されるであろう。

【００９７】

当業者は、式Ｉの化合物を提供するための代替合成経路があり得ることを認識するであろう。以下のスキームは、そのような代替合成経路の例を説明するが、限定と見なされるべきでものでははない。

【００９８】

スキーム３



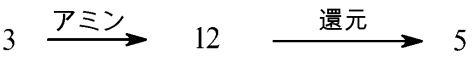
【００９９】

いくつかの例では、適切なアミン、例えば、置換又は非置換の１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを２－クロロ－１，３－チアゾール（２）と反応させて、一般構造１

１の化合物を得ることができる。一般構造１１の化合物を塩基、例えばｎ－ＢｕＬｉ又はｓｅｃ－ＢｕＬｉ及び一般構造１の化合物と反応させて、一般構造１２の化合物を得ることができる。一般構造の化合物１２は、適切な還元剤、例えば、トリエチルシランなどのシラン及びトリフルオロ酢酸などの酸で処理して、一般構造５の化合物を提供することができる。

【０１００】

スキーム４

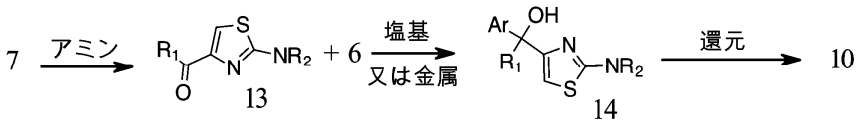


【０１０１】

いくつかの例では、一般構造３の化合物を適切なアミン、例えば、置換又は非置換の１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンで処理して、一般構造１２の化合物を得ることができる。一般式１２の化合物を上記のように処理して、一般式５の化合物を得ることができる。

【０１０２】

スキーム５

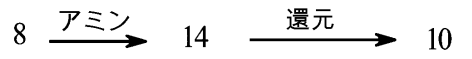


【０１０３】

いくつかの例では、適切なアミン、例えば、置換又は非置換の１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを一般構造７の化合物と反応させて、一般構造１３の化合物を得ることができる。塩基、例えばｎ－ＢｕＬｉ又はｓｅｃ－ＢｕＬｉ又は金属、例えばＭｇ又はＬｉは、一般式６の適切なハロゲン化芳香族又はヘテロ芳香族化合物と反応させることができる。ここで、ＸはＣｌ、Ｂｒ又はＩ、及び一般式１３の化合物であり、一般式１４の化合物を与える。一般式１２の化合物を上記のように処理して、一般式１０の化合物を得ることができる。

【０１０４】

スキーム６



【０１０５】

場合によっては、一般式８の化合物を適切なアミン、例えば置換又は非置換の１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンと反応させて、一般式１４の化合物を得ることができる。一般式１４の化合物を上記のように処理して、一般式１０の化合物を得ることができる。

【０１０６】

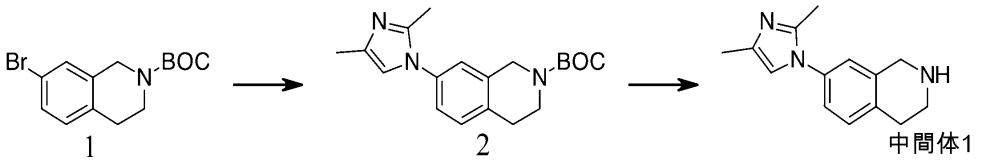
上記の反応及びプロセスを実施する方法は、本開示に基づいて当業者に明らかであるか、又は実施例から類推して推論することができる。出発物質は市販されているか、又は以下の実施例に記載されているものと類似の方法により製造することができる。

【０１０７】

中間体の調製

【０１０８】

中間体１の調製



【０１０９】

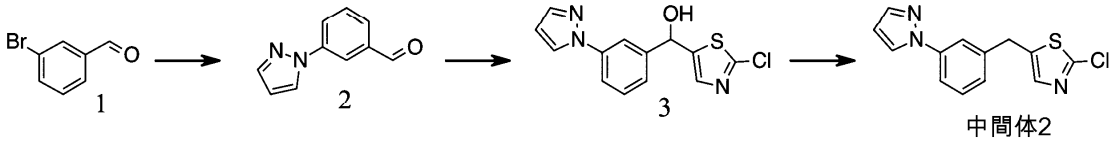
１．ＮＭＰ（１５０ｍＬ）中の１（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、１５ｇ、４８．０８ｍｍｏｌ）、２，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（１３．８ｇ、１４４．２３ｍｍｏｌ）、（Ｓ，Ｓ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１，２－ジアミノシクロヘキサン（１．３７ｇ、９．６２ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（１６．１５ｇ、１４４．２３ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（４．５８ｇ、２４．０４ｍｍｏｌ）の混合物を$Ｎ_2$下で１６０℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、飽和させた。$ＮａＨＣＯ_3$（５０ｍＬ）及び$Ｂｏｃ_2Ｏ$（２６．２ｇ、１２０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して物質を得、これを分取－ＨＰＬＣで精製して２（６ｇ、収率３８％）を淡黄色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $Ｃ_{19}Ｈ_{25}Ｎ_3Ｏ_2$ ３２７．４３，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３２７．９ $[Ｍ＋Ｈ]^+$.

【０１１０】

２．ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２（６ｇ、１８．３５ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（５０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮し、残留物を水で希釈し、$Ｋ_2ＣＯ_3$でｐＨ＝１０にアルカリ化してＤＣＭで抽出し、得られた有機相をブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を中間体１（３．４ｇ、収率８１．５％）を淡黄色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $Ｃ_{14}Ｈ_{17}Ｎ_3$ ２２７．３１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２２７．９ $[Ｍ＋Ｈ]^+$.

【０１１１】

中間体２の調製



【０１１２】

１．乾燥ＤＭＦ（２５０ｍＬ）中の１（３０ｇ、１６３ｍｍｏｌ）の溶液へ、ピラゾール（１１．１ｇ、１６３ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（７９．２ｇ、２４３ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（３ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１２０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、残留物を水で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２を黄色油として得た（１２ｇ、４３％）。

【０１１３】

２．乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（８．３ｇ、７０ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃、$Ｎ_2$下でｎ－ＢｕＬｉ（２８ｍＬ、７０ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２（１２ｇ、７０ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。得られた溶液をゆっくりと室温に温めた。反応物を$ＮＨ_4Ｃｌ$溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を濃縮して、粗油を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、３を褐色の半固体として得た（１２．８ｇ、６３％）。

【０１１４】

３．ＤＣＥ（１５０ｍＬ）中の３（１２．８ｇ、４４ｍｍｏｌ）の溶液にＴＥＳ－Ｈ（

１５．３ｇ、１３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃に冷却し、ＴＦＡ（５０ｇ、０．４４モル）を滴下した。得られた溶液を６０℃で４時間撹拌した。残留物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体２を黄色の油として得た（９．２ｇ、７６％）。

【０１１５】

中間体２の代替調製

【０１１６】

１．　１（１８．５ｇ、１００ｍｍｏｌ）、１Ｈ－ピラゾール（６．８ｇ、１００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３５．９ｇ、１１０ｍｍｏｌ）、１８－クラウン－６（１．９ｇ、７．２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．９ｇ、１０ｍｍｏｌ）の混合物のＤＭＦ（２００ｍＬ）溶液を８０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、濾過し、濃縮し、ＥＡで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈで精製して２（９ｇ、収率５２％）を黄色の油として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{10}H_8N_2O$　１７２，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　１７３　$[M+H]^+$．

【０１１７】

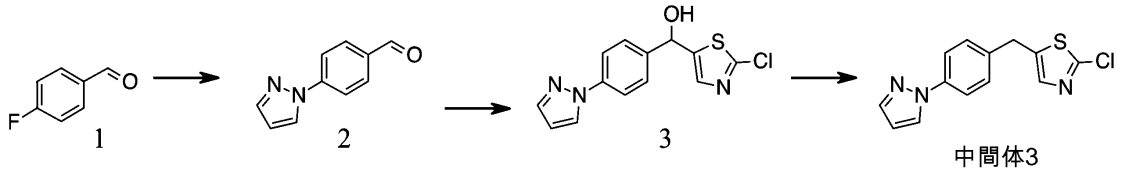
２．　２－クロロチアゾール（６．５ｇ、５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍｌ）溶液に－７８　ｏＣで、ｎ－ＢｕＬｉ（２５ｍＬ、６０ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．４Ｍ）をゆっくりと加え、得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。ＴＨＦ（４０ｍｌ）中の２（８．５ｇ、５０ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃でゆっくりと加え、１時間攪拌した後、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、２０分間攪拌した。次にそれを飽和NH_4Clで急冷した。混合物をＥＡで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をＣｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈで精製して３（４．２ｇ、収率２９％）を黄色の固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{13}H_{10}ClN_3OS$　２９１，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　２９２　$[M+H]^+$．

【０１１８】

３．　ＤＣＥ（２００　ｍＬ）中の３（４．２ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１６．４ｇ、１４４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＳ（７．１ｇ、４３．３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を１００℃に１６時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈで精製して中間生成物２（２．２ｇ、収率５５％）を黄色の油として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{13}H_{10}ClN_3S$　２７５．０，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　２７６　$[M+H]^+$．

【０１１９】

中間体３の調製



【０１２０】

１．　乾燥ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１（１０ｇ、８０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ピラゾール（５．５ｇ、８０．６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１２．２ｇ、８８．７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水で処理し、ＥＡで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して粗油を得た。粗生成物を再結晶により精製して、２（４ｇ、２９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ　（$CDCl_3$，　３００　ＭＨｚ）　δ：　６．５－６．６　（ｓ，　１　Ｈ），　７．７－７．８　（ｓ，　１　Ｈ），　７．９－８．０　（ｄ，　２　Ｈ），　８．０－８．１　（ｄ，　２　Ｈ），　８．１－８．２　（ｓ，　１　Ｈ），　１０．０－１０．１　（ｓ，　１　Ｈ）．

【０１２１】
２．　乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（１．４５ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃、N_2下で、ｎ－ＢｕＬｉ（５ｍＬ、１２．１ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、２の溶液（１．６ｇ、９．３ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた溶液をゆっくりと室温に温めた。反応物をNH_4Cl溶液で希釈し、ＥＡで抽出した。有機抽出物を濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３（１．２ｇ、５０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）δ：６．１－６．２（ｓ，１Ｈ），６．５－６．６（ｓ，１Ｈ），７．２－７．３（ｓ，１Ｈ），７．４－７．５（ｄ，２Ｈ），７．６－７．７（ｄ，２Ｈ），７．７－７．８（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｓ，１Ｈ）．
【０１２２】
３．　ＤＣＥ（２０ｍＬ）中の３（１．２ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の溶液にＴＥＳ－Ｈ（１．４ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃に冷却し、ＴＦＡ（４．７ｇ、４１ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた溶液を６０℃で４時間撹拌した。残留物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体３（１ｇ、９１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）δ：４．１－４．２（ｓ，２Ｈ），６．４－６．５（ｓ，１Ｈ），７．２－７．４（ｍ，３Ｈ），７．６－７．８（ｍ，３Ｈ），７．９－８．０（ｓ，１Ｈ）．
【０１２３】
中間体３の代替調製
【０１２４】
１．　乾燥ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（３．８５ｇ、３２．３ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃、Ｎ２下で、ｎ－ＢｕＬｉ（１４．３ｍＬ、３５．５ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、２（５．０ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液を－７８℃で滴下した。得られた溶液をゆっくりと室温に温めた。反応物をNH_4Cl溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３を淡褐色油として得た（５．９ｇ、６９．７％）。
【０１２５】
２．　ＤＣＥ（２０ｍＬ）中の３（５．９ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）の溶液にＴＥＳ－Ｈ（７．０６ｇ、６０．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃に冷却し、ＴＦＡ（２２．８ｇ、０．２ｍｏｌ）を滴下した。得られた溶液を６０℃で４時間撹拌した。残留物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体３を白色固体として得た（４．８４ｇ、８６．９％）。
【０１２６】
中間体３の代替調製
【０１２７】
１．　４－ブロモベンズアルデヒド（１００．０ｇ、５４０ｍｍｏｌ）、１Ｈ－ピラゾール（３７ｇ、５４０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９４ｇ、５９４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１０．３ｇ、５４ｍｍｏｌ）、１８－クラウン－６の混合物（１１ｇ、４１ミリモル）のＤＭＦ（５００ｍＬ）溶液をｅの下で８０℃で２４時間攪拌しました。室温に冷却した後、混合物に氷水を加え、それをＥＡで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２（７６ｇ、８１．７％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{10}H_8N_2O$ １７２．１８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １７３．０ $[M+H]^+$．
【０１２８】
２．　２－クロロチアゾール（５４．２ｇ、０．４５ｍｏｌ）の乾燥（５５０ｍＬ）溶液に－７８℃で、ｎ－ＢｕＬｉ（１８７．５ｍＬ、２．４Ｍ、０．４５ｍｏｌ）を滴下した。混合物を－７８℃で１時間撹拌し、ＴＨＦ（７００ｍＬ）中の２（６５ｇ、０．３８ｍ

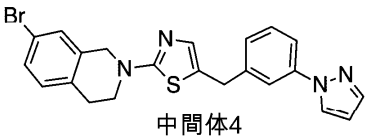
ｏｌ）の溶液を－７８℃で滴下した。得られた溶液をゆっくりと室温まで温めた。反応混合物を飽和NH_4Cl水でクエンチした。ＥＡで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、ｓNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３（９０ｇ、８２．６％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{13}H_{10}ClN_3OS$ ２９１．７６，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２９１．７ $[M+H]^+$．

【０１２９】

３．３（６６ｇ、０．２３ｍｏｌ）のＴＦＡ（３３０ｍＬ）溶液に、ＴＥＳ（１４８ｇ、０．９ｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を還流で１時間撹拌した。混合物を蒸発させ、混合物をＥＡで希釈した。得られた混合物を飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体３（５５ｇ、収率８８．７％）を黄色の固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{13}H_{10}ClN_3S$ ２７５．７６，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２７５．８ $[M+H]^+$．

【０１３０】

中間体４の調製



中間体4

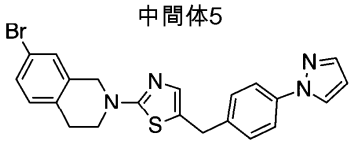
【０１３１】

１．ＤＭＳＯ中の７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、２５０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、中間体２（２７６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４１４ｍｇ、３ｍｍｏｌ）の混合物（５ｍＬ）を１４０℃で２時間撹拌した。次にそれを室温に冷却し、水に注ぎ、３Ｎ ＨＣｌで中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、中間体４（２００ｍｇ、収率４４％）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{19}BrN_4S$ ４５１．３９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４５０．７ ４５２．７ $[M+H]^+$．

【０１３２】

中間体５の調製

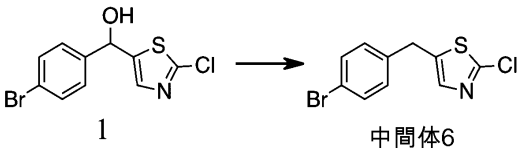
中間体5



【０１３３】

１．ＤＭＳＯ中の中間体３（１．０ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３．５ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノイン（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、８４８ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）の混合物（２５ｍＬ）を窒素雰囲気下、１４０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、氷水を混合物に加え、次にそれをＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体５（１．０ｇ、６１．３％収率）を黄色の固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{19}BrN_4S$ ４５１．３８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４５０．７ $[M+H]^+$．

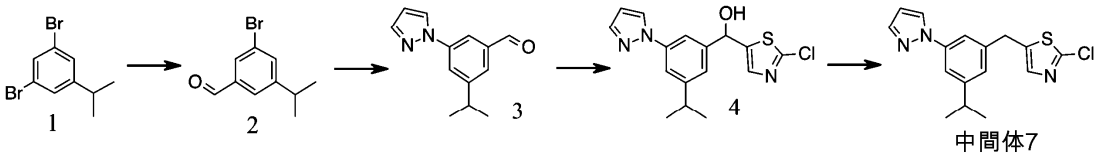
【０１３４】
中間体６の調製



【０１３５】
１．乾燥ＴＨＦ（４０ ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（５．７６ｇ、４８ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃のＮ２下で、ｎ－ＢｕＬｉ（２．４Ｍ、２０．０ｍＬ、４８ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－ブロモベンズアルデヒド（７．４０ｇ、４０ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。混合物をゆっくりと室温に温め、一晩撹拌した。混合物を飽和したNH_4Cl水溶液で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、１（８．００ｇ、収率６６％）を黄色の油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{10}H_7BrClNOS$ ３０４．５９， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０５．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１３６】
２． ＴＦＡ（５０ｍＬ）中の１（８．００ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）とＴＥＳ（１８ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮し、残留物を$NaHCO_3$飽和水溶液で希釈した。混合物をＤＣＭで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、中間体６（７．２０ｇ、９４．７％収率）を茶色の油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{10}H_7BrClNS$ ２８８．５９， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２８９．６ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１３７】
中間体７の調製



【０１３８】
１． １（２０ｇ、７１．９ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に－７８℃で、ｎ－ＢｕＬｉ（３１．７ｍＬ、７９．１ｍｍｏｌ）をN_2下で滴下した。１時間後、ＤＭＦ（１．６６ｇ、７９．１ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた溶液をゆっくりと室温まで温めた。反応物をNH_4Cl溶液で急冷し、ＥＡで抽出した。反応抽出物を濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２（１２ｇ、７３．５％）を得た。

【０１３９】
２． ２（１２ｇ、５２．９ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（２００ｍＬ）溶液に１Ｈ－ピラゾール（４．０ｇ、５８．１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９ｇ、５８．１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．２ｇ）、１８－クラウン－６（１．２ｇ）及び得られた混合物を８０℃で２４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油を得た。粗生成物を再結晶により精製して、３（７．３ｇ、６４．５％）を得た。

【０１４０】
３． －７８℃、乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（４．４７ｇ、３

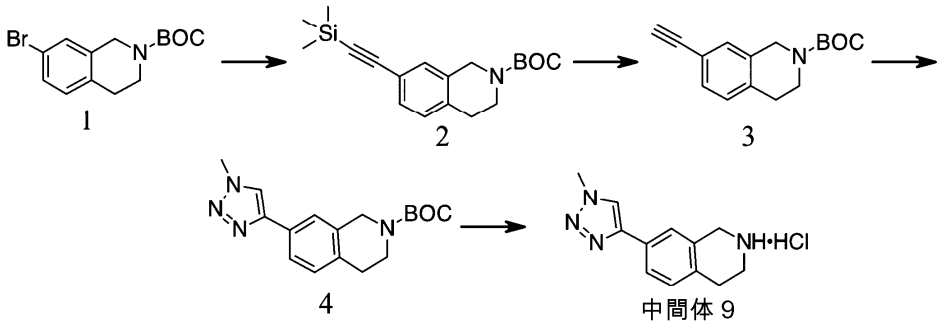
７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でｎ－ＢｕＬｉ（１５ｍＬ、３７．５ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、３の溶液（７．３ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた混合物をゆっくりと室温まで温めた。反応をNH_4Cl溶液で急冷し、ＥＡで抽出した。有機層を濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４（４．６ｇ、４０．３％）を得た。

【０１４１】

４．　ＤＣＥ（４０ｍＬ）中の４（４．６ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でＴＦＡ（１０．４ｍＬ、１３８ｍｍｏｌ）、ＴＥＳ（６．６ｍＬ、４１．３ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。反応をH_2で急冷し、ＤＣＭで抽出した。合わせた抽出物を濃縮して、粗油を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体７（１．８ｇ、４１．１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）δ：１．２－１．３（ｄ，６Ｈ），２．９－３．０（ｍ，１Ｈ），４．１－４．２（ｓ，２Ｈ），６．４－６．５（ｓ，１Ｈ），７．０（ｓ，１Ｈ），７．３－７．４（ｄ，２Ｈ），７．４－７．５（ｓ，１Ｈ），７．７－７．８（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｓ，１Ｈ）．

【０１４２】

中間体９の調製



【０１４３】

１．１（Ｋｅｙ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ、５００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、エチニルトリメチルシラン（２３６ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１４０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（６０．８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（乾燥ＤＭＦ（５．００ｍＬ）中の４８５ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ）を６０℃で１時間撹拌した。反応を水で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２（４９４ｍｇ、収率９４％）を黄色油として得た。

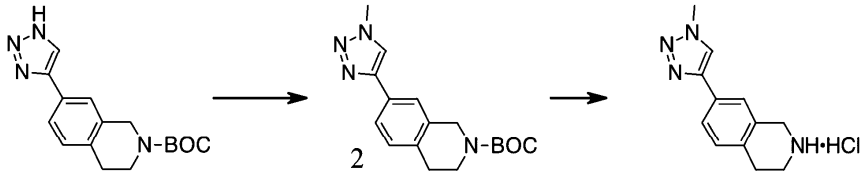
【０１４４】

２．　ＴＨＦ中の２（４９４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液にＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、１０ｍＬ）を加え、室温で６時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）で精製して、３（２８０ｍｇ、７３％）を黄色の固体として得た。

【０１４５】

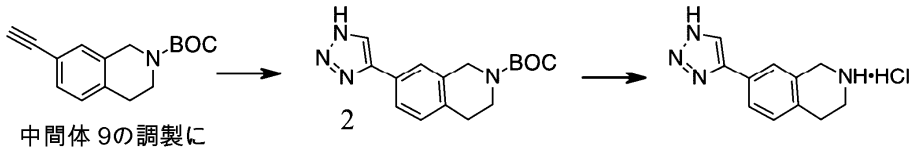
３．３（２８０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（１５５ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、NaN_3（８４．５ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２０７ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ（６５８ｍｇ、８．８９ｍｍｏｌ）の混合物）及びH_2O（１．９６ｇ、１０９ｍｍｏｌ）を封管中、１００°Ｃで一晩攪拌した。混合物を冷却し、水で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、４（１７１　ｍｇ、収率５０％）を無色の固体として得た。

【０１４６】
４．　４（１７１ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、３．００ｍＬ、１２．０ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（３．００ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、中間体９（１００ｍｇ、収率７４％）をオフホワイトの固体として得た。
【０１４７】
中間体９の代替調製



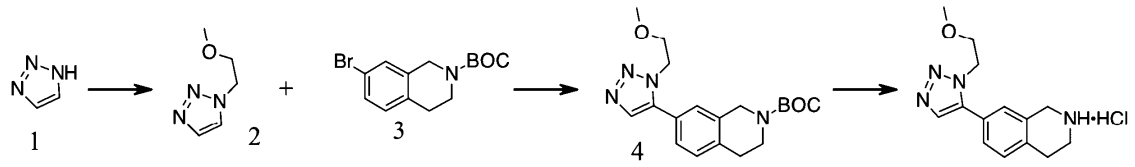
中間体 10　　中間体 9

【０１４８】
１．　０℃のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の中間体１０（２．５ｇ、８．３ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２．３ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を０℃で２時間撹拌し、ＭｅＩ（２．６ｍＬ）を加え、混合物をＲＴで４時間撹拌した。混合物を水で処理し、ＥＡで抽出した。抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルにより精製して、２（１．４ｇ、５４％）を得た。
【０１４９】
２．　２（１．４ｇ）の０℃の乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／エーテル（５ｍＬ、３Ｍ）を加えた。得られた溶液をゆっくりと室温に温め、一晩撹拌した。反応物を濃縮して中間体９（１ｇ、７８％）を得た。
【０１５０】
中間体１０の調製



中間体 9の調製に
おける化合物 3　　中間体 10

【０１５１】
１．　中間体９の調製からの化合物３（４．６ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（４０ｍＬ）中の溶液に、NaN_3（１．４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１．４４ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を７０℃で一晩撹拌した。混合物を水で処理し、ＥＡで抽出した。抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルにより精製して、２（３．４ｇ、６２．２％）を得た。
【０１５２】
２．　２（３．４ｇ）の乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の０℃の溶液に、ＨＣｌ／エーテル（１０ｍＬ、３Ｍ）を加えた。得られた溶液をゆっくりと室温に温め、一晩撹拌した。反応物を濃縮して、中間体１０（１．７６ｇ、５７．１％）を得た。
【０１５３】
中間体１１の調製



中間体 11

【０１５４】

１．ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の１（１ｇ、１５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３．１ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）のスラリーに、１－ブロモ－２－メトキシエタン（２．５ｇ、１８ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２を黄色油として得た（０．６６ｇ、３５％）。

【０１５５】

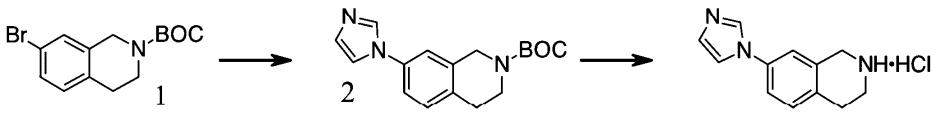
２．３（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、３１２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液に、２（１２７ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（１１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４８ｍｇ、０．１ミリモル）及びK_2CO_3（２７６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下で１００℃に加熱し、２０時間撹拌した。反応物を水で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出した。反応抽出物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、４を黄色油として得た（０．１０８ｇ、３０％）。

【０１５６】

３．ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４（１０８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を濃縮して、中間体１１（１００ｍｇ、１００％）を得た。

【０１５７】

中間体１２の調製



中間体 12

【０１５８】

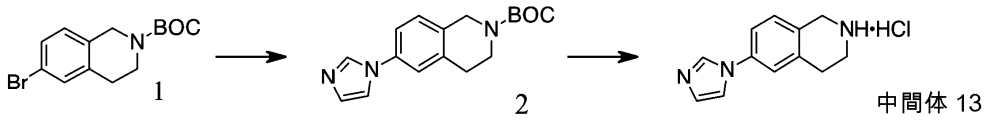
１．ＤＭＦ（３ｍＬ）中の１（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、１６０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（１６５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、イミダゾール（６８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃に加熱し、N_2下で２０時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２（１６８ｍｇ、９０％）を得た。

【０１５９】

２．２（１６０ｍｇ、０．５３ミリモル）とＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、中間体１２（１０６ｍｇ、９０％）を得た。

【０１６０】

中間体１３の調製

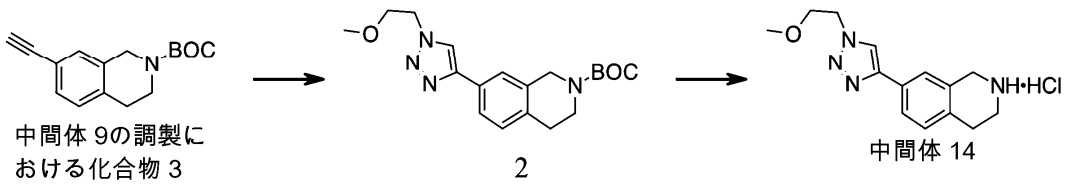


【０１６１】

１．　中間体１３は、２－Ｎ－ＢＯＣ－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの代わりに２－Ｎ－ＢＯＣ－６－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン１（Ｂｉｏｏｒｇ．　＆　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　Ｌｅｔｔ．　２０１８，　２８，　３０５０）を使用した以外は中間体１２について説明した手順にしたがって調製した。

【０１６２】

中間体１４の調製



【０１６３】

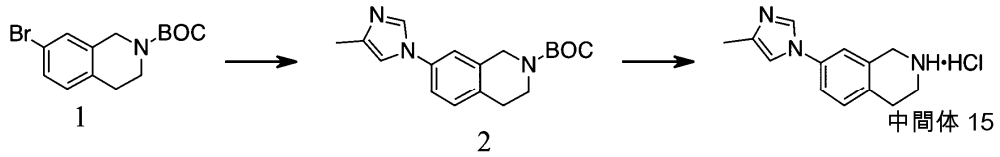
１．　中間体９の調製からの化合物３（６５０ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）、１－ヨード－２－メトキシエタン（４７１ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）、NaN_3（１６４ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４８２ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ（７４８ｍｇ、１０．１ｍｍｏｌ）及びH_2O（５．００ｇ、２７８ｍｍｏｌ）を１００℃で密閉チューブ内で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２（３５０ｍｇ、３９％）をオフホワイトの固体として得た。

【０１６４】

２．　２（３５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）及びCH_2Cl_2（１０ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、中間体１４（２６０ｍｇ、９０％）を白色固体として得た。

【０１６５】

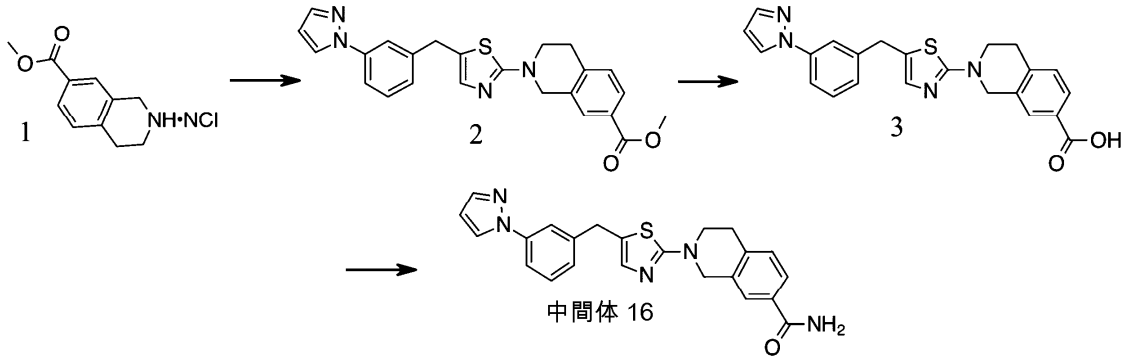
中間体１５の調製



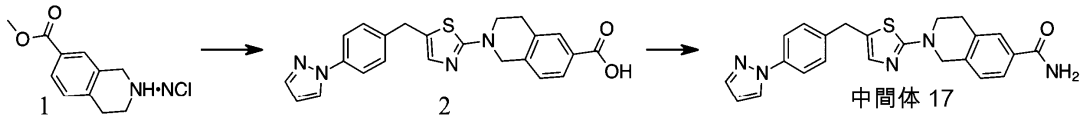
【０１６６】

１．　１（Ｋｅｙ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ、１．００ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）、（Ｓ，Ｓ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１，２－ジアミノシクロヘキサン（９１．０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、４－メチル－１Ｈ－イミダゾールの混合物（５２５ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３０４ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（１．０７ｇ、９．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を１２０°Ｃで４時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を分取ＨＰＬＣにより直接精製して、２（３２０ｍｇ、３１％収率）をオフホワイトの固体として得た。

【０１６７】
２．２（２２０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、３．００ｍＬ、１２．０ｍｍｏｌ）及びCH_2Cl_2（３ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、中間体１５（１５０ｍｇ、８６％収率）をオフホワイトの固体として得た。
【０１６８】
中間体１６の調製



【０１６９】
１．１（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４２，１，１１８－１３４，７５０ｍｇ）、中間体２（９０８ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２９０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（１３２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（７５０ｍｇ、６．７０ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１０ｍＬ）を１００°Ｃで４時間撹拌した。混合物を水で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、２（５５０ｍｇ、２工程で３７％の収率）を黄色の固形物として得た。
【０１７０】
２．２（５５０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ（６１．０ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）の混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を２Ｎ ＨＣｌでｐＨ４－５に酸性化すると、沈殿が生じた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、３（１７０ｍｇ、３２％収率）をオフホワイトの固体として得た。
【０１７１】
３．３（１７０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２８０ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（１３４ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）の混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を水で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣにより精製して、中間体１６（１３０ｍｇ、収率７６％）を黄色の固体として得た。
【０１７２】
中間体１７の調製



【０１７３】
１．１（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４２，１，１１８－１３４，２２７ｍｇ，１ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）溶液に中間体３（３００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。$Pd_2(dba)_3$（７２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（６５ｍｇ

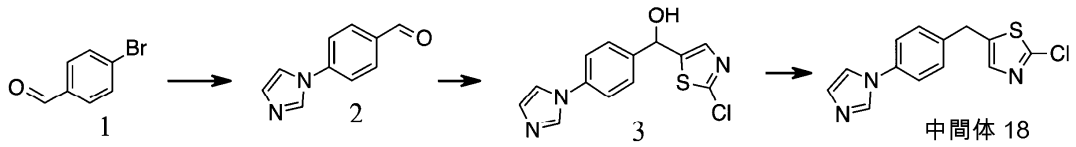
、０．１６ｍｍｏｌ）及びｔ－ＫＯＢｕ（３４０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）。混合物を１００℃に加熱し、N_2下で２０時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＬｉＯＨ（０．４ｇ、１０ｍｍｏｌ）及び水（４ｍＬ）を加えた。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌し、冷却し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ　５に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機抽出物を濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２を淡黄色固体（０．３１ｇ、７４％）として得た。

【０１７４】

２．　２（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（２５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．６９ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（７．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体１７を白色固体（１１．２ｍｇ、２２．４％）として得た。

【０１７５】

中間体１８の調製



【０１７６】

１．　乾燥ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の１（２０ｇ、１０８．１ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｈ－イミダゾール（８．１ｇ、１１８．９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３８．７ｇ、１１８．９ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２ｇ）、１８－クラウン－６（２ｇ）を加えた。得られた溶液を８０℃で２４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水で処理し、ＥＡで抽出した。抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油を得た。粗生成物を再結晶により精製して、２（１１ｇ、５９．２％）を得た。

【０１７７】

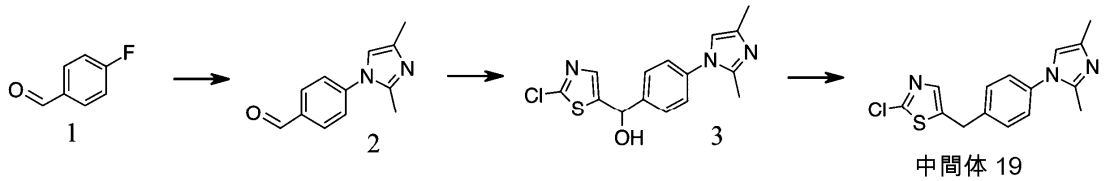
２．　乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（３．８ｇ、３２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ＢｕＬｉ（１４ｍＬ、３４．９ｍｍｏｌ）をN_2下、－７８℃で滴下した。１時間後、２の溶液（５ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた溶液をゆっくりと室温まで温めた。反応物をNH_4Cl溶液で急冷し、ＥＡで抽出した。抽出物を濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３（３．５ｇ、４１．４％）を得た。

【０１７８】

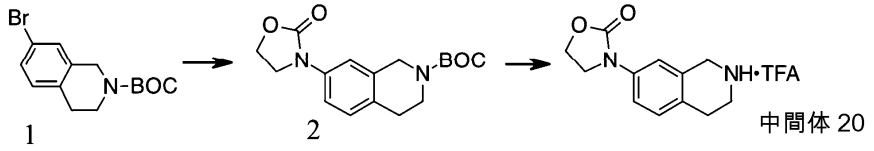
３．　３（３．５ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（６０ｍＬ）溶液に０℃で、ＴＦＡ（９ｍＬ、１２０ｍｍｏｌ）及びＴＥＳ（５．８ｍＬ、３６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。反応物をH_2Oで急冷し、ＤＣＭで抽出した。有機層を濃縮して粗油を得て、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体１８（１．８ｇ、５４．４％）を得た。

【０１７９】

中間体１９の調製

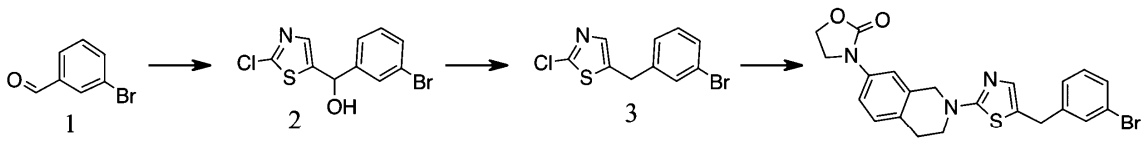


【０１８０】
１．ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１（６．２０ｇ、５０ｍｍｏｌ）及び２，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（７．２０ｇ、７５ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（４８．７０ｇ、１５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１２０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、２（１．８０ｇ、１８％収率）を褐色油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{12}H_{12}N_2O$ ２００．２４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２００．９ $[M+H]^+$．
【０１８１】
２．２－クロロチアゾール（１．２０ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に－７８℃で、Ｎ－ＢｕＬｉ（２．４Ｍ、５．５ｍＬ）をN_2下で滴下した。１時間後、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２（１．８０ｇ、９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。反応物をゆっくりと室温に温め、一晩撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、黄色の油として３（１．８３ｇ、収率６４％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{15}H_{14}ClN_3OS$ ３１９．８１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３１９．８ $[M+H]^+$．
【０１８２】
３．ＴＦＡ（１８ ｍＬ）中の３（１．８３ｇ、５．７ｍｍｏｌ）、ＴＥＳ（９ｍＬ）の混合物を６０℃で３時間撹拌した。次にそれを濃縮し、残留物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、CH_2Cl_2で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、中間体１９（１．２０ｇ、６９．０％収率）を茶色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{15}H_{14}ClN_3S$ ３０３．８１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０３．８ $[M+H]^+$．
【０１８３】
中間体２０の調製



【０１８４】
１．１（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、５．６８ｇ、０．０１８ｍｏｌ）、オキサゾリジン－２－オン（４．７ｇ、０．０５４ｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８．２３ｇ、０．００９ｍｏｌ）、Ｓ－ｐｈｏｓ（３．６９ｇ、乾燥した１，４－ジオキサン（１５０ｍ℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２（５．０２ｇ、８８％収率）を黄色の固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{17}H_{22}N_2O_4$ ３１８．３７，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３４０．８ $[M+H]^+$．
【０１８５】
２．２（５．０２ｇ、１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液にＴＦＡ（２５ｍＬ）を加えた。反応物を室温で６時間撹拌した。次に反応を濃縮して粗生成物を得た。それをＤＣＭで溶解し、石油エーテルで希釈した。得られた懸濁液を濾過し、濾過物を石油エーテルで洗浄し、乾燥させて中間体２０（３．５０ｇ、７０％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{14}H_{15}F_3N_2O_3$ ３１６．２８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２１８．９ $[M+H]^+$．
【０１８６】

中間体２１の調製



中間体 21

【０１８７】

１．　２－クロロチアゾール（５．７６ｇ、４８ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に－７８℃で、ｎ－ＢｕＬｉ（２．４Ｍ、２５．０ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）をN_2下で滴下した。０．５時間後、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１（８．００ｇ、４３ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。反応物をゆっくりと室温まで温めた。混合物を飽和NH_4Cl水溶液で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出して、得られた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、２（８．５０ｇ、収率６４％）を黄色油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{10}H_7BrClNOS$ ３０４．５９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０５．７ $[M+H]^+$．

【０１８８】

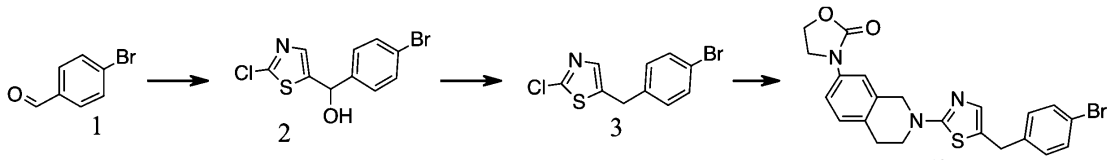
２．　ＴＥＳ（２０ｍＬ）中の２（８．５０ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（６０ｍＬ）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出して、得られた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、３（７．００ｇ、８６．９％収率）を褐色油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{10}H_7BrClNS$ ２８８．５９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２８９．６ $[M+H]^+$．

【０１８９】

３．　ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中の３（３．００ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、中間体２０（３．４５ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４．３１ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１４０℃で３時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーで精製して中間体２１（２．１０ｇ、４２．９％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{20}BrN_3O_2S$ ４７０．３９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７０．５ $[M+H]^+$．

【０１９０】

中間体２２の調製



中間体 22

【０１９１】

１．　乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（５．７６ｇ、４８）の溶液に、Ｎ－ＢｕＬｉ（２．４Ｍ、２０．０ｍＬ、４８ｍｍｏｌ）を－７８℃でN_2下に滴下した。１時間後、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の１（７．４０ｇ、４０ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、一晩撹拌した。次にそれを飽和NH_4Cl水溶液で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出して、得られた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4

で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、２（８．００ｇ、６６％収率）を黄色油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{10}$Ｈ$_{7}$ＢｒＣｌＮＯＳ ３０４．５９， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０５．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１９２】

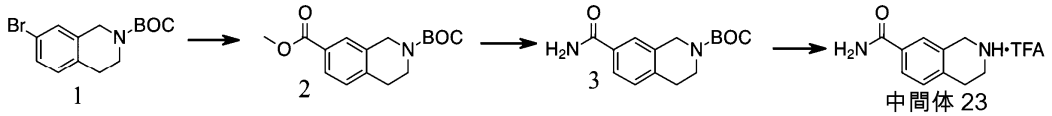
２． （４－ブロモフェニル）（２－クロロチアゾール－５－イル）メタノール（８．００ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）とＴＥＳ（１８ｍＬ）のＴＦＡ（５０ｍＬ）混合物を室温で２時間撹拌した。次にそれを濃縮し、残留物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出し、得られた有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、３（７．２０ｇ、９４．７％収率）を褐色油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{10}$Ｈ$_{7}$ＢｒＣｌＮＳ ２８８．５９， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２８９．６ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１９３】

３． ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中の３（３．１０ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液に、中間体２０（３．５ｇ、１１ｍｍｏｌ）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４．５６ｇ、３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１４０℃で３時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、次に氷水に注ぎ、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で抽出し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥した。得られた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体２２（４．７８ｇ、収率９２％）を黄色の固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{20}$ＢｒＮ$_{3}$Ｏ$_{2}$Ｓ ４７０．３９， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７０．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１９４】

中間体２３の調製



【０１９５】

１． １（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、１５ ｇ、４８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（９．７ｇ、９６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２．８ｇ、３．８４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２００ｍｌ）とＭｅＣＮ（５０ｍｌ）の混合物を容器中で３回ＣＯでパージし、次に、１００気圧で２４時間、１２０気圧のＣＯ下で加熱した。混合物を冷却し、セライトで濾過し、濾過ケーキをＥＡで洗浄し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２（１１．５ｇ、収率８２．１％）を油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{16}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_{4}$ ２９１．１５， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３１３．９ ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$． ^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ７．８４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８２ （ｓ， １Ｈ）， ７．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６３ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９３ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６８ （ｔ， Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ， ２Ｈ），２．９０ （ｔ， Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， ２Ｈ），１．５１ （ｓ， ９Ｈ）．

【０１９６】

２． ２（１０．８ｇ、３７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍｌ）中溶液に、ＮＨ$_{3}$（２５０ｍｌ）で飽和したＭｅＯＨを加えた。反応物をボンベ内で１２０℃で６０時間撹拌し、室温に冷却して濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、３（８．４ｇ、収率８１．９％）を黄色の固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{15}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{3}$ ２７６．３４， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２９８．９ ［Ｍ＋Ｎａ］＋． ^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ） δ ｐｐｍ ７．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．６９ － ７．６７ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３０ （ｓ， １Ｈ）， ７．２３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５４ （ｓ， ２Ｈ），３．５６ （ｔ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， ２Ｈ），２．８１ （ｔ， Ｊ ＝

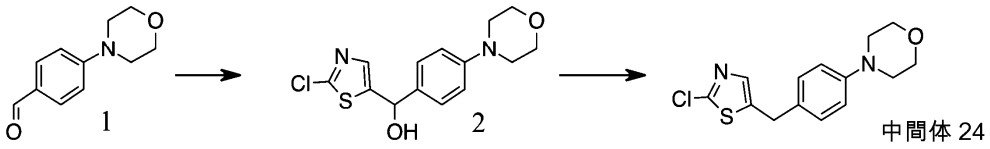
５．８ Ｈｚ， ２Ｈ），１．４４ （ｓ， ９Ｈ）．

【０１９７】

３．３（８．４ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍｌ）溶液にＴＦＡ（１２ｍｌ）を加えた。反応物を室温で６時間撹拌し、濃縮して、粗生成物を得た。それをＤＣＭで溶解し、ＰＥで希釈すると沈殿物が生じ、これを濾過により収集した。濾過ケーキをＥＡで洗浄し、真空で乾燥させて中間体２３（６．３ｇ、７１．４％）を得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3$ ２９０．２４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １７７．０ $[M+H]^+$．

【０１９８】

中間体２４の調製



中間体 24

【０１９９】

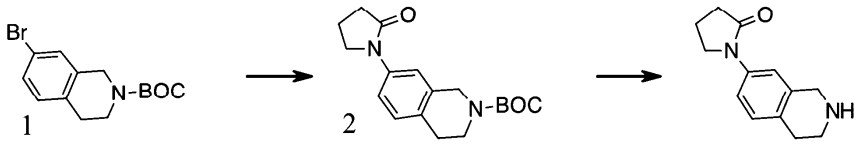
１．乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（１．２４ｇ、１０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下、－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（２．４Ｍ、４．８ｍＬ）を滴下した。０．５時間後、１（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、１．８０ｇ、９．４１ ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。反応物をゆっくりと室温に温めた。混合物を水で反応停止した。NH_4Cl及びＤＣＭで抽出し、Na_2SO_4で乾燥した。得られた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２（２．００ ｇ、６８．３６％収率）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{14}H_{15}ClN_2O_2S$ ３１０．８０，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３１１．４ $[M+H]^+$．

【０２００】

２．２（２．０ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）、ＴＥＳ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（３０ｍＬ）の混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を水で洗浄した。$NaHCO_3$及びＤＣＭ（３０ｍＬｘ３）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥しました。抽出物を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体２４（１．１ｇ、５７．９４％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{14}H_{15}ClN_2OS$ ２９４．８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２９５．４ $[M+H]^+$．

【０２０１】

中間体２５の調製



中間体 25

【０２０２】

１．１（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、５．０ｇ、１６．０１ｍｍｏｌ）、ピロリジン－２－オン（４．０９ｇ、４８．０３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１．１７ｇ、１．６ｍｍｏｌ）、Ｓ－Ｐｈｏｓ（１．３１ｇ、乾燥した１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中の３．２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（５．３８ｇ、４８．０３ｍｍｏｌ）を１００℃で一晩撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＤＣＭで抽出し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２（３．２ｇ、６３．１７％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{18}H_{24}$

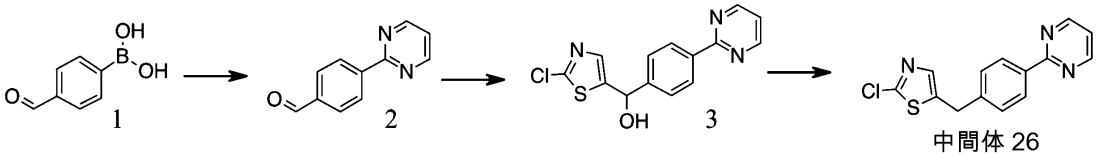
N_2O_3 316.40, m/z found 316.8 $[M+H]^+$.

【0203】

2. 2（3.2g、10.11mmol）、DCM（40mL）及びTFA（20 mL）の混合物を室温で5時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、DCMで抽出して、Na_2SO_4で乾燥させた。抽出物を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体25（1.05g、48.02%収率）を白色固体として得た。MS （ESI）: mass calcd. for $C_{13}H_{16}N_2O$ 216.28, m/z found 216.8 $[M+H]^+$.

【0204】

中間体26の調製



【0205】

1. DME/H_2O（100mL/50mL）中の1（Sigma-Aldrich、4g、26.7mmol）、2-ブロモピリミジン（3.51g、22.1mmol）、$NaHCO_3$（6.73g、80.1mmol）、Pd（PPh_3）$_4$（766mg、0.663mmol）の混合物を、N_2雰囲気下で90℃で18時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをEAで洗浄し、濾液を濃縮した。得られた混合物をEAで抽出し、合わせた抽出物をブライン、水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を濃縮して残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2（3.84g、収率78.1%）を白色固体として得た。MS （ESI）: mass calcd. for $C_{11}H_8N_2O$ 184.20, m/z found 185.0 $[M+H]^+$.

【0206】

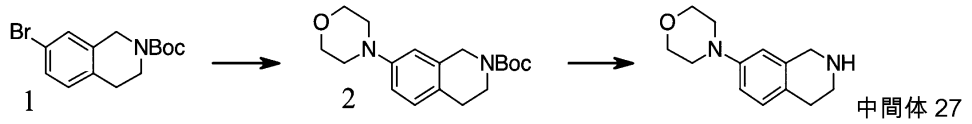
2. 乾燥THF（80mL）中の2-クロロチアゾール（2.69g、22.7mmol）の溶液に、-78℃、N_2下で、n-BuLi（2.4M、9.9mL、23.75mmol）を滴下した。1時間後、2の溶液（3.8g、20.6mmol、106mL THF）を混合物に滴下した。反応物をゆっくりと室温に温め、18時間撹拌した。得られた混合物をNH_4Cl水溶液で反応停止した。EtOAcで抽出し、合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥させた。有機溶液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3（4.65g、74.2%収率）を白色固体として得た。MS （ESI）: mass calcd. for $C_{14}H_{10}ClN_3OS$ 303.76, m/z found 303.8 $[M+H]^+$.

【0207】

3. 0℃の乾燥DCE中の3（3g、9.87mmol）及びTFA（11.3g、98.7mmol）の溶液に、TES（3.42g、29.6mmol）を滴下し、反応物を60℃で8時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮した。得られた残留物を飽和NaHCO3で処理し、EAで抽出し、合わせた抽出物をブライン、水で洗浄し、Na2SO 4で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、中間体26（1.2g、42.2%収率）を白色固体として得た。MS （ESI）: mass calcd. for $C_{14}H_{10}ClN_3S$ 287.77, m/z found 287.8 $[M+H]^+$.

【0208】

中間体27の調製



【０２０９】

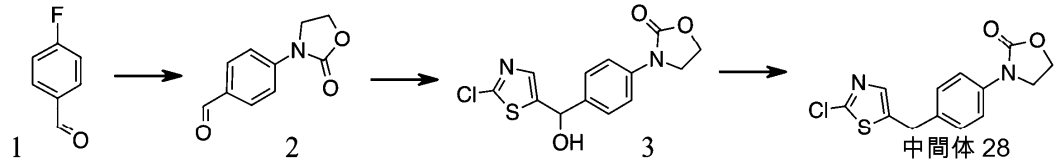
１．１（２．００ｇ、６．４ｍｍｏｌ）、モルホリン（１．８０ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２．０ｇ、２．２ｍｍｏｌ）、Ｓ－Ｐｈｏｓ（１．２０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．８０ｇ、２０ｍｍｏｌ）の乾燥した１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２（１．３０ｇ、６４％）を黄色の油として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{18}H_{26}N_2O_3$ ３１８．１９， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３１９．０ $[M+H]^+$．

【０２１０】

２．ＴＦＡ（１０ｍＬ）中の２（１．３０ｇ、５ｍｍｏｌ）とＴＥＳ（５ｍＬ）の混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮し、残留物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で処理し、CH_2Cl_2で抽出して、有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して中間体２７（１．４ｇ、粗生成物）を褐色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{13}H_{18}N_2O$ ２１８．１４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２１９．０ $[M+H]^+$．

【０２１１】

中間体２８の調製



【０２１２】

１．１（４．４６ｇ、３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液に、オキサゾリジン－２－オン（２．６１ｇ、３０ｍｍｏｌ）とCs_2CO_3（１１．７４ｇ、３６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１２０℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を水に注ぎ、混合物をＥＡで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、２（４．１７ｇ、収率７０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{10}H_9NO_3$ １９１．１９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １９２．０ $[M+H]^+$．

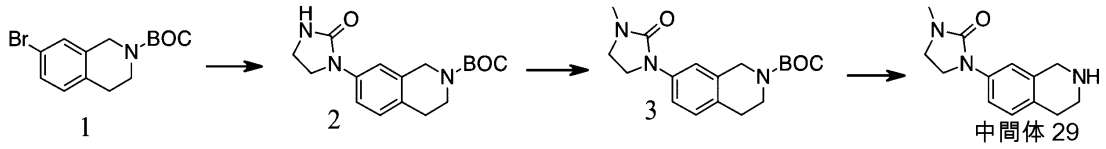
【０２１３】

２．２－クロロチアゾール（０．８６ｇ、７．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（３ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の２（１．０６ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。反応混合物を２時間撹拌し、飽和NH_4Clで反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３（粗精製物、１．８ｇ）を黄色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{14}H_{12}ClN_3O_2S$ ３１０．７５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３１１．２１ $[M+H]^+$．

【０２１４】

３．ＴＦＡ（１ｍＬ）中の３（０．１ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）とＴＥＳ（０．５ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、中間体２８（７８ｍｇ、収率８２％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{13}H_{11}ClN_2O_2S$ ２９４．７５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２９５．１９ $[M+H]^+$．

【０２１５】
中間体２９の調製

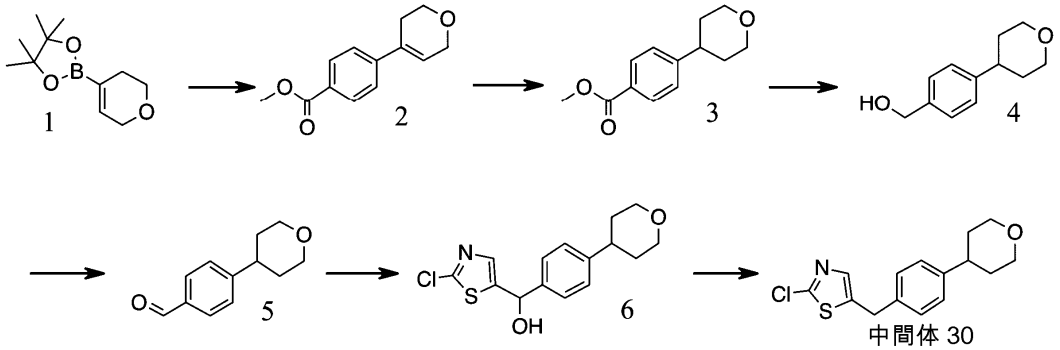


【０２１６】
１．ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の化合物１（Ｋｅｙ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ、５．４０ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）、イミダゾリジン－２－オン（４．５０ｇ、５２．３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（５．７５ｇ、５１．３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２．５２ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）及び（Ｓ，Ｓ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１，２－ジアミノシクロヘキサン（０．８３ｇ、６．５ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮して、２（５．１ｇ、９２％）を黄色の油として得た。ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{17}H_{23}N_3O_3$　３１７．３９，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　３１７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２１７】
２．　２（１．５０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液に０℃（４０ｍＬ）でＮａＨ（２００ｍｇ、１３．８ｍｍｏｌ）を加えた。０．５時間後、ヨードメタン（１．４１ｇ、９．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。反応混合物をゆっくりと室温に温め、６０℃で４時間撹拌した。反応を水で反応停止し、ＥＡで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、３（１ｇ、６４％）を得た。ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{18}H_{25}N_3O_3$　３３１．４２．　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　３３２．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２１８】
３．　ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の３（２ｇ、６ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（９ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。次にそれを濃縮し、残留物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、CH_2Cl_2で抽出して、得られた有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体２９（１．１ｇ）を褐色油として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{13}H_{17}N_3O$　２３１．３，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　２３１．９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２１９】
中間体３０の調製



【０２２０】
１．　１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の４－ブロモ安息香酸メチル（１．１ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）、１（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、１．１ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２９９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．４１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）をN_2で３回パージし、得られた混合物を１００℃に１６時間加熱した。それを室温に冷却し、濃縮し、残渣をシリカゲルのクロマトグラ

フィーで精製して、２（９４０ｍｇ、収率９３％）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{13}H_{14}O_3$ ２１８．２５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２１９．０ $[M+H]^+$．

【０２２１】

２．ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）中の２（９４０ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）とＰｄ／Ｃ（２５０ｍｇ）の混合物をH_2下、室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、３（９４８ｍｇ、収率１００％）を無色の油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{13}H_{16}O_3$ ２２０．２７，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２２１．０ $[M+H]^+$．

【０２２２】

３．$LiAlH_4$（１６０ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）を３（９００ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に０℃で加えた。混合物を室温に温め、２時間撹拌し、０℃に、飽和NH_4Clで冷却し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４（７６５ｍｇ、収率９７％）を黄色の油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{12}H_{16}O_2$ １９２．２６，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １７５．０ $[M-OH]^+$．

【０２２３】

４．ＤＣＭ（８ｍＬ）中の４の溶液に、デス・マーチン試薬（７０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、５（１５．５ｍｇ、収率７８％）を黄色の油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{12}H_{14}O_2$ １９０．２４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １９１．０ $[M+H]^+$．

【０２２４】

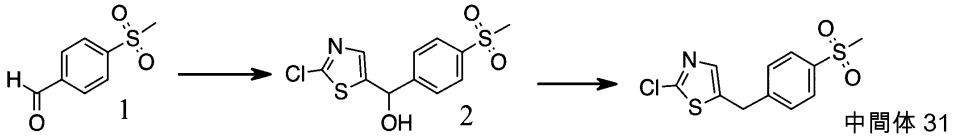
５．ｎ－ＢｕＬｉ（１．４５ｍＬ、３．４７ｍｍｏｌ、２．４Ｍ）を２－クロロチアゾール（４１６ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に－７８℃で滴下した。３０分後、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の５（６００ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、得られた混合物を室温に温め、一晩撹拌した。混合物を飽和NH_4Clで反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、６（８６０ｍｇ、８８％収率）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{15}H_{16}ClNO_2S$ ３０９．８１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０９．８ $[M+H]^+$．

【０２２５】

６．６（６９０ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、ＴＥＳ（２ｍＬ）及びＴＦＡ（２ｍＬ）の混合物をN_2下、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を飽和$NaHCO_3$で希釈し、ＤＣＭで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、中間体３０（５６６．６ｍｇ、８７％収率）を黄色の油として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{15}H_{16}ClNOS$ ２９３．８１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２９４．１ $[M+H]^+$．

【０２２６】

中間体３１の調製



中間体 31

【０２２７】

１．２－クロロチアゾール（３．５９ｇ、２９．９ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（９４ｍＬ）溶液に－７８℃、N_2下でｎ－ＢｕＬｉ（２．４ＭのＨｅｘ、１３．０ｍＬ、３１．２

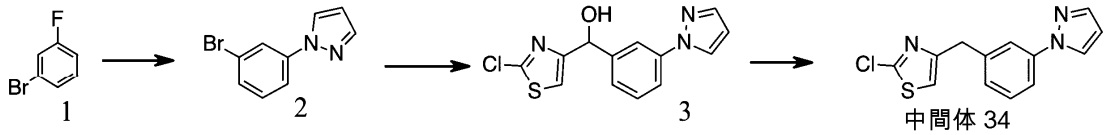
ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、１（エナミン、５ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液を滴下した。反応物を室温に温め、１８時間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２（１．６ｇ、１９．４％収率）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{11}H_{10}ClNO_3S_2$ ３０３．７８， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０３．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２２８】

２． ２（１．６ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１２ｍＬ）溶液に、ＴＥＳ（３ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）を１５分かけて滴下した。反応物を７０℃で２時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体３１（１．３ｇ、収率８５．８％）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{11}H_{10}ClNO_2S2$ ２８７．７８， ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２８７．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２２９】

中間体３４の調製



【０２３０】

１．無水ＤＭＦ（５０．０ｍＬ）中の１Ｈ－ピラゾール（５．８６ｇ、８６．２ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下でＮａＨ（６０％、１０．３ｇ、２５８．６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を６０°Ｃで１時間撹拌した。次に１（１５．１ｇ、８６．２ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１２０℃で３時間撹拌した。反応を水で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２（４．０ｇ、収率２１％）を無色の油として得た。

【０２３１】

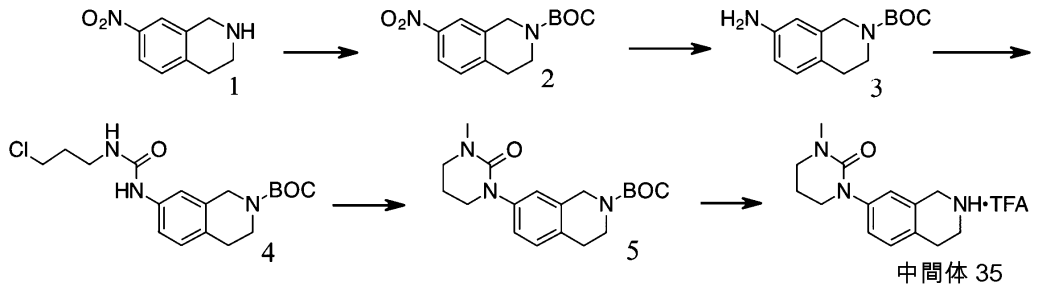
２． ２（２．６６ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍヘキサン溶液、７．２ｍＬ、１８．０ｍｍｏｌ）をN_2下、－７８℃で滴下した。１時間後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－４－チアゾールカルボキサルデヒド（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、４．００ｇ、１８．０２ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。得られた混合物を室温まで温めた。反応を飽和NH_4Clで停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を濃縮して、粗油を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色の油として３（４２０ｍｇ、収率８％）を得た。

【０２３２】

３． ３（４００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１０ｍＬ）溶液にＴＥＳ（３ｍＬ）を加え、得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体３４（２５０ｍｇ、収率６３％）を黄色の固体として得た。

【０２３３】

中間体３５の調製



中間体 35

【０２３４】

１．１（４ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）の飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５０ｍＬ）及びＴＨＦ（５０ｍＬ）の混合物にＢＯＣ２Ｏ（５．６３ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、２（５．８ｇ、９３．５％収率）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ１４Ｈ１８Ｎ２Ｏ４ ２７８．３１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０１．０ ［Ｍ＋Ｎａ］＋．

【０２３５】

２．ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）中の２（５．８ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）とＰｄ／Ｃ（１．２ｇ）の混合物をＨ２下、室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、３（５ｇ、収率９６．７％）を褐色油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ１４Ｈ２０Ｎ２Ｏ２ ２４８．３３，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２７１．０ ［Ｍ＋Ｎａ］＋．

【０２３６】

３．乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３（２ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）と３－クロロプロピルイソシアネート（１．１６ｇ、９．６８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。次にそれを濃縮し、残留物をＥＡ／ＰＥの混合物（１／５０）で洗浄し、濾過し、得られた固体を真空中で乾燥させて、４（２．８ｇ、９５％収率）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ１８Ｈ２６ＣｌＮ３Ｏ３ ３６７．８７，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３６８．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０２３７】

４．４（２．７ｇ、７．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２７０ｍＬ）溶液に０℃でＮａＨ（８８８ｍｇ、２２．２ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。次にそれを室温に温め、１６時間撹拌した。体積を約４０ｍＬに減らし、０℃に冷却してＭｅＩ（１．５８ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温に温めて１６時間撹拌した。混合物を水で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油として５（２．４ｇ、９６％収率）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ１９Ｈ２７Ｎ３Ｏ３ ３４５．４４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３４６．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

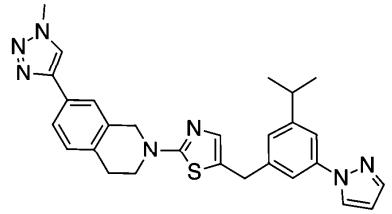
【０２３８】

５．５（２．４ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液にＴＦＡ（１５ｍＬ）を加えた。１６時間撹拌した後、それを濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃで洗浄し、濾過し、真空で乾燥させて、所望の生成物中間体３５（２．２ｇ、８８％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ１６Ｈ２０Ｆ３Ｎ３Ｏ３ ３５９．３５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２４６．０ ［Ｍ－ＴＦＡ＋Ｈ］＋．

【実施例】

【０２３９】

実施例１

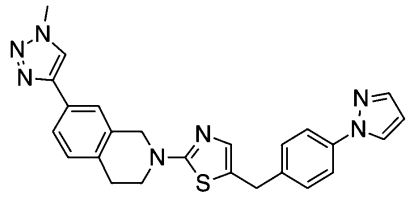


【０２４０】

１．　中間体７（３４６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）溶液に、中間体９（３２９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で一晩撹拌し、室温に冷却した。混合物を水で処理し、ＥＡで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、９０．３６ｍｇの実施例１を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）δ：δ：１．３－１．４（ｄ，６Ｈ），３．０－３．１（ｍ，２Ｈ），３．６－３．８（ｍ，２Ｈ），４．１（ｓ，２Ｈ），４．２－４．３（ｓ，２Ｈ），４．８－４．９（ｓ，２Ｈ），６．５（ｓ，１Ｈ），７．０－７．１（ｓ，１Ｈ），７．１－７．２（ｓ，１Ｈ），７．４－７．５（ｓ，１Ｈ），７．５－７．６（ｓ，１Ｈ），７．７．６－７．７（ｄ，１Ｈ），７．７－７．８（ｓ，１Ｈ），７．８－７．９（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９６．５（Ｍ＋１）$^+$．

【０２４１】

実施例２

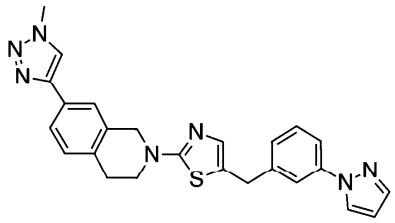


【０２４２】

１．　中間体９（１００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、中間体３（１２１ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３６．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（１６．４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫの混合物（１２３ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のジオキサン（２．００ｍＬ）溶液を９５°Ｃで２時間撹拌した。反応を水で停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例２（４５．９ｍｇ、収率２５％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　２．９１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），３．６７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），４．０４（２Ｈ，ｓ），４．０８（３Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．０３（１Ｈ，ｓ），７．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．６３－７．７３（３Ｈ，ｍ），７．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）．ＭＳ　Ｃａｌｃｄ．：４５３．２；ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：４５４．２　[Ｍ＋Ｈ]$^+$．

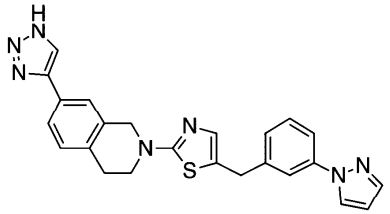
【０２４３】

実施例３



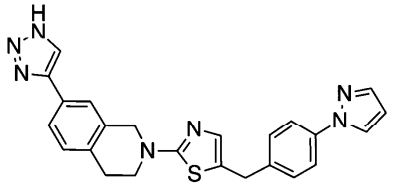
【０２４４】
１．　実施例１について記載された手順にしたがって、中間体９及び中間体２を反応させて、１１．０３ｍｇの実施例３（９．５８ｍｇ）を得た。^{1}ＨＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_{3}$，　３００　ＭＨｚ）　δ：　３．０－３．１　（ｍ，　２　Ｈ），　３．７－３．８　（ｍ，　２　Ｈ），　４．１　（ｓ，　２　Ｈ），　４．４．３　（ｓ，　２　Ｈ），　４．６　（ｓ，　２　Ｈ），　６．５　（ｓ，　１　Ｈ），　７．０－７．１　（ｓ，　１　Ｈ），　７．１－７．３　（ｍ，　２　Ｈ），　７．３　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４　（ｍ，　１　Ｈ），　７．５－７．７　（ｍ，　４　Ｈ），　７．７－７．８　（ｓ，　１　Ｈ），　７．８－７．９　（ｓ，　１　Ｈ），　７．９－８．０　（ｓ，　１　Ｈ）．　ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５４．４　（Ｍ＋１）$^{+}$．

【０２４５】
実施例４



【０２４６】
１．　実施例１について記載された手順にしたがって、中間体１０及び中間体２を反応させて、１１．０３ｍｇの実施例４を得た。^{1}ＨＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_{3}$，　３００　ＭＨｚ）　δ：　３．０－３．１　（ｍ，　２　Ｈ），　３．６－３．８　（ｍ，　２　Ｈ），　４．１　（ｓ，　２　Ｈ），　４．８　（ｓ，　２　Ｈ），　６．５　（ｓ，　１　Ｈ），　７．７．１－７．３　（ｍ，　５　Ｈ），　７．４－７．５　（ｍ，　１　Ｈ），　７．６－７．７　（ｍ，　３　Ｈ），　７．７－７．８　（ｓ，　１　Ｈ），　７．８－７．９　（ｓ，　１　Ｈ），　７．９－８．０　（ｓ，　１　Ｈ）．　ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４４０．４　（Ｍ＋１）$^{+}$．

【０２４７】
実施例５

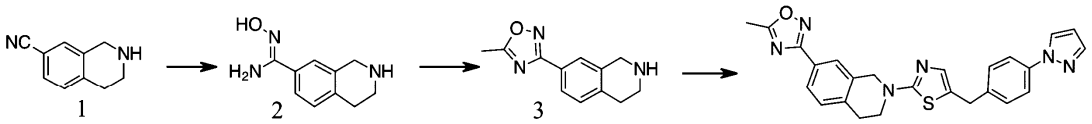


【０２４８】
１．　実施例１について記載された手順にしたがって、中間体１０及び中間体３を反応させて、３０．０２ｍｇの実施例５を得た。^{1}ＨＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_{3}$，　３００　ＭＨｚ）　δ：　３．０－３．１　（ｍ，　４　Ｈ），　３．６－３．８　（ｍ，　２　Ｈ），　４．１

（ｓ，２Ｈ），４．８－４．９（ｓ，２Ｈ），６．４－６．５（ｓ，１Ｈ），７．１－７．３（ｍ，５Ｈ），７．４（ｍ，１Ｈ），７．５－７．６（ｍ，３Ｈ），７．７（ｓ，１Ｈ），７．７．８（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４４０．４（Ｍ＋１）$^{+}$．

【０２４９】

実施例６



【０２５０】

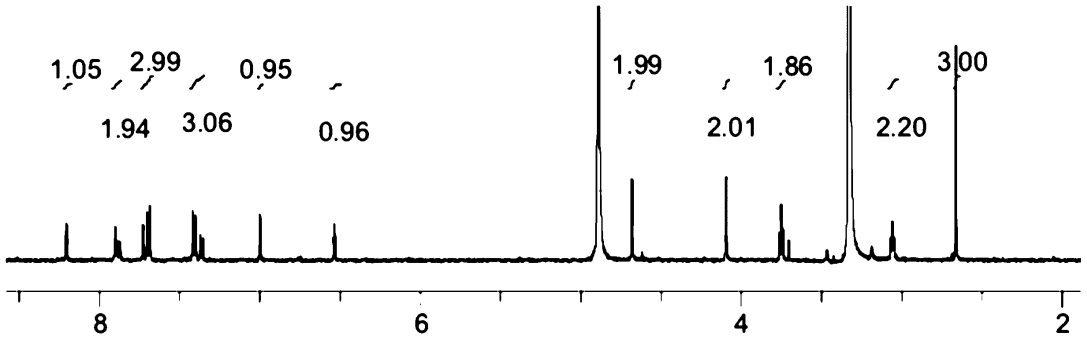
１．１（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、１５８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液にNH_2OH（１．５ｍＬ）を加えた。混合物を２０時間加熱還流した。混合物を冷却し、濃縮して、２を白色固体として得た（０．１９ｇ、１００％）。

【０２５１】

２．Ac_2O（１０ｍＬ）中の２（０．１９ｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物を２時間加熱還流した。混合物を冷却し、濃縮し、残渣を濃硫酸に溶解した。ＨＣｌ（１０ｍＬ）及び混合物を一晩加熱還流した。混合物を濃縮して、３を白色固体として得た（０．４ｇ、１００％）。

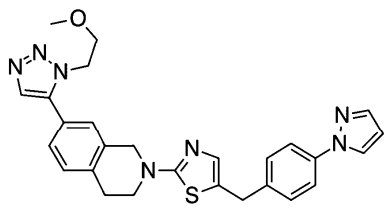
【０２５２】

３．３（２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に中間体３（２５０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（１６５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃に加熱し、N_2下で２０時間加熱した。混合物を水で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物を濃縮して、粗油を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例６を黄色の固形物（４０ｍｇ、２０％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５５．１（Ｍ＋１）$^{+}$．^{1}ＨＮＭＲ（CD_3OD，５００ＭＨｚ）：

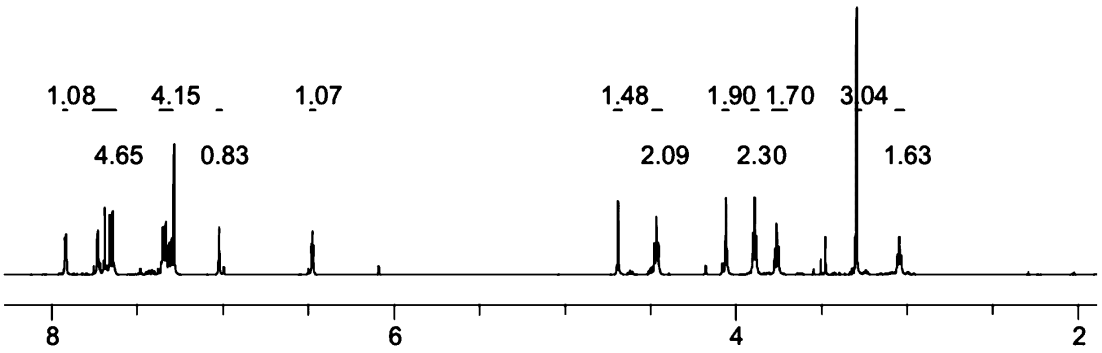


【０２５３】

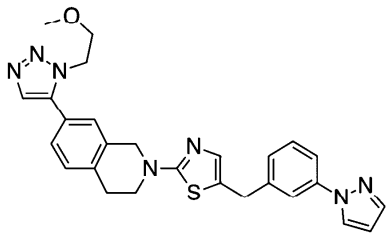
実施例７



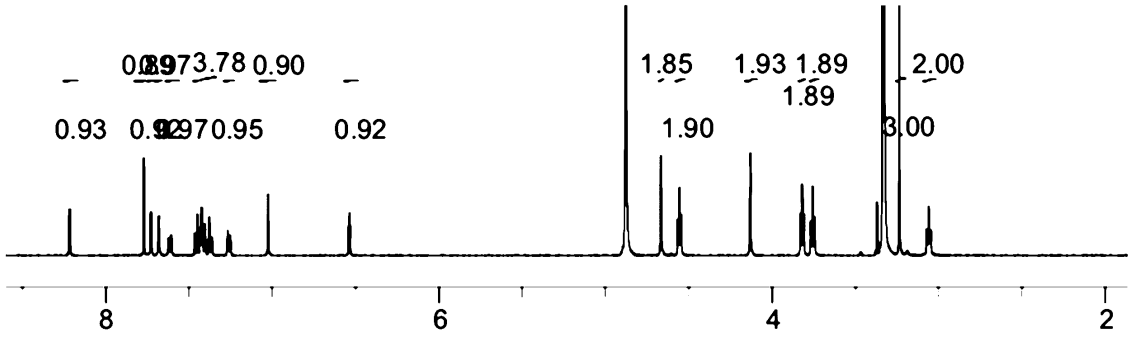
【０２５４】
１．　中間体１１（８２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（２０ｍＬ）溶液に、中間体３（１３７ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、１．６当量）、$Pd_2(dba)_3$（１８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．０９当量）、ＳＰｈｏｓ（１８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．１３当量）、ｔ－ＢｕＯＫ（３３０ｍｇ、３ｍｍｏｌ、１０当量）を加えた。混合物を１００℃に加熱し、N_2下で２０時間撹拌した。混合物を水で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物を濃縮して、粗油を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例７を黄色の固形物（４０ｍｇ、２７％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　＝　４９８．２　（Ｍ＋１）$^+$．　^{1}ＨＮＭＲ　（CD_3OD，　５００　ＭＨｚ）：



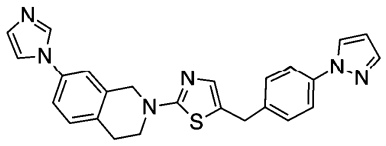
【０２５５】
実施例８



【０２５６】
１．　中間体３の代わりに中間体２及び５当量のｔ－ＢｕＯＫを使用して、実施例７について記載した手順にしたがって表題化合物を調製して、実施例８を黄色の固体（９０ｍｇ、２７％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　４９８．２　（Ｍ＋１）$^+$．　^{1}ＨＮＭＲ　（CD_3OD，　５００　ＭＨｚ）：

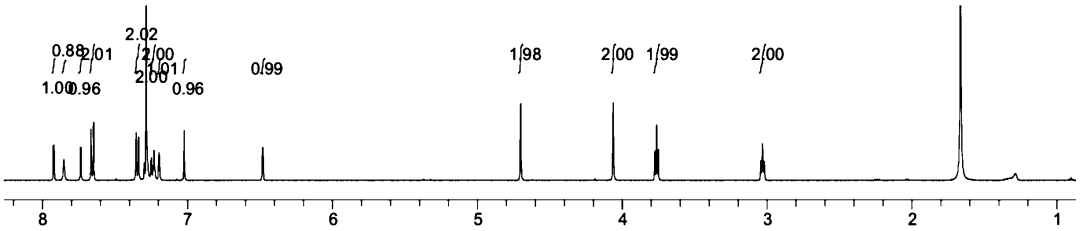


【０２５７】
実施例９



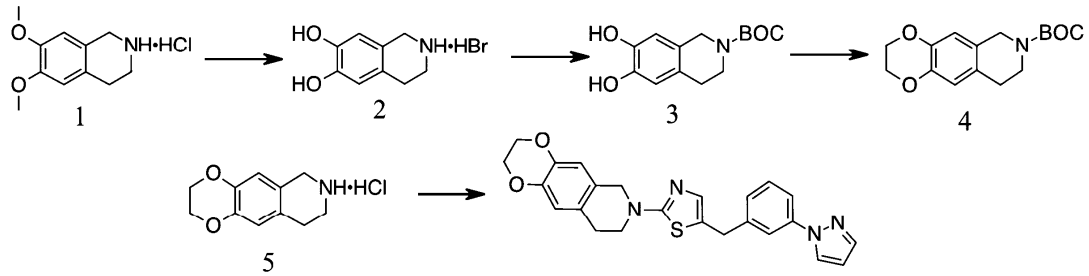
【０２５８】

１．　中間体１１の代わりに中間体１２、１当量の中間体３、０．０６当量のＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$、０．０７当量のＳＰｈｏｓ及び２．４当量のｔ－ＢｕＯＫを用いて実施例７について記載した手順にしたがって標題化合物を調製して、実施例９を白色固体として得た（１００ｍｇ、４５．６％）。ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　４３９．２　（Ｍ＋１）$^+$．　^{1}ＨＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_3$，　５００　ＭＨｚ）：



【０２５９】

実施例１０



１．　ＨＯＡＣ（１５ｍＬ）中の４５％ＨＢｒ中の１（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、２．０３ｇ、８．８６ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃に加熱し、５時間撹拌した。室温に冷却した後、沈殿物を濾過して、２を白色固体として得た（１．９２ｇ、８８％）。

【０２６０】

２．　ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＢＯＣ$_2$Ｏ（１．８８ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．８ｍＬ、１６．４５ｍｍｏｌ）を、水（６ｍＬ）中の２（１．９２ｇ、７．８３ｍｍｏｌ）の懸濁液に滴下した。混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、水で洗浄した。有機混合物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３（１．８ｇ、８６．９％）を得た。

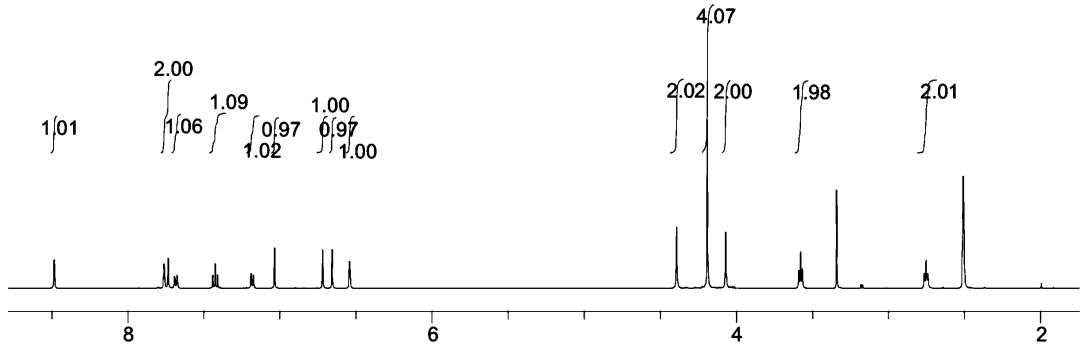
【０２６１】

３．　ジオキサン（２０ｍＬ）中の３（０．４ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、１，２－ジブロモエタン（０．３１ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＢ（２０ｍｇ、０．停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４（２１０ｍｇ、４７．８％）を得た。

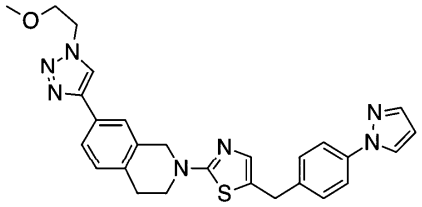
【０２６２】

４．　ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４（２１０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、次に濃縮して、５（１５０ｍｇ、９２％）を得た。

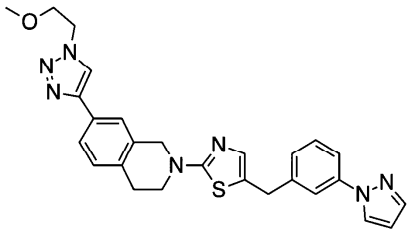
【０２６３】
５．　ジオキサン（１０ｍＬ）中の５（１３７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、中間体２（１７０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＫＯＢｕ（１３５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃に加熱し、Ｎ２下で２０時間撹拌した。混合物を水で停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を濃縮した。得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例１０を白色固体として得た（８０ｍｇ、３０％）。ｍ／ｚ　＝　４３１．１　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．^{1}ＨＮＭＲ　（CD_3OD，　５００ＭＨｚ）：



【０２６４】
実施例１１

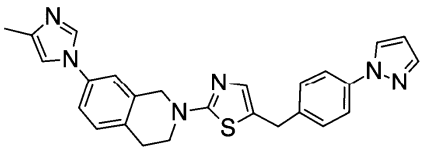


【０２６５】
１．　中間体１１の代わりに中間体１４、１当量の中間体３、０．０９当量の$Pd_2(dba)_3$、０．１６当量のＳＰｈｏｓ及び３当量のｔ－ＢｕＯＫを使用して、実施例７に記載の手順にしたがって表題化合物を調製して、実施例１１（７５．９ｍｇ、３５％）を白い固体として得た。）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　２．９２　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ），　３．２６　（３Ｈ，　ｓ），　３．６７　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ），　３．７７　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ），　４．０４　（２Ｈ，　ｓ），　４．５６　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ），　４．６０　（２Ｈ，　ｓ），　６．５２－６．５３　（１Ｈ，　ｍ），　７．０３　（１Ｈ，　ｓ），　７．２５　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ），　７．３６　（２Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ），　７．６５－７．６７　（１Ｈ，　ｍ），　７．７０－７．７２　（２Ｈ，　ｍ），　７．７６－７．７８　（２Ｈ，　ｍ），　８．４５　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ），　８．４８　（１Ｈ，　ｓ）．　ＭＳ　Ｃａｌｃｄ．：　４９７．２；　ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：　４９８．２　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$．
【０２６６】
実施例１２



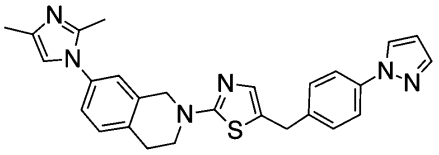
【０２６７】
１．　中間体１１の代わりに中間体１４、中間体３の代わりに１当量の中間体２、０．０９当量のＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$、０．１８当量のＳＰｈｏｓ及び３当量のｔ－ＢｕＯＫを用いて、実施例７に記載の手順にしたがって表題化合物を調製して、実施例１２（５１．５ｍｇ、２３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　２．９１　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ），　３．２６　（３Ｈ，　ｓ），　３．６７　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ），　３．７７　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ），　４．０８　（２Ｈ，　ｓ），　４．５６　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ），　４．５９　（２Ｈ，　ｓ），　６．５４　（１Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ），　７．０６　（１Ｈ，　ｓ），　７．１９　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ），　７．２５　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ），　７．４３　（１Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ），　７．６５－７．７７　（５Ｈ，　ｍ），　８．４８－８．４９　（２Ｈ，　ｍ）．　ＭＳ　Ｃａｌｃｄ．：　４９７．２；　ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：　４９８．２　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$．

【０２６８】
実施例１３

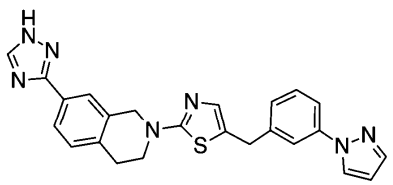


【０２６９】
１．　中間体１１の代わりに中間体１５、１当量の中間体３、０．０９当量のＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$、０．２当量のＳＰｈｏｓ及び２．８当量のｔ－ＢｕＯＫを使用して、実施例７に記載の手順にしたがって表題化合物を調製して、実施例１３（３３．４ｍｇ、１５％の収率）、白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　２．１５　（３Ｈ，　ｓ），　２．９１　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ），　３．６６　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ），　４．０４　（２Ｈ，　ｓ），　４．６０　（２Ｈ，　ｓ），　６．５３　（１Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ），　７．０３　（１Ｈ，　ｓ），　７．２９　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ），　７．３５－７．４３　（４Ｈ，　ｍ），　７．５１　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ），　７．７２　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ），　７．７７　（２Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ），　８．０８　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ），　８．４６　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ）．　ＭＳ　Ｃａｌｃｄ．：４５２．２；　ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：　４５３．２　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$．

【０２７０】
実施例１４

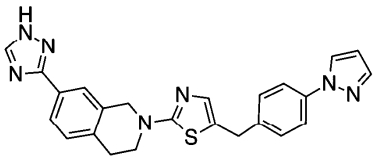


【０２７１】
１．乾燥ジオキサン（４．００ｍＬ）中の中間体１（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、中間体３（１１５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３６．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（３２．９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（１２８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で４時間撹拌した。反応が完了したら、それを水で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣで精製して、実施例１４（３３．５ ｍｇ、収率１９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ－d_6） δ ２．０８ （３Ｈ, ｓ）, ２．２２ （３Ｈ, ｓ）, ２．９４ （２Ｈ, ｔ, Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ）, ３．６７ （２Ｈ, ｄ, Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ）, ４．０４ （２Ｈ, ｓ）, ４．５９ （２Ｈ, ｓ）, ６．５３ （１Ｈ, ｔ, Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ）, ６．９２ （１Ｈ, ｓ）, ７．０３ （１Ｈ, ｓ）, ７．２１ （１Ｈ, ｄ, Ｊ ＝ ８．０, ２．０ Ｈｚ）, ７．３０－７．３２ （２Ｈ, ｍ）, ７．３６ （２Ｈ, ｄ, Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ）, ７．７２ （１Ｈ, ｄ, Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ）, ７．７７ （２Ｈ, ｄ, Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ）, ８．４６ （１Ｈ, ｄ, Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ）．ＭＳ Ｃａｌｃｄ．：４６６．２；ＭＳ Ｆｏｕｎｄ：４６７．２ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．
【０２７２】
実施例１４の代替調製
【０２７３】
１． 中間体１（２５ｇ、１１０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５００ｍＬ）溶液に、中間体３（４０ｇ、１４５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４５．５４ｇ、３３０ｍｍｏｌ）を加えた。フラスコをN_2で３回パージし、１４０℃で２時間撹拌し、室温に冷却し、ＥＡで希釈し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製した。溶出させ、ＥｔＯＡｃで再結晶させて、実施例１４（２１．８ｇ、収率４２．５％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{26}N_6S$ ４６６．６１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４６６．８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ） δ ｐｐｍ ８．４６ （ｄ, Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ, １Ｈ）, ７．７８ （ｄ, Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ, ２Ｈ）, ７．７３ （ｓ, １Ｈ）, ７．３７ （ｄ, Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ, ２Ｈ）, ７．３３ － ７．３１ （ｍ, ２Ｈ）, ７．２２ （ｄ, Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ, １Ｈ）, ７．０３ （ｓ, １Ｈ）, ６．９４ （ｓ, １Ｈ）, ６．５３ （ｓ, １Ｈ）, ４．６０ （ｓ, ２Ｈ）, ４．０５ （ｓ, ２Ｈ）, ３．６８ （ｔ, Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ, ２Ｈ）, ２．９５ （ｔ, Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ, ２Ｈ）, ２．２３ （ｓ, ３Ｈ）, ２．０９ （ｓ, ３Ｈ）．
【０２７４】
実施例１５

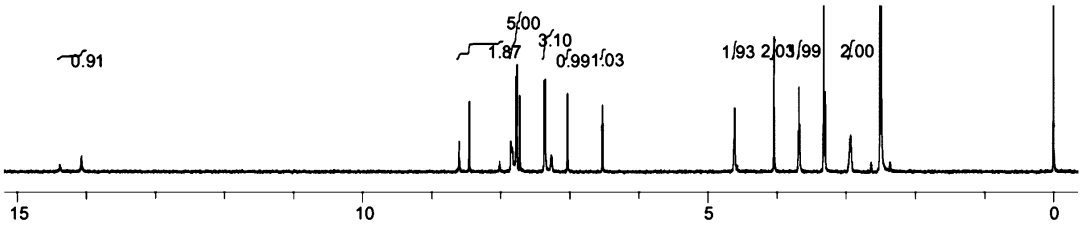


【０２７５】
１．　中間体１６（１３０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）とＤＭＦ－ＤＭＡ（１０ｍＬ）の混合物を１００°Ｃで１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）及び$Ｎ_2Ｈ_4$＊$Ｈ_2Ｏ$（２ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた混合物を室温で０．５時間撹拌した。混合物を水で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例１５（１１．０ｍｇ、収率８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）　δ　２．９２－２．９４　（２Ｈ，　ｍ），　３．６８　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ），　４．０８　（２Ｈ，　ｓ），　４．６１　（２Ｈ，　ｓ），　６．５４　（１Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ），　７．０６　（１Ｈ，　ｓ），　７．１８　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ），　７．２５－７．３０　（１Ｈ，　ｍ），　７．４３　（１Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ），　７．６７－７．６９　（１Ｈ，　ｍ），　７．７３　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ），　７．７７　（１Ｈ，　ｓ），　７．８１－７．８４　（２Ｈ，　ｍ），　８．４９　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ），　８．５８－８．６２　（１Ｈ，　ｍ），　１４．０９－１４．４０　（１Ｈ，　ｍ）．　ＭＳ　Ｃａｌｃｄ．：　４３９．２；　ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：　４４０．１　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$．

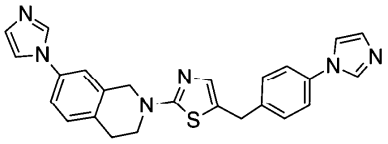
【０２７６】
実施例１６



【０２７７】
１．　実施例１５について記載された手順にしたがって、中間体１７（０．１８ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を、白色の固体（６０ｍｇ、３１％）として実施例１６に変換した。ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　４４０．２　（Ｍ＋１）$^+$．　^{1}ＨＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－$ｄ_6$，　５００　ＭＨｚ）：



【０２７８】
実施例１７

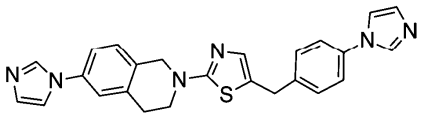


【０２７９】
１．　実施例１について記載した手順にしたがって、中間体１８及び中間体１２を反応させて、１９．６ｍｇの実施例１７を得た。^{1}ＨＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_3$，　３００　ＭＨｚ）　δ：　３．０－３．１　（ｍ，　２　Ｈ），　３．７－３．８　（ｍ，　２　Ｈ），　４．１　（ｍ，　２　Ｈ），　４．７－４．８　（ｓ，　２　Ｈ），　７．０－７．１　（ｓ，　１

Ｈ），７．２－７．５（ｍ，１４Ｈ），７．８－７．９（ｓ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３９．４（Ｍ＋１）$^{+}$．

【０２８０】

実施例１８

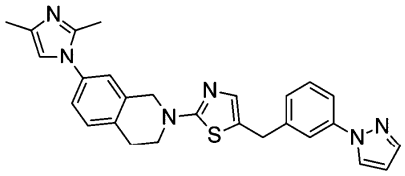


【０２８１】

１．実施例１について記載された手順にしたがって、３００ｍｇの中間体３及び３５０ｍｇの中間体１３が実施例１８（２４．６２ｍｇ）に変換された。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，３００ＭＨｚ）δ：３．０－３．１（ｍ，２Ｈ），３．７－３．８（ｍ，２Ｈ），４．０－４．１（ｍ，２Ｈ），４．６－４．７（ｓ，２Ｈ），６．４－６．５（ｓ，１Ｈ），６．９－７．０（ｓ，１Ｈ），７．２（ｓ，１Ｈ），７．３－７．４（ｄ，２Ｈ），７．６－７．７（ｄ，１Ｈ），７．７－７．８（ｓ，１Ｈ），７．８－７．９（ｓ，１Ｈ）７．９－８．０（ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３９．３（Ｍ＋１）$_{+}$．

【０２８２】

実施例１９

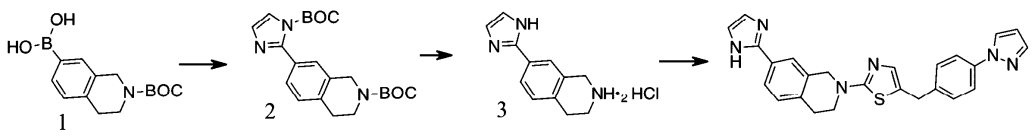


【０２８３】

１．中間体１１の代わりに中間体１を使用し、中間体３の代わりに１．２当量の中間体２、０．１１当量のＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$、０．２２当量のＳＰｈｏｓ及び３当量のｔ－ＢｕＯＫを使用して、実施例７で説明した手順に従い、実施例１９（３３．５ｍｇ、収率２０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．０８（３Ｈ，ｓ），２．２１（３Ｈ，ｓ），２．９４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），３．６７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），４．０９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．５９（２Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｓ），７．０６－７．０７（１Ｈ，ｍ），７．２０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．２９－７．３５（２Ｈ，ｍ），７．４０－７．４４（１Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．７６（１Ｈ，ｓ），８．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ）．ＭＳ Ｃａｌｃｄ．：４６６．２；ＭＳ Ｆｏｕｎｄ：４６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２８４】

実施例２０



【０２８５】

１．１（ＰＣＴ Ｉｎｔ．Ａｐｐｌ．（２００８），ＷＯ ２００８０７９２７７Ａ，４ｇ，１４ｍｍｏｌ）の混合物に、２－ブロモ－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＦＣＨ Ｇｒｏｕｐ、１．８ｇ、７ｍｍｏｌ））及びトルエン（２０ｍＬ）とエタノール（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（３ｍＬ、１．５Ｍ）に、N_2下で$Pd(PPh_3)_4$（０．０８４ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１２０℃で２４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水で処理し、ＥＡで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油を得た。粗生成物を再結晶により精製して、２（１．１ｇ、３８％）を得た。

【０２８６】

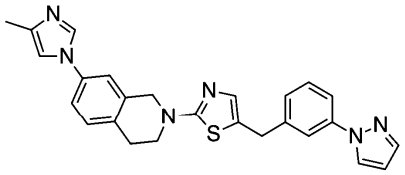
２．ＨＣｌ／Et_2O（３Ｍ、２０ｍｌ）中の２（１．１ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをEt_2Oで洗浄して、３（０．４ｇ、８０％）を得た。

【０２８７】

３．ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の３（０．３ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の混合物に、中間体３（０．３ｇ、１．１ｍｍｏｌ））とK_2CO_3（０．３ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１４０℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、水で処理し、ＥＡで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗油を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、実施例２０（１５ｍｇ）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ ＭＨｚ）δ：２．９－３．１（ｍ，２Ｈ），３．７－３．８（ｍ，２Ｈ），４．０－４．１（ｍ，２Ｈ），４．６－４．７（ｓ，２Ｈ），６．４－６．５（ｓ，１Ｈ），６．９－７．０（ｓ，１Ｈ），７．１－７．２（ｍ，３Ｈ），７．６－７．８（ｍ，４Ｈ），７．９－８．０（ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３９．４（Ｍ＋２３）$^+$

【０２８８】

実施例２１

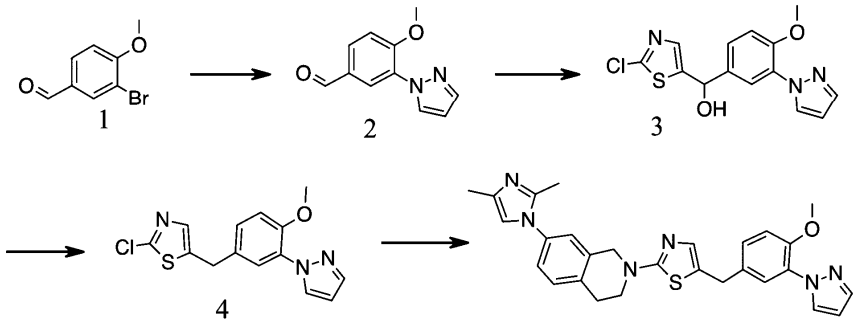


【０２８９】

１．ＮＭＰ（５ｍＬ）中の中間体４（１９０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１０４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、（Ｓ，Ｓ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１，２－ジアミノシクロヘキサン（１２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（１４１ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、１４０℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨで希釈し、濾過し、濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例２１（２０ｍｇ、収率１０．５％）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{24}N_6S$ ４５２．５８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４５２．８ $[M+H]^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ８．４９（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，２Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｓ，２Ｈ）．

【０２９０】

実施例２２



【０２９１】
１．１（４．５０ｇ、２０．９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に（Ｒ，Ｒ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１，２－ジアミノシクロヘキサン（０．３０ｇ、２．０９ｍｍｏｌ）、１Ｈ－ピラゾール（１．４２ｇ、２０．９３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．４０ｇ、２．０９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５．７５ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１５０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥した。有機抽出物を減圧下で濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、２（１．８０ｇ、４２．６％収率）を黄色の固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{20}H_{18}BrN_3OS$ ２０２．２１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２０２．７ $[M+H]^+$．

【０２９２】
２．－７８℃の乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（１．０７ｇ、８．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．４Ｍ、４．０ｍＬ、９．６ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の２（１．８０ｇ、８．９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。反応物をゆっくりと室温に温めた。混合物に飽和NH_4Cl水溶液を加え反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、３（１．４ｇ、収率４８．９％）を黄色の油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{10}H_7BrClNOS$ ３２１．７８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３２２．４ $[M+H]^+$．

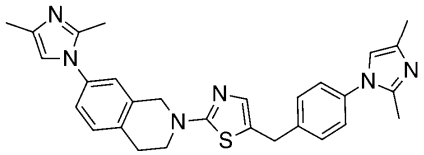
【０２９３】
３．ＴＥＳ（５ｍＬ）中の３（１．４０ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（１５ｍＬ）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、CH_2Cl_2で抽出し、Na_2SO_4で乾燥した。有機抽出物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、４（１．２ｇ、９０．２％収率）を黄色油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{10}H_7BrClNS$ ３０５．７８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０６．２ $[M+H]^+$．

【０２９４】
４．４（０．２ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）溶液に中間体１（０．１４８ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（０．２７ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１２０℃で５時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例２２（１８．５ｍｇ、収率５．７％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{28}N_6OS$ ４９６．６３，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４９６．７ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．１６（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４

Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，３Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）．

【０２９５】

実施例２３

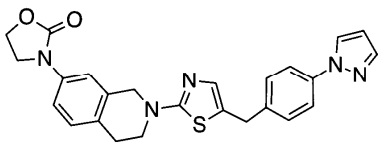


【０２９６】

１．実施例１について記載した手順にしたがって、中間体１９（２２５ｍｇ）及び中間体１（２０２ｍｇ）を、白色の固体として実施例２３に変換した。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{29}H_{30}N_6S$ ４９４．６６，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４９４．８ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．４４（ｓ，４Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，６Ｈ），２．１９（ｓ，６Ｈ）．

【０２９７】

実施例２４

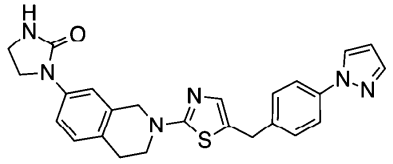


【０２９８】

１．中間体４の代わりに中間体５（１００ｍｇ）、４－メチル－１Ｈ－イミダゾールの代わりにオキサゾリジン－２－オン（１．１５当量）、ｔ－ＢｕＯＫ（３当量）、ＣｕＩ（０．６ｅｑ）、（Ｓ，Ｓ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１，２－ジアミノシクロヘキサン（０．２ｅｑ）を使用して、実施例２１について記載された手順にしたがって、表題化合物を調製し、実施例２４（４０ｍｇ、収率１４．８％）が黄色の固体として得られた。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{25}H_{23}N_5O_2S$ ４５７．５５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４５７．７ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．４６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－４．００（ｍ，４Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）．

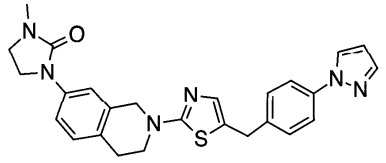
【０２９９】

実施例２５



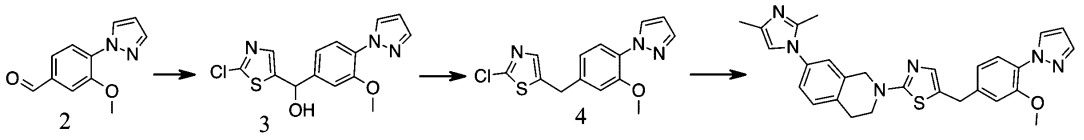
【０３００】
１．　中間体４の代わりに中間体５（２００ｍｇ）、４－メチル－１Ｈ－イミダゾールの代わりにイミダゾリジン－２－オン（１当量）、ｔ－ＢｕＯＫ（３当量）、ＣｕＩ（０．５当量）、（Ｓ，Ｓ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１，２－ジアミノシクロヘキサン（０．２当量）を使用して、実施例２１について記載された手順にしたがって、表題化合物を調製し、実施例２５（３０ｍｇ、収率１４．８％）を黄色の固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{25}H_{24}N_6OS$　４５６．５６，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　４５６．８　$[M+H]^+$．　^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　８．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．３１　（ｍ，　３Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１　（ｓ，　１Ｈ），　６．９１　（ｓ，　１Ｈ），　６．５２　（ｓ，　１Ｈ），　４．５１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０３　（ｓ，　２Ｈ），　３．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ）．

【０３０１】
実施例２６

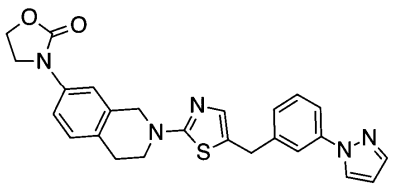


【０３０２】
１．ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体５（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、１－メチルイミダゾリジン－２－オン（６６ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、（$Pd_2(dba)_3$）（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（７４ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ（４４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例２６（５０ｍｇ、収率４８．１％）を黄色の固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{26}H_{26}N_6OS$　４７０．５９，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　４７０．８　$[M+H]^+$．　^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　８．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．３１　（ｍ，　３Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１　（ｓ，　１Ｈ），　６．５２　（ｓ，　１Ｈ），　４．５１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０３　（ｓ，　２Ｈ），　３．７４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７５　（ｓ，　３Ｈ）．

【０３０３】
実施例２７



【０３０４】
＜ＢＲ＞
１．　ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の４－フルオロ－３－メトキシ－ベンズアルデヒド（５．０ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）、１Ｈ－ピラゾール（３．３ｇ、４８．６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６．８ｇ、４８．６ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下、１２０℃で２０時間攪拌した。室温に冷却した後、氷水を混合物に加え、次にそれをＥＡで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２（３．０ｇ、５３．４％収率）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{11}H_{10}N_2O_2$ ２０２．２１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２０２．９ $[M+H]^+$．
【０３０５】
２．　－７８℃の乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（３．０ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）の溶液にｎ－ＢｕＬｉ（１１．３ｍＬ、２．４Ｍ、２７．２ｍｍｏｌ）を滴下し、この温度で１時間撹拌した。２の溶液（４．２ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた溶液をゆっくりと室温に温めた。反応混合物をNH_4Cl溶液で反応停止させ、ＥＡで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３（５．６ｇ、８３．８％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{14}H_{12}ClN_3O_2S$ ３２１．７８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３２１．８ $[M+H]^+$．
【０３０６】
３．　ＴＦＡ（２０ ｍＬ）中の３（５．６ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）の室温溶液にＴＥＳ（１１．４ ｇ、６９．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を還流で１時間撹拌した。混合物を蒸発させ、氷水を混合物に加え、次にそれをＥＡで抽出した。有機抽出物を飽和$NaHCO_3$溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲル４のカラムクロマトグラフィー（４．８ｇ、９０．２％収率）により透明な液体として精製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{14}H_{12}ClN_3OS$ ３０５．７８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ３０５．８ $[M+H]^+$．
【０３０７】
４．　実施例１で説明した手順にしたがって、４（２００ｍｇ）及び中間体１（１４８ｍｇ）を、白色固体として実施例２７（１０ｍｇ、５７．３％収率）に変換した。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{28}N_6OS$ ４９６．６３，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４９６．８ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．１１（ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．
【０３０８】
実施例２８

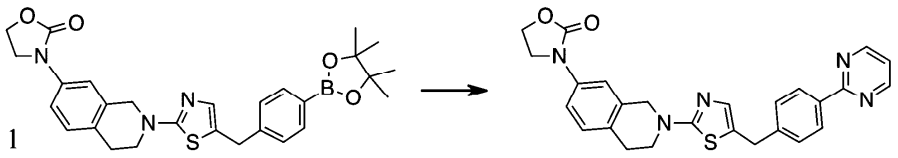


【０３０９】

１．　実施例１について記載した手順にしたがって、中間体２０及び中間体２を反応させて、実施例２８（４３．２ｍｇ、収率２６．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{25}H_{23}N_5O_2S$　４５７．５５，ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　４５７．８　$[M+H]^+$．　^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　８．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１５．８，　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０５　（ｓ，　１Ｈ），　６．５４　（ｓ，　１Ｈ），　４．５４　（ｓ，　２Ｈ），　４．４３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０８　（ｓ，　２Ｈ），　４．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ）．

【０３１０】

実施例２９



【０３１１】

１．　中間体２２（３２９　ｍｇ、０．４８　ｍｍｏｌ）、４，４，４'，４'，５，５，５'，５'－オクタメチル－２，２'－ｂｉ（１，３，２－ジオキサボロラン）（２０３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＫ（２０６ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の乾燥１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）溶液を１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、１（２５０ｍｇ、６９．０％）を得た。ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{28}H_{32}BN_3O_4S$　５１７．４５，ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　５１７．６　$[M+H]^+$．

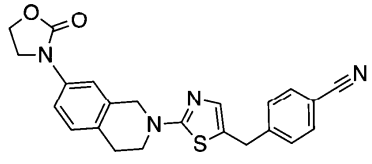
【０３１２】

２．　１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の１（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリミジン（２３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物にK_2CO_3（８０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、ＥＡで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣにより精製して、実施例２９（９ｍｇ、１０％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　Ｆｏｒ　$C_{26}H_{23}N_5O_2S$　４６９．１６．ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　４６９．７　$[M+H]^+$，　^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　ｐｐｍ　８．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５１　－　７．３２　（ｍ，　５Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｓ，

１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１３】

実施例３０

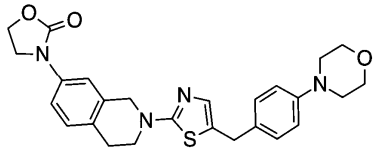


【０３１４】

１．ＤＭＩ（６ｍＬ）中の中間体２２（１８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣｕＣＮ（７０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（９０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をマイクロ波で１９０℃に１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣにより精製して、実施例３０（１１ｍｇ、７％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{23}H_{20}N_4O_2S$ ４１６．５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４１６．８ $[M+H]^+$，^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．７８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．４６－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），４．０６－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３１５】

実施例３１



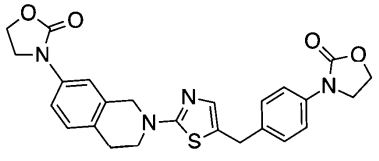
【０３１６】

１．１，４－ジオキサン（１５ ｍＬ）中の中間体２２（２４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、モルホリン（１３１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２２９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（１０３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２０７ｍｇ、１．５ ｍｍｏｌ）を１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣにより精製して、実施例３１（１０ｍｇ、４．２％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{28}N_4O_3S$ ４７６．６，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７６．８ $[M+H]^+$，^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．４５（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．４８－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝５．９

Ｈｚ，　２Ｈ）．

【０３１７】

実施例３２

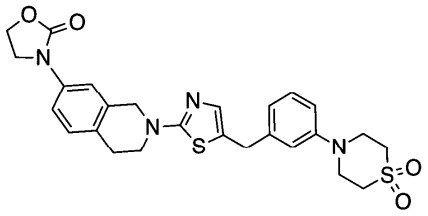


【０３１８】

１．実施例３１で説明した手順に従い、K_2CO_3の代わりにｔ－ＢｕＯＫ（１７０ｍｇ）を使用して、中間体２２（２４０ｍｇ）とオキサゾリジン－２－オン（１７０ｍｇ）を実施例３２（１０ｍｇ、４％）に白色固体として変換しました。ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ　$C_{25}H_{24}N_4O_4S$　４７６．５５，ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　４７６．７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$，^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　ｐｐｍ　７．５０　（ｄ，Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），７．３７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９８　（ｓ，　１Ｈ），　４．５４　（ｓ，　２Ｈ），　４．４３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　４．０４　（ｔ，Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２Ｈ），　３．６４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ）．

【０３１９】

実施例３３

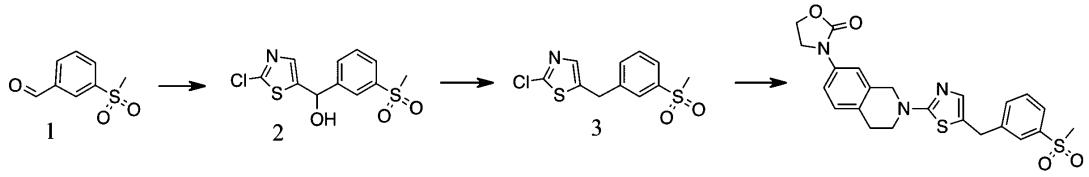


【０３２０】

１．　K_2CO_3の代わりにCs_2CO_3（４８８ｍｇ）を使用して実施例３１で説明した手順にしたがって、中間体２１（２２０ｍｇ）とチオモルホリン１，１－ジオキシド（２７０ｍｇ）を実施例３３（７．８ｍｇ、２．９％）に白色固体として変換した。ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　Ｆｏｒ　$C_{26}H_{28}N_4O_4S_2$　５２４．６５，ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　５２４．７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$，^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　ｐｐｍ　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２　Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｓ，１Ｈ），　６．８７　－　６．７７　（ｍ，　３Ｈ），　４．６４　（ｓ，　２　Ｈ），　４．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　７．０　Ｈｚ，　２　Ｈ），　４．１６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２　Ｈ），　３．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　４　Ｈ），　３．７６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　２．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ）．

【０３２１】

実施例３４

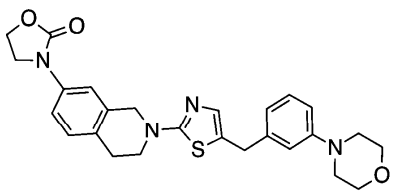


【０３２２】
１．　乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（０．７２ｇ、６．００ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃、Ｎ２下で、ｎ－ＢｕＬｉ（２．４Ｍ、２．５ｍＬ、６ｍｍｏｌ）を滴下した。０．５時間後、１（１．００ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を滴下した。反応物をゆっくりと室温に温めた。反応を飽和NH_4Clで停止し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２（０．６０ｇ、収率３６％）を黄色油として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{11}H_{10}ClNO_3S_2$　３０３．７８，ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　３０４．１　$[M+H]^+$．

【０３２３】
２．　ＴＥＳ　３ｍＬ中の２（６００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（１０ｍＬ）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を飽和$NaHCO_3$で希釈し、ＤＣＭで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３（４００ｍｇ、収率７０．５％）を褐色油として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{11}H_{10}ClNO_2S_2$　２８７．７８，ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　２８８．０　$[M+H]^+$．

【０３２４】
３．　実施例１について記載した手順にしたがって、中間体２０（２２９ｍｇ）及び３（２００ｍｇ）を、黄色の固体として実施例３４（３０ｍｇ、９．２６％収率）に変換した。ＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$　４６９．５７，ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　４６９．７　$[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ　（３０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　ｐｐｍ　７．８０　（ｄ，Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．６１　（ｓ，２Ｈ），７．４５　（ｄ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．３７　（ｓ，１Ｈ），７．１９　（ｄ，Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．０５　（ｓ，１Ｈ），４．５４　（ｓ，２Ｈ），４．４２　（ｔ，Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．１４　（ｓ，２Ｈ），４．．０２　（ｔ，Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．６４　（ｔ，Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．１８　（ｓ，３Ｈ），２．８６　（ｔ，Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３２５】
実施例３５

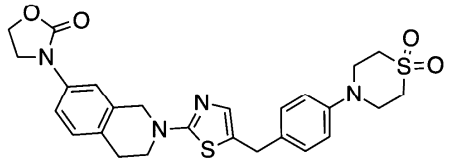


【０３２６】
１．　K_2CO_3の代わりにCs_2CO_3（４８８ｍｇ）を使用して実施例３１で説明した手順にしたがって、中間体２１（２３５　ｍｇ）とモルホリン（１３０ｍｇ）を実施例３５（１０．６ｍｇ、４．４％）に白色固体として変換した。ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏ

r $C_{26}H_{28}N_4O_3S$ 476.60, m／z found 476.8 [M＋H]$^+$, ^{1}H NMR（400 MHz, DMSO－d_6）δ ppm 7.45（d, J = 6.0 Hz, 1H）, 7.37（s, 1H）, 7.23 － 7.12（m, 2H）, 6.98（s, 1H）, 6.84（s, 1H）, 6.79（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.68（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 4.54（s, 2H）, 4.43（t, J = 7.8 Hz, 2H）, 4.03（t, J = 7.8 Hz, 2H）, 3.92（s, 2H）, 3.72（t, J = 4.6 Hz, 4H）, 3.64（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 3.08（t, J = 4.6 Hz, 4H）, 2.86（t, J = 5.8 Hz, 2H）.

【0327】

実施例３６



【0328】

１．K_2CO_3の代わりにCs_2CO_3（３７１mg）を使用して実施例３１について説明した手順に従い、中間体２２（１８０mg）及びチオモルホリン１，１－ジオキシド（１５４mg）を実施例３６（９mg、４%）の白い固体に変換した。mass calcd. for $C_{26}H_{28}N_4O_4S_2$ 524.65, m／z found 524.7 [M＋H]$^+$, ^{1}H NMR（300 MHz, DMSO－d6）δ ppm 7.40（d, J = 8.7 Hz, 1H）, 7.32（s, 1H）, 7.14（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.07（d, J = 8.3 Hz, 2H）, 6.92（d, J = 4.6 Hz, 3H）, 4.50（s, 2H）, 4.39（t, J = 7.8 Hz, 2H）, 3.99（t, J = 7.8 Hz, 2H）, 3.85（s, 2H）, 3.69（s, 4H）, 3.60（t, J = 5.7 Hz, 2H）, 3.07（s, 4H）, 2.83（s, 2H）.

【0329】

実施例３６の代替調製

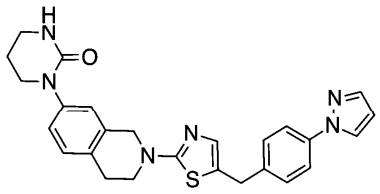
【0330】

１．乾燥した１，４－ジオキサン（２．８L）中の中間体２２（５０g、０．１０６mol）、チオモルホリン１，１－ジオキシド（７１．８g、０．５３１mol）、$Pd(OAc)_2$（１２g、０．０５３mol）、SPhos（２３．４g、０．０５３mol）の混合物にCs_2CO_3（４３．３g、０．１３３mol）をN_2下で１００℃で６時間撹拌した。混合物をDCM：MeOH １０：１（１L）で希釈し、得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキをDCM：MeOH ＝ １０：１で２回洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物をDCM：MeOH １０：１（２００mL）で溶解し、混合物を３０分間加熱還流した。そして、MeOH（３００mL）を加え、混合物を２０分間加熱還流した。そして懸濁液をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、残留物を上記のように４回処理した。４回目の濾過後、合わせた濾液を濃縮して、粗生成物をオレンジ色の固体として得、これをMeCN（３００mL）で２回スラリー化して、実施例３６（２５．９g、４６．４%）を白色の固体として得た。MS（ESI）：mass calcd. for $C_{26}H_{28}N_4O_4S_2$ 524.65 m／z found 524.8 [M＋H]$^+$. ^{1}H NMR（400 MHz, DMSO－d_6）δ ppm 7.45（dd, J＝8.4, 2.4, 1H）, 7.37（d, J＝2.1, 1H）,

７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．７，２Ｈ），６．９９－６．９４（ｍ，３Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，７．１，２Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，７．２，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝６．０，２Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，４Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．９，２Ｈ）．

【０３３１】

実施例３７



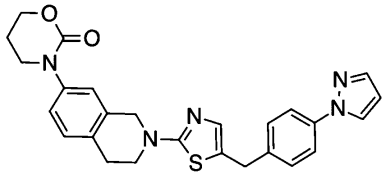
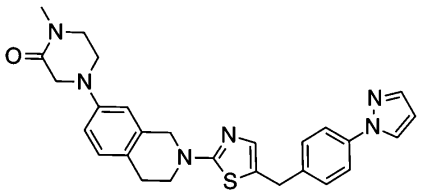
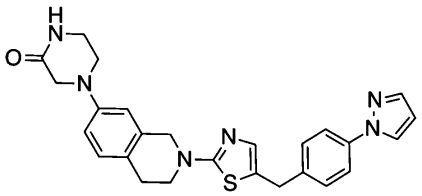
【０３３２】

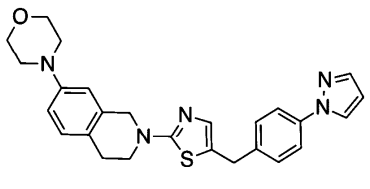
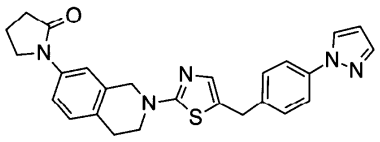
１．１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の中間体５（２２５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（８２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（１６８ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。混合物を冷却し、水に注ぎ、ＤＣＭで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣにより精製して、実施例３７（３．４ｍｇ、１．４％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{26}N_6OS$ ４７０．６０，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７０．８ $[M+H]^+$，^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ ｐｐｍ ８．２０（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，４Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．１（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３３３】

以下の表２に列挙される化合物は、実施例３７に記載されるのと同様の方法で調製された。

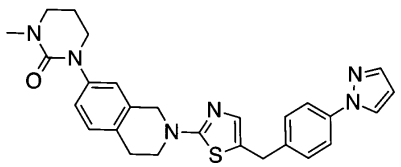
表 2

実施例	最終産物	$[M+H]^+$	^1H NMR	収率
実施例 69		471.8	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.72 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.87 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 2H).	3.9%
実施例 70		484.8	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.61 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.11 – 6.91 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (t, J=5.1 Hz, 2H).	9.6%
実施例 71		470.8	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.53 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.62 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.35-3.34 (m, 2H), 3.29	3.4%

			(d, J=2.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.0 Hz, 2H).	
実施例72		457.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 6.53 (t, J = 2.2 Hz,1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz,4H), 3.62 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 4.8 Hz,4H), 2.79 (t, J=5.8 Hz, 2H).	4.7%
実施例73		455.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H)), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H).	39.6%

【０３３４】

実施例３８



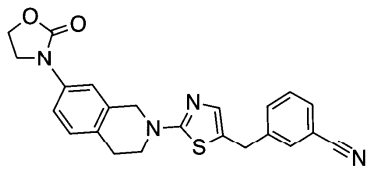
【０３３５】

１．実施例３７（３０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、ＮａＨ（２４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、０．５時間後、CH_3Iを加えた。反応物を室温に温め、一晩撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣにより精製して、実施例３８（１０．０６ｍｇ、３４．２２％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{28}N_6OS$ ４８４．６２，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４８４．８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ ＝ ７．９２ （ｄ， Ｊ＝２．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．７４ （ｄ， Ｊ＝１．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．６６ （ｄ， Ｊ＝８．５ Ｈｚ， ２Ｈ），７．３４ （ｄ， Ｊ＝８．５ Ｈｚ， ２Ｈ），７．１３ （ｓ， ２Ｈ），７．０８ （ｓ， １Ｈ），７．０１ （ｓ， １Ｈ），６．５４ － ６．４５ （ｍ， １Ｈ），４．６１ （ｓ， ２Ｈ）

，４．０５（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｄｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，６．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３３６】

実施例３９

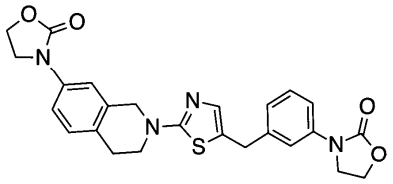


【０３３７】

１．ＤＭＩ（２ｍＬ）中の中間体２１（１７０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＣｕＣＮ（３９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１６８ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波で５０分間１９０℃に加熱した。混合物を冷却し、濾過し、固体をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）及び水で洗浄し、水層をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣにより精製して、実施例３９（８．５ｍｇ、収率５．７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{23}H_{20}N_4O_2S$ ４１６．５０，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４１６．８ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．５９－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３３８】

実施例４０

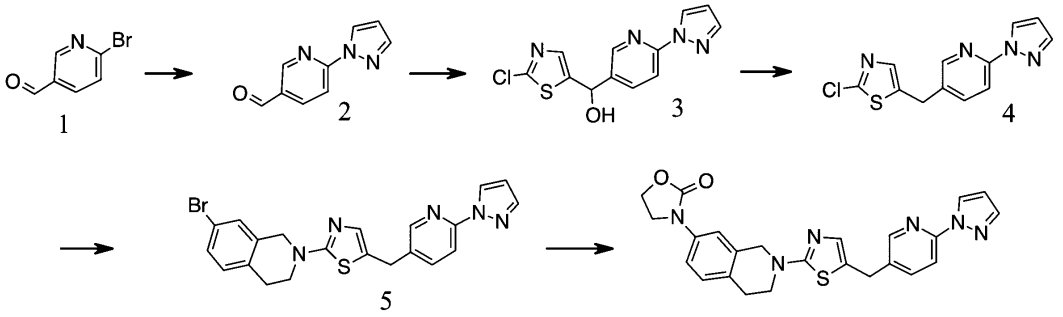


【０３３９】

１．K_2CO_3の代わりにCs_2CO_3（４８８ｍｇ）を使用して実施例３１で説明した手順にしたがって、中間体２１（２３５ｍｇ）とオキサゾリジン－２－オン（２００ｍｇ）を実施例４０（５ｍｇ、２％）に白色として変換した。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{25}H_{24}N_4O_4S$ ４７６．５５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７６．８ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．４７－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５３－４．４８（ｍ，４Ｈ），４．１０－４．０３（ｍ，６Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３４０】

実施例４１

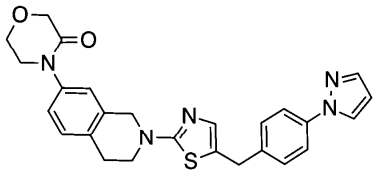


【０３４１】
１．　１（２．００ｇ、１０．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に１Ｈ－ピラゾール（１．１０ｇ、１６．１３ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（４．４６ｇ、３２．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、次に氷水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出し、抽出物をNa_2SO_4で乾燥させた。有機抽出物を濃縮して残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２（１．００ｇ、収率５３．７％）を黄色の固形物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_9H_7N_3O$　１７３．１８，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　１７３．８　$[M+H]^+$．
【０３４２】
２．　乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（７６２ｍｇ、６．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃、N_2下で、ｎ－ＢｕＬｉ（２．４Ｍ、２．８９ｍＬ）を滴下した。０．５時間後、２（１．００ｇ、５．７７ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。反応物をゆっくりと室温に温めた。混合物をNH_4Cl水溶液で反応停止し、及びＥｔＯＡｃで抽出し、抽出物をNa_2SO_4で乾燥させた。有機抽出物を濃縮して残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３（８００ｍｇ、４７．３６％収率）を白色固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{12}H_9ClN_4OS$　２９２．７４，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　２９２．８　$[M+H]^+$．
【０３４３】
３．　３（８００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、ＴＥＳ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１５ｍＬ）の混合物を７０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を$NaHCO_3$水で希釈し、ＤＣＭで抽出し、抽出物をNa_2SO_4で乾燥した。抽出物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４（４００ｍｇ、５２．９％収率）を白色固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{12}H_9ClN_4S$　２７６．７４，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　２７６．８　$[M+H]^+$．
【０３４４】
４．　ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の４（４００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の溶液に７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（Ｋｅｙ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ、３３５　ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．５４ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１４０℃で５時間撹拌し、室温に冷却し、氷水に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、抽出物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、５（３００ｍｇ、４５．４２％収率）を白色固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{21}H_{18}BrN_5S$　４５２．３７，　ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　４５２．８　$[M+H]^+$．
【０３４５】
５．　乾燥した１，４－ジオキサン中の５（３００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、オキサゾリジン－２－オン（１３６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（９２ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（１６２ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、水に注ぎ、CH_2Cl_2で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して残留

物を得た。残留物を分取－ＨＰＬＣにより精製して、実施例４１（３９．６ ｍｇ、１９．１９％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{24}H_{22}N_6O_2S$ ４５８．５４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４５８．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．５９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，０．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．８２ － ７．７９（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２．４，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，６．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，７．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３４６】

実施例４２

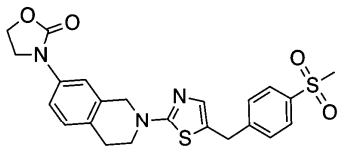


【０３４７】

１． 中間体５（２２５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、モルホリン－３－オン（１７１ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の乾燥１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液にK_2CO_3（２０９ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び（Ｓ，Ｓ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１，２－ジアミノシクロヘキサン（８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液をマイクロ波で１５０℃で１．５時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣにより精製して、実施例４２（２０．８ｍｇ、５．６％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{26}H_{25}N_5O_2S$ ４７１．５８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７１．８ [Ｍ＋Ｈ]$^+$，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．４５（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，２Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｔ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３４８】

実施例４３



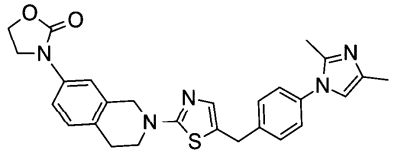
【０３４９】

１． 実施例１について記載した手順にしたがって、中間体２０（３５７ｍｇ）及び中間体３１（２７０ｍｇ）を、白色の固体として実施例４３（５５ｍｇ、１３％収率）に変換

した。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$ ４６９．１１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ６９．７ $[M+H]^+$，^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．８７（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．４８－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），４．０９－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３５０】

実施例４４

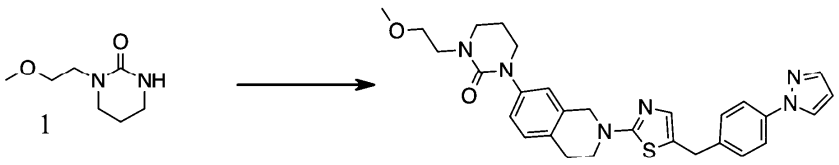


【０３５１】

１．実施例１について記載した手順にしたがって、中間体２０（２２７ｍｇ）及び中間体１９（２００ｍｇ）を粗生成物に変換し、それをＰｒｅｐ－ＴＬＣにより精製して、実施例４４（１２ｍｇ、収率４％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{27}N_5O_2S$ ４８５．１９．ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４８６．９ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．４６（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，７．２ Ｈｚ，５Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ）．

【０３５２】

実施例４５



【０３５３】

１．ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－メトキシエタン－１－アミン（１ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）の混合物に、３－クロロプロピルイソシアネート（１．９ｇ、１６ｍｍｏｌ）を加え、次に、ｔ－ＢｕＯＫ（２．２３ｇ、２０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、１（６３０ ｍｇ、３０％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_7H_{14}N_2O_2S$ １５８．２０，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １５９．０ $[M+H]^+$．

【０３５４】

２．１、４－ジオキサン（８ｍＬ）中の１（２４５ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、中間体５（１４０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（１０４ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）

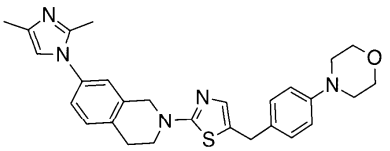
、Ｐｄ（ＯＡｃ）２（４３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ（７８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$で３回パージした。得られた混合物を１００℃で１５時間撹拌し、ＲＴに冷却し、混合物（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１０／１、２０ｍＬ）で希釈し、濾過して、濾液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、実施例４５（１３ｍｇ、収率８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $Ｃ_{29}Ｈ_{32}Ｎ_6Ｏ_2Ｓ$ ５２８．６８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ５２８．８ $[Ｍ＋Ｈ]^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ８．４６（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．００－７．０６（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，６Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．９６（ｍ，２Ｈ）．

【０３５５】

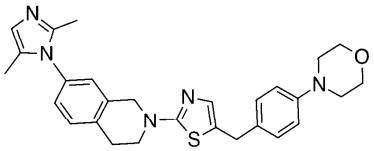
実施例４６

【０３５６】

実施例４７



実施例 46



実施例 47

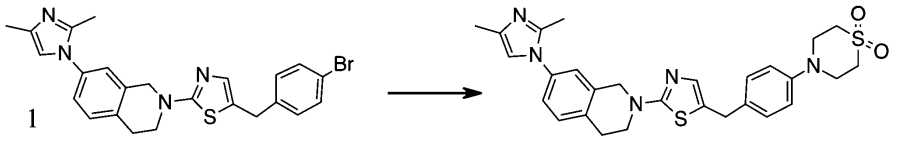
【０３５７】

１．ＤＭＳＯ（６ ｍＬ）中の中間体１（１５０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、中間体２４（２３３ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及び$Ｋ_2ＣＯ_3$（２７３ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の混合物を排気し、$Ｎ_2$で３回パージし１３０℃で３時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ ２０／１（２０ｍＬ）の混合物で希釈し、濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物を得た。粗生成物をＳＦＣ（キラルパック－１Ｂ、ＣＯ２－ＥｔＯＨ（ＤＥＡ））により精製し、実施例４６（５６．３８ｍｇ、収率１７．６％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $Ｃ_{28}Ｈ_{31}Ｎ_5ＯＳ$ ４８５．６５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４８５．９ $[Ｍ＋Ｈ]^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．３２－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．７４－３．７１（ｍ，４Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ）。また、実施例４７（１５ｍｇ）を黄色／白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $Ｃ_{28}Ｈ_{31}Ｎ_5ＯＳ$ ４８５．６５，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４８５．９ $[Ｍ＋Ｈ]^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．３５（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．７４－３．６７（ｍ，６Ｈ），３．０７－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，２Ｈ）

，２．０９（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ）．

【０３５８】

実施例４８



【０３５９】

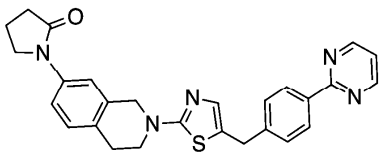
１．混合物を１００℃で２時間加熱した以外は、実施例１に記載した手順に従い、中間体１（２８０ｍｇ）及び中間体６（４０３ｍｇ）を粗生成物に変換し、これをコンビフラッシュで精製して、１（３８０ｍｇ、収率６６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{23}BrN_4S$ ４７９．４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７９ $[M+H]^+$．

【０３６０】

２．トルエン（１０ｍＬ）中の１（２４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、チオモルホリン１，１－ジオキシド（１３５ ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（１２２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で２時間撹拌した。混合物を冷却し、ＥＡで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物を分取－ＨＰＬＣにより精製し、実施例４８（５０ｍｇ、２２％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{31}N_5O_2S_2$ ５３３．７，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ５３４ $[M+H]^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１６（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，５Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｓ，４Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ）．

【０３６１】

実施例４９



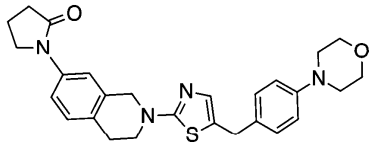
【０３６２】

１．混合物を１００℃で５時間加熱したことを除いて、実施例１に記載の手順に従い、中間体２５（２００ｍｇ）及び中間体２６（２６６ｍｇ）を粗生成物に変換し、これを分取－ＨＰＬＣにより精製して、実施例４９（８２．６ｍｇ、１９．２０％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{25}N_5OS$ ４６７．５９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４６７．８ $[M+H]^+$，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．９０（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｍ，４Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），

２．８６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，７．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３６３】

実施例５０

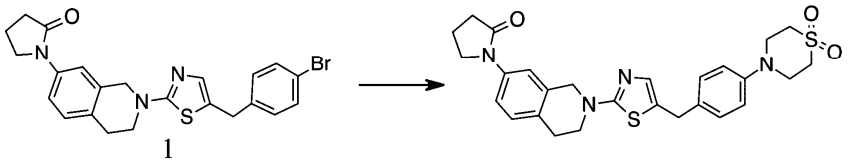


【０３６４】

１．混合物を１００℃で５時間加熱し、K_2CO_3、中間体２５（２３５ｍｇ）及び中間体２４（２００ｍｇ）の代わりにCs_2CO_3（６６３ｍｇ）を使用したことを除いて、実施例１に記載の手順にしたがって粗生成物に変換し、これを分取－ＨＰＬＣにより精製して、実施例５０（６６．２ｍｇ、２０．５１％）を白色の固形物として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{30}N_4O_2S$ ４７４．６２，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７４．８ $[M+H]^+$，^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－１．９９（ｍ，２Ｈ）．

【０３６５】

実施例５１



1

【０３６６】

１．混合物を１００℃で２時間加熱したことを除いて、実施例１に記載の手順に従い、中間体２５（３８０ｍｇ）及び中間体６（３６６ｍｇ）を粗生成物に変換し、これをコンビフラッシュで精製して、１（２８０ｍｇ、収率５２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{23}H_{22}BrN_3OS$ ４６８．４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４６８ $[M+H]^+$．

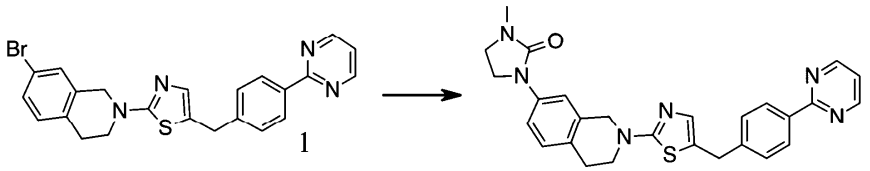
【０３６７】

２．トルエン（１０ｍＬ）中の１（２３５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、チオモルホリン１，１－ジオキシド（１３５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（１２２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で２時間撹拌した。混合物を冷却し、ＥＡで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物を分取－ＨＰＬＣにより精製して、実施例５１（１１０ｍｇ、４２％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{30}N_4O_3S_2$ ５２２．７，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ５２３ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．５１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．

１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９９－６．９３（ｍ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｓ，４Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｓ，４Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，２Ｈ）．

【０３６８】

実施例５２



【０３６９】

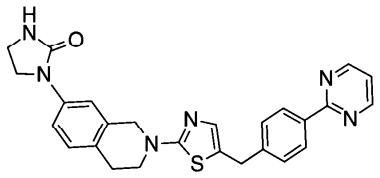
１．混合物を１００℃で４時間加熱した以外は、実施例１に記載の手順に従い、中間体２６（３００ｍｇ）と７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、２７０ｍｇ）を粗製品に変換し、これをフラッシュクロマトグラフィーで精製して、１（３８０ｍｇ　７８．７％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{23}H_{19}BrN_4S$ ４６３．４０，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４６２．８ $[M+H]^+$．

【０３７０】

２．乾燥した１，４－ジオキサン（２１ｍＬ）中の１（１５０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、１－メチルイミダゾリジン－２－オン（１６２ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４８ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（６７ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（１０９ｍｇ、０．９７２ｍｏｌ）の混合物を１００℃で６時間攪拌した。混合物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ　１０：１で希釈し、濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ：ＭｅＯＨ　１０：１で２回洗浄した。濾液を合わせて濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た。これを分取－ＨＰＬＣにより精製して、実施例５２（６９ｍｇ、４４．２％、９９．１％純度２１４ｎｍ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{26}N_6OS$ ４８２．６１ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４８２．８ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．９０（ｄ，Ｊ＝４．６，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝７．６，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．２，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，６．４，３Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝７．９，２Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５．８，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝７．７，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝５．５，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ）．

【０３７１】

実施例５３



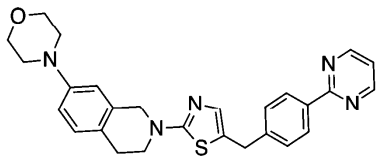
【０３７２】

１．実施例５２工程１の生成物（１５０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）及びイミダゾリジン

－２－オン（１３９ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の混合物を、実施例５２工程２に記載のように処理して、粗生成物を得てフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られた材料をＰＥ：ヘキサン１：１でスラリー化して、実施例５３（５４．３ｍｇ、３５．８％、９９．８％純度２１４ｎｍ）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{24}N_6OS$ ４６８．５８ ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４６８．８ $[M+H]^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．９０（ｄ，Ｊ＝４．８，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．０，２Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，８．５，４Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝５．８，２Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５．８，２Ｈ），３．４３－３．３６（ｍ，４Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝５．７，２Ｈ）．

【０３７３】

実施例５４

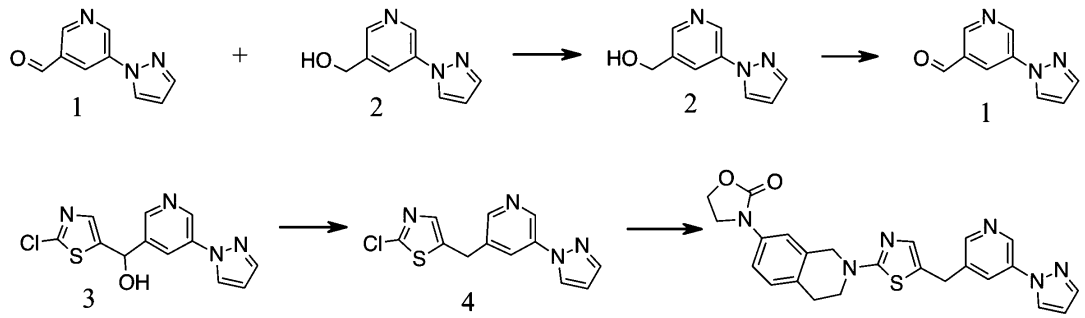


【０３７４】

１．混合物を１００℃で５時間加熱したことを除いて実施例１に記載の手順に従い、中間体２６（１７０ｍｇ）及び中間体２７（２２４ｍｇ）を粗生成物に変換した。粗生成物を分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例５４（６４．７ｍｇ、２３．３５％）を白色の固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{27}N_5OS$ ４６９．６１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４６９．８ $[M+H]^+$，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．９０（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．１０－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．７５（ｍ，２Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｔ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，４Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３７５】

実施例５５



【０３７６】

１．ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の５－ブロモニコチンアルデヒド（２ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）、１Ｈ－ピラゾール（１．４６ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．０３ｇ、５．４ｍｍｏｌ）、（Ｓ，Ｓ）－Ｎ，Ｎ'－ジメチル－１、２－ジアミノシクロヘキサン（３０７ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１０．６ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）の混合物をN_2で３回パージし、混合物を１２０℃に１６時間加熱した。混合物を室温に冷却し、

ＥｔＯＡｃで希釈し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、１と２の混合物（１ｇ、不純）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_9H_7N_3O$ １７３．１８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １７４．０ $[M+H]^+$．

【０３７７】

２．メタノール（１０ｍＬ）中の１及び２（１ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の混合物に０℃で$NaBH_4$（３３０ｍｇ、８．６７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温まで温めて２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、２（４７０ｍｇ、２５％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_9H_9N_3O$ １７５．１９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １７６．１ $[M+H]^+$．

【０３７８】

３．ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２（４７０ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）にＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬（１．４８ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、１（４２０ｍｇ、９０％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_9H_7N_3O$ １７３．１８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ １７４．０ $[M+H]^+$．

【０３７９】

４．ｎ－ＢｕＬｉ（１．３２ｍＬ、３．１６ｍｍｏｌ、２．４Ｍ）を２－クロロチアゾール（３７８ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液にN_2下、－７０℃で滴下した。３０分間撹拌した後、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の１（４２０ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、得られた混合物を室温に温め、一晩撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）で反応停止し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、３（４９０ｍｇ、収率６９％）を黄白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{12}H_9ClN_4OS$ ２９２．７４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２９２．８ $[M+H]^+$．

【０３８０】

５．３（４９０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）中溶液に、$SOCl_2$（２４０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）を滴下した。２時間撹拌した後、混合物を濃縮して黄白色の固体を得た。固体をＡｃＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、Ｚｎ粉末（５４６ｍｇ、８．４ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１時間攪拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、４（３５０ｍｇ、７５％収率）を白色油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{12}H_9ClN_4S$ ２７６．７４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ２７７．０ $[M+H]^+$．

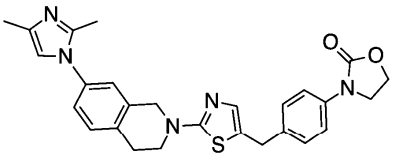
【０３８１】

６．ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の４（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、中間体２０（１４０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１５０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、１２０℃で２時間撹拌し、室温に冷却し、混合物に氷水を加え、次にそれをＥＡで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣにより精製して、実施例５５（７５ｍｇ、収率４５．５％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{22}N_6O_2S$ ４５８．５４，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４５８．９ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．９７（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ

），６．６０（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３８２】

実施例５６

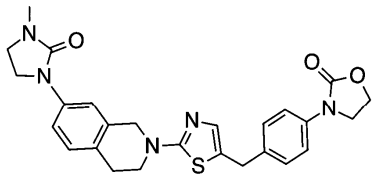


【０３８３】

１．混合物を１２０℃で３時間加熱したことを除いて、実施例１に記載の手順に従い、中間体１（１００ｍｇ）及び中間体２８（１５６ｍｇ）を粗生成物に変換し、それを分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例５６（６０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ、収率２８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_9H_9BrO_2$ ４８５．１９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４８５．９ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．５１ ｐｐｍ（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｔ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．

【０３８４】

実施例５７

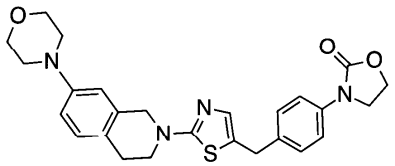


【０３８５】

１．混合物を１２０℃で２時間加熱したことを除いて、実施例１に記載の手順に従い、中間体２９（１３５ｍｇ）及び中間体２８（１００ｍｇ）を粗生成物に変換した。これを分取ＴＬＣにより精製して、実施例５７（３５ｍｇ、収率３５．３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ ４８９．５９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４８９．９ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．５０－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．５１－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ）．

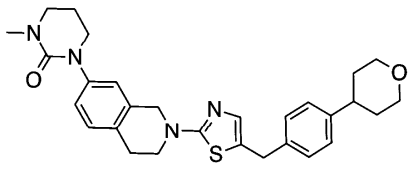
【０３８６】

実施例５８



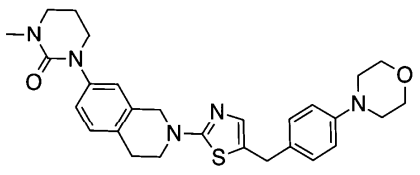
【０３８７】
１．混合物を１２０℃で３時間加熱したことを除いて、実施例１に記載の手順に従い、中間体２７（３００ｍｇ）及び中間体２８（３０７ｍｇ）を粗生成物に変換し、それを分取ＴＬＣにより精製して、実施例５８（３８ｍｇ、８％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{28}N_4O_3S$，４７６．１９．ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７６．９ $[M+H]^+$，^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．４９（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝１０．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，９．１ Ｈｚ，４Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，４Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３８８】
実施例５９



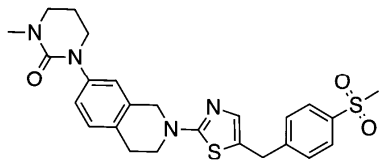
【０３８９】
１．　例１で説明した手順にしたがって、中間体３５（３５１ｍｇ）及び中間体３０（２５０ｍｇ）を１３０℃で２時間加熱しました。混合物を室温に冷却し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ２０／１（２０ｍＬ）の混合物で希釈し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、実施例５９（３７．５ｍｇ、収率９％）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{29}H_{34}N_4O_2S$ ５０２．６８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ５０２．９ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．２０－７．１６（ｍ，４Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．９５－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．６４－３．５９（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，５Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６１（ｍ，４Ｈ）．

【０３９０】
実施例６０



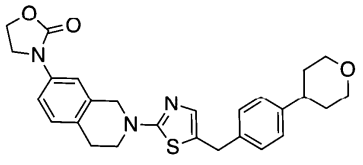
【０３９１】
１．K_2CO_3の代わりにCs_2CO_3（３１３ｍｇ）を使用し、混合物を１３０℃で４時間加熱して、例１で説明した手順にしたがって、中間体３５（１００ｍｇ）と中間体２４（１０６ｍｇ）を粗生成物に変換しました。それをＰｒｅｐ－ＴＬＣにより精製して、実施例６０（２０ｍｇ、収率１３％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．$C_{28}H_{33}N_5O_2S$ ５０３．２４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．２１（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．４，５．６ Ｈｚ，５Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．１７－３．００（ｍ，４Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．１８－１．９３（ｍ，２Ｈ）．

【０３９２】
実施例６１



【０３９３】
１．混合物を１００℃で３時間加熱したことを除いて、実施例１に記載の手順に従い、中間体３５（１７０ｍｇ）及び中間体３１（２００ｍｇ）を粗生成物に変換し、これを分取ＴＬＣにより精製して、実施例６１（２７ｍｇ、８％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{25}H_{28}N_4O_3S_2$，４９６．１６．ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４９７．０ $[M+H]^+$，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．８７（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，７．２ Ｈｚ，４Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｄｔ，Ｊ＝１５．４，５．６ Ｈｚ，４Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．９２－２．７７（ｍ，５Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，２Ｈ）．

【０３９４】
実施例６２

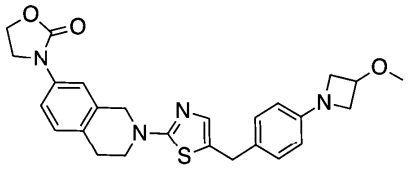


【０３９５】
１．混合物を１３０℃で４．５時間加熱したことを除いて、実施例５９に記載された手順に従い、中間体２０（２０４ｍｇ）及び中間体３０（１５０ｍｇ）を黄色白色固体として実施例６２（５６ｍｇ、収率２３％）に変換した。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{29}N_3O_3S$ ４７５．６１，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７５．８ $[M+H]^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．４５（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ，５Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．４５－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．０５－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．

９５－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｅｘａｍｐｌｅ
６１ Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．３９（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６１（ｍ，４Ｈ）．

【０３９６】

実施例６３

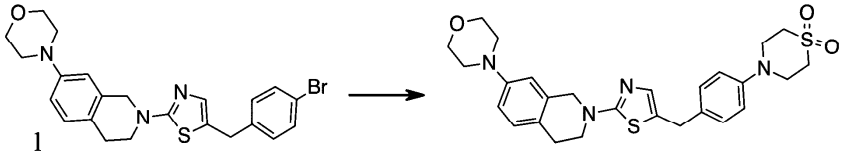


【０３９７】

１．　K_2CO_3の代わりにCs_2CO_3（８３３ｍｇ）を使用して実施例３１で説明した手順に従い、容器をＮ２で３回パージし、中間体２２（２００ｍｇ）と３－メトキシアゼチジン塩酸塩（１５９ｍｇ）を１００℃で５時間加熱した。混合物を室温に冷却し、混合物（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１０／１、２０ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、実施例６３（３５．７ｍｇ、収率１７．７％）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{28}N_4O_3S$ ４７６．６０，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４７６．８ $[M+H]^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．３２－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９９（ｍ，４Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３９８】

実施例６４



【０３９９】

１．　混合物を１３０℃で３時間加熱した以外は、例１に記載の手順に従い、中間体２７（９００ ｍｇ）と中間体６（１．１ｇ）を黄色の固体として１（４００ｍｇ、収率２３％）に変換した。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{23}H_{24}BrN_3OS$ ４６９．０８，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４６９．７ $[M+H]^+$．

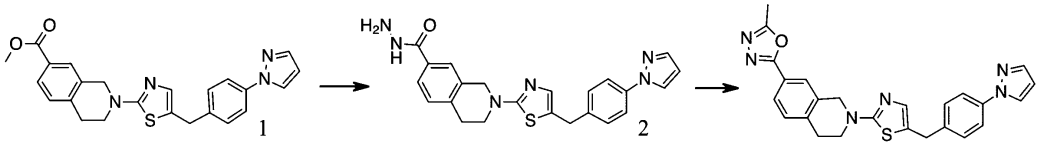
【０４００】

２．　乾燥した１，４－ジオキサン（２５ ｍＬ）中の１（１５０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、チオモルホリン１，１－ジオキシド（１８０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（８０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（１７０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得て、これをＰｒｅｐ－ＴＬＣにより精製して、実施例６４（３５ｍｇ、２１％）を白色の固体として得た。ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{32}N_4O_3S_2$ ５２４．１９，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ

５２４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ ７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，３Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｍ，８Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｍ，８Ｈ），２．７６（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４０１】

実施例６５



【０４０２】

１．ＣＯ雰囲気下のボンベ内の中間体５（２００ｍｇ、０．４４ｍｏｌ）、ＴＥＡ（１３４ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３２．４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の混合物を１００℃で２４時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをＥＡで洗浄し、合わせた濾液を濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１（１４０ ｍｇ、７３．４％収率）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$Ｓ ４３０．５３，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４０３】

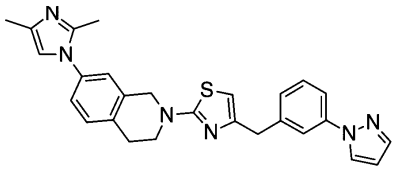
２．１（１４０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Ｎ$_2$Ｈ$_4$・Ｈ$_2$Ｏ（１３０ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１ｍＬ）とＴＨＦ（１ｍＬ）の混合物をボンベに入れ、８０℃で５日間加熱した。混合物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２（１２５ｍｇ、収率８９．３％）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_6$ＯＳ ４３０．５３，ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４０４】

３．ＥｔＯＨ（１ｍＬ）とＴＨＦ（１ｍＬ）と中の２（１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、オルト酢酸トリメチル（１３２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＮＨ$_4$Ｃｌ（４．５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物を密封したチューブに入れ、８０℃で１８時間加熱した。混合物を冷却し、オルト酢酸トリメチル（１３２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）とＮＨ$_4$Ｃｌ（４．５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１８時間加熱した。混合物を冷却し、オルト酢酸トリメチル（１３２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）とＮＨ$_4$Ｃｌ（４．５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１８時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮した。得られた残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例６５（３０ｍｇ、収率２３．７％、純度９６．２％２１４ｎｍ）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_6$ＯＳ ４５４．５５ ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４５４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ ８．４６（ｄ，Ｊ＝２．２，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．５，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．６，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．８，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝５．９，２Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝５．８，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）．

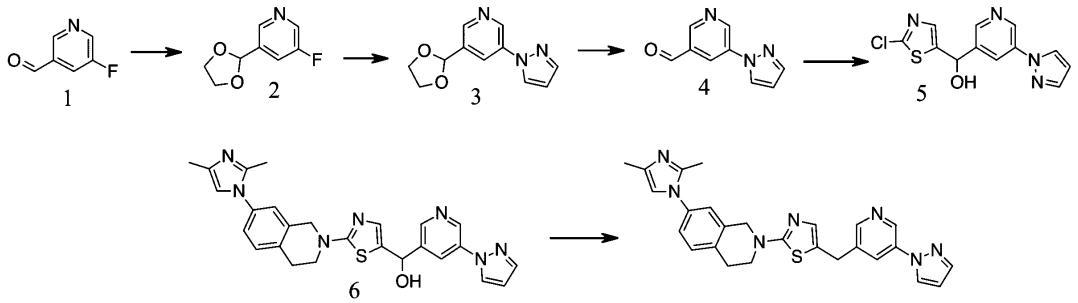
【０４０５】

実施例６６



【０４０６】
１．乾燥ジオキサン（４ｍＬ）中の中間体１の塩酸塩（５５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、中間体３４（５７．７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２７．５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（２４．７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（８４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物をＮ２下で９０℃で４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得て、これを分取－ＨＰＬＣにより精製して、実施例６６（１．９ｍｇ、２％収率）を白色の固形物として得た。ＭＳ Ｃａｌｃｄ．：４６７．２；ＭＳ Ｆｏｕｎｄ：４６８．３ $[M+H]^+$．^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ２．０８（３Ｈ，ｓ），２．２３（３Ｈ，ｓ），２．９６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ），，３．６８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ），３．９５（２Ｈ，ｓ），４．６１（２Ｈ，ｓ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ），６．３８（１Ｈ，ｓ），６．９３（１Ｈ，ｓ），７．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ），７．３１－７．３４（２Ｈ，ｍ），７．４２－７．４４（２Ｈ，ｍ），７．５０－７．６０（５Ｈ，ｍ）．

【０４０７】
実施例６７



【０４０８】
１．ベンゼン（１０ｍＬ）中の１（２．００ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）、エタンジオール（１．１２ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（１００ｍｇ、０．５３ミリモル）の混合物を１８時間還流し、濃縮した。残留物をEt_2Oに溶解し、溶液を１０％$NaHCO_3$で洗浄した。有機混合物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、２（１．４５ｇ、５４％）を無色の油として得た。

【０４０９】
２．無水ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中の１Ｈ－ピラゾール（１．１６ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ２下でＮａＨ（鉱油中の６０％分散液、３．５０ｇ、８７．０ｍｍｏｌ）を添加した。そして、得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。次に、ＤＭＦ（３．０ｍＬ）中の２（１．４５ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加え、得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、３（８６２ｍｇ、５８％収率）を無色の油として得た。

【０４１０】

３．３（８６２ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ）、$CuSO_4$（６４．０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、H_2O（５．００ｍＬ）及びHCO_2H（２０．０ｍＬ）の混合物を８０°Ｃで４時間撹拌した。混合物を冷却し、水に注ぎ、Ｋ２ＣＯ３水溶液でｐＨ８に塩基性化した。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、４（３２０ｍｇ、収率４６％）を無色の油として得た。

【０４１１】

４．乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－クロロチアゾール（２２１ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃、N_2下で、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、０．８ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、４（３２０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を滴下した。得られた溶液をゆっくりと室温に温めた。混合物をNH_4Cl溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を濃縮して残留物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、５（１７３ｍｇ、３２％収率）を黄色の油として得た。

【０４１２】

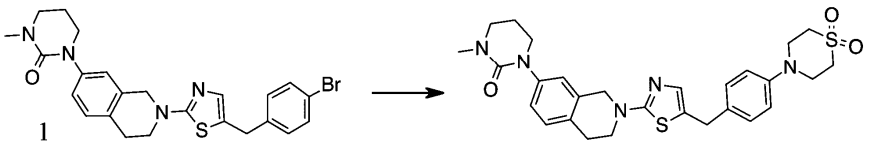
５．乾燥ジオキサン（６ｍＬ）中の５（３８８ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、中間体１塩酸塩（３５０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９１．５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（８２．３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（４４６ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で９０℃で４時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより精製して、６（１７０ｍｇ、２６％収率）を白色固体として得た。

【０４１３】

６．６（１７０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１０ｍＬ）溶液にＴＥＳ（３ｍＬ）を加え、得られた混合物を１００℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例６７（５．２０ｍｇ、３％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ２．０８（３Ｈ，ｓ），２．２２（３Ｈ，ｓ），２．９４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ），，３．６７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ），４．１５（２Ｈ，ｓ），４．６０（２Ｈ，ｓ），６．６０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｓ），７．２２（１Ｈ，ｓ），７．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ），７．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ），８．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ），８．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ）．

【０４１４】

実施例６８



【０４１５】

１．K_2CO_3の代わりにCs_2CO_3（１．３７ｍｇ）を使用したことを除いて、実施例１で説明した手順に従い、混合物を１１０℃で２時間加熱して、中間体６（４００ｍｇ）及び中間体３５（５８０ｍｇ）を褐色油として１（６００ｍｇ、８５％）に変換した。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍａｓｓ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{25}BrN_4OS$ ４９６．０９．ｍ／ｚ ｆｏｕｎｄ ４９６．８ $[M+H]^+$．

【０４１６】

２．　乾燥した１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の１（５００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、チオモルホリン１，１－ジオキシド（４０５ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｂａ）$_2$（２８８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（２０５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（２９０ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。得られた物質を分取ＴＬＣにより精製して、実施例６８（５０ｍｇ、９％）を白色固体として得た。ｍａｓｓ　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{28}H_{33}N_5O_3S_2$　５５１．２，ｍ／ｚ　ｆｏｕｎｄ　５５１．７２　$[M+H]^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　７．１７　－　７．０３　（ｍ，　５Ｈ），　７．００　－　６．９２　（ｍ，　３Ｈ），　４．４９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　－　３．６９　（ｍ，　４Ｈ），　３．６２　（ｍ，　４Ｈ），　３．１９　－　３．０３　（ｍ，　４Ｈ），　２．８６　（ｍ，　５Ｈ），　２．０７　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　１．２４　（ｓ，　２Ｈ）．

【０４１７】

ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）に対する抗ウイルス活性の評価

【０４１８】

それらの抗ウイルス活性を評価するために、いくつかの化合物がｉｎ　ｖｉｔｒｏでヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）に対してテストされた。ヒトＭＲＣ５細胞は、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、０．１ｍＭ非必須アミノ酸、１０ｍＭＨＥＰＥＳ、及びペニシリンとストレプトマイシンをそれぞれ１００Ｕ／ｍｌを添加したダルベッコの改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）で９６ウェルプレート形式でコンフルエンシー（約１．０ｘ１０＾４細胞／ウェル）まで成長させ、細胞あたり０．０１感染単位（ＩＵ）の多重度で、ｍＣｈｅｒｒｙタグ付きｐＵＬ９９（後期ウイルスＵＬ９９遺伝子の産物）を発現するＨＣＭＶバリアントに感染させた。アッセイは３回行った。１時間後、細胞の培地を、２５、１２．５、６．２５、３．１３、１．５６、０．７８、０．３９μＭの示された化合物又は化合物が溶解している担体（ＤＭＳＯ）を含む新鮮な培地と交換した。ＤＭＳＯの最終濃度は、各処理で０．５％であった。培養中のウイルス収量は、感染後７日目に、蛍光顕微鏡による各ウェルの蛍光（ｍＣｈｅｒｒｙ陽性）細胞の定量化によって決定された。ＩＣ５０を計算するために、ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔ（ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔは、Ｃｏｌｌａｂｏｒａｔｉｖｅ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，　Ｉｎｃ．，　１６３３　Ｂａｙｓｈｏｒｅ　Ｈｗｙ，　Ｓｕｉｔｅ　３４２，　Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，　ＣＡ　９４０１０によって開発された）を使用して結果をプロットした。このアッセイで試験した化合物の結果を表１に示す。

【０４１９】

インフルエンザに対する抗ウイルス活性の評価

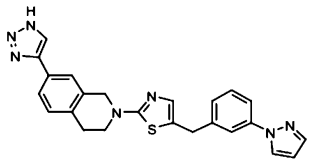
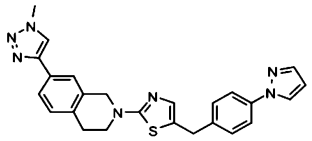
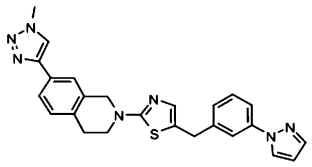
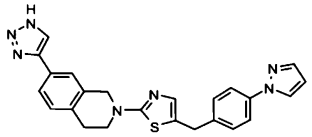
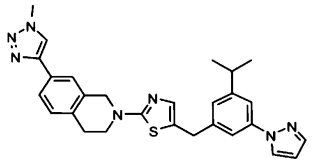
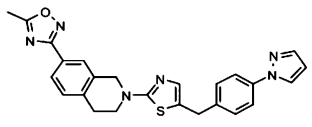
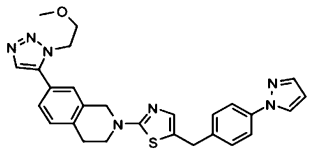
【０４２０】

それらの抗ウイルス活性を評価するために、いくつかの化合物をマウス適応ヒトインフルエンザ（ＰＲ８）に対してｉｎ　ｖｉｔｒｏで試験を行った。イヌＭＤＣＫ細胞は、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）と１００Ｕ／ｍｌのペニシリンとストレプトマイシンを添加したイーグルの最小必須培地（ＥＭＥＭ）中にて、９６ウェルプレート形式でコンフルエントになるまで（約１．０ｘ１０＾４細胞／ウェル）培養した。ウェルを１ｘＰＢＳで洗浄し、ｍＣｈｅｒｒｙダウンストリームを発現するＰＲ８バリアントに感染させ、無血清ＥＭＥＭで細胞あたり０．０１感染単位（ＩＵ）の多重度でＮＳ－１タンパク質から２Ａ自己切断部位で分離した。試験は３回実施した。１時間後、細胞内のウイルス含有培地を、２５、１２．５、６．２５、３．１３、１．５６、０．７８、０．３９μＭの化合物又は担体を含み、化合物が（ＤＭＳＯ）溶解し２．５μｇ／ｍｌ　ＴＰＣＫトリプシンが補充された新鮮な完全培地と交換した。ＤＭＳＯの最終濃度は、各処理で０．５％であった。培養中のウイルス収量は、感染後３日目に、蛍光顕微鏡による各ウェルの蛍光（ｍＣｈｅｒｒｙ陽性）細胞の定量化によって決定された。ＩＣ５０を計算するために、ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔを使用して結果をプロットしました（ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔは、Ｃｏｌｌａｂｏ

ｒａｔｉｖｅ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，Ｉｎｃ．，１６３３ Ｂａｙｓｈｏｒｅ Ｈｗｙ，Ｓｕｉｔｅ ３４２，Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ ９４０１０によって開発された）。この評価試験で試験した化合物の試験結果を表１に示す。

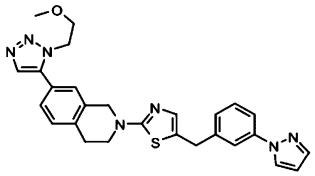
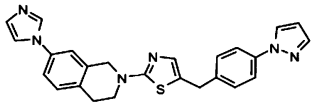
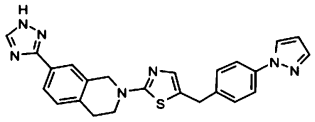
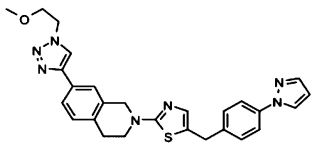
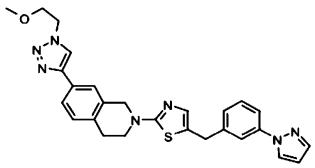
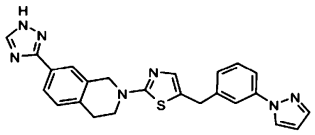
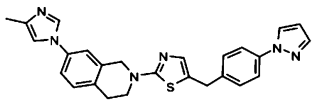
【０４２１】

【表１－１】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
4		0.758	>25
2		1.17	6.017
3		1.91	>25
5		0.807	>25
1		11.7	ND
6		3.367	ND
7		1.695	>25

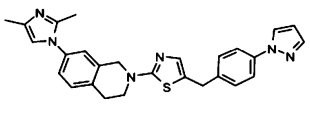
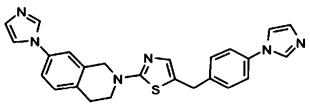
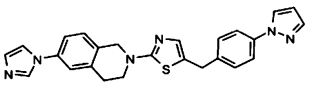
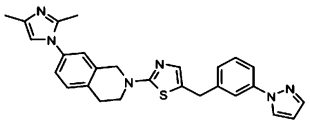
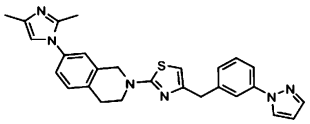
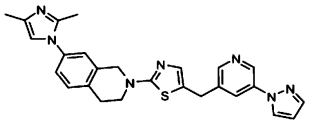
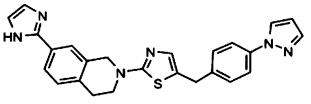
【０４２２】

【表１－２】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
8		2.008	>25
9		0.479	1.25
16		0.2	>25
11		1.695	>25
12		5.977	>25
15		1.847	>25
13		1.056	22.9

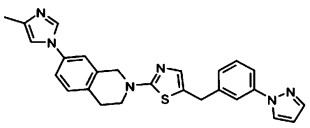
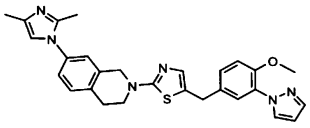
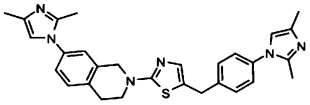
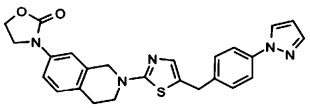
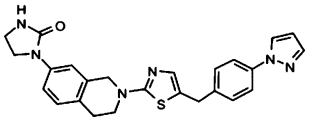
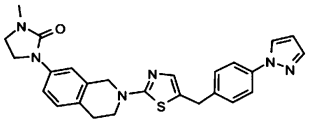
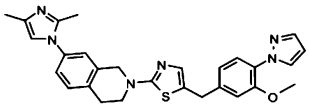
【０４２３】

【表１－３】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
14		0.453	2.11
17		0.748	0.672
18		1.078	>25
19		1.302	6.917
66		4.482	ND
67		1.189	12.467
20		5.271	ND

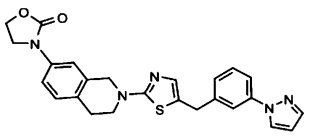
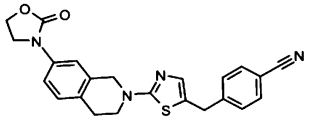
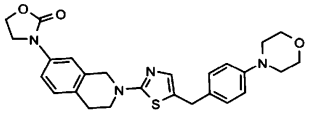
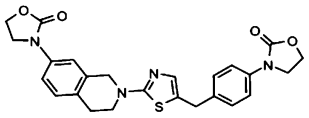
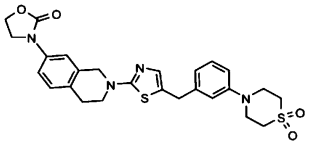
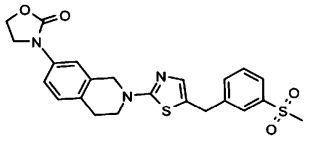
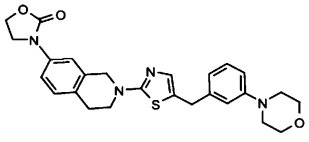
【０４２４】

【表１－４】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
21		2.625	ND
22		0.306	1.602
23		0.707	2.961
24		0.353	0.663
25		0.911	>25
26		0.637	>25
27		0.345	2.229

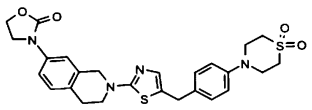
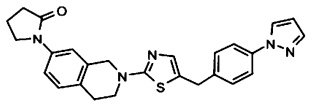
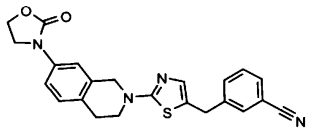
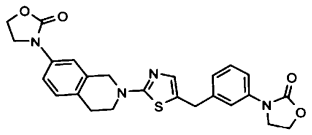
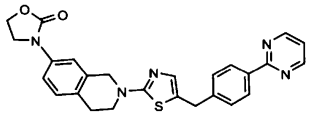
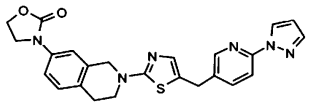
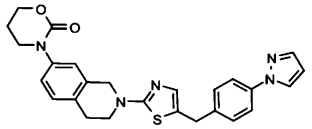
【０４２５】

【表１－５】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
28		1.888	1.324
30		4.425	ND
31		0.803	2
32		0.979	0.716
33		0.903	4.151
34		0.633	3.474
35		0.891	3.492

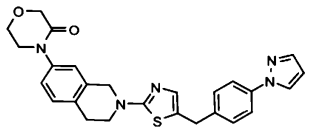
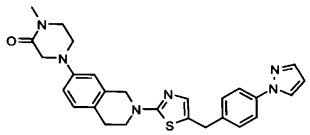
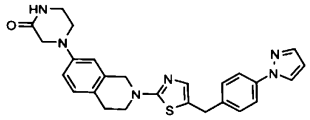
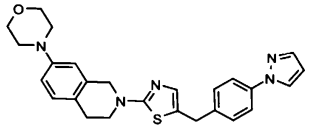
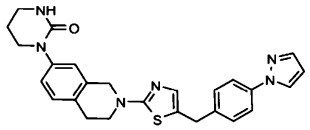
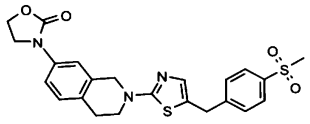
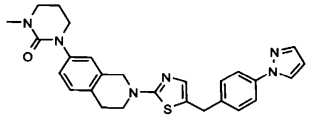
【０４２６】

【表１－６】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
36		0.666	1.094
73		0.423	10.3
39		2.745	12.386
40		0.956	2.483
29		0.858	0.289
41		0.553	0.982
69		4.899	>25

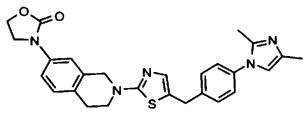
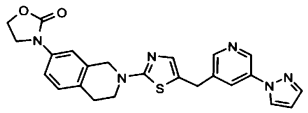
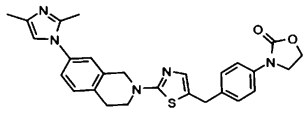
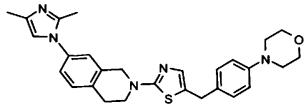
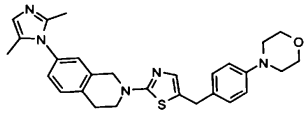
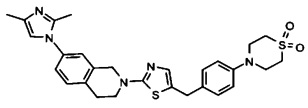
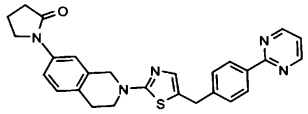
【０４２７】

【表１－７】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
42		2.468	>25
70		2.139	10.539
71		10	>25
72		0.537	>25
37		9.96	>25
43		0.617	1.163
38		3.489	3.681

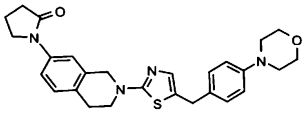
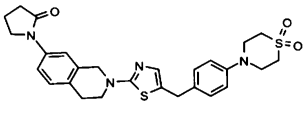
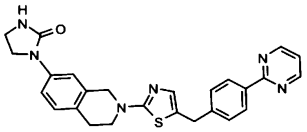
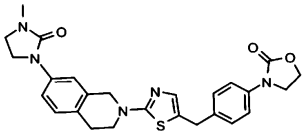
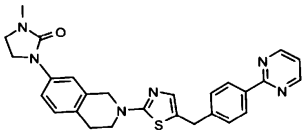
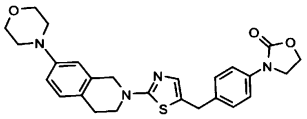
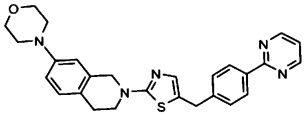
【０４２８】

【表１－８】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
44		0.552	1.58
55		3.826	2.393
56		0.317	2.254
46		0.605	3.324
47		0.796	4.01
48		0.195	1.517
49		0.516	ND

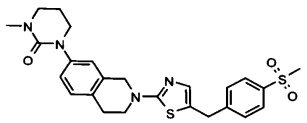
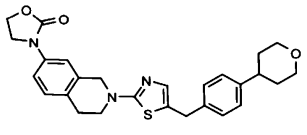
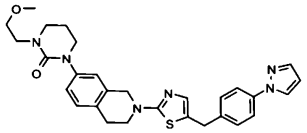
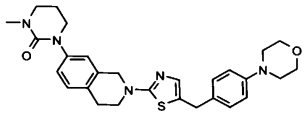
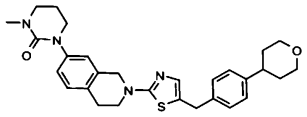
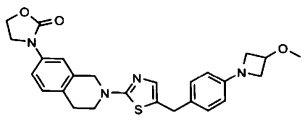
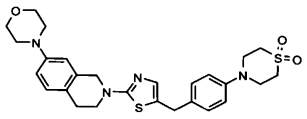
【０４２９】

【表１－９】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
50		0.613	4.719
51		0.737	2.41
53		>4.167	11.241
57		0.742	10.443
52		1.357	>25
58		1.128	3.543
54		1.095	ND

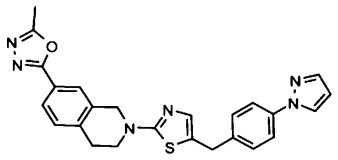
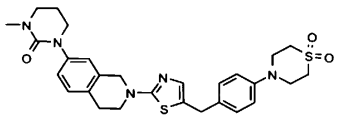
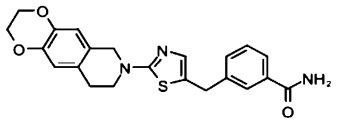
【０４３０】

【表１－１０】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
61		4.708	>25
62		0.362	1.412
45		1.777	ND
60		9.842	>25
59		0.73	1.29
63		ND	7.451
64		ND	0.639

【０４３１】

【表１－１１】

実施例	構造式	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
65		ND	1.787
68		ND	ND
10		8.63	ND

ＮＤ＝未実施

【０４３２】

表１のいくつかの化合物もテストされ、細胞培養におけるＲＳＶ、ジカウイルスＭＲ７７６株、及びＢＫウイルスの複製を阻害することが判明した。

【０４３３】

他の実施形態

【０４３４】

本発明をその詳細な説明と併せて説明してきたが、前述の説明は例示を意図したものであって、添付の請求項の範囲によって定義される本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。他の態様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲内にある。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 31/5355(2006.01)		A61K	31/5355	
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/5377	
A61K 31/541(2006.01)		A61K	31/541	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	
A61P 31/12 (2006.01)		A61P	31/12	
C07D 417/14 (2006.01)		C07D	417/14	CSP
C07D 491/056 (2006.01)		C07D	491/056	

(74)代理人 100110364
弁理士 実広 信哉
(74)代理人 100133400
弁理士 阿部 達彦
(72)発明者 レミスツェウスキ，ステイシー
アメリカ合衆国 ０７６７６ ニュージャージー州，タウンシップ オブ ワシントン，ハニーサックル ドライブ １４７
(72)発明者 チャン，リリアン ダブリュー
アメリカ合衆国 ０８５４０ ニュージャージー州，プリンストン，ブーディノット ストリート １２
(72)発明者 マーフィー，エイン アンソニー
アメリカ合衆国 １８９０１ ペンシルバニア州，ドイレスタウン，ツイン オークス ドライブ １５
(72)発明者 カイザー，フランク
アメリカ合衆国 ９４１１４ カリフォルニア州，サンフランシスコ，セブンティーン ストリート ４１５０ アパートメント ２５
(72)発明者 サン，カン
アメリカ合衆国 ０８５４２ ニュージャージー州，プリンストン，アルドゲイト コート １９
(72)発明者 フィン，サラ ジョセリン
アメリカ合衆国 ０２４７４ マサチューセッツ州，アーリントン，ウェブコーウェット ロード ４０
審査官 藤代 亮

(56)参考文献
国際公開第２０１６／０７７２３２（WO，A２）
国際公開第２０１６／１０７８３２（WO，A１）
国際公開第２０１６／０２７８７９（WO，A１）
国際公開第２０１６／１７７６５５（WO，A１）
米国特許出願公開第２０１５／０３３５６５７（ＵＳ，A１）
Le, Giang; 他，Discovery of potent HIV integrase inhibitors active against raltegravir resistant viruses，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters ，2010年，20(17)，5013-5018

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
・ＩＰＣ
Ｃ０７Ｄ ４１７／０４
Ａ６１Ｋ ３１／４７２５
Ａ６１Ｋ ３１／４７４１
Ａ６１Ｋ ３１／４９７
Ａ６１Ｋ ３１／５０６
Ａ６１Ｋ ３１／５３５５
Ａ６１Ｋ ３１／５３７７
Ａ６１Ｋ ３１／５４１
Ａ６１Ｋ ４５／００
Ａ６１Ｐ ３１／１２
Ｃ０７Ｄ ４１７／１４
Ｃ０７Ｄ ４９１／０５６
・ＤＢ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）