(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-530457
(P2023-530457A)
(43)公表日　令和5年7月18日(2023.7.18)

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *C07D 277/28* | *(2006.01)* | C07D | 277/28 | | 4C063 |
| *A61P 43/00* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | 111 | 4C065 |
| *A61P 35/00* | *(2006.01)* | A61P | 35/00 | | 4C086 |
| *A61P 27/06* | *(2006.01)* | A61P | 27/06 | | |
| *A61P 9/14* | *(2006.01)* | A61P | 9/14 | | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全277頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-577587(P2022-577587)
(86)(22)出願日　令和3年6月16日(2021.6.16)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月14日(2023.2.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/037714
(87)国際公開番号　WO2021/257754
(87)国際公開日　令和3年12月23日(2021.12.23)
(31)優先権主張番号　63/039,764
(32)優先日　令和2年6月16日(2020.6.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522488409
リプカ，エイミー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８６７，レディング，メイン ストリート １４４６
(71)出願人　522488410
ライツコ，マイケル
カナダ オンタリオ州 エム４エム １イー４，トロント，イースタン アベニュー ６２９
(74)代理人　110000659
弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　ライツコ，マイケル
カナダ オンタリオ州 エム４エム １イー４，トロント，イースタン アベニュー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　小分子ＶＥ－ＰＴＰ阻害剤

(57)【要約】
本開示は、血管内皮タンパク質チロシンホスファターゼ（ＶＥ－ＰＴＰ）を阻害することができる化合物に関する。これらの化合物はまた、Ｔｉｅ２受容体媒介性シグナル伝達を活性化することもできる。本開示はまた、当該化合物の薬学的に許容される塩、かかる化合物及び／又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物、並びにアンジオポエチン／Ｔｉｅ２シグナル伝達によって媒介されるものなどの、ＶＥ－ＰＴＰシグナル伝達によって媒介される疾患及び／又は状態を治療する際のかかる化合物、その薬学的に許容される塩、及び／又はそれを含む薬学的組成物の使用に関する。
【選択図】図２

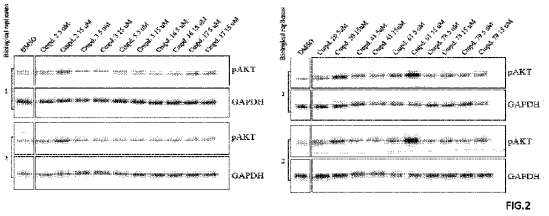
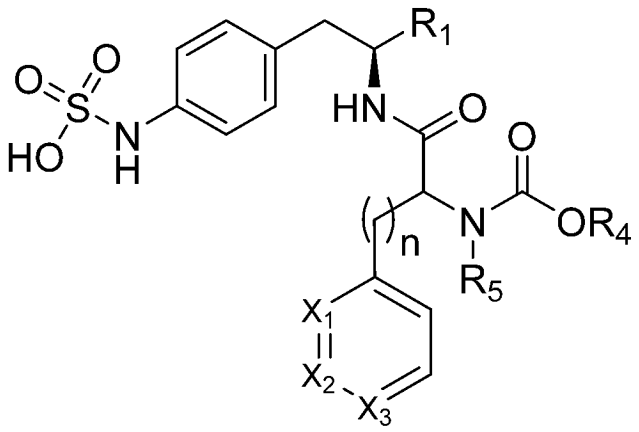


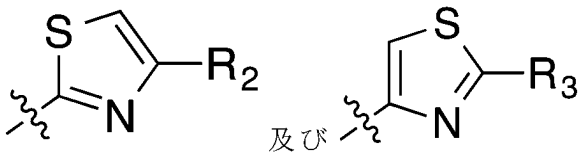
FIG.2

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物であって、
【化１】



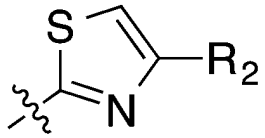
式Ｉ

式中、
Ｒ１が、
【化２】



から選択され、
式中、
Ｒ２が、置換又は非置換ヘテロアリール及び置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルから選択され、前記置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルが、１つ以上のハロゲン原子で置換され、
Ｒ３が、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択され、
ｎが、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
Ｒ４が、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択され、
Ｒ５が、Ｈ、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択され、
Ｘ１、Ｘ２、及びＸ３の各々が、独立して、ＣＨ及びＮから選択され、但し、Ｘ１、Ｘ２、及びＸ３が、同時にＣＨではないことを条件とする、化合物。
【請求項２】
Ｒ１が、

【化３】

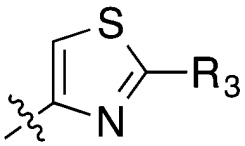


である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３】

$R_1$が、

【化４】



である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４】

$R_2$が、置換又は非置換ヘテロアリールである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】

$R_2$が、置換ヘテロアリールである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

$R_2$が、非置換ヘテロアリールである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

$R_2$が、２－チエニルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

$R_2$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のハロゲン原子で置換されている、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

$R_2$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のフッ素原子で置換されている、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

$R_2$が、トリフルオロアルキル基である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】

$R_2$が、トリフルオロエチルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

$R_3$が、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

$R_3$が、置換又は非置換ヘテロアリールである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４】

$R_3$が、置換ヘテロアリールである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

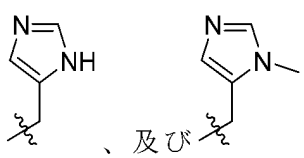
【請求項１５】

$R_3$が、非置換ヘテロアリールである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

$R_3$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖ア

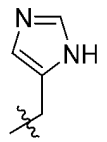
ルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｒ３が、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｒ３が、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｒ３が、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
Ｒ３が、非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２１】
Ｒ３が、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルであり、前記置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルが、１つ以上のハロゲン原子で置換されている、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
Ｒ３が、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルであり、前記置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルが、１つ以上のフッ素原子で置換されている、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
Ｒ３が、トリフルオロアルキル基である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｒ３が、トリフルオロエチルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｒ３が、トリフルオロプロピルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｒ３が、置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｒ３が、非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｒ３が、シクロプロピルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２９】
Ｒ３が、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルであり、前記置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルが、Ｃ５－Ｃ２０ヘテロアリール基で置換されている、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３０】
Ｒ３が、２－チエニル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、
【化５】



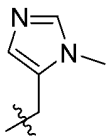

、及び

から選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３１】

$R_3$が、２－チエニルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
$R_3$が、
【化６】

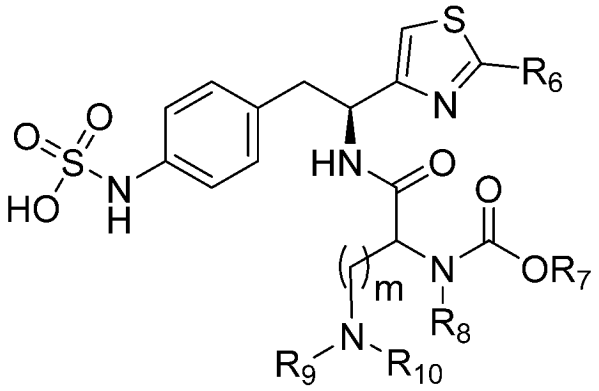


である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
$R_3$が、
【化７】



である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
$R_4$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３５】
$R_4$が、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３６】
$R_4$が、メチルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
$R_5$が、H及び置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルから選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
$R_5$が、Hである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３９】
$R_5$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４０】
$R_5$が、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４１】
$R_5$が、メチルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４２】
$X_1$及び$X_2$が、ＣＨであり、$X_3$が、Ｎである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４３】
$X_1$及び$X_3$が、ＣＨであり、$X_2$が、Ｎである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４４】
$X_2$及び$X_3$が、ＣＨであり、$X_1$が、Ｎである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４５】
$X_1$が、ＣＨであり、$X_2$及び$X_3$が、Ｎである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４６】
$X_2$が、ＣＨであり、$X_1$及び$X_3$が、Ｎである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４７】
ｎが、１、２、及び３から選択される整数である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４８】
ｎが、１及び２から選択される整数である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４９】
ｎが、１である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５０】
式ＩＩの化合物であって、
【化８】

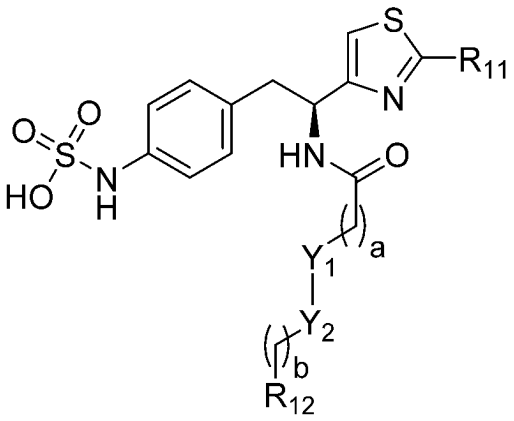


式ＩＩ

式中、
$R_6$が、置換又は非置換ヘテロアリールであり、
ｍが、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
$R_7$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択され、
$R_8$が、Ｈ、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択され、
$R_9$及び$R_{10}$の各々が、独立して、Ｈ、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される、化合物。
【請求項５１】
$R_6$が、置換ヘテロアリールである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５２】
$R_6$が、非置換ヘテロアリールである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５３】
$R_6$が、２－チエニルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５４】
$R_7$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請

求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
$R_7$が、置換又は非置換$C_3-C_6$環状アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
$R_7$が、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５７】
$R_7$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５８】
$R_7$が、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５９】
$R_7$が、メチルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６０】
$R_8$が、H及び置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルから選択される、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６１】
$R_8$が、Hである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６２】
$R_8$が、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
$R_8$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６４】
$R_8$が、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６５】
$R_8$が、メチルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６６】
$R_9$及び$R_{10}$の各々が、独立して、H及び置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルから選択される、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６７】
$R_9$及び$R_{10}$の各々が、Hである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６８】
$R_9$及び$R_{10}$の各々が、独立して、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６９】
$R_9$及び$R_{10}$の各々が、独立して、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７０】
$R_9$及び$R_{10}$の各々が、メチルである、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７１】
mが、１、２、３、及び４から選択される整数である、請求項５０～直前の先行請求項

のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７２】
ｍが、２、３、及び４から選択される整数である、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７３】
ｍが、３及び４から選択される整数である、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７４】
ｍが、３である、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７５】
ｍが、４である、請求項５０～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７６】
式ＩＩＩの化合物であって、
【化９】



式ＩＩＩ

式中、
$R_{11}$が、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキル、置換又は非置換$C_3-C_6$環状アルキル、及び置換又は非置換ヘテロシクリルから選択され、
ａが、０、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
$Y_1-Y_2$が、存在しない、$-CH_2-CH_2-$、及び$-CH=CH-$から選択される基であり、
ｂが、０、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
$R_{12}$が、置換又は非置換ヘテロアリール及び置換又は非置換アリールから選択される、化合物。
【請求項７７】
$R_{11}$が、置換又は非置換ヘテロアリールである、請求項７６に記載の化合物。
【請求項７８】
$R_{11}$が、置換ヘテロアリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７９】
$R_{11}$が、非置換ヘテロアリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８０】
$R_{11}$が、置換又は非置換ヘテロシクリルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８１】

$R_{11}$が、置換ヘテロシクリルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８２】
$R_{11}$が、非置換ヘテロシクリルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８３】
$R_{11}$が、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3-C_6$環状アルキルから選択される、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８４】
$R_{11}$が、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８５】
$R_{11}$が、置換又は非置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８６】
$R_{11}$が、置換又は非置換$C_3-C_6$環状アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８７】
$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８８】
$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８９】
$R_{11}$が、置換$C_3-C_6$環状アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９０】
$R_{11}$が、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９１】
$R_{11}$が、非置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９２】
$R_{11}$が、非置換$C_3-C_6$環状アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９３】
$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のハロゲン原子で置換されている、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９４】
$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のフッ素原子で置換されている、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９５】
$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、ヘテロアリール基で置換されている、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９６】
$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、

$C_3$－$C_6$環状アルキル基で置換されている、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９７】

$R_{11}$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、－（$CR^aR^b$）$_z$N（$R^c$）（$R^d$）で置換されており、$R^a$及び$R^b$の各々が、独立して、水素、及び置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルから選択され、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、水素、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキル及びアリールから選択されるか、又は$R^c$及び$R^d$が一緒になって、３～７個の原子を含む環系を形成し、ｚが、０、１、２、３、及び４から選択される、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９８】

$R_{11}$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、N（$R^c$）（$R^d$）で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルであるか、又は$R^c$及び$R^d$が一緒になって、３～７個の原子を含む環系を形成する、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９９】

$R_{11}$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、N（$R^c$）（$R^d$）で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１００】

$R_{11}$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、N（$R^c$）（$R^d$）で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、非置換$C_1$－$C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０１】

$R_{11}$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、N（$R^c$）（$R^d$）で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

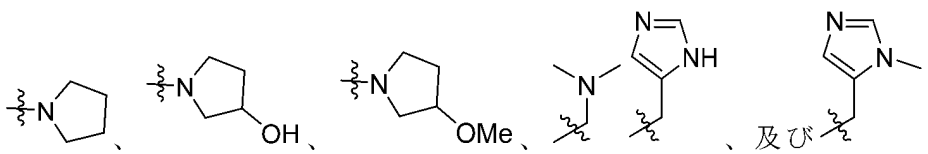
【請求項１０２】

$R_{11}$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、前記置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、－N（$CH_3$）$_2$で置換されている、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０３】

$R_{11}$が、２－チエニル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、

【化１０】



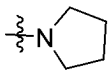
から選択される、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０４】

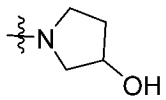
$R_{11}$が、２－チエニルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０５】

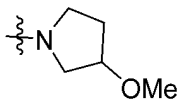
Ｒ１１が、トリフルオロアルキル基である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０６】
Ｒ１１が、トリフルオロエチルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０７】
Ｒ１１が、トリフルオロプロピルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０８】
Ｒ１１が、シクロプロピルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０９】
Ｒ１１が、シクロプロピルメチルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１０】
Ｒ１１が、シクロペンチルメチルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１１】
Ｒ１１が、
【化１１】



である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１２】
Ｒ１１が、
【化１２】



である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１３】
Ｒ１１が、
【化１３】

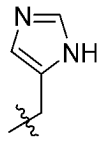


である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１４】
Ｒ１１が、
【化１４】

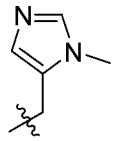


である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１５】

Ｒ１１が、
【化１５】



である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１６】
Ｒ１１が、
【化１６】



である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１７】
Ｒ１２が、置換又は非置換ヘテロアリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１８】
Ｒ１２が、置換ヘテロアリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１９】
Ｒ１２が、非置換ヘテロアリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２０】
Ｒ１２が、ピリジニルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２１】
Ｒ１２が、置換又は非置換アリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２２】
Ｒ１２が、置換アリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２３】
Ｒ１２が、一置換アリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２４】
Ｒ１２が、一置換フェニルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２５】
Ｒ１２が、非置換アリールである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２６】
Ｒ１２が、フェニルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２７】
Ｒ１２が、１－ナフチル及び２－ナフチルから選択される、請求項７６～直前の先行請

求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２８】
$R_{12}$が、１－ナフチルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２９】
$R_{12}$が、２－ナフチルである、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３０】
$Y_1-Y_2$が、存在しない、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３１】
$Y_1-Y_2$が、$-CH_2-CH_2-$である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３２】
$Y_1-Y_2$が、－ＣＨ＝ＣＨ－である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３３】
ａが、０、１、２、及び３から選択される整数である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３４】
ａが、０、１、及び２から選択される整数である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３５】
ａが、０及び１から選択される整数である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３６】
ａが、２である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３７】
ａが、１である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３８】
ａが、０である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３９】
ｂが、０、１、２、及び３から選択される整数である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４０】
ｂが、０、１、及び２から選択される整数である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４１】
ｂが、０及び１から選択される整数である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４２】
ｂが、２である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４３】
ｂが、１である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４４】
ｂが、０である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４５】
$Y_1-Y_2$が、存在せず、ａが、１であり、ｂが、１である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４６】

Ｙ$_1$－Ｙ$_2$が、存在せず、ａが、１であり、ｂが、０である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４７】

Ｙ$_1$－Ｙ$_2$が、－ＣＨ＝ＣＨ－であり、ａが、０であり、ｂが、０である、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

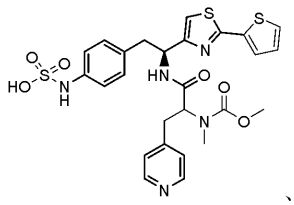
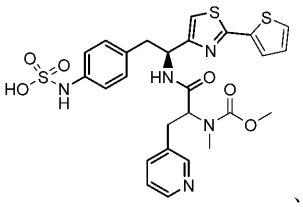
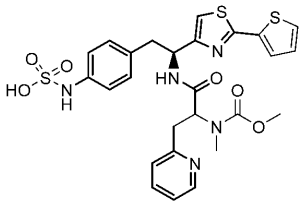
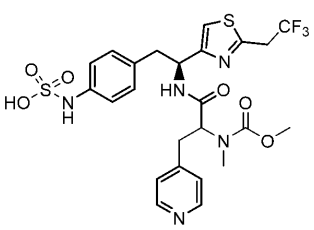
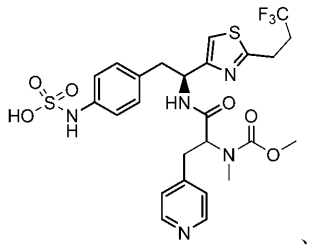
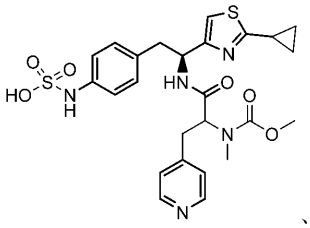
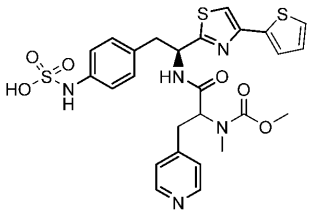
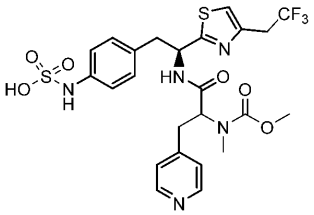
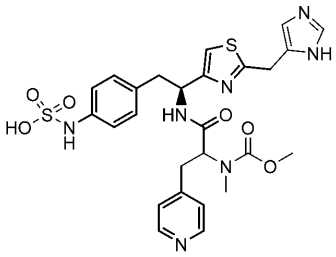
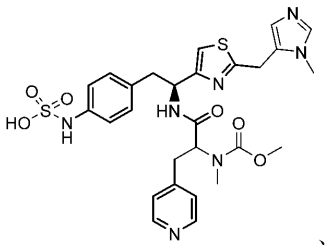
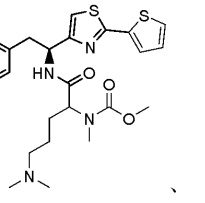
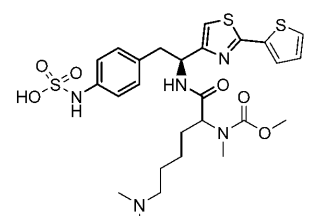
【請求項１４８】

Ｙ$_1$－Ｙ$_2$が、存在しない場合、ａ及びｂが、同時に０ではないことを条件とする、請求項７６～直前の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４９】

以下から選択される化合物。

【化１７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

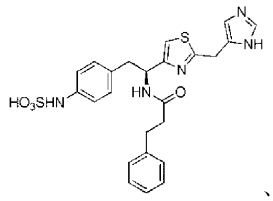
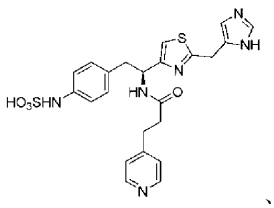
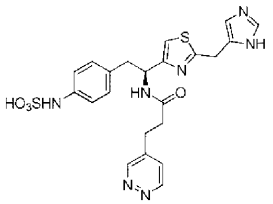
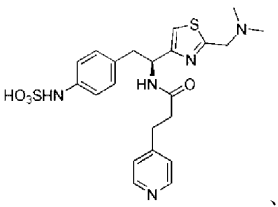
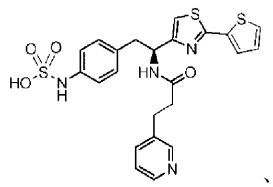
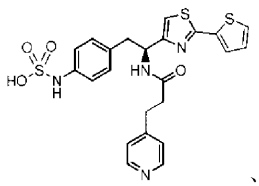
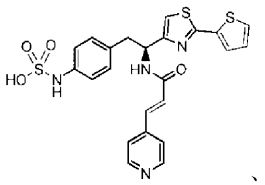
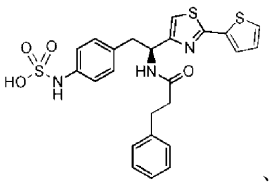
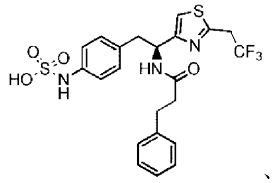
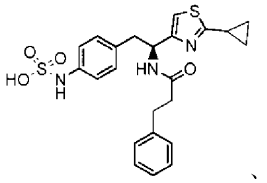
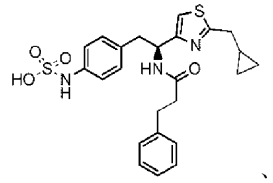
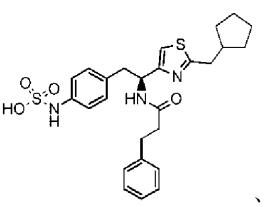
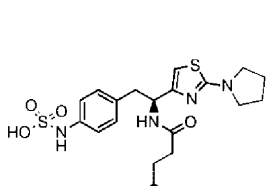
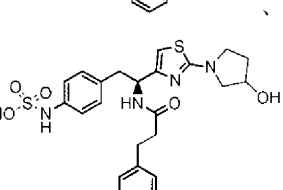
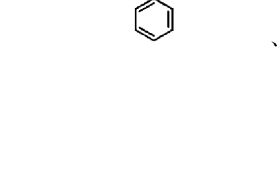
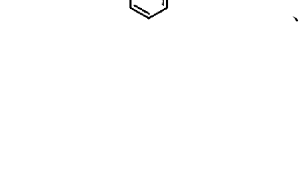
10

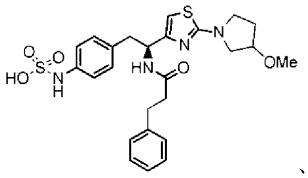
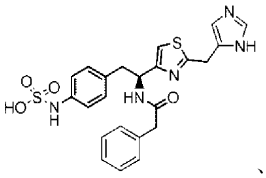
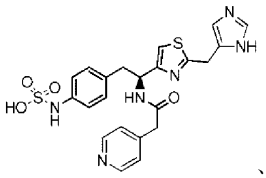
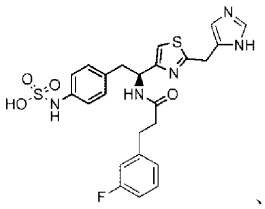
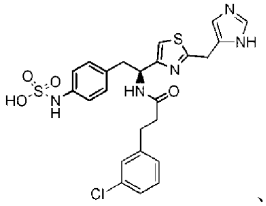
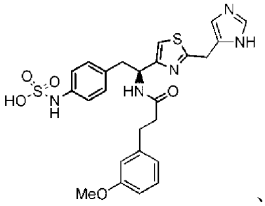
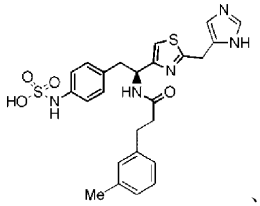
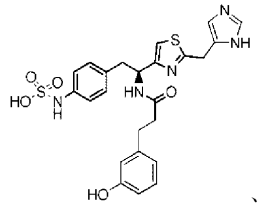
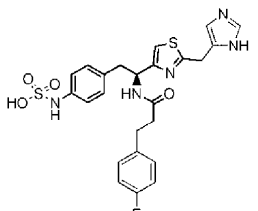
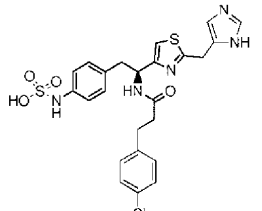
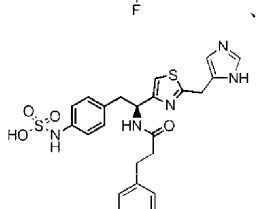
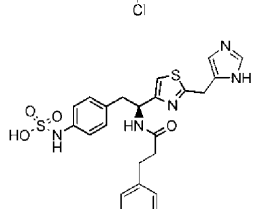
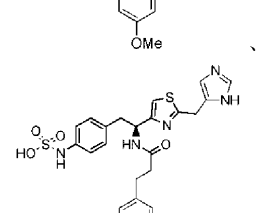
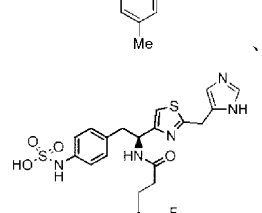
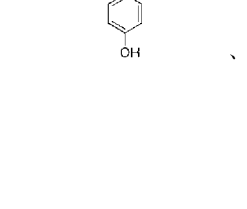
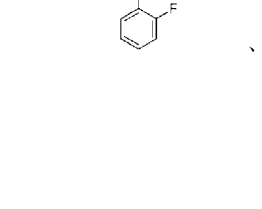
20

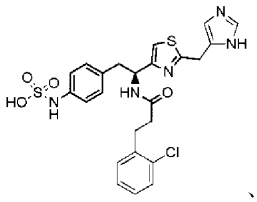
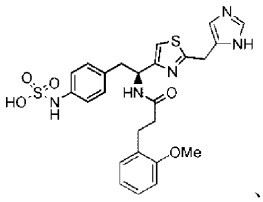
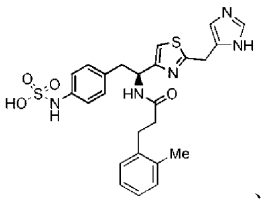
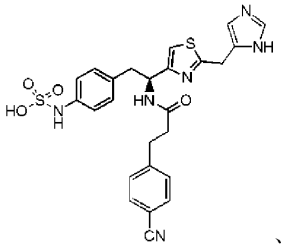
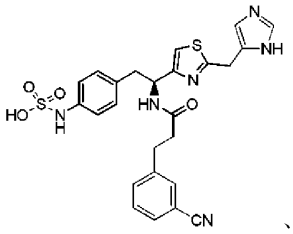
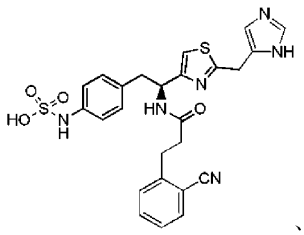
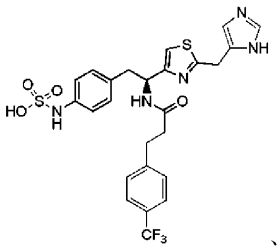
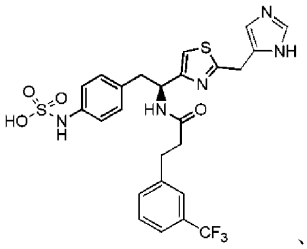
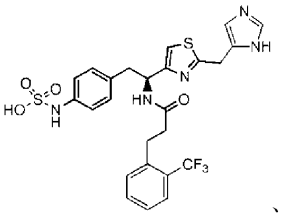
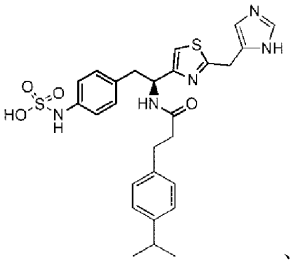
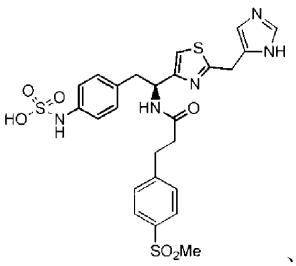
30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

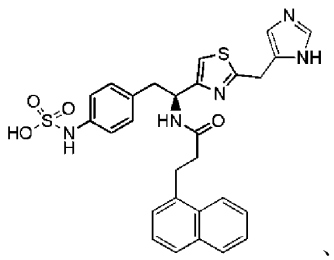
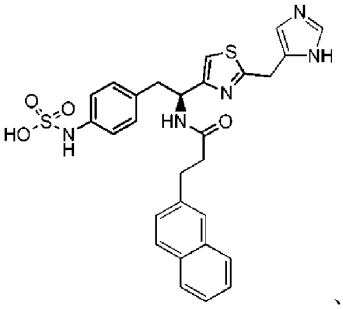
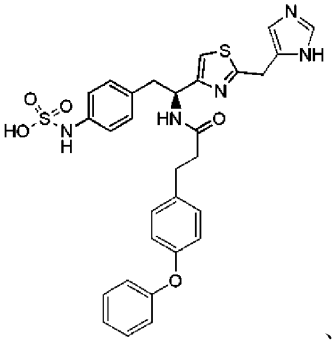
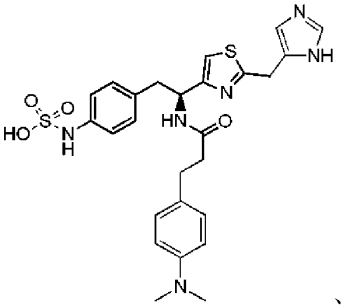
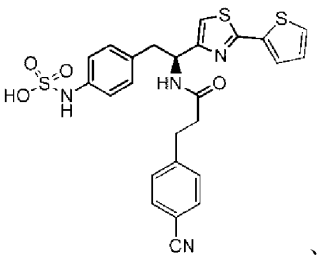
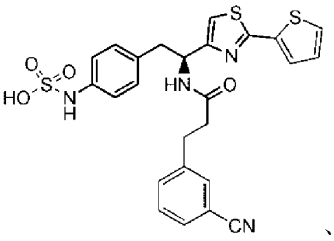
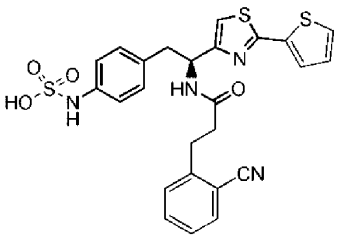
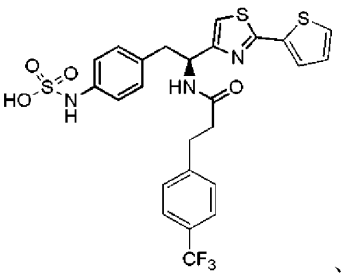
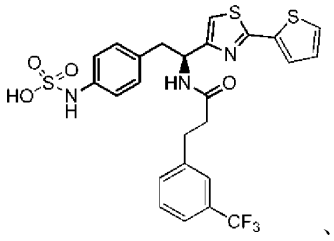
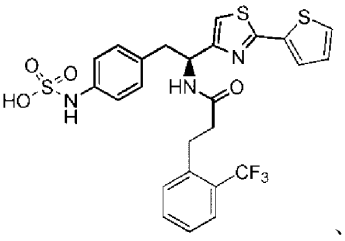
10

20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

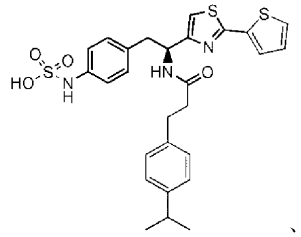
10

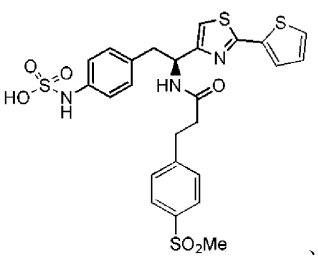
20

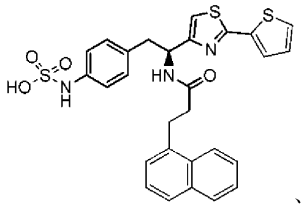
30

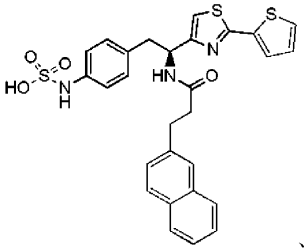
40

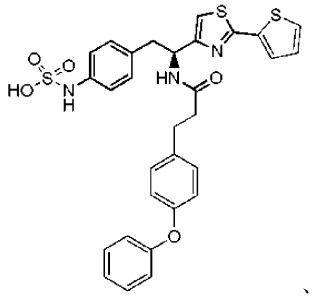
50

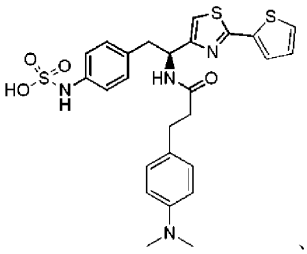


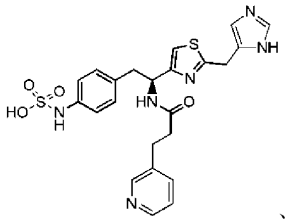


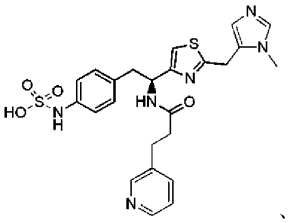


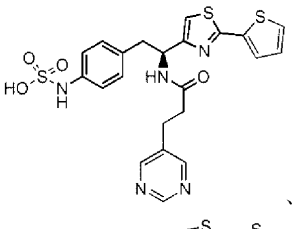


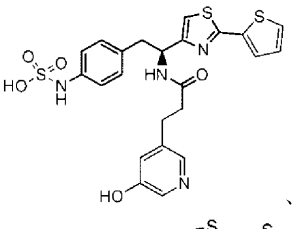


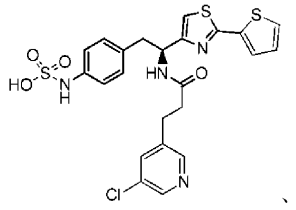


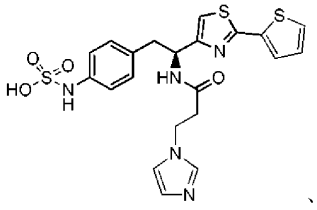


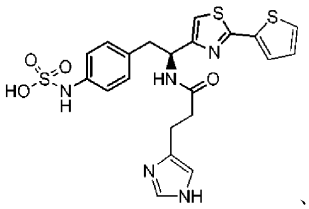
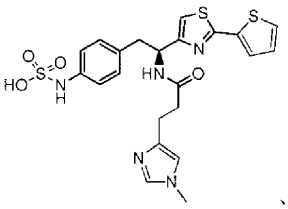
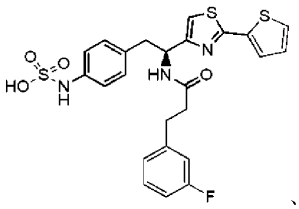
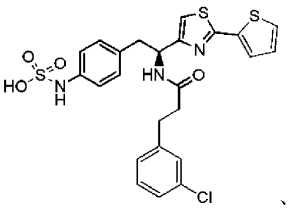
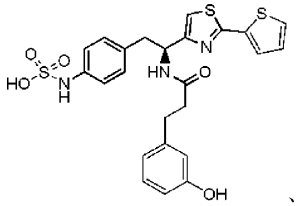
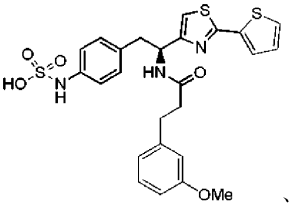
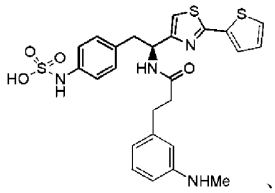
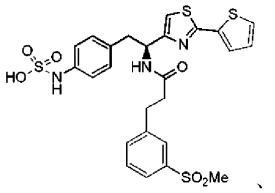
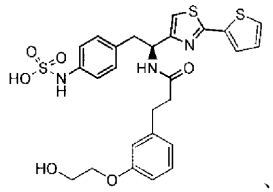
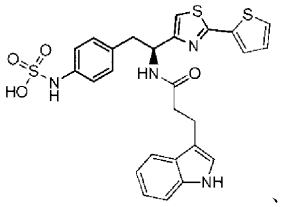
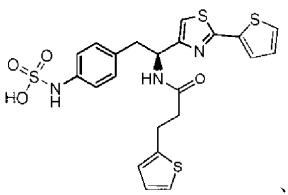
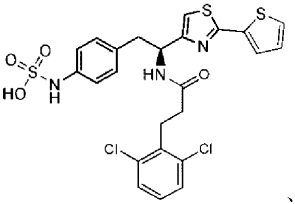
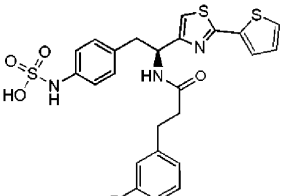
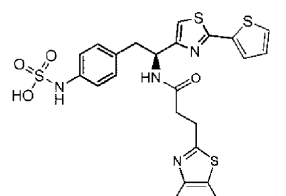
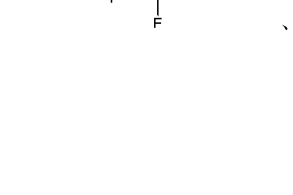
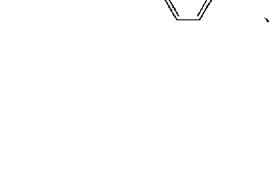











、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

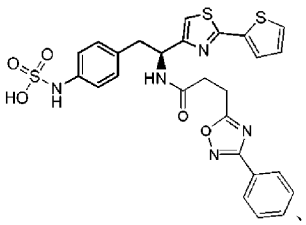
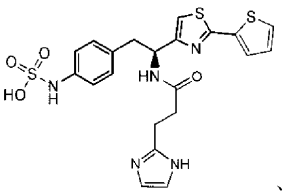
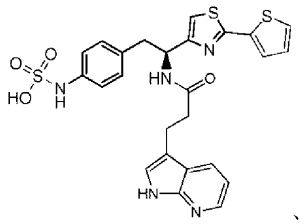
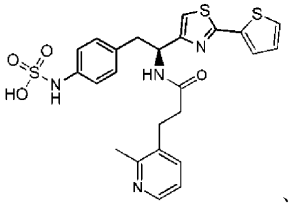
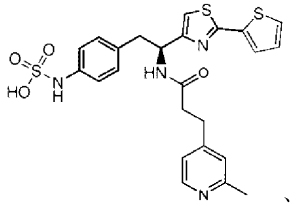
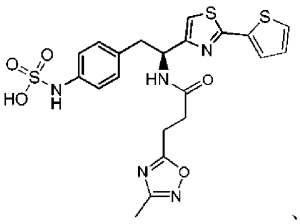
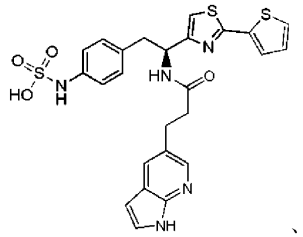
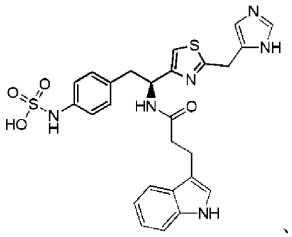
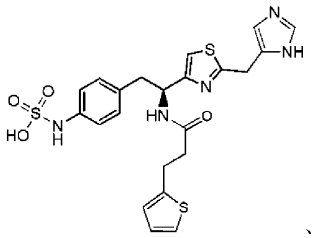
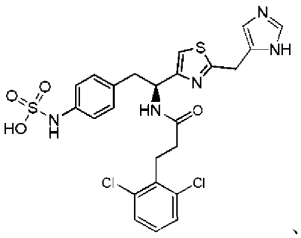
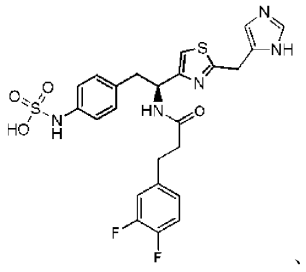
10

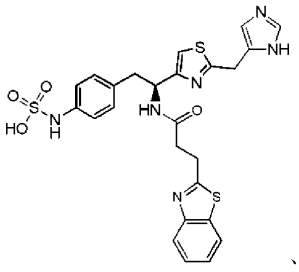
20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

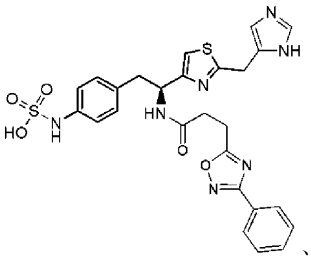
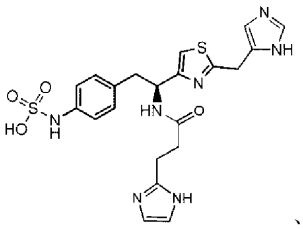
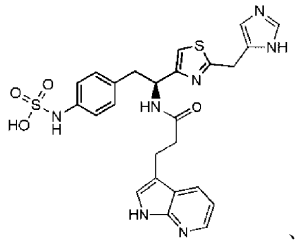
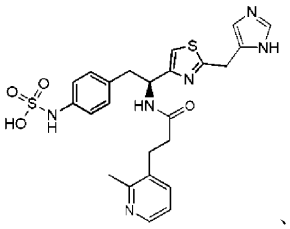
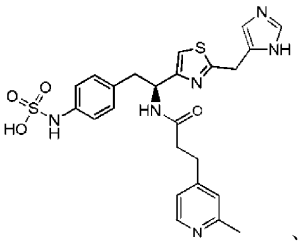
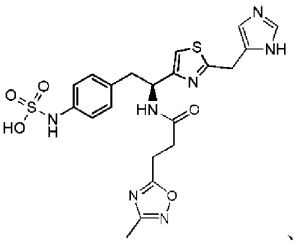
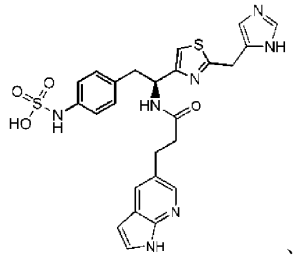
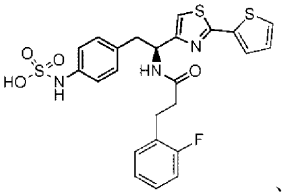
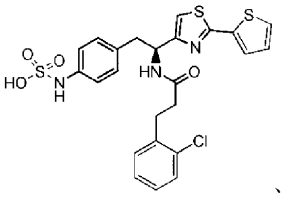
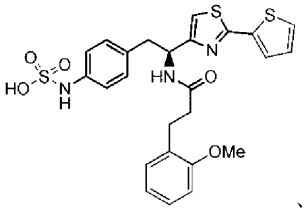
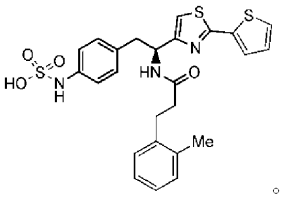
10

20

30

40

50

、、、、、、、、、、及び。

【請求項１５０】

ＶＥ－ＰＴＰの阻害を必要とする哺乳動物対象におけるＶＥ－ＰＴＰを阻害するための方法であって、前記ＶＥ－ＰＴＰの阻害を必要とする対象に、有効量の請求項１～１４９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、それによって、ＶＥ－ＰＴＰ活性が阻害される、方法。

【請求項１５１】

前記対象が、がん、緑内障、閉塞性心血管疾患、血管漏出症候群、又は別の血管関連疾患のうちの１つ以上に罹患している、請求項１５０に記載の方法。

【請求項１５２】

ＶＥ－ＰＴＰ媒介性シグナル伝達の低減を必要とする哺乳動物対象におけるＶＥ－ＰＴＰ媒介性シグナル伝達を低減するための方法であって、前記ＶＥ－ＰＴＰ媒介性シグナル伝達の低減を必要とする哺乳動物対象に、有効量の請求項１～１４９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、それによって、ＶＥＰＴＰ媒介性シグナル伝達が低減される、方法。

【請求項１５３】

Ｔｉｅ２媒介性シグナル伝達の増加を必要とする哺乳動物対象におけるＴｉｅ２媒介性シグナル伝達を増加させるための方法であって、前記Ｔｉｅ２媒介性シグナル伝達の増加を必要とする哺乳動物対象に、有効量の請求項１～１４９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、それによって、Ｔｉｅ２媒介性シグナル伝達が増加される、方法。

【請求項１５４】

Ｔｉｅ２媒介性障害の治療を必要とする哺乳動物対象におけるＴｉｅ２媒介性障害を治療するための方法であって、前記Ｔｉｅ２媒介性障害の治療を必要とする哺乳動物対象に、治療有効量の請求項１～１４９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項１５５】

前記対象が、がん、緑内障、閉塞性心血管疾患、血管漏出症候群、又は別の血管関連疾患のうちの１つ以上に罹患している、請求項１５４に記載の方法。

【請求項１５６】

前記「有効量」が、１つ以上の生化学的及び／又は生物学的アッセイによってインビトロで決定される、請求項１５０～１５５のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、血管内皮タンパク質チロシンホスファターゼ（ＶＥ－ＰＴＰ）を阻害することができる化合物に関する。これらの化合物はまた、Ｔｉｅ２受容体媒介性シグナル伝達を活性化することもできる。アンジオポエチン２の状況依存的機能は、内皮ホスファターゼＶＥＰＴＰによって決定される。本開示はまた、当該化合物の薬学的に許容される塩、かかる化合物及び／又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物、並びにアンジオポエチン／Ｔｉｅ２シグナル伝達によって媒介されるものなどの、ＶＥ－ＰＴＰシグナル伝達によって媒介される疾患及び／又は状態を治療する際のかかる化合物、その薬学的に許容される塩、及び／又はそれを含む薬学的組成物の使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

血管内皮チロシンホスファターゼ（ＶＥ－ＰＴＰ）は、ヒト受容体型チロシン－タンパク質ホスファターゼベータ（ＨＰＴＰ－β）のマウスオルソログであるが、この２つの用語は、しばしば互換的に使用される（Ｍａｔｏｚａｋｉ，Ｔ ｅｔ ａｌ．（２０１０ Ｄｅｃ）Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，ｌｏｃａｌｉｚａｔｉｏｎ，ａｎｄ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｒ３ ｓｕｂｔｙｐｅ ｏｆ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｔｙｐｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅｓ ｉｎ ｍａｍｍａｌｓ，Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌ．２２（１２）：１８１１－７）。ＶＥ－ＰＴＰノックアウトマウスは、欠陥のある血管リモデリングを有する（Ｄｏｍｉｎｇｕｅｚ，ＭＧ ｅｔ ａｌ．（２００７ Ｆｅｂ）Ｖａｓｃｕｌａｒ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ（ＶＥ－ＰＴＰ）－ｎｕｌｌ ｍｉｃｅ ｕｎｄｅｒｇｏ ｖａｓｃｕｌｏｇｅｎｅｓｉｓ ｂｕｔ ｄｉｅ ｅｍｂｒｙｏｎｉｃａｌｌｙ ｂｅｃａｕｓｅ ｏｆ ｄｅｆｅｃｔｓ ｉｎ ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．１０４（９）：３２４３－８．、Ｗｉｎｄｅｒｌｉｃｈ，Ｍ ｅｔ ａｌ．（２００９ Ｍａｙ）ＶＥ－ＰＴＰ ｃｏｎｔｒｏｌｓ ｂｌｏｏｄ ｖｅｓｓｅｌ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｂｙ ｂａｌａｎｃｉｎｇ

Ｔｉｅ－２ ａｃｔｉｖｉｔｙ，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１８；１８５（４）：６５７－７１）。ＶＥ－ＰＴＰは、複数のフィブロネクチンＩＩＩ型反復、単一の膜貫通セグメント、及び１つの細胞質触媒ドメインを有する細胞外ドメインを有する（Ｃｈｉｃｏｔｅ，ＪＵ ｅｔ ａｌ．（２０１７ Ｍａｒ）Ｐｈｏｓｐｈｏｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ Ｒ３ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ：Ｏｒｉｇｉｎ，ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ａｎｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｄｉｖｅｒｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ，ＰＬｏＳ ＯＮＥ，１２（３），ｅ０１７２８８７．、Ｍａｔｏｚａｋｉ，Ｔ ｅｔ ａｌ．（２０１０ Ｄｅｃ）Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，ｌｏｃａｌｉｚａｔｉｏｎ，ａｎｄ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｒ３ ｓｕｂｔｙｐｅ ｏｆ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｔｙｐｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅｓ ｉｎ ｍａｍｍａｌｓ，Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌ．２２（１２）：１８１１－７）。ＶＥ－ＰＴＰの基質のうちの１つは、血管形成及びリンパ管形成を調節し、内皮結合の完全性を支持することができる内皮チロシンキナーゼ受容体であるＴｉｅ２である（Ｅｋｌｕｎｄ，Ｌ ｅｔ ａｌ．（２０１７ Ｊａｎ）Ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ－Ｔｉｅ ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ ｉｎ ｔｈｅ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ａｎｄ ｌｙｍｐｈａｔｉｃ ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｃｌｉｎ Ｓｃｉ．１３１（１）：８７－１０３．、Ｆｒｙｅ，Ｍ ｅｔ ａｌ．（２０１５ Ｄｅｃ）Ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ｗｉｔｈ ＶＥ－ＰＴＰ ｓｔａｂｉｌｉｚｅｓ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｊｕｎｃｔｉｏｎｓ ｉｎ ｖｉｖｏ ｖｉａ Ｔｉｅ－２ ｉｎ ｔｈｅ ａｂｓｅｎｃｅ ｏｆ ＶＥ－ｃａｄｈｅｒｉｎ，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．２１２（１３）：２２６７－８７．、Ｓｏｕｍａ，Ｔ ｅｔ ａｌ．（２０１８ Ｊａｎ）Ｃｏｎｔｅｘｔ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ ｏｆ ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ ２ ａｒｅ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ ｂｙ ｔｈｅ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ ＶＥＰＴＰ，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．ｐｉｉ：１７１４４４６１１５）。ＶＥ－ＰＴＰの細胞外ドメインに対する抗体は、Ｔｉｅ２からホスファターゼを解離し、Ｔｉｅ２リン酸化反応及び活性化シグナル伝達をもたらす（Ｗｉｎｄｅｒｌｉｃｈ，Ｍ ｅｔ ａｌ．（２００９ Ｍａｙ）ＶＥ－ＰＴＰ ｃｏｎｔｒｏｌｓ ｂｌｏｏｄ ｖｅｓｓｅｌ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｂｙ ｂａｌａｎｃｉｎｇ Ｔｉｅ－２ ａｃｔｉｖｉｔｙ，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１８５（４）：６５７－７１）。ＶＥ－ＰＴＰ活性の薬理学的阻害はまた、Ｔｉｅ２を活性化し、眼新血管形成及びＶＥＧＦ媒介性血管漏出を抑制することができる（Ｇｏｅｌ，Ｓ ｅｔ ａｌ．（２０１３ Ａｕｇ）Ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｖａｓｃｕｌａｒ－ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｐｒｏｔｅｉｎ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｎ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ ｖａｓｃｕｌａｔｕｒｅ ａｎｄ ｍｅｔａｓｔａｔｉｃ ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ．Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ，２１；１０５（１６）：１１８８－２０１．、Ｓｈｅｎ，Ｊ ｅｔ ａｌ．（２０１４ Ｏｃｔ）Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＶＥ－ＰＴＰ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ＴＩＥ２ ａｎｄ ｓｔａｂｉｌｉｚｅｓ ｔｈｅ ｏｃｕｌａｒ ｖａｓｃｕｌａｔｕｒｅ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．１２４（１０）：４５６４－７６．、Ｓｏｕｍａ，Ｔ ｅｔ ａｌ．（２０１８ Ｊａｎ）Ｃｏｎｔｅｘｔ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ ｏｆ ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ ２ ａｒｅ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ ｂｙ ｔｈｅ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ ＶＥＰＴＰ，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．ｐｉｉ：１７１４４４６１１５）。実際、ＶＥ－ＰＴＰの阻害を介した全体的なＴｉｅ２活性の刺激は、内皮バリア機能を促進することができる（Ｆｒｙｅ，Ｍ ｅｔ ａｌ．（２０１５ Ｄｅｃ）Ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ｗｉｔｈ ＶＥ－ＰＴＰ ｓｔａｂｉｌｉｚｅｓ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｊｕｎｃｔｉｏｎｓ ｉｎ ｖｉｖｏ ｖｉａ Ｔｉｅ－２ ｉｎ ｔｈｅ ａｂｓｅｎｃｅ ｏｆ ＶＥ－ｃａｄｈｅｒｉｎ，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．２１２（１３）：２２６７－８７．、Ｇｕｒｎｉｋ，Ｓ ｅｔ ａｌ．（２０１６ Ｍａｙ）Ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ－２－ｉｎｄｕｃｅｄ ｂｌｏｏｄ－ｂｒａｉｎ ｂａｒｒｉｅｒ ｃｏｍｐｒｏｍｉｓｅ ａｎｄ ｉｎｃｒｅａｓｅｄ ｓｔｒｏｋｅ ｓｉｚｅ ａｒｅ ｒｅｓｃｕｅｄ ｂｙ ＶＥ－ＰＴＰ－ｄ

ependent restoration of Tie2 signaling, Acta Neuropathol. 131 (5) : 753-73.、Milam, KE et al. (2015 Apr) The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation, Tissue Barriers. 3 (1-2) : e957508)。

【0003】

アンジオポエチン-Tie2シグナル伝達経路は、血管発達、血管透過性、血管リモデリング、及び出生後の血管形成の主要な調節因子であり、アンジオポエチンリガンドの発現の変化、又はTie2受容体の活性は、がん、敗血症、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、及び眼疾患を含む様々なリンパ管及び血管系の病態に関連がある（Eklund, Let al. (2017 Jan) Angiopoietin-Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems, Clin Sci. 131 (1) : 87-103.、Parikh, SM (2017 Jul) The Angiopoietin-Tie2 Signaling Axis in Systemic Inflammation, J Am Soc Nephrol. 28 (7) : 1973-1982.、Saharinen, P et al. (2017 Sep) Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway, Nat Rev Drug Discov. 16 (9) : 635-661)。血管内皮において、アンジオポエチン2（Angpt2又はAng2）は、アンジオポエチン1／Tie2シグナル伝達の競合アンタゴニストとして機能し、Tie2のアンジオポエチン1（Angpt1又はAng1）が媒介するリン酸化を阻害することが報告されている（Thurston, G et al. (2012 Sep) The complex role of angiopoietin-2 in the angiopoietin-tie signaling pathway, Cold Spring Harb Perspect Med. 2 (9) : a006550.、Saharinen, P et al. (2017 Sep) Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway, Nat Rev Drug Discov. 16 (9) : 635-661)。Tie2受容体活性化剤としては、例えば、Angpt1組換えタンパク質、血管内皮タンパク質チロシンホスファターゼ（VE-PTP）阻害剤、及びTie2-ペプチド模倣物が挙げられる（Saharinen, P et al. (2017 Sep) Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway, Nat Rev Drug Discov. 16 (9) : 635-661.、Shen, J et al. (2014 Oct) Targeting VE-PTP activates TIE2 and stabilizes the ocular vasculature, J Clin Invest. 124 (10) : 4564-76.、Souma, T et al. (2018 Jan) Context-dependent functions of angiopoietin 2 are determined by the endothelial phosphatase VEPTP, Proc Natl Acad Sci U S A. pii : 1714446115)。アンジオポエチン-1は、内皮細胞の透過性を低下させ、成長する血管への周皮細胞及び平滑筋細胞の動員を介して血管安定性を増加させるが、アンジオポエチン-2は、血管新生の萌芽及び血管退縮を媒介する（Eklund, L et al. (2017 Jan) Angiopoietin-Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems, Clin Sci. 131 (1) : 87-103.、Koh, GY (2013 Jan) Orchestral actions of Angiopoietin-1 in vascular regeneration. Trends Mol Med. 19 (1) : 31-9.、Saharinen, P et a

l.（2017 Sep）Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway，Nat Rev Drug Discov.16（9）：635-661）。加えて、Angpt1及びAngpt2の両方は、リンパ管新生を促進することができる（Eklund，L et al.（2017 Jan）Angiopoietin-Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems，Clin Sci.131（1）：87-103.、Souma，T et al.（2018 Jan）Context-dependent functions of angiopoietin 2 are determined by the endothelial phosphatase VEPTP，Proc Natl Acad Sci U S A.pii：1714446115）。ノックアウトマウスにおけるAngpt2欠損は、発達中のリンパ管の異常リモデリングに起因する広範なリンパ管機能不全をもたらし、リンパ浮腫をもたらした（Dellinger，M et al.（2008 Jul）Defective remodeling and maturation of the lymphatic vasculature in Angiopoietin-2 deficient mice，Dev Biol.319（2）：309-20.、Eklund，L et al.（2017 Jan）Angiopoietin-Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems，Clin Sci.131（1）：87-103）。Ang2遺伝子座におけるAng1の発現は、Ang2欠損マウスのリンパ系異常を救出し、Ang1及びAng2がリンパ管系において重複した機能を有することを示唆した（Gale，NW et al.（2002 Sep）Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning，and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1，Dev Cell.3（3）：411-23）。

【0004】

Tie2活性化は、眼の周りに形成された特殊なハイブリッドリンパ管であるシュレム管の形成を促進する（Souma，T et al.（2016 Jul）Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity，J Clin Invest.126（7）：2575-87.、Thomson，BR et al.（2014 Oct）A lymphatic defect causes ocular hypertension and glaucoma in mice，J Clin Invest.124（10）：4320-4.、Thomson，BR et al.（2017 Nov）Angiopoietin-1 is required for Schlemm's canal development in mice and humans，J Clin Invest.pii：95545）。Angpt1／Angpt2のダブルノックアウトマウス及びTie2ノックアウトマウスの両方が、シュレム管に欠陥があり、房水流出の低下、眼内圧（IOP）の増加、及び緑内障をもたらす（Souma，T et al.（2016 Jul）Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity，J Clin Invest.126（7）：2575-87.、Thomson，BR et al.（2014 Oct）A lymphatic defect causes ocular hypertension and glaucoma in mice，J Clin Invest.124（10）：4320-4.、Thomson，BR et al.（2017 Nov）Angiopoietin-1 is required for Schlemm's canal development in mice and h

ｕｍａｎｓ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．ｐｉｉ：９５５４５）。しかしながら、ＶＥ－ＰＴＰのノックアウトは、Ａｎｇｐｔ１／Ａｎｇｐｔ２のダブルノックアウト表現型、並びにＴｉｅ２のハプロ不全を救済し、Ｔｉｅ２シグナル伝達の活性化におけるＶＥ－ＰＴＰ阻害の力を実証する（ＷＯ２０１７／１９０２２２）。Ａｎｇｐｔ１／Ａｎｇｐｔ２条件的ノックアウトマウスへのＶＥ－ＰＴＰヌル対立遺伝子の導入は、高ＩＯＰの表現型発現を排除し、緑内障につながる網膜神経節細胞の圧力関連の損失を防止する（ＷＯ２０１７／１９０２２２）。したがって、薬理学的ＶＥ－ＰＴＰ阻害剤、特に、改善された物理化学的特性を有し得、強力なＴｉｅ２活性化剤であるいくつかの薬理学的ＶＥ－ＰＴＰ阻害剤の使用が存在する。そのような治療剤は、がん、緑内障、閉塞性心血管疾患、血管漏出症候群、及び他の血管関連疾患の治療において有用であり得る（Ｐａｒｉｋｈ，ＳＭ（２０１７ Ｊｕｌ）Ｔｈｅ Ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ－Ｔｉｅ２ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ａｘｉｓ ｉｎ Ｓｙｓｔｅｍｉｃ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ．２８（７）：１９７３－１９８２．、Ｓａｈａｒｉｎｅｎ，Ｐ ｅｔ ａｌ．（２０１７ Ｓｅｐ）Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ－ＴＩＥ ｐａｔｈｗａｙ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．１６（９）：６３５－６６１．、Ｓｃｈｍｉｔｔｎａｅｇｅｌ，Ｍ ｅｔ ａｌ．（２０１７ Ｄｅｃ）Ｒｅｐｒｏｇｒａｍｍｉｎｇ Ｔｕｍｏｒ Ｂｌｏｏｄ Ｖｅｓｓｅｌｓ ｆｏｒ Ｅｎｈａｎｃｉｎｇ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｃａｎｃｅｒ．３（１２）：８０９－８１２）。

【発明の概要】

【０００５】

本開示は、血管内皮タンパク質チロシンホスファターゼ（ＶＥ－ＰＴＰ）を阻害することができる化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。これらの化合物は、Ｔｉｅ－２受容体を活性化することができる。本開示はまた、かかる化合物及び／又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物に関する。本開示はまた、Ａｎｇ／Ｔｉｅ２媒介性シグナル伝達に関連があるものを含む、ＶＥ－ＰＴＰ活性によって媒介される疾患及び／又は状態を治療する際に、かかる化合物、その薬学的に許容される塩、及び／又は薬学的組成物の使用に関する。

【０００６】

本明細書に記載される本開示の多くの修正及び他の実施形態は、前述の説明及び関連する図面に提示される教示の利益を有するこれらの開示が関連する当業者には思い浮かぶであろう。したがって、本開示が開示される特定の実施形態に限定されず、修正及び他の実施形態が添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されることを理解されたい。特定の用語は本明細書で採用されるが、それらは一般的かつ説明的な意味でのみ使用され、限定の目的では使用されない。

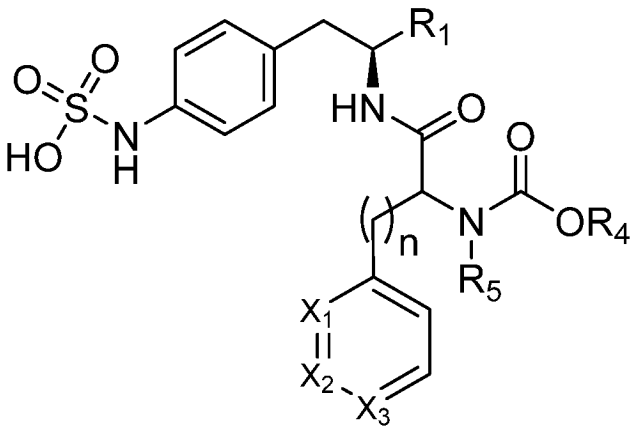
【０００７】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を対象とする。

【０００８】

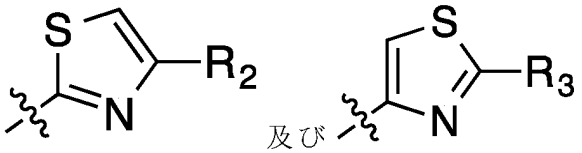
１．式Ｉの化合物、

【化１】

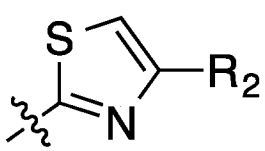


式Ｉ

式中、
Ｒ１が、
【化２】

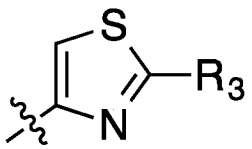


から選択され、
式中、
Ｒ２が、置換又は非置換ヘテロアリール及び置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルから選択され、当該置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルが、１つ以上のハロゲン原子で置換される。
Ｒ３が、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択され、
ｎが、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
Ｒ４が、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択され、
Ｒ５が、Ｈ、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択され、
Ｘ１、Ｘ２、及びＸ３の各々が、独立して、ＣＨ及びＮから選択され、但し、Ｘ１、Ｘ２、及びＸ３が、同時にＣＨではないことを条件とする、化合物。
２．Ｒ１が、
【化３】



である、実施形態１に記載の化合物。
３．Ｒ１が、

【化４】



である、実施形態１に記載の化合物。

４．$R_2$が、置換又は非置換ヘテロアリールである、実施形態２に記載の化合物。

５．$R_2$が、置換ヘテロアリールである、実施形態２に記載の化合物。

６．$R_2$が、非置換ヘテロアリールである、実施形態２に記載の化合物。

７．$R_2$が、２－チエニルである、実施形態２に記載の化合物。

８．$R_2$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のハロゲン原子で置換されている、実施形態２に記載の化合物。

９．$R_2$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のフッ素原子で置換されている、実施形態２に記載の化合物。

１０．$R_2$が、トリフルオロアルキル基である、実施形態２に記載の化合物。

１１．$R_2$が、トリフルオロエチルである、実施形態２に記載の化合物。

１２．$R_3$が、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される、実施形態３に記載の化合物。

１３．$R_3$が、置換又は非置換ヘテロアリールである、実施形態３に記載の化合物。

１４．$R_3$が、置換ヘテロアリールである、実施形態３に記載の化合物。

１５．$R_3$が、非置換ヘテロアリールである、実施形態３に記載の化合物。

１６．$R_3$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される、実施形態３に記載の化合物。

１７．$R_3$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される、実施形態３に記載の化合物。

１８．$R_3$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態３に記載の化合物。

１９．$R_3$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態３に記載の化合物。

２０．$R_3$が、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態３に記載の化合物。

２１．$R_3$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のハロゲン原子で置換されている、実施形態３に記載の化合物。

２２．$R_3$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のフッ素原子で置換されている、実施形態３に記載の化合物。

２３．$R_3$が、トリフルオロアルキル基である、実施形態３に記載の化合物。

２４．$R_3$が、トリフルオロエチルである、実施形態３に記載の化合物。

２５．$R_3$が、トリフルオロプロピルである、実施形態３に記載の化合物。

２６．$R_3$が、置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルである、実施形態３に記載の化合物。

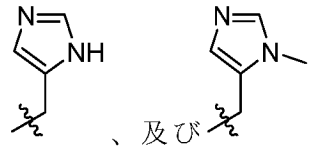
２７．$R_3$が、非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルである、実施形態３に記載の化合物。

２８．$R_3$が、シクロプロピルである、実施形態３に記載の化合物。

２９．$R_3$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルが、$C_5$－$C_{20}$ヘテロアリール基で置換されている、実施形態３に記載の化合物。

３０．$R_3$が、２－チエニル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、

【化５】

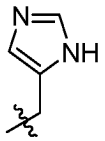


から選択される、実施形態３に記載の化合物。

３１．Ｒ$_3$が、２－チエニルである、実施形態３に記載の化合物。

３２．Ｒ$_3$が、

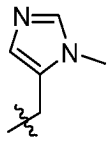
【化６】



である、実施形態３に記載の化合物。

３３．Ｒ$_3$が、

【化７】



である、実施形態３に記載の化合物。

３４．Ｒ$_4$が、置換又は非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$直鎖アルキルである、実施形態１に記載の化合物。

３５．Ｒ$_4$が、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$直鎖アルキルである、実施形態１に記載の化合物。

３６．Ｒ$_4$が、メチルである、実施形態１に記載の化合物。

３７．Ｒ$_5$が、Ｈ及び置換又は非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$直鎖アルキルから選択される、実施形態１に記載の化合物。

３８．Ｒ$_5$が、Ｈである、実施形態１に記載の化合物。

３９．Ｒ$_5$が、置換又は非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$直鎖アルキルである、実施形態１に記載の化合物。

４０．Ｒ$_5$が、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$直鎖アルキルである、実施形態１に記載の化合物。

４１．Ｒ$_5$が、メチルである、実施形態１に記載の化合物。

４２．Ｘ$_1$及びＸ$_2$が、ＣＨであり、Ｘ$_3$が、Ｎである、実施形態１に記載の化合物。

４３．Ｘ$_1$及びＸ$_3$が、ＣＨであり、Ｘ$_2$が、Ｎである、実施形態１に記載の化合物。

４４．Ｘ$_2$及びＸ$_3$が、ＣＨであり、Ｘ$_1$が、Ｎである、実施形態１に記載の化合物。

４５．Ｘ$_1$が、ＣＨであり、Ｘ$_2$及びＸ$_3$が、Ｎである、実施形態１に記載の化合物。

４６．Ｘ$_2$が、ＣＨであり、Ｘ$_1$及びＸ$_3$が、Ｎである、実施形態１に記載の化合物。

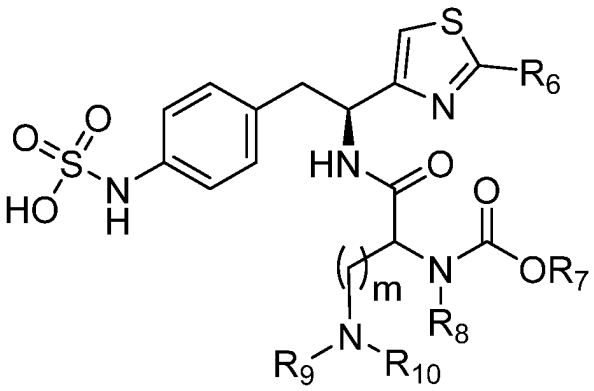
４７．ｎが、１、２、及び３から選択される整数である、実施形態１に記載の化合物。

４８．ｎが、１及び２から選択される整数である、実施形態１に記載の化合物。

４９．ｎが、１である、実施形態１に記載の化合物。

５０．式ＩＩの化合物であって、

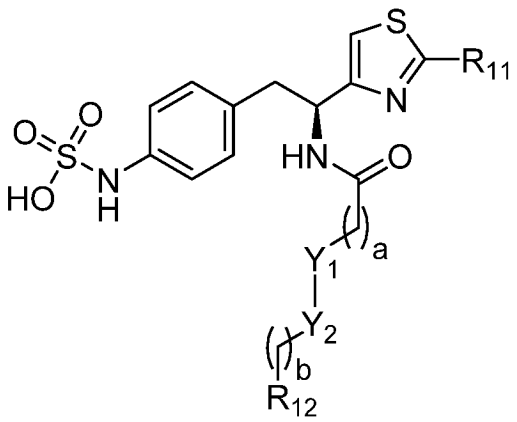
【化８】



式ＩＩ

式中、
$R_6$が、置換又は非置換ヘテロアリールであり、
mが、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
$R_7$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択され、
$R_8$が、Ｈ、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択され、
$R_9$及び$R_{10}$の各々が、独立して、Ｈ、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される、化合物。
５１．$R_6$が、置換ヘテロアリールである、実施形態５０に記載の化合物。
５２．$R_6$が、非置換ヘテロアリールである、実施形態５０に記載の化合物。
５３．$R_6$が、２－チエニルである、実施形態５０に記載の化合物。
５４．$R_7$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
５５．$R_7$が、置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
５６．$R_7$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
５７．$R_7$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
５８．$R_7$が、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
５９．$R_7$が、メチルである、実施形態５０に記載の化合物。
６０．$R_8$が、Ｈ及び置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルから選択される、実施形態５０に記載の化合物。
６１．$R_8$が、Ｈである、実施形態５０に記載の化合物。
６２．$R_8$が、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
６３．$R_8$が、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
６４．$R_8$が、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
６５．$R_8$が、メチルである、実施形態５０に記載の化合物。
６６．$R_9$及び$R_{10}$の各々が、独立して、Ｈ及び置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルから選択される、実施形態５０に記載の化合物。
６７．$R_9$及び$R_{10}$の各々が、Ｈである、実施形態５０に記載の化合物。
６８．$R_9$及び$R_{10}$の各々が、独立して、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。

６９．Ｒ９及びＲ１０の各々が、独立して、非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである、実施形態５０に記載の化合物。
７０．Ｒ９及びＲ１０の各々が、メチルである、実施形態５０に記載の化合物。
７１．ｍが、１、２、３、及び４から選択される整数である、実施形態５０に記載の化合物。
７２．ｍが、２、３、及び４から選択される整数である、実施形態５０に記載の化合物。
７３．ｍが、３及び４から選択される整数である、実施形態５０に記載の化合物。
７４．ｍが、３である、実施形態５０に記載の化合物。
７５．ｍが、４である、実施形態５０に記載の化合物。
７６．式ＩＩＩの化合物であって、
【化９】

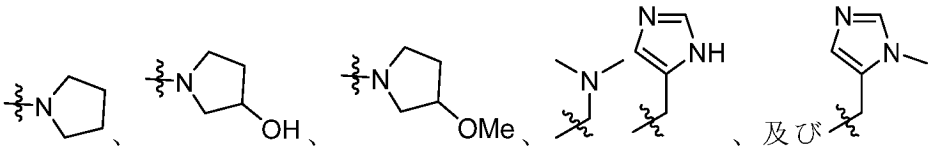


式ＩＩＩ

式中、
Ｒ１１が、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキル、及び置換又は非置換ヘテロシクリルから選択され、
ａが、０、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
Ｙ１－Ｙ２が、存在しない、－ＣＨ２－ＣＨ２－、及び－ＣＨ＝ＣＨ－から選択される基であり、
ｂが、０、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
Ｒ１２が、置換又は非置換ヘテロアリール及び置換又は非置換アリールから選択される、化合物。
７７．Ｒ１１が、置換又は非置換ヘテロアリールである、実施形態７６に記載の化合物。
７８．Ｒ１１が、置換ヘテロアリールである、実施形態７６に記載の化合物。
７９．Ｒ１１が、非置換ヘテロアリールである、実施形態７６に記載の化合物。
８０．Ｒ１１が、置換又は非置換ヘテロシクリルである、実施形態７６に記載の化合物。
８１．Ｒ１１が、置換ヘテロシクリルである、実施形態７６に記載の化合物。
８２．Ｒ１１が、非置換ヘテロシクリルである、実施形態７６に記載の化合物。
８３．Ｒ１１が、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択される、実施形態７６に記載の化合物。
８４．Ｒ１１が、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
８５．Ｒ１１が、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキルである、実施形態７６に記

載の化合物。
８６．$R_{11}$が、置換又は非置換$C_3-C_6$環状アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
８７．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
８８．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
８９．$R_{11}$が、置換$C_3-C_6$環状アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
９０．$R_{11}$が、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
９１．$R_{11}$が、非置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
９２．$R_{11}$が、非置換$C_3-C_6$環状アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
９３．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のハロゲン原子で置換されている、実施形態７６に記載の化合物。
９４．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、１つ以上のフッ素原子で置換されている、実施形態７６に記載の化合物。
９５．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、ヘテロアリール基で置換されている、実施形態７６に記載の化合物。
９６．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、$C_3-C_6$環状アルキル基で置換されている、実施形態７６に記載の化合物。
９７．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、$-(CR^aR^b)_zN(R^c)(R^d)$で置換されており、$R^a$及び$R^b$の各々が、独立して、水素、及び置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルから選択され、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、水素、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキル及びアリールから選択されるか、又は$R^c$及び$R^d$が一緒になって、３～７個の原子を含む環系を形成し、ｚが、０、１、２、３、及び４から選択される、実施形態７６に記載の化合物。
９８．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、$N(R^c)(R^d)$で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルであるか、又は$R^c$及び$R^d$が一緒になって、３～７個の原子を含む環系を形成する、実施形態７６に記載の化合物。
９９．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、$N(R^c)(R^d)$で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
１００．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、$N(R^c)(R^d)$で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、非置換$C_1-C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
１０１．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、$N(R^c)(R^d)$で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである、実施形態７６に記載の化合物。
１０２．$R_{11}$が、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルが、$-N(CH_3)_2$で置換されている、実施形態７６に記載の化合物。
１０３．$R_{11}$が、２－チエニル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、

【化１０】



から選択される、実施形態７６に記載の化合物。

１０４．Ｒ１１が、２－チエニルである、実施形態７６に記載の化合物。

１０５．Ｒ１１が、トリフルオロアルキル基である、実施形態７６に記載の化合物。

１０６．Ｒ１１が、トリフルオロエチルである、実施形態７６に記載の化合物。

１０７．Ｒ１１が、トリフルオロプロピルである、実施形態７６に記載の化合物。

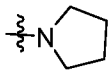
１０８．Ｒ１１が、シクロプロピルである、実施形態７６に記載の化合物。

１０９．Ｒ１１が、シクロプロピルメチルである、実施形態７６に記載の化合物。

１１０．Ｒ１１が、シクロペンチルメチルである、実施形態７６に記載の化合物。

１１１．Ｒ１１が、

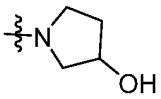
【化１１】



である、実施形態７６に記載の化合物。

１１２．Ｒ１１が、

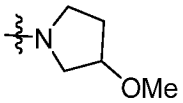
【化１２】



である、実施形態７６に記載の化合物。

１１３．Ｒ１１が、

【化１３】



である、実施形態７６に記載の化合物。

１１４．Ｒ１１が、

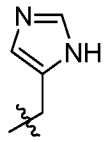
【化１４】



である、実施形態７６に記載の化合物。

１１５．Ｒ１１が、

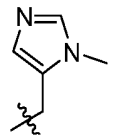
【化１５】



である、実施形態７６に記載の化合物。

１１６．$R_{11}$が、

【化１６】



である、実施形態７６に記載の化合物。

１１７．$R_{12}$が、置換又は非置換ヘテロアリールである、実施形態７６に記載の化合物。

１１８．$R_{12}$が、置換ヘテロアリールである、実施形態７６に記載の化合物。

１１９．$R_{12}$が、非置換ヘテロアリールである、実施形態７６に記載の化合物。

１２０．$R_{12}$が、ピリジニルである、実施形態７６に記載の化合物。

１２１．$R_{12}$が、置換又は非置換アリールである、実施形態７６に記載の化合物。

１２２．$R_{12}$が、置換アリールである、実施形態７６に記載の化合物。

１２３．$R_{12}$が、一置換アリールである、実施形態７６に記載の化合物。

１２４．$R_{12}$が、一置換フェニルである、実施形態７６に記載の化合物。

１２５．$R_{12}$が、非置換アリールである、実施形態７６に記載の化合物。

１２６．$R_{12}$が、フェニルである、実施形態７６に記載の化合物。

１２７．$R_{12}$が、１－ナフチル及び２－ナフチルから選択される、実施形態７６に記載の化合物。

１２８．$R_{12}$が、１－ナフチルである、実施形態７６に記載の化合物。

１２９．$R_{12}$が、２－ナフチルである、実施形態７６に記載の化合物。

１３０．$Y_1$－$Y_2$が、存在しない、実施形態７６に記載の化合物。

１３１．$Y_1$－$Y_2$が、－$CH_2$－$CH_2$－である、実施形態７６に記載の化合物。

１３２．$Y_1$－$Y_2$が、－ＣＨ＝ＣＨ－である、実施形態７６に記載の化合物。

１３３．ａが、０、１、２、及び３から選択される整数である、実施形態７６に記載の化合物。

１３４．ａが、０、１、及び２から選択される整数である、実施形態７６に記載の化合物。

１３５．ａが、０及び１から選択される整数である、実施形態７６に記載の化合物。

１３６．ａが、２である、実施形態７６に記載の化合物。

１３７．ａが、１である、実施形態７６に記載の化合物。

１３８．ａが、０である、実施形態７６に記載の化合物。

１３９．ｂが、０、１、２、及び３から選択される整数である、実施形態７６に記載の化合物。

１４０．ｂが、０、１、及び２から選択される整数である、実施形態７６に記載の化合物。

１４１．ｂが、０及び１から選択される整数である、実施形態７６に記載の化合物。

１４２．ｂが、２である、実施形態７６に記載の化合物。

１４３．ｂが、１である、実施形態７６に記載の化合物。

１４４．ｂが、０である、実施形態７６に記載の化合物。

１４５．Ｙ$_1$－Ｙ$_2$が、存在せず、ａが、１であり、ｂが、１である、実施形態７６に記載の化合物。

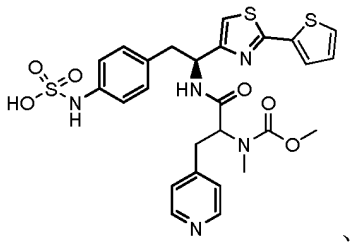
１４６．Ｙ$_1$－Ｙ$_2$が、存在せず、ａが、１であり、ｂが、０である、実施形態７６に記載の化合物。

１４７．Ｙ$_1$－Ｙ$_2$が、－ＣＨ＝ＣＨ－であり、ａが、０であり、ｂが、０である、実施形態７６に記載の化合物。

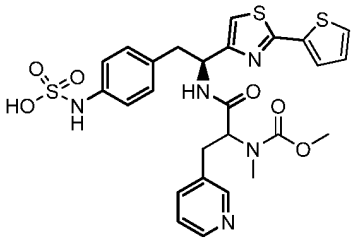
１４８．但し、Ｙ$_1$－Ｙ$_2$が、存在しない場合、ａ及びｂが、同時に０ではないことを条件とする、実施形態７６に記載の化合物。

１４９．以下から選択される化合物。

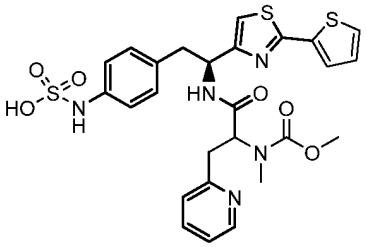
【化１７】



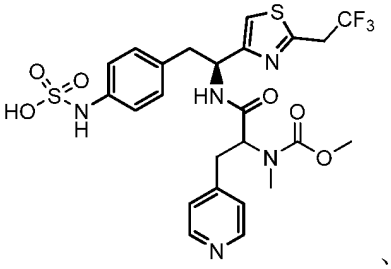
、



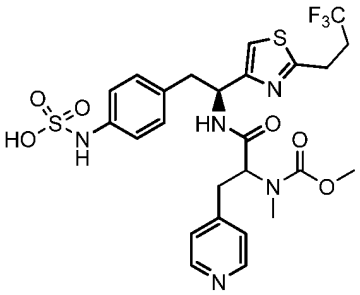
、



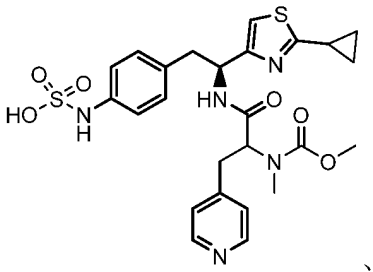
、



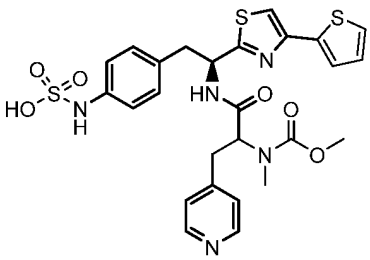
、



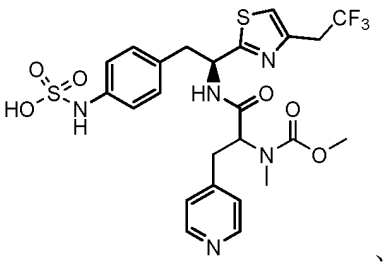
、



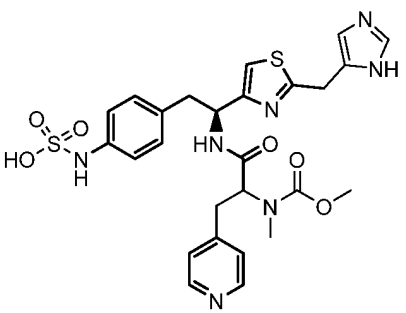
、



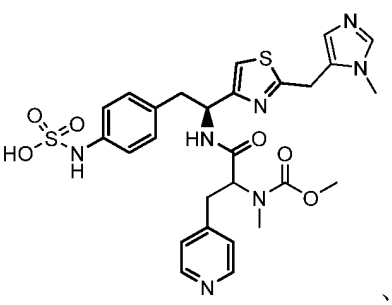
、



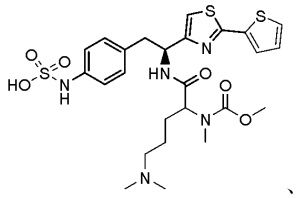
、

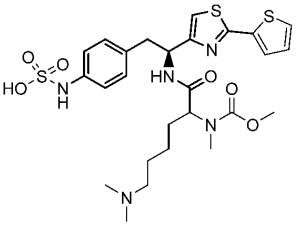


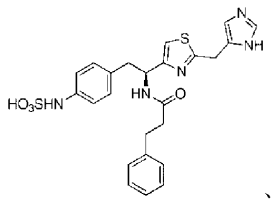
、

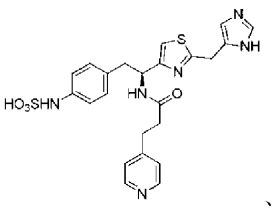


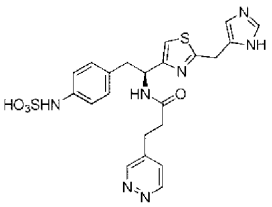
、

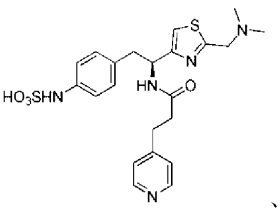


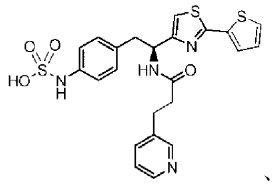


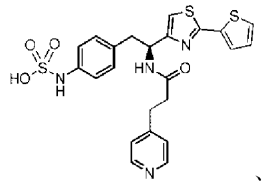


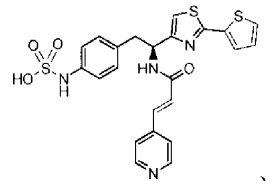


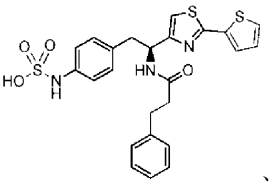


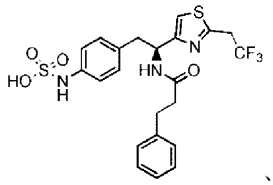


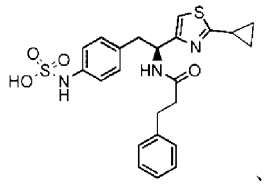


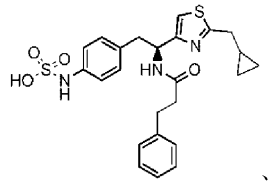


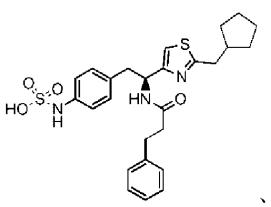


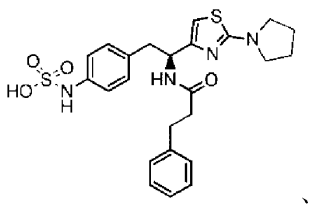
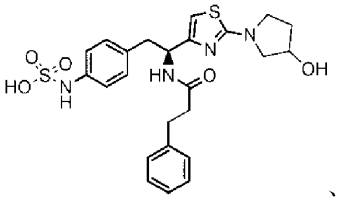
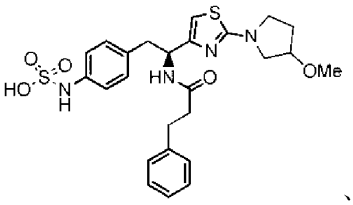
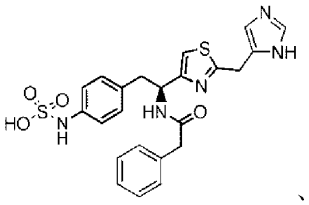
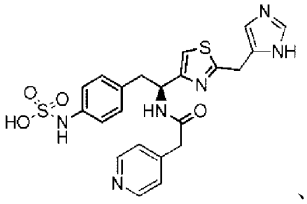
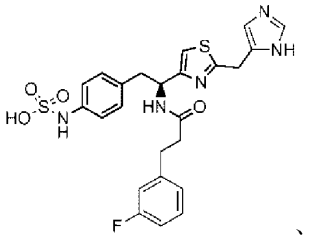
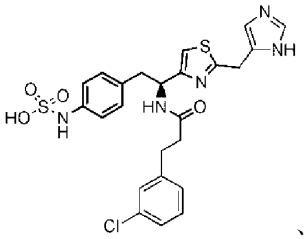
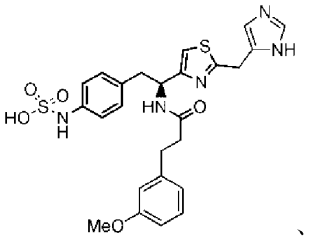
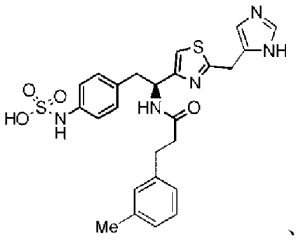
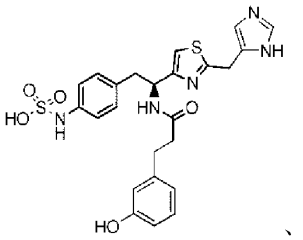
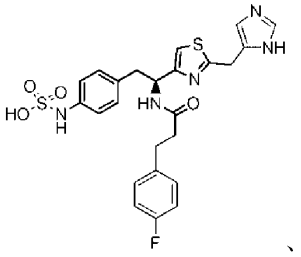
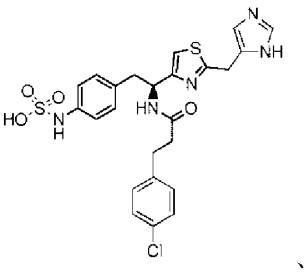











、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

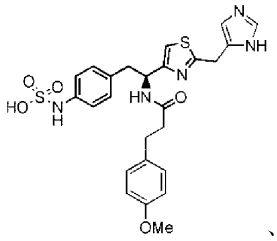
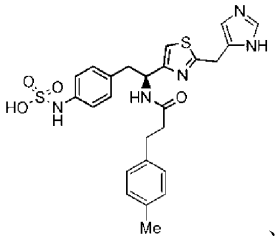
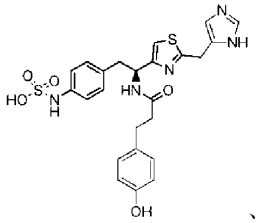
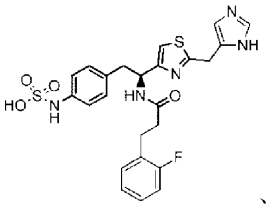
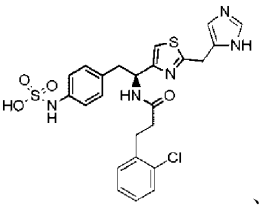
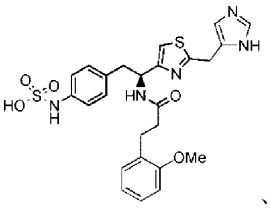
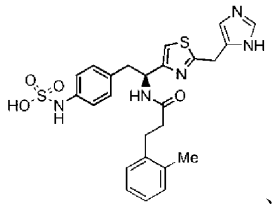
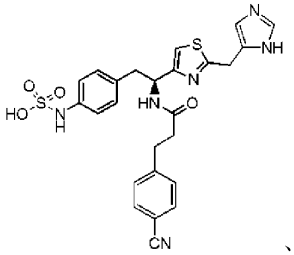
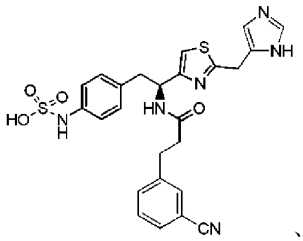
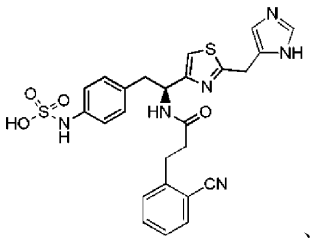
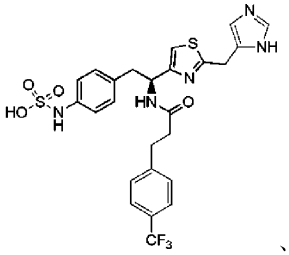
10

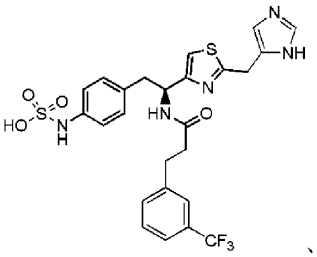
20

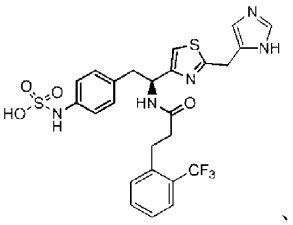
30

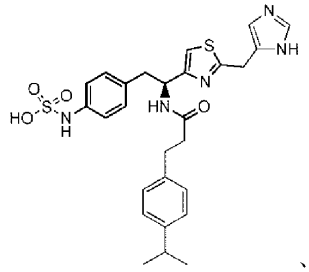
40

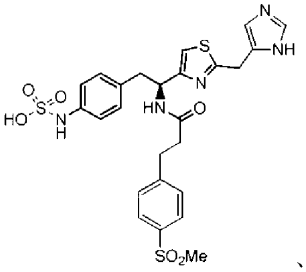
50

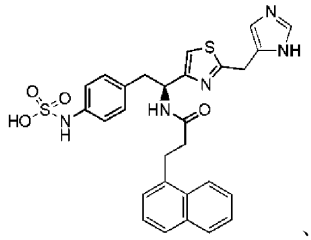

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

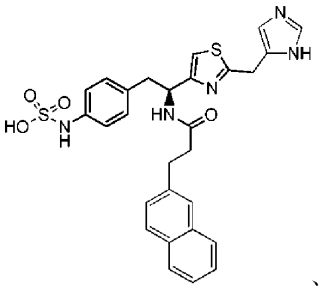


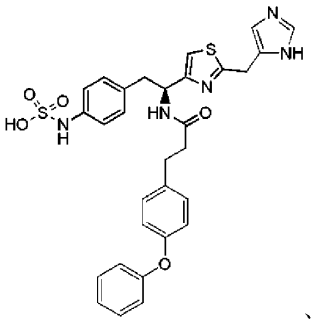


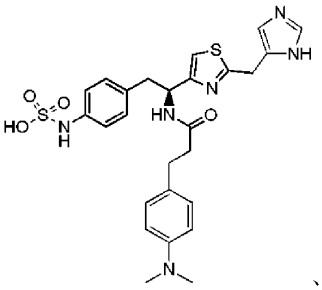


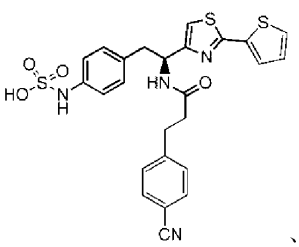


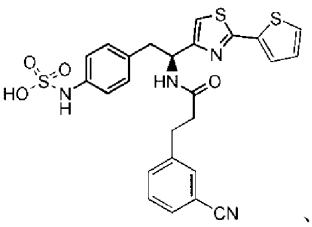












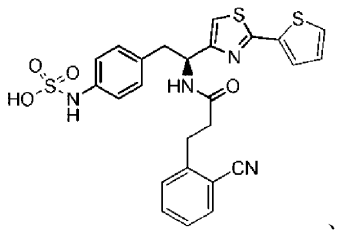
10

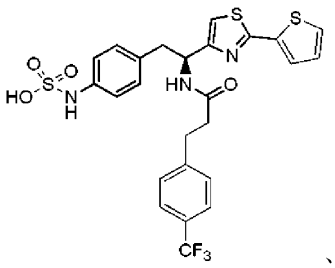
20

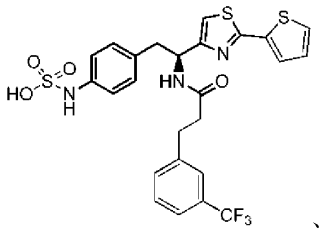
30

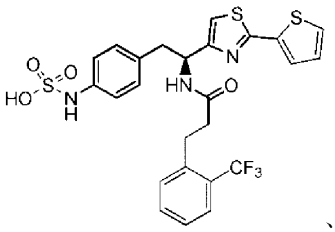
40

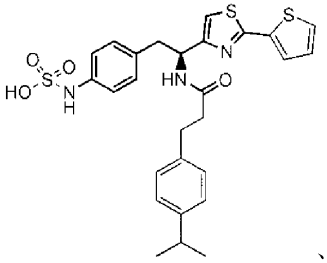
50

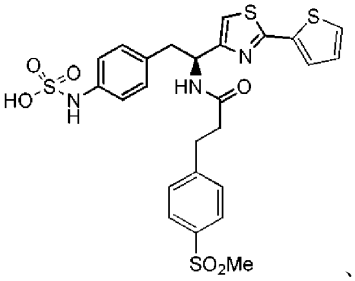


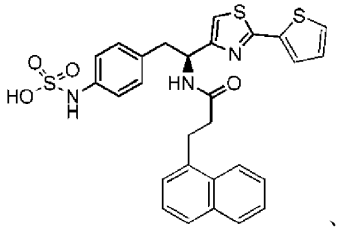


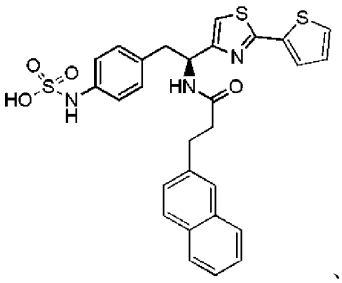


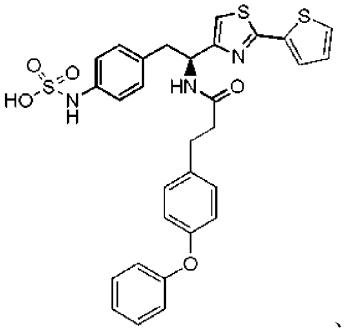


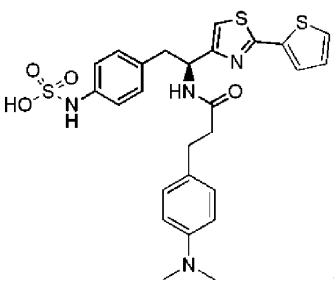


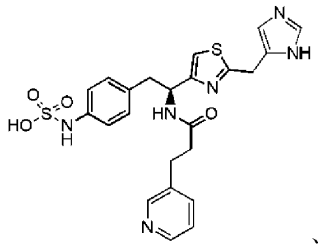
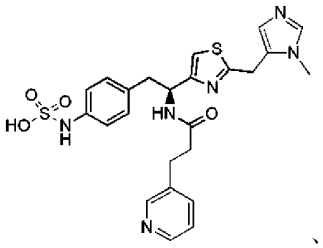
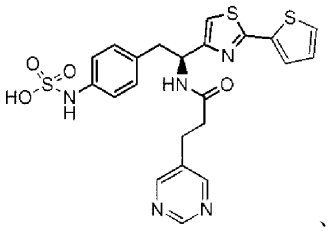
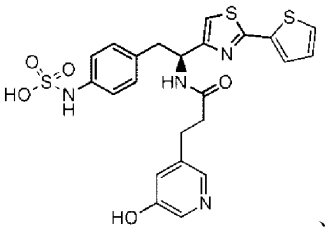
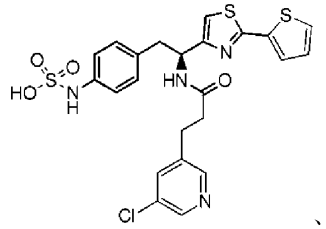
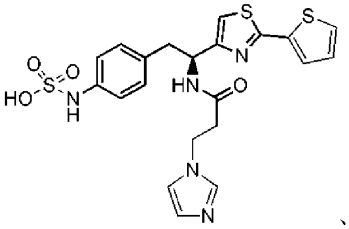
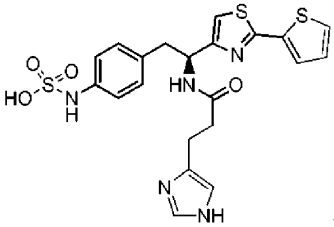
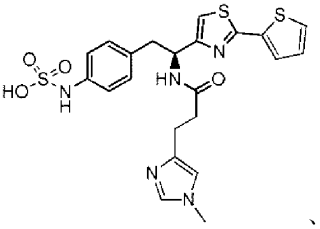
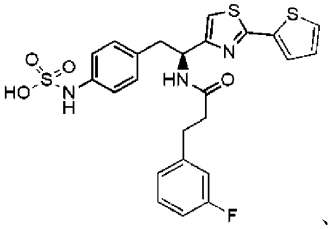
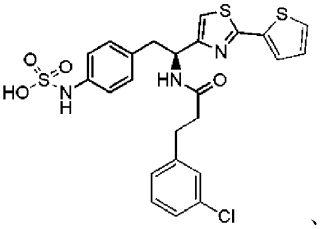
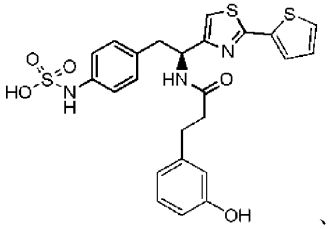
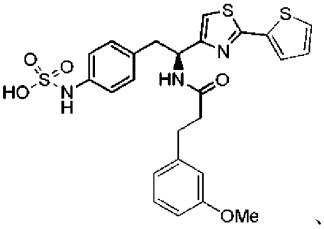


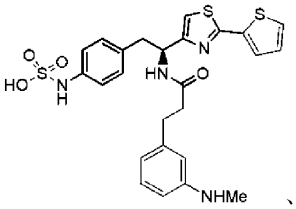
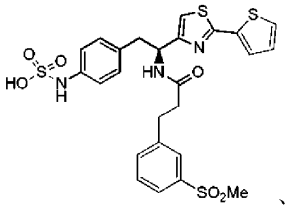
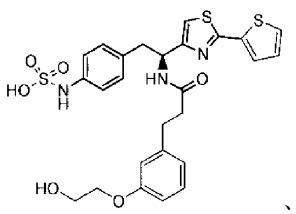
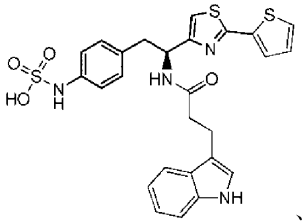
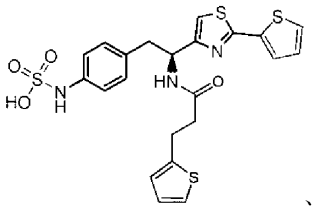
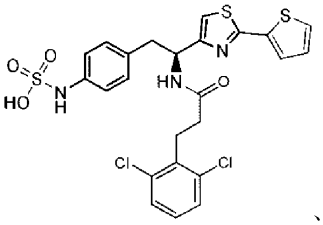
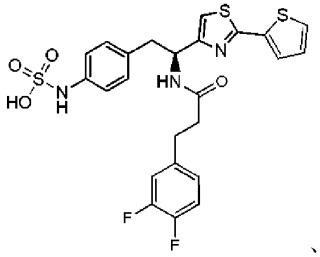
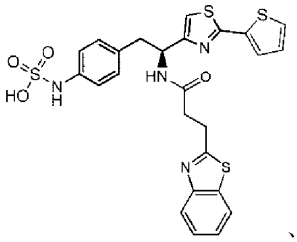
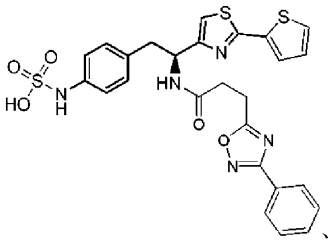
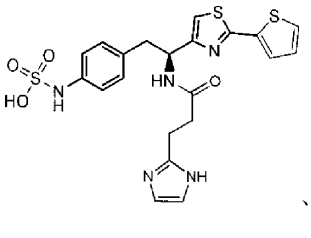
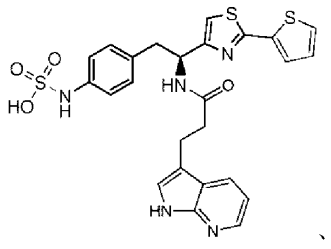
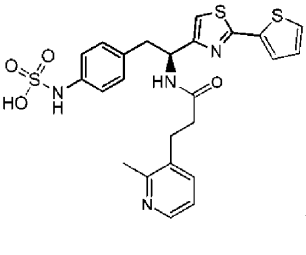









、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

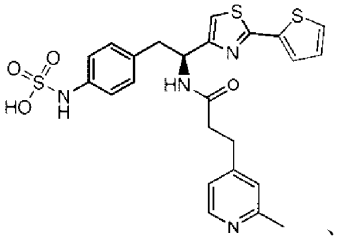
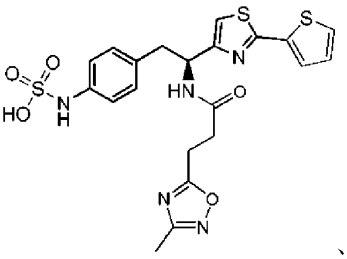
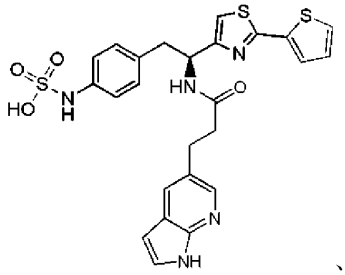
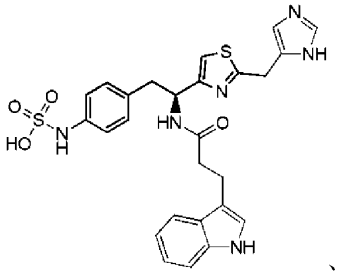
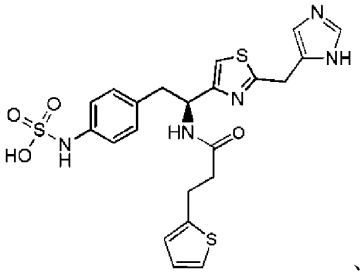
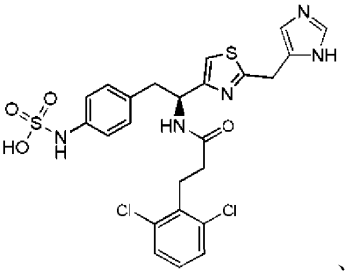
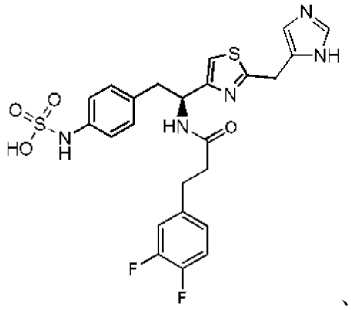
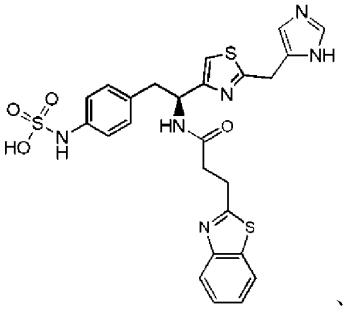
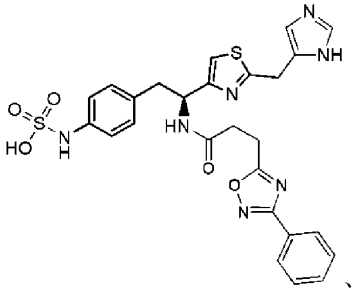
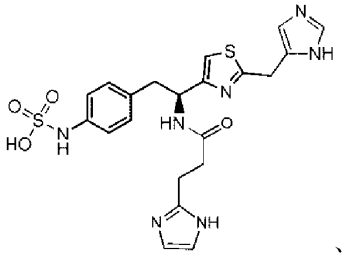
10

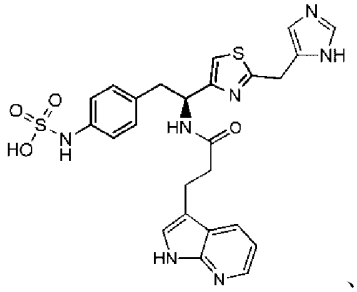
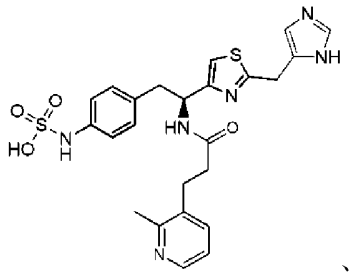
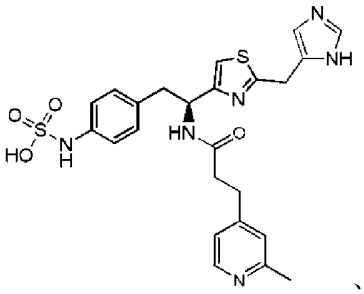
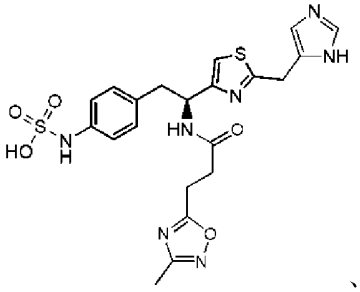
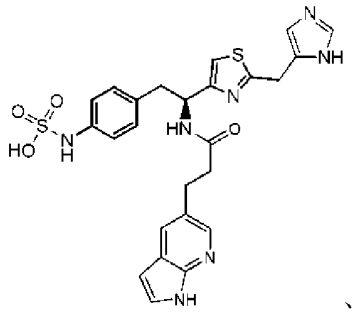
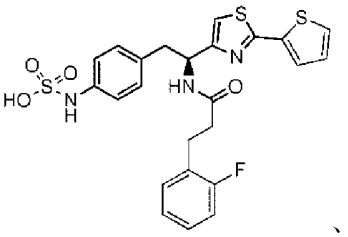
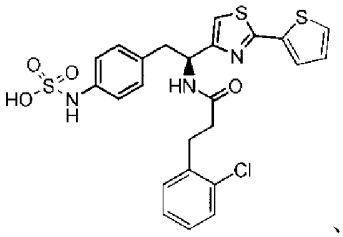
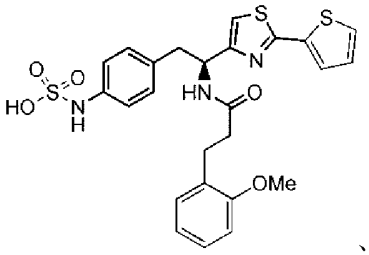
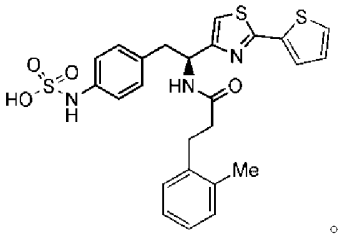
20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、、、、、、、、及び。

１５０．ＶＥ－ＰＴＰの阻害を必要とする哺乳動物対象におけるＶＥ－ＰＴＰを阻害するための方法であって、ＶＥ－ＰＴＰの阻害を必要とする対象に、有効量の実施形態１～１４９のいずれか１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、それによって、ＶＥ－ＰＴＰ活性が阻害される、方法。

１５１．対象が、がん、緑内障、閉塞性心血管疾患、血管漏出症候群、又は別の血管関連疾患のうちの１つ以上に罹患している、実施形態１５０に記載の方法。

１５２．ＶＥ－ＰＴＰ媒介性シグナル伝達の低減を必要とする哺乳動物対象におけるＶＥ－ＰＴＰ媒介性シグナル伝達を低減するための方法であって、ＶＥ－ＰＴＰ媒介性シグナル伝達の低減を必要とする哺乳動物対象に、有効量の実施形態１～１４９のいずれか１

つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、それによって、ＶＥＰＴＰ媒介性シグナル伝達が低減される、方法。

１５３．Ｔｉｅ２媒介性シグナル伝達の増加を必要とする哺乳動物対象におけるＴｉｅ２媒介性シグナル伝達を増加させるための方法であって、Ｔｉｅ２媒介性シグナル伝達の増加を必要とする哺乳動物対象に、有効量の実施形態１～１４９のいずれか１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、それによって、Ｔｉｅ２媒介性シグナル伝達が増加される、方法。

１５４．Ｔｉｅ２媒介性障害又はＶＥ－ＰＴＰ媒介性障害の治療を必要とする哺乳動物対象におけるＴｉｅ２媒介性障害又はＶＥ－ＰＴＰ媒介性障害を治療するための方法であって、Ｔｉｅ２媒介性障害又はＶＥ－ＰＴＰ媒介性障害の治療を必要とする哺乳動物対象に、治療有効量の実施形態１～１４９のいずれか１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

１５５．対象が、がん、緑内障、閉塞性心血管疾患、血管漏出症候群、又は別の血管関連疾患のうちの１つ以上に罹患している、実施形態１５４に記載の方法。

１５６．「有効量」が、１つ以上の生化学的及び／又は生物学的アッセイによってインビトロで決定される、実施形態１５０～１５５のいずれか１つに記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】０．１～５ｎＭの活性範囲のＶＥ－ＰＴＰにおけるＩＣ$_{50}$を有した本開示の化合物の指示濃度で処理されたヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）のウエスタンブロット結果を示す。

【図２】０．１～５ｎＭの活性範囲のＶＥ－ＰＴＰにおけるＩＣ$_{50}$を有した本開示の化合物の指示濃度で処理されたヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）のウエスタンブロット結果を示す。

【図３】０．１～５ｎＭの活性範囲のＶＥ－ＰＴＰにおけるＩＣ$_{50}$を有した本開示の化合物の指示濃度で処理されたヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）のウエスタンブロット結果を示す。

【図４】０．１～５ｎＭの活性範囲のＶＥ－ＰＴＰにおけるＩＣ$_{50}$を有した本開示の化合物の指示濃度で処理されたヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）のウエスタンブロット結果を示す。

【図５】０．１～５ｎＭの活性範囲のＶＥ－ＰＴＰにおけるＩＣ$_{50}$を有した本開示の化合物の指示濃度で処理されたヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）のウエスタンブロット結果を示す。

【図６】０．２～５０μＭの範囲にわたって０．１～５ｎＭの活性範囲のＶＥ－ＰＴＰにおけるＩＣ$_{50}$を有した本開示の化合物の用量反応滴定実験の結果を示し、明らかな用量反応関係を示す。アンジオポエチン１は、Ｔｉｅ２受容体の同族リガンドであり、Ｔｉｅ２シグナル伝達経路を活性化するために使用される。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

ここで、本開示のある特定の実施形態を参照する。これらの参照は、それらの実施形態に開示を限定することを意図しないことが理解されたい。

【００１１】

Ｉ．定義：

別途本明細書で定義されない限り、本開示に関連して使用される科学用語及び技術用語は、当業者に一般的に理解される意味を有するものとする。

【００１２】

別途言及されない限り、本明細書で使用又は企図される技術は、当業者に周知の標準的な方法論である。本開示の実施は、別途指示がない限り、当業者の技術範囲内である、微生物学、組織培養、分子生物学、化学、生化学、及び組換えＤＮＡ技術の従来技術を用いることになる。材料、方法、及び実施例は、例示的なものに過ぎず、限定するものではな

い。

【００１３】

いくつかの実施形態では、本開示の特定の実施形態を記載及び請求するために使用される、成分の量、分子量などの特性、反応条件、及び結果などを表す数値は、場合によっては、「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるものとする。当業者は、「約」という用語の意味を、それが限定する値の文脈で理解するであろう。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、値が、値を決定するために用いられるデバイス又は方法の平均の標準偏差を含むことを示すために使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に示される数値パラメータ（その全体が特許請求の範囲に組み込まれる）は、特定の実施形態によって得られようとする所望の特性に応じて変化し得る近似値である。いくつかの実施形態では、数値パラメータは、報告された有効桁数に照らして、かつ通常の丸め技術を適用することによって解釈されるべきである。本開示のいくつかの実施形態の広い範囲を定める数値範囲及びパラメータが近似値であるにもかかわらず、具体例で定められた数値は、実際上可能な限り正確に報告される。本開示のいくつかの実施形態において提示される数値は、それらのそれぞれの試験測定に見られる標準偏差に必然的に生じるある特定の誤差を含み得る。

【００１４】

本明細書で使用される場合、「投与すること」という用語は、化合物及び／又は化合物を含む薬学的組成物を、所望の部位又は組織位置で化合物及び／又は組成物の少なくとも部分的な局在をもたらす方法又は経路によって哺乳動物組織又は対象に配置することを指す。

【００１５】

本開示において、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含有すること（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、及び「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」などは、米国特許法で帰される意味を有することができ、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」を意味することができ、「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」又は「本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｓ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ）」なども同様に、米国特許法で帰される意味を有し、この用語は、オープンエンドであり、列挙されるものの基本的な又は新規な特徴が、列挙されているもの以上の存在によって変化しない限り、列挙されるもの以上の存在を許すが、先行技術の実施形態は除外される。

【００１６】

本開示の化合物又は組成物の「有効性」は、本開示の実施例に記載されるものを含む、当業者に既知の任意の方法によって評価することができる。有効性は、インビトロ（培養細胞中の生化学的及び／又は生物学的）及び／又はインビボで確立することができる。インビトロでの有効性は、インビボ、動物、又はヒト対象において、ある程度の有効性を推測又は予測するために使用され得る。参照又は標準又は比較が、使用され得る。本開示及び特許請求の範囲の文脈において、酵素によって媒介される酵素（それぞれ、ＶＥ－ＰＴＰ及び／若しくはＴｉｅ２）及び／又はシグナル伝達を阻害若しくは活性化する際の「有効な」という用語は、下流分子の活性化又は既知の生物学的効果の観点から、酵素の活性並びに／又はシグナル伝達経路の活性化及び伝播を、ベースライン活性と比較して、検出可能若しくは測定可能な量を低減する／活性化させることを意味する。これは、インビトロ又はインビボで評価することができ、場合によっては、当業者によってインビボで活性又は利益がどのようなものであり得るかを外挿することができる。いくつかの実施形態では、還元又は活性化は、例えば、少なくとも５％、少なくとも１０％、２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は約１００％を含む、本開示の化合物への曝露の不在下での活性と比較して、パーセンテージ低減又は活性化の観点から測定される。活性はまた、例えば、約５～１０％、約１０～２０％、及び約１％～１００％の任意の他の範囲の間隔の範囲内に含まれ得る。ある量は、化合物が投与される対象に何らかの利益

をもたらす場合、インビボで「有効」である。

【００１７】

「疾患」又は「障害」という用語は、本明細書では互換的に使用され、機能の性能を阻止若しくは妨害し、及び／又は罹患した人若しくは人と接触している人に対して不快感、機能障害、苦痛、若しくは更に死のような症状を引き起こす、身体又はその器官のうちのいくつかの状態の任意の変化を指す。疾患又は障害はまた、ジステンパー、病的な状態、病気、病弊、病、疾病、愁訴、体調不良、又は罹患に関する可能性がある。

【００１８】

「ＶＥ－ＰＴＰ媒介性障害」又は「Ｔｉｅ－２媒介性障害」は、ＶＥ－ＰＴＰ又はＴｉｅ２が役割を果たす任意の疾患又は有害な状態である。そのような障害の非限定的な例は、本開示の他の箇所で提供される。

【００１９】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしでヒト及び動物の組織に接触して使用するのに好適な、化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すために使用される。薬物承認機関（例えば、ＥＭＡ、ＵＳ－ＦＤＡ）は、薬学的に許容される化合物、材料、組成物、及び／又は剤形をガイダンスし、承認する。これらの例は、Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｓに列挙されている。

【００２０】

「薬学的に許容される賦形剤」という語句は、本明細書では、溶媒、分散媒、希釈剤、分散剤、懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤又は乳化剤、保存剤、ポリマー、ペプチド、タンパク質、細胞、ヒアルロニダーゼ、及びそれらの混合物から選択される薬学的に許容される材料を指すように使用される。いくつかの実施形態では、溶媒は、水性溶媒である。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療すること」、「有効な」、「治療上有効な」などの用語は、所望の薬理学的及び／又は生理学的効果を得ることを指す。効果は、疾患若しくはその症状を完全に若しくは部分的に予防する点で予防的であることができ、並びに／又は疾患及び／若しくは疾患に起因する副作用の部分的若しくは完全な治癒の点で治療的であることができる。

【００２２】

「対象」とは、ヒト又は非ヒト哺乳動物、例えば、ウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、又はネコを含むが、これらに限定されない哺乳動物を意味する。

【００２３】

本明細書で提供される範囲は、その範囲内の全ての値の略記であると理解される。例えば、１～５０の範囲は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、又は５０からなる群からの任意の数、数値の組み合わせ、又は部分範囲を含むと理解される。同一の規則は、本明細書に記載の任意の他の範囲に適用され、範囲内の値が本開示で具体的に呼び出されない場合であっても、適用される。

【００２４】

本明細書で互換的に使用される「アルキル」、「アルキル単位」、及び「アルキル基」という用語は、１～１２個の炭素原子（$C_1$－$C_{12}$）を含む飽和一価炭化水素ラジカルを指す。アルキル基は、直鎖、分岐鎖、又は環状であり得る。アルキル基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の場所に記載されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～８個の炭素原子（$C_1$－$C_8$）を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個の炭素原子（$C_1$－$C_6$）を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～４個の炭素原子（$C_1$－$C_4$）を含む。いくつかの実施形態では

、環状アルキル基は、３～６個の炭素原子（$C_3-C_6$）を含む。置換及び非置換の直鎖、分岐鎖、又は環状アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ヒドロキシメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、２－アミノエチル、３－アミノプロピル、４－アミノブチル、ジメチルアミノメチル、２－ジメチルアミノエチル、３－ジメチルアミノプロピル、４－ジメチルアミノブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、トリフルオロエチル、及びトリフルオロプロピルが挙げられる。

【００２５】

本明細書で互換的に使用される「アルキレン」、「アルキレン単位」、及び「アルキレン基」という用語は、１～１２個の炭素原子（$C_1-C_{12}$）を含む飽和二価炭化水素ラジカルを指す。アルキレン基は、直鎖、分岐鎖、又は環状であり得る。アルキレン基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の場所に記載されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、１～８個の炭素原子（$C_1-C_8$）を含む。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、１～６個の炭素原子（$C_1-C_6$）を含む。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、１～４個の炭素原子（$C_1-C_4$）を含む。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン及びエチレンが挙げられる。

【００２６】

本明細書で互換的に使用される「アルケニル」、「アルケニル単位」、及び「アルケニル基」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位（すなわち、$sp^2$炭素－炭素二重結合）を有する２～８個の炭素原子（$C_2-C_8$）を含む一価炭化水素ラジカルを指す。アルケニル基は、直鎖、分岐鎖、又は環状であり得る。アルケニル基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の場所に記載されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～６個の炭素原子（$C_2-C_6$）を含む。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～４個の炭素原子（$C_2-C_4$）を含む。アルケニル基は、Ｅ配向又はＺ配向を有し得る。アルケニル基の非限定的な例としては、エテニル（ビニルとも呼ばれる）、１－プロペニル、イソ－プロペニル、及び２－クロロエテニルが挙げられる。

【００２７】

本明細書で互換的に使用される「アルケニレン」、「アルケニレン単位」、及び「アルケニレン基」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位（例えば、$sp^2$炭素－炭素二重結合）を有する２～８個の炭素原子（$C_2-C_8$）を含む二価炭化水素ラジカルを指す。アルケニレン基は、直鎖、分岐鎖、又は環状であり得る。アルケニレン基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の場所に記載されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、２～６個の炭素原子（$C_2-C_6$）を含む。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、２～４個の炭素原子（$C_2-C_4$）を含む。アルキレン基は、Ｅ配向又はＺ配向を有し得る。アルケニル基の非限定的な例としては、エテニレン（ビニレンとも呼ばれる）が挙げられる。

【００２８】

本明細書で互換的に使用される「アルキニル」、「アルキニル単位」、及び「アルキニル基」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位（すなわち、ｓｐ炭素－炭素三重結合）を有する２～８個の炭素原子（$C_2-C_8$）を含む一価炭化水素ラジカルを指す。アルキニル基は、直鎖又は分岐鎖であり得る。アルキニル基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の場所に記載されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～６個の炭素原子（$C_2-C_6$）を含む。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～４個の炭素原子（$C_2-C_4$）を含む。アルキニル基の非限定的な例としては、エチニルが挙げられる。

【００２９】

本明細書で互換的に使用される「アルキニレン」、「アルキニレン単位」、及び「アルキニレン基」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位（すなわち、ｓｐ炭素－炭素三

重結合）を有する２～８個の炭素原子（$C_2-C_8$）を含む二価炭化水素ラジカルを指す。アルキニレン基は、直鎖又は分岐鎖であり得る。アルキニレン基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の場所に記載されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキニレン基は、２～６個の炭素原子（$C_2-C_6$）を含む。いくつかの実施形態では、アルキニレン基は、２～４個の炭素原子（$C_2-C_4$）を含む。アルキニレン基の非限定的な例としては、エチニレンが挙げられる。

【００３０】

本明細書で互換的に使用される「アリール」、「アリール単位」、及び「アリール基」という用語は、芳香族環から水素原子を除去することによって誘導される、６～２０個の炭素原子（$C_6-C_{20}$）を含む一価芳香族炭化水素ラジカルを指す。アリール基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の箇所に記載されるように、１つ以上の置換基で置換され得る。非置換及び置換アリール基の非限定的な例としては、フェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、２－メトキシフェニル、３－メトキシフェニル、４－メトキシフェニル、２－フェノキシフェニル、３－フェノキシフェニル、４－フェノキシフェニル、２－シアノフェニル、３－シアノフェニル、４－シアノフェニル、２－ジメチルアミノフェニル、３－ジメチルアミノフェニル、４－ジメチルアミノフェニル、３－メチルスルホニルフェニル、４－メチルスルホニルフェニル、３－アミノフェニル、３－メチルアミノフェニル、３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－イソプロピルフェニル、３－イソプロピルフェニル、４－イソプロピルフェニル、１－ナフチル、及び２－ナフチルが挙げられる。

【００３１】

本明細書で互換的に使用される「アリーレン」、「アリーレン単位」、及び「アリーレン基」という用語は、芳香族環から２個の水素原子を除去することによって誘導される、６～２０個の炭素原子（$C_6-C_{20}$）を含む二価芳香族炭化水素ラジカルを指す。アリーレン基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の箇所に記載されるように、１つ以上の置換基で置換され得る。アリーレン基の非限定的な例としては、フェニレンが挙げられる。

【００３２】

本明細書で互換的に使用される「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環単位」、及び「複素環基」という用語は、３～２０個の原子を含む飽和又は部分的に不飽和の環系を指し、環原子の少なくとも１つは、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択されるヘテロ原子である。複素環基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の箇所に記載されるように、１つ以上の置換基で置換され得る。いくつかの実施形態では、複素環基は、３～１０個の原子を含む。いくつかの実施形態では、複素環基は、３～７個の原子を含む。いくつかの実施形態では、複素環基は、単環式である。いくつかの実施形態では、複素環基は、二環式である。いくつかの実施形態では、複素環基は、縮合環を含む。非置換及び置換複素環基の非限定的な例としては、ピロリジニル、Ｎ－メチルピロリジニル、アゼチジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、３－ヒドロキシピロリジニル、及び３－メトキシピロリジニルが挙げられる。

【００３３】

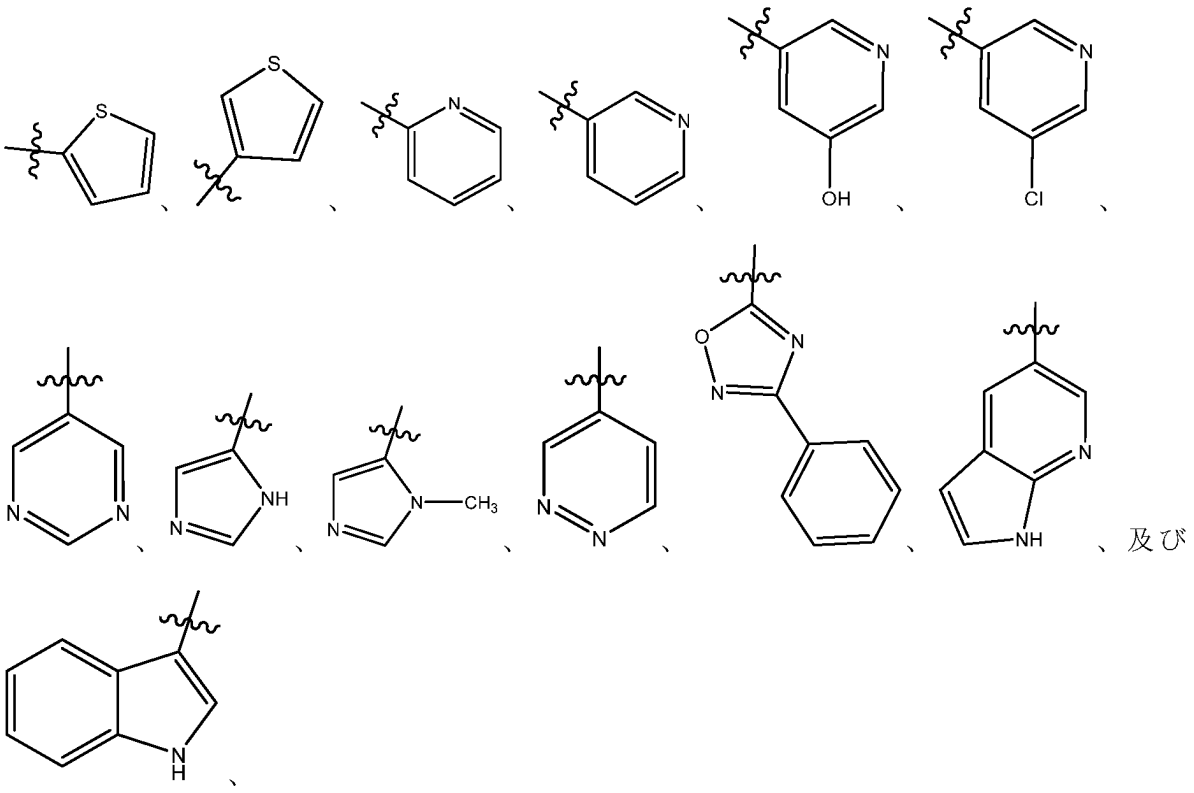
本明細書で互換的に使用される「ヘテロアリール」、「ヘテロアリール単位」、及び「ヘテロアリール基」という用語は、１つ以上の５員環、６員環、又は７員環を含み、窒素、酸素、リン、及び硫黄から独立して選択される１個以上のヘテロ原子を含む一価芳香族ラジカルを指す。ヘテロアリール基は、非置換であり得るか、又は本明細書の他の箇所に記載されるように、１つ以上の置換基で置換され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、５～２０個の原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は

、５～９個の原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、５個の原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、６個の原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、７個の原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、単環式である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、二環式である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、縮合環を含む。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、２－チエニル、３－チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、３－メチル－１，２，４－オキサジアゾリル、３－フェニル－１，２，４－オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジル、キナゾリル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、及び１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニルが挙げられる。

【００３４】

疑義を避けるために、ヘテロアリール基の非限定的な例には、

【化１８】



が含まれることを理解されることを意味する。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、炭化水素ラジカル、アルキル基、アルキレン基、アルケニル基、アルケニレン基、アルキニル基、アルキニレン基、アリール基、複素環基、又はヘテロアリール基のうちの１つ以上の１つ以上の水素原子を、１つ以上の置換基で置き換えることを指す。置換炭化水素ラジカル、アルキル基、アルキレン基、アルケニル基、アルケニレン基、アルキニル基、アルキニレン基、アリール基、複素環基、又はヘテロアリール基では、任意の数の水素原子が、置換基によって置き換えられ得る。単一の水素原子を置き換える置換基の非限定的な例としては、ハロゲン、ヒ

ドロキシル、及びアミノが挙げられる。２つの水素原子を置き換える置換基の非限定的な例としては、カルボニルが挙げられる。３つの水素原子を置き換える置換基の非限定的な例としては、シアノが挙げられる。

【００３６】

炭化水素ラジカル、アルキル基、アルキレン基、アルケニル基、アルケニレン基、アルキニル基、アルキニレン基、アリール基、複素環式基、又はヘテロアリール基のうちの１つ以上の水素原子に置換することができる置換基の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

１．$C_1$－$C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキル基（その非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチルｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる）、

２．$C_2$－$C_8$直鎖、分岐鎖、又は環状アルケニル基（その非限定的な例として、エテニル（ビニルとも呼ばれる）、１－プロペニル、及びイソ－プロペニルが挙げられる）、

３．$C_2$－$C_8$直鎖又は分岐鎖アルキニル基（その非限定的な例としては、エチニルが挙げられる）、

４．置換又は非置換アリール基（その非限定的な例としては、フェニル、２－フルオロフェニル、３－メチルフェニル、４－クロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－シアノフェニル、２－ジメチルアミノフェニル、３－メチルスルホニルフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３－イソプロピルフェニル、１－ナフチル、及び２－ナフチルが挙げられる）、

５．置換又は非置換複素環基（その非限定的な例としては、ピロリジニル、Ｎ－メチルピロリジニル、アゼチジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、３－ヒドロキシピロリジニル、及び３－メトキシピロリジニルが挙げられる）、

６．置換又は非置換ヘテロアリール基（その非限定的な例としては、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、フリル、２－チエニル、３－チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、３－メチル－１，２，４－オキサジアゾリル、３－フェニル－１，２，４－オキサジアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、及び１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニルが挙げられる）、

７．$-(CR^aR^b)_zOR^c$（その非限定的な例としては、－ＯＨ、$-OCH_3$、$-OCH_2OH$、及び$-OCH_2CH_3$が挙げられる）、

８．$-(CR^aR^b)_zN(R^c)(R^d)$（その非限定的な例としては、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、及び$-CH_2N(CH_3)_2$が挙げられる）、

９．ハロゲン原子（その非限定的な例としては、フッ素原子（－Ｆ）及び塩素原子（－Ｃｌ）が挙げられる）。

１０．$-(CR^aR^b)_zCN$、

１１．$-(CR^aR^b)_zNO_2$、

１２．$-CH_xX_y$（式中、Ｘはハロゲン原子であり、ｘ＋ｙの合計は３であり、その非限定的な例としては、$-CH_2F$、$-CHF_2$、及び$-CF_3$が挙げられる）、

１３．$-(CR^aR^b)_zC(O)R^c$（その非限定的な例としては、$-COCH_3$、$-COCH_2CH_3$、及び$-CH_2COCH_3$が挙げられる）、

１４．$-(CR^aR^b)_zC(O)OR^c$（その非限定的な例としては、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、及び$-CH_2CO_2CH_3$が挙げられる）、

１５．$-(CR^aR^b)_zC(O)N(R^c)(R^d)$（その非限定的な例としては、$-CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、$-CH_2CONH_2$、$-CH_2CONHCH_3$、及び$-CH_2CON(CH_3)_2$が挙げられる）、

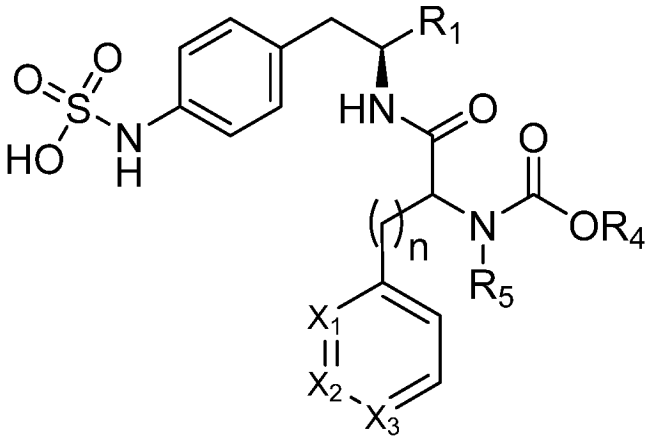
１６．$-(CR^aR^b)_zSO_2R^c$（その非限定的な例としては、$-SO_2H$、$-SO_2CH_3$、$-CH_2SO_2H$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2C_6H_5$、及び$-CH_2$

$SO_2C_6H_5$が挙げられる）、並びに
１７．－（$CR^aR^b$）$_zSO_3R^c$（その非限定的な例としては、－$SO_3H$、－$SO_3CH_3$、－$CH_2SO_3H$、－$CH_2SO_3CH_3$、－$SO_3C_6H_5$、及び－$CH_2SO_3C_6H_5$が挙げられる）、
式中、$R^a$及び$R^b$の各々が、独立して、水素、及び置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキルから選択され、$R^c$及び$R^d$の各々が、独立して、水素、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖、分岐鎖、又は環状アルキル及びアリールから選択されるか、又は$R^c$及び$R^d$が一緒になって、３～７個の原子を含む環系を形成し、ｚが、０、１、２、３、及び４から選択される。

【００３７】
本開示の化合物は、１つ以上のキラル中心を含有し得る。したがって、本開示の化合物は、異なる立体異性体形態で存在し得る。非限定的な例として、ジアステレオマー、鏡像異性体、及びそれらの混合物（非限定的な例として、ラセミ混合物を含む）を含む、本明細書に記載される化合物の全ての立体異性体形態が、本開示の一部を形成することが意図される。

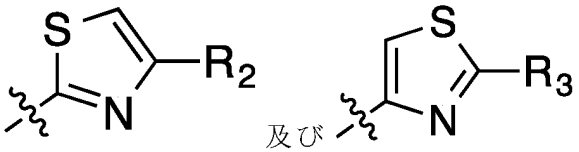
【００３８】
様々な刊行物、物品、及び特許が、背景及び本明細書を通して引用又は記載され、これらの参考文献の各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本明細書に含まれている文書、行為、材料、デバイス、物品などの考察は、本発明のために文脈を提供する目的のためである。そのような考察は、開示又は特許請求される任意の発明に関して、これらの事項のうちのいずれか又は全てが先行技術の一部を形成することを認めるものではない。

【００３９】
ＩＩ．化合物
いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式Ｉの化合物であって、
【化１９】



式Ｉ

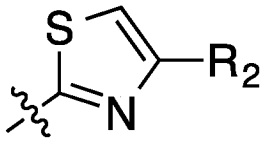
式中、
$R_1$が、
【化２０】



及び

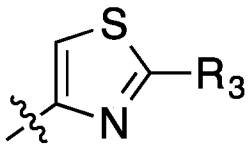
から選択され、
式中、
$R_2$が、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、置換又は非置換環状アルキル、置換又は非置換直鎖アルケニル、置換又は非置換分岐鎖アルケニル、置換又は非置換環状アルケニル、置換又は非置換直鎖アルキニル、及び置換又は非置換分岐鎖アルキニルから選択され、
$R_3$が、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、置換又は非置換環状アルキル、置換又は非置換直鎖アルケニル、置換又は非置換分岐鎖アルケニル、置換又は非置換環状アルケニル、置換又は非置換直鎖アルキニル、及び置換又は非置換分岐鎖アルキニルから選択され、
nが、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
$R_4$が、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択され、
$R_5$が、Ｈ、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択され、
$X_1$、$X_2$、及び$X_3$の各々が、独立して、ＣＨ及びＮから選択され、但し、$X_1$、$X_2$、及び$X_3$が、同時にＣＨではないことを条件とする、化合物である。

【００４０】
いくつかの実施形態では、$R_1$は、
【化２１】



である。

【００４１】
いくつかの実施形態では、$R_1$は、
【化２２】



である。

【００４２】
いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_2$は、非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_2$は、２－チエニルである。いくつかの実施形態では、$R_2$は、３－チエニルである。

【００４３】
いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、非置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、２－チエニルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、３－チエニルではない。

【００４４】
いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形

態では、$R_2$は、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、１つ以上のハロゲン原子で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、１つ以上のフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_2$は、トリフルオロアルキル基である。いくつかの実施形態では、$R_2$は、トリフルオロエチルである。

【００４５】

いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換分岐鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換環状アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、メチルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、エチルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、イソプロピルではない。いくつかの実施形態では、$R_2$は、シクロプロピルではない。

【００４６】

いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、２－チエニルである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、３－チエニルである。

【００４７】

いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換アリールではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換アリールではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、非置換アリールではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、フェニルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、非置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、２－チエニルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、３－チエニルではない。

【００４８】

いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3-C_6$環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキル、置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキル、及び置換$C_3-C_6$環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_3$は、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキル、非置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキル、及び非置換$C_3-C_6$環状アルキルから選択される。

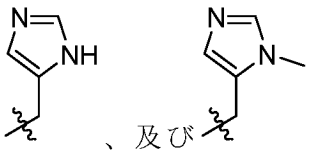
【００４９】

いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換分岐鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換環状アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、メチルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、エチルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、イソプロピルではない。いくつかの実施形態では、$R_3$は、シクロプロピルではない。

【００５０】
いくつかの実施形態では、$R_3$は、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、$C_5-C_{20}$ヘテロアリール基で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、１つ以上のハロゲン原子で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、１つ以上のフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_3$は、トリフルオロアルキル基である。いくつかの実施形態では、$R_3$は、トリフルオロエチルである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、トリフルオロプロピルである。

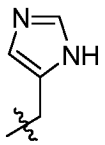
【００５１】
いくつかの実施形態では、$R_3$は、置換又は非置換$C_3-C_6$環状アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、非置換$C_3-C_6$環状アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、シクロプロピルである。

【００５２】
いくつかの実施形態では、$R_3$は、２－チエニル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、
【化２３】



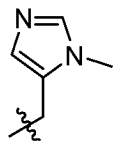
から選択される。

【００５３】
いくつかの実施形態では、$R_3$は、２－チエニルである。いくつかの実施形態では、$R_3$は、
【化２４】



である。

【００５４】
いくつかの実施形態では、$R_3$は、
【化２５】



である。

【００５５】
いくつかの実施形態では、$R_4$は、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1-C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3-C_6$環状アルキルから選択

される。いくつかの実施形態では、$R_4$は、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_4$は、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_4$は、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_4$は、メチルである。

【００５６】

いくつかの実施形態では、$R_5$は、Ｈである。いくつかの実施形態では、$R_5$は、置換又は非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキル、置換又は非置換$C_1$－$C_6$分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換$C_3$－$C_6$環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_5$は、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_5$は、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_5$は、メチルである。

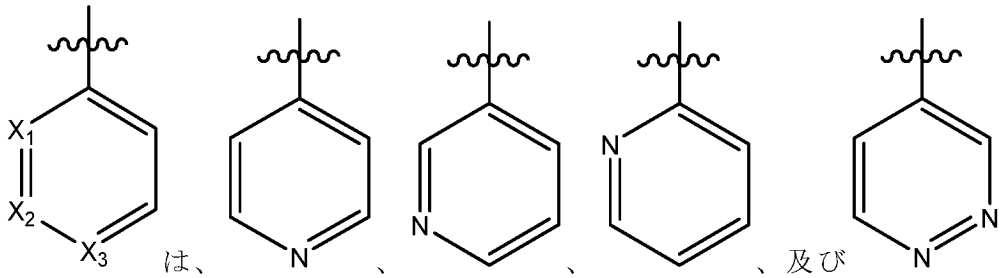
【００５７】

いくつかの実施形態では、$R_5$は、置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_5$は、非置換$C_1$－$C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_5$は、メチルではない。いくつかの実施形態では、$R_5$は、Ｈではない。

【００５８】

いくつかの実施形態では、$X_1$及び$X_2$は、ＣＨであり、$X_3$は、Ｎである。いくつかの実施形態では、$X_1$及び$X_3$は、ＣＨであり、$X_2$は、Ｎである。いくつかの実施形態では、$X_2$及び$X_3$は、ＣＨであり、$X_1$は、Ｎである。いくつかの実施形態では、$X_1$は、ＣＨであり、$X_2$及び$X_3$は、Ｎである。いくつかの実施形態では、$X_2$は、ＣＨであり、$X_1$及び$X_3$は、Ｎである。疑義を避けるために、いくつかの実施形態で

【化２６】




から選択されることを理解されることを意味する。

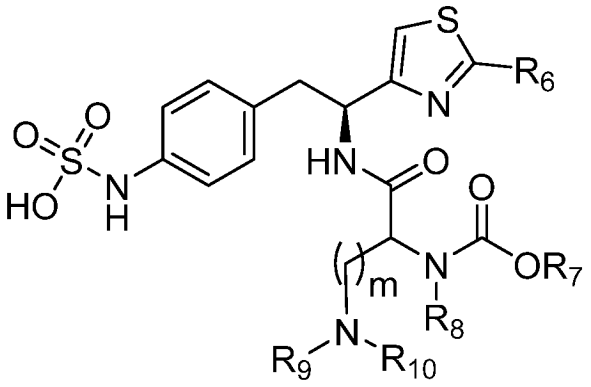
【００５９】

いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、及び３から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｎは、１及び２から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式ＩＩの化合物であって、

【化２７】



式ＩＩ

式中、
Ｒ６が、置換又は非置換ヘテロアリールであり、
ｍが、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
Ｒ７が、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択され、
Ｒ８が、Ｈ、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択され、
Ｒ９及びＲ１０の各々が、独立して、Ｈ、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択される、化合物である。

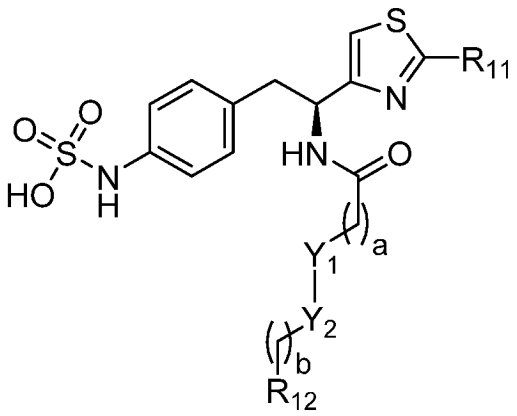
【００６１】
いくつかの実施形態では、Ｒ６は、置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、２－チエニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、３－チエニルである。

【００６２】
いくつかの実施形態では、Ｒ７は、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ７は、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ７は、非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ７は、メチルである。

【００６３】
いくつかの実施形態では、Ｒ８は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ８は、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキル、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ８は、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ８は、非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ８は、メチルである。

【００６４】
いくつかの実施形態では、Ｒ９及びＲ１０の各々は、独立して、Ｈ及び置換又は非置換直鎖アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ９及びＲ１０の各々は、独立して、Ｈ及び置換又は非置換直鎖Ｃ１－Ｃ６アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ９は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ１０は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ９及びＲ１０の各々は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ９及びＲ１０の各々は、独立して、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ９及びＲ１０の各々は、独立して、非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ９は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１０は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ９及びＲ１０の各々は、メチルである。

【００６５】
いくつかの実施形態では、ｍは、２、３、４、５、及び６から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｍは、２、３、４、及び５から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｍは、２、３、及び４から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｍは、３及び４から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｍは、３である。いくつかの実施形態では、ｍは、４である。
【００６６】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式ＩＩＩの化合物であって、
【化２８】



式ＩＩＩ

式中、
$R_{11}$が、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、置換又は非置換環状アルキル、置換又は非置換直鎖アルケニル、置換又は非置換分岐鎖アルケニル、置換又は非置換環状アルケニル、置換又は非置換直鎖アルキニル、及び置換又は非置換分岐鎖アルキニルから選択され、
ａが、０、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
$Y_1-Y_2$が、存在しない、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、及び－ＣＨ＝ＣＨ－から選択される基であり、
ｂが、０、１、２、３、４、５、及び６から選択される整数であり、
$R_{12}$が、置換又は非置換ヘテロアリール及び置換又は非置換アリールから選択される、化合物である。
【００６７】
いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、置換又は非置換直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖アルキル、及び置換又は非置換環状アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$直鎖アルキル、置換又は非置換分岐鎖Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及び置換又は非置換Ｃ$_3$－Ｃ$_6$環状アルキルから選択される。
【００６８】
いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、２－チエニルである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、３－チエニルである。
【００６９】
いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、非置換ヘテロアリールではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、２－チ

エニルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、３－チエニルではない。

【００７０】

いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換アリールではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、非置換アリールではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、フェニルではない。

【００７１】

いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換分岐鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換環状アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、メチルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、エチルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、イソプロピルではない。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、シクロプロピルではない。

【００７２】

いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルである。

【００７３】

いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、１つ以上のハロゲン原子で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、１つ以上のフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、トリフルオロアルキル基である。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、トリフルオロエチルである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、トリフルオロプロピルである。

【００７４】

いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、$C_3-C_6$環状アルキル基で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、シクロプロピル基で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、シクロペンチル基で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、シクロプロピルメチルである。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、シクロペンチルメチルである。

【００７５】

いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、ヘテロアリール基で置換されている。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、イミダゾリル基で置換されている。

【００７６】

いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、－Ｎ（$R^c$）（$R^d$）で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々は、独立して、水素、置換又は非置換直鎖、分岐鎖、又は環状アルキル、及びアリールから選択されるか、又は$R^c$及び$R^d$は一緒になって、３～７個の原子を含む環系を形成する。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、－Ｎ（$R^c$）（$R^d$）で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々は、独立して、Ｈ及び置換又は非置換$C_1-C_6$直鎖アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$R_{11}$は、置換$C_1-C_6$直鎖アルキルであり、当該置換$C_1-C_6$直鎖アルキルは、－Ｎ（$R^c$）（$R^d$）で置換されており、$R^c$及び$R^d$の各々は、独立

して、置換又は非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルであり、当該置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルは、－Ｎ（Ｒｃ）（Ｒｄ）で置換されており、Ｒｃ及びＲｄの各々は、独立して、非置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルであり、当該置換Ｃ１－Ｃ６直鎖アルキルは、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ－ｎ－プロピルアミノ基、又はジ－ｎ－ブチルアミノ基で置換されている。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、ジメチルアミノメチル基である。

【００７７】

いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、非置換Ｃ３－Ｃ６環状アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、シクロプロピルである。

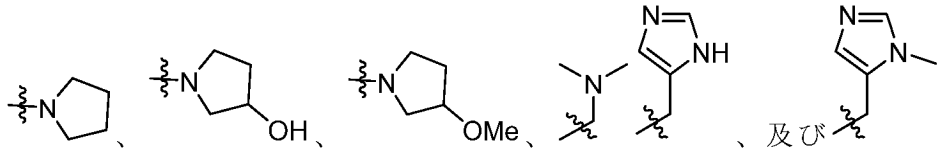
【００７８】

いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、置換又は非置換ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、非置換ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、置換ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、ピロリジニル、３－ヒドロキシピロリジニル、及び３－メトキシピロリジニルから選択される。

【００７９】

疑義を避けるために、いくつかの実施形態では、Ｒ１１は、２－チエニル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、

【化２９】




から選択されることを理解されたい。

【００８０】

いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、置換又は非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、置換アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、一置換アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、一置換フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、非置換アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、１－ナフチル及び２－ナフチルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、１－ナフチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１２は、２－ナフチルである。

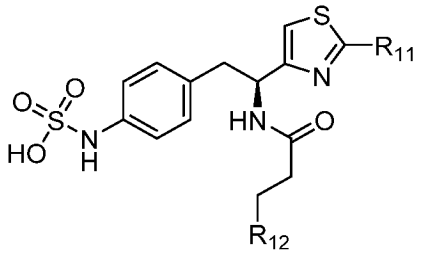
【００８１】

いくつかの実施形態では、Ｙ１－Ｙ２は、存在しない。いくつかの実施形態では、Ｙ１－Ｙ２は、－ＣＨ２－ＣＨ２－である。いくつかの実施形態では、Ｙ１－Ｙ２は、－ＣＨ＝ＣＨ－である。

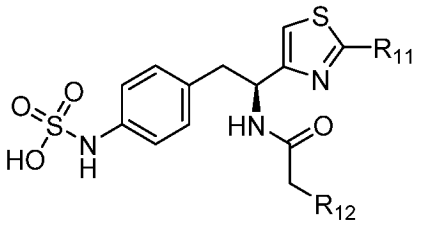
【００８２】

いくつかの実施形態では、ａは、０、１、２、及び３から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ａは、０、１、及び２から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ａは、０及び１から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ａは、２である。いくつかの実施形態では、ａは、１である。いくつかの実施形態では、ａは、０である。

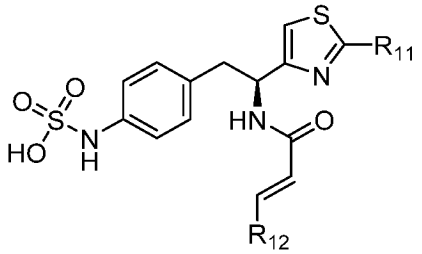
【００８３】
いくつかの実施形態では、ｂは、０、１、２、及び３から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｂは、０、１、及び２から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｂは、０及び１から選択される整数である。いくつかの実施形態では、ｂは、２である。いくつかの実施形態では、ｂは、１である。いくつかの実施形態では、ｂは、０である。
【００８４】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式ＩＩＩの化合物であり、式中、$Y_1-Y_2$は、存在せず、ａは、１であり、ｂは、１である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式ＩＩＩの化合物であり、式中、$Y_1-Y_2$は、存在せず、ａは、１であり、ｂは、０である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式ＩＩＩの化合物であり、ここで$Y_1-Y_2$は、－ＣＨ＝ＣＨ－であり、ａは、０であり、ｂは、０である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式ＩＩＩの化合物であり、式中、$Y_1-Y_2$は、$-CH_2-CH_2-$であり、ａは、０であり、ｂは、０である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式ＩＩＩの化合物であり、式中、$Y_1-Y_2$は、存在せず、ａ及びｂは、同時に０ではない。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、構造
【化３０】



を有する化合物であることを理解されたい。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、構造
【化３１】



を有する化合物であることも理解されたい。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、構造
【化３２】



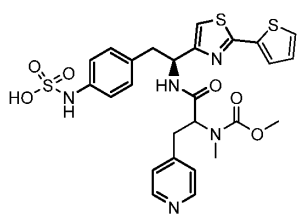
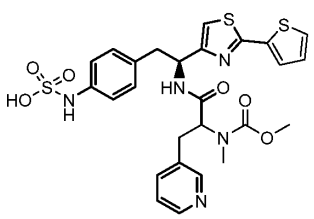
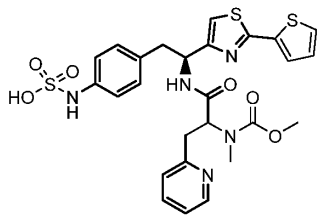
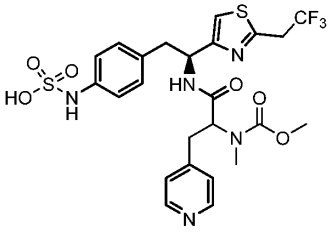
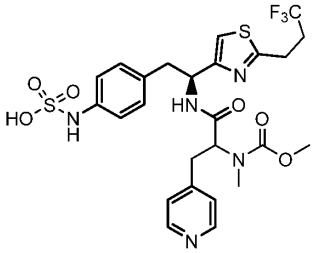
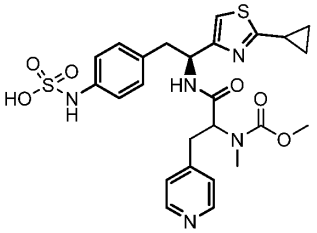
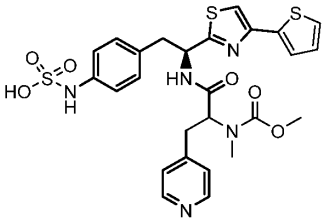
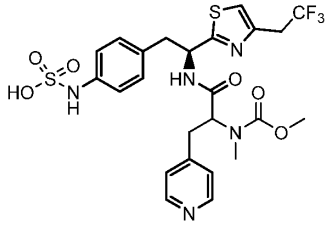
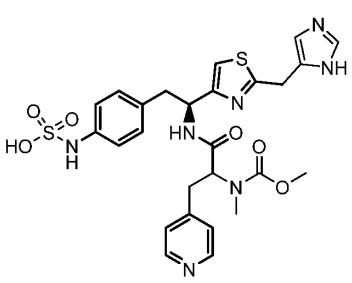
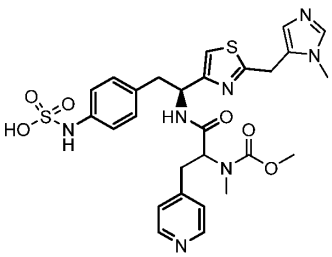
を有する化合物であることも理解されたい。

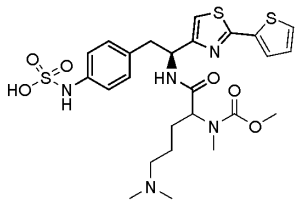
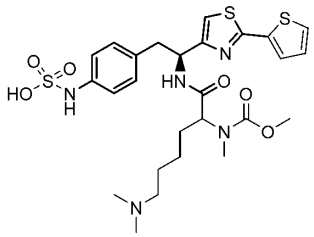
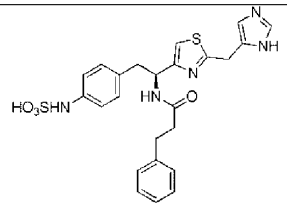
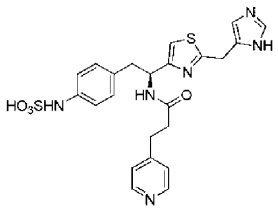
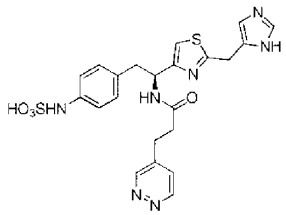
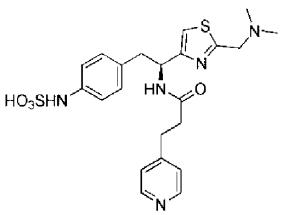
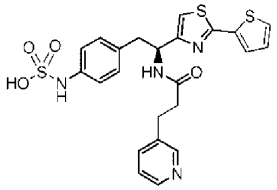
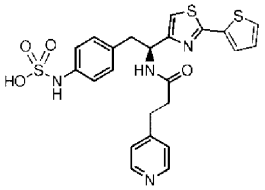
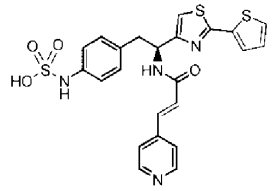
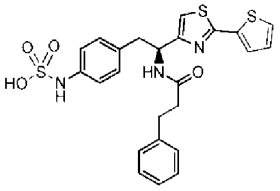
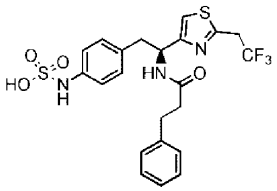
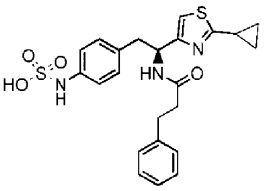
【００８５】

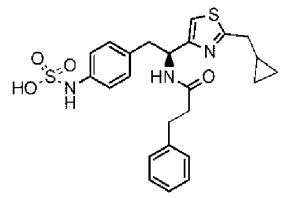
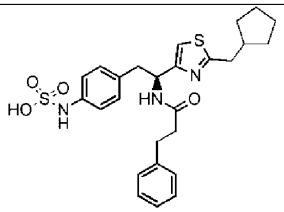
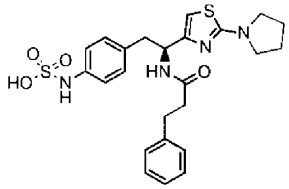
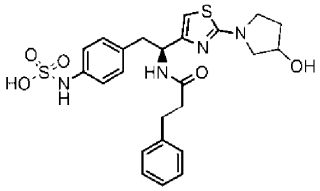
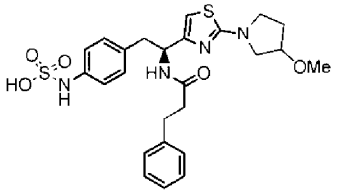
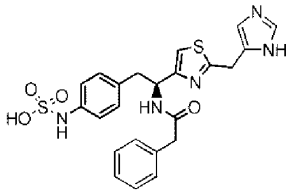
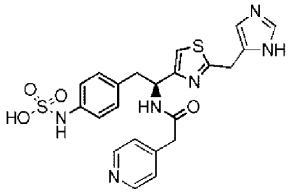
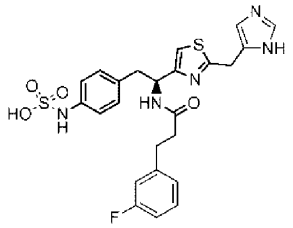
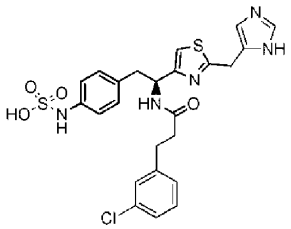
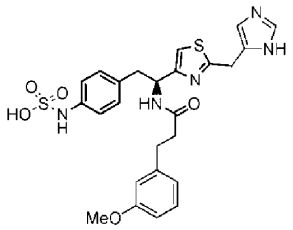
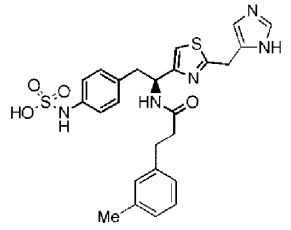
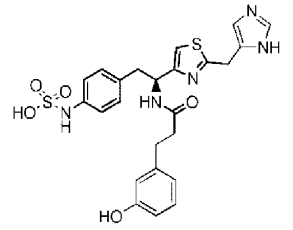
いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、以下の表Ｉに列挙される化合物から選択される：

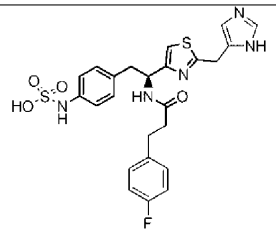
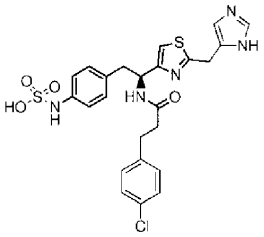
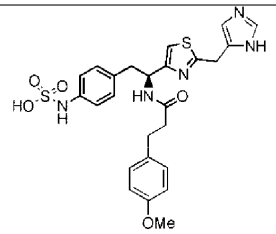
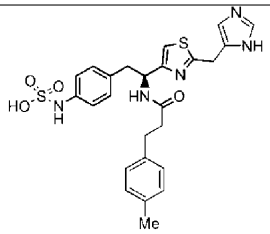
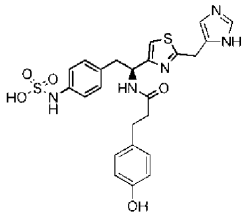
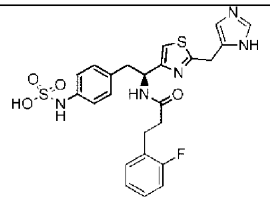
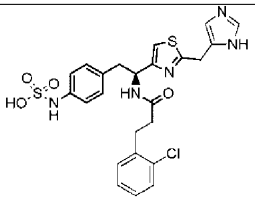
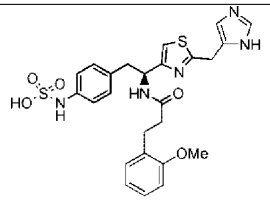
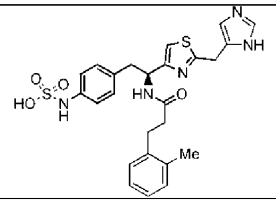
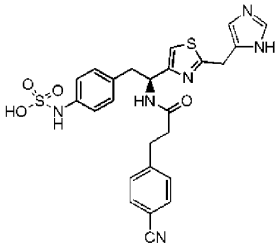
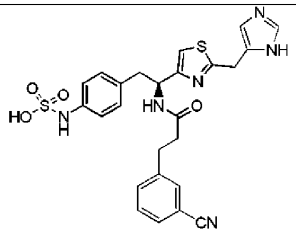
【表１】

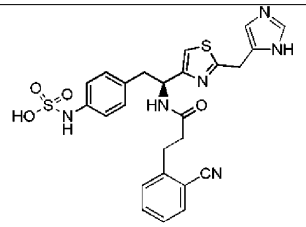
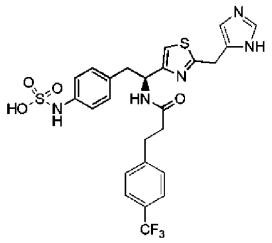
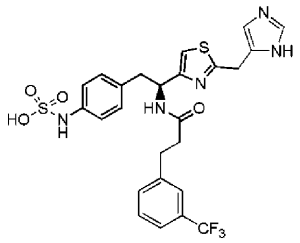
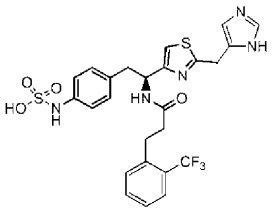
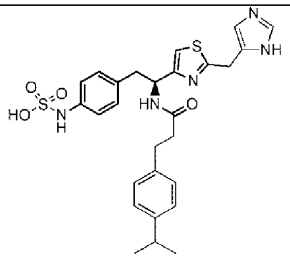
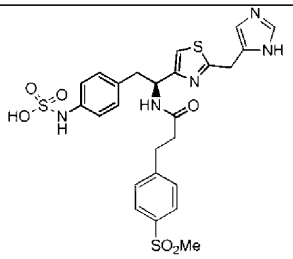
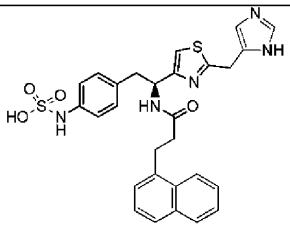
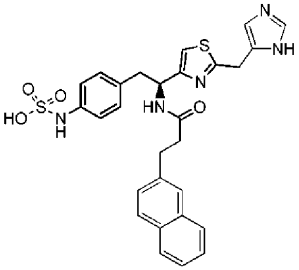
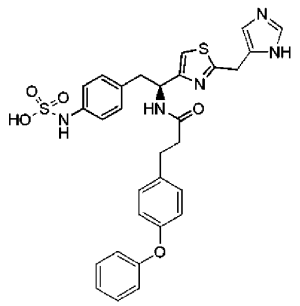
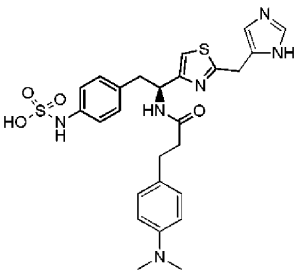
表 I

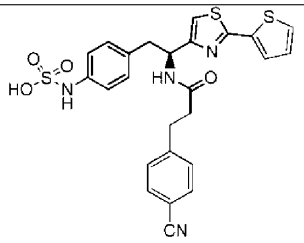
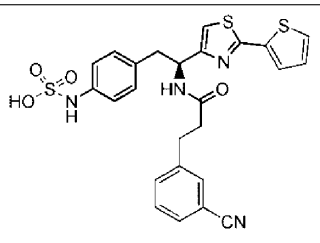
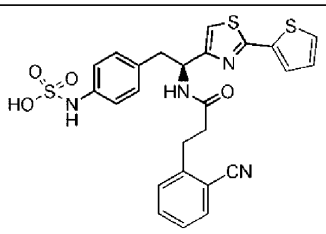
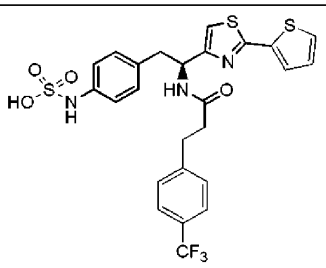
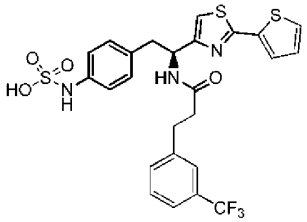
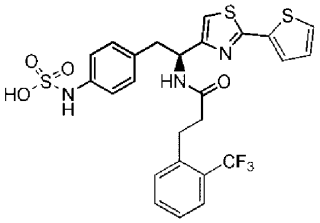
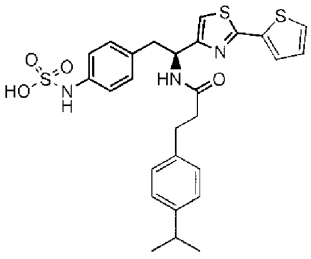
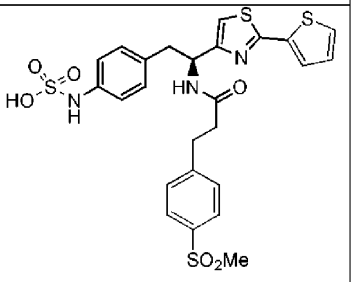
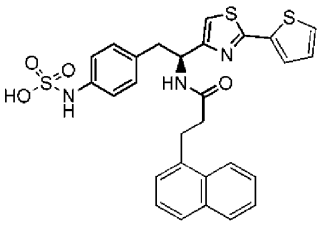
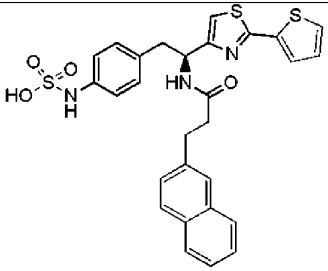
| 化合物番号 | 構造 | 化合物番号 | 構造 |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 2 |  |
| 3 |  | 4 |  |
| 5 |  | 6 |  |
| 7 |  | 8 |  |
| 9 |  | 10 |  |

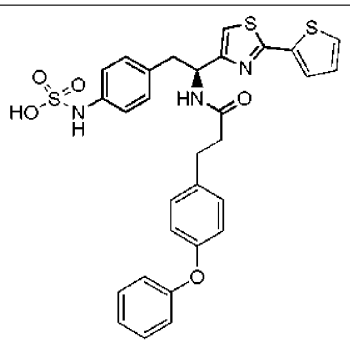
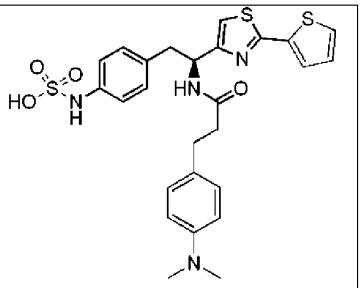
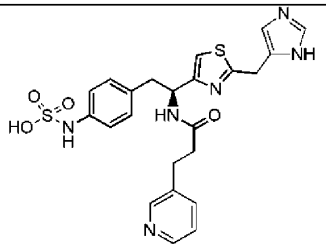
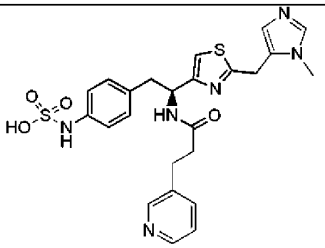
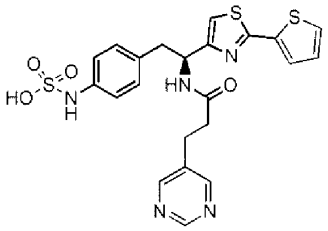
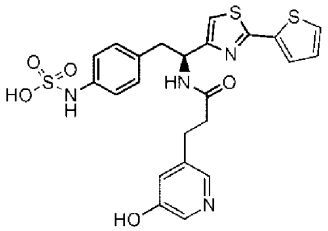
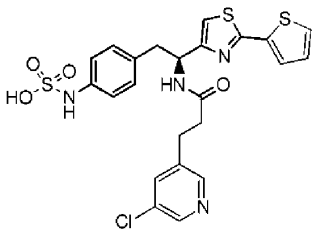
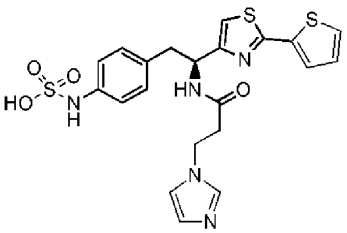
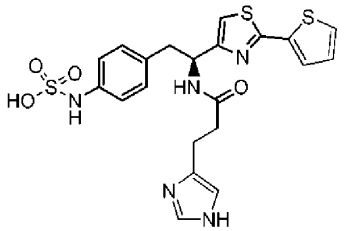
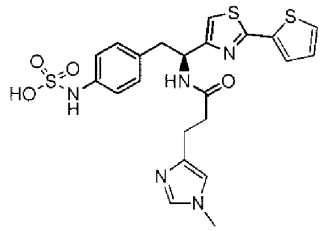
| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 |  | 12 |  |
| 13 |  | 14 |  |
| 15 |  | 16 |  |
| 17 |  | 18 |  |
| 19 |  | 20 |  |
| 21 |  | 22 |  |

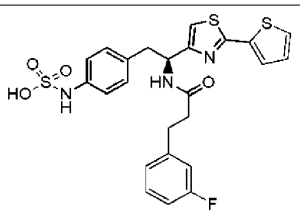
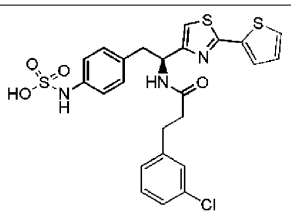
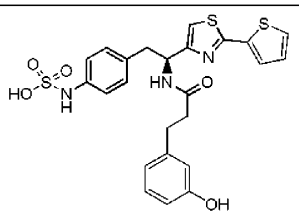
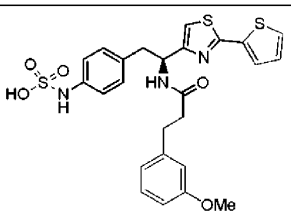
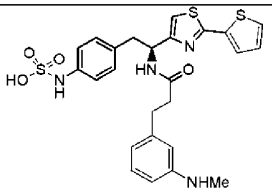
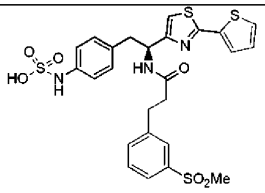
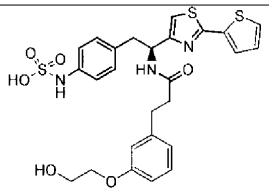
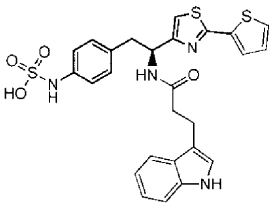
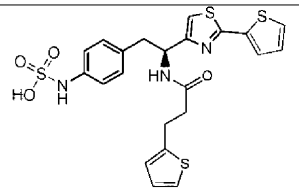
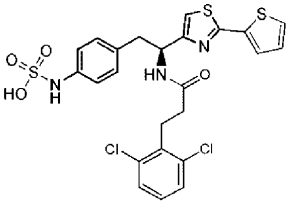
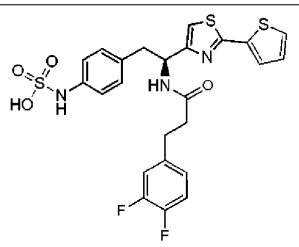
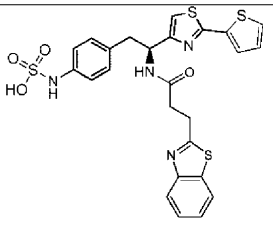
| | | | |
|---|---|---|---|
| 23 |  | 24 |  |
| 25 |  | 26 |  |
| 27 |  | 28 |  |
| 29 |  | 30 |  |
| 31 |  | 32 |  |
| 33 |  | 34 |  |

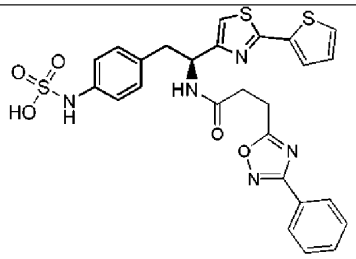
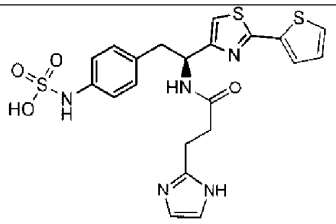
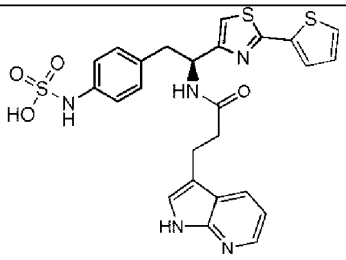
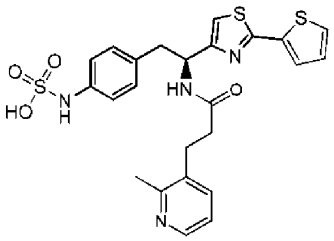
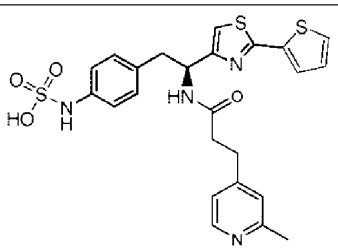
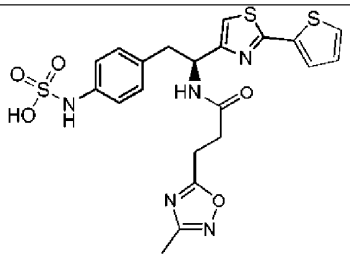
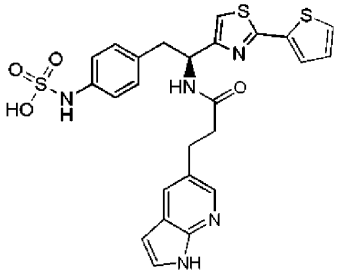
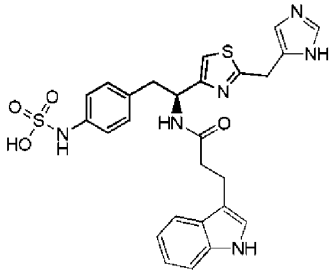
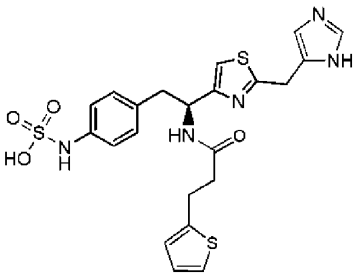
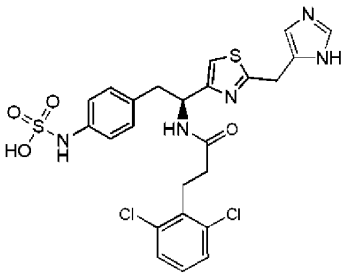
| | | | |
|---|---|---|---|
| 35 |  | 36 |  |
| 37 |  | 38 |  |
| 39 |  | 40 |  |
| 41 |  | 42 |  |
| 43 |  | | |
| 44 |  | 45 |  |

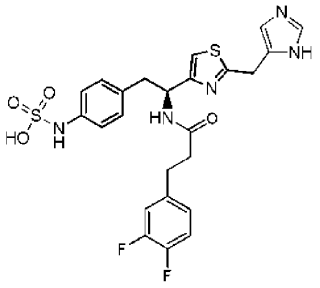
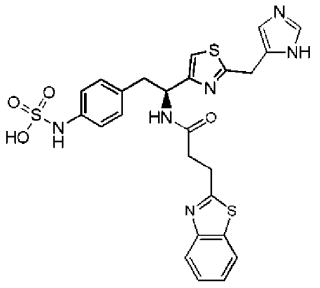
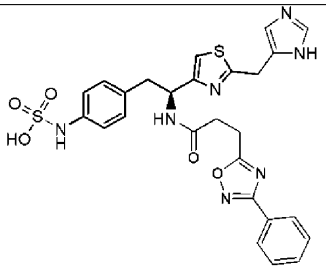
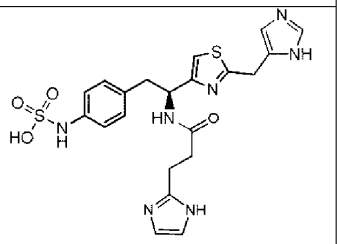
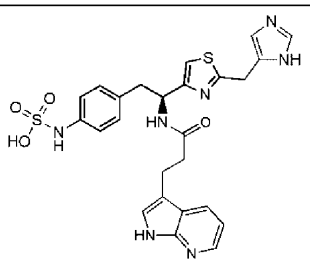
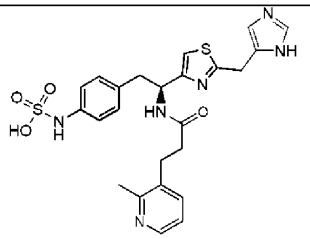
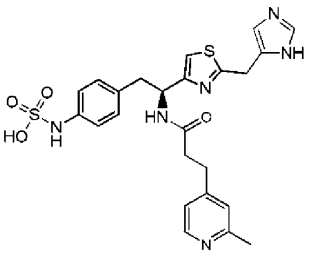
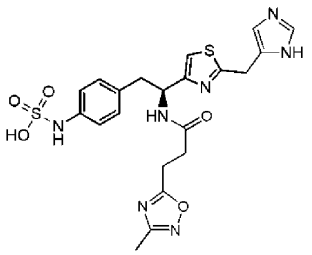
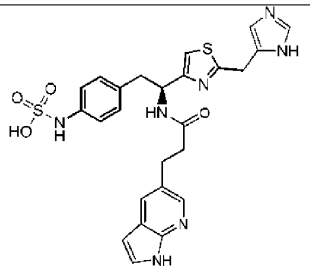
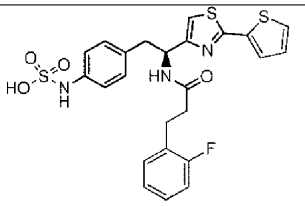
| | | | |
|---|---|---|---|
| 46 |  | 47 |  |
| 48 |  | 49 |  |
| 50 |  | 51 |  |
| 52 |  | 53 |  |
| 54 |  | 55 |  |

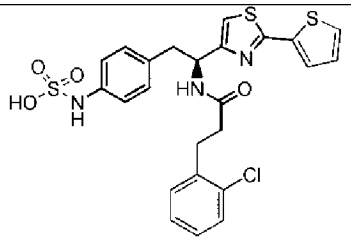
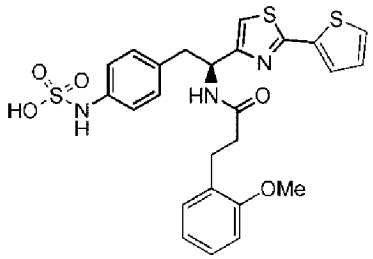
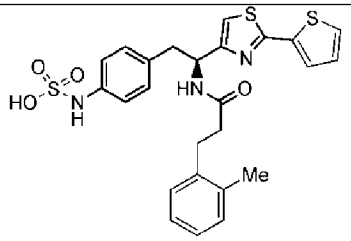
| | | | |
|---|---|---|---|
| 56 |  | 57 |  |
| 58 |  | 59 |  |
| 60 |  | 61 |  |
| 62 |  | 63 |  |
| 64 |  | 65 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 66 |  | 67 |  |
| 68 |  | 69 |  |
| 70 |  | 71 |  |
| 72 |  | 73 |  |
| 74 |  | 75 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 76 |  | 77 |  |
| 78 |  | 79 |  |
| 80 |  | 81 |  |
| 82 |  | 83 |  |
| 84 |  | 85 |  |
| 86 |  | 87 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 88 |  | 89 |  |
| 90 |  | 91 |  |
| 92 |  | 93 |  |
| 94 |  | 95 |  |
| 96 |  | 97 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 98 |  | 99 |  |
| 100 |  | 101 |  |
| 102 |  | 103 |  |
| 104 |  | 105 |  |
| 106 |  | 107 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 108 |  | 109 |  |
| 110 |  | | |

【００８６】

ＩＩＩ．薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で定義される薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を指す。薬学的に許容される塩の非限定的な例には、無機酸に由来するものが含まれ、その非限定的な例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸が含まれ、有機酸に由来するものが含まれ、その非限定的な例には、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、ステアリン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、及び乳酸が含まれる。

【００８７】

薬学的に許容される塩の更なる非限定的な例には、親化合物中の酸性プロトンが金属イオンに置き換えられたときに形成されたものが含まれ、その非限定的な例には、アルカリ金属イオン及びアルカリ土類金属イオンが含まれ、親化合物中に存在する酸性プロトンがアンモニウムイオン、一級アンモニウムイオン、二級アンモニウムイオン、三級アンモニウムイオン、又は四級アンモニウムイオンに置き換えられたときに形成されたものが含まれる。アルカリ金属及びアルカリ土類金属の非限定的な例には、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、銅、亜鉛、鉄、及びマンガンが含まれる。薬学的に許容される塩の更なる非限定的な例には、１つ以上の対イオン及び両性イオンを含むものが含まれる。

【００８８】

ＩＶ．薬学的組成物

本開示の化合物は、薬学的組成物として治療的に使用され得る。「薬学的組成物」という用語は、活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、組成物が投与され得る対象に対して許容できないほど毒性を有する追加の成分を含有しない調製物を指す。いくつかの実施形態では、そのような組成物は、無菌であり得る。

【００８９】

組成物の成分は、溶液、乳剤、又は懸濁液中にあってもよい（例えば、微粒子、ナノ粒子、又はリポソームに組み込まれてもよい）。ナノ粒子、ナノミセル、リポソーム、及びマイクロエマルションなどのコロイド剤形も、使用され得る。典型的には、適切な量の薬学的に許容される塩を製剤に使用して、製剤を等張性にする。薬学的に許容される担体の

例としては、生理食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液が挙げられるが、これらに限定されない。溶液のｐＨは、好ましくは、約５～約８であり、より好ましくは、約７～約７．５である。薬学的組成物は、担体、増粘剤、希釈剤、緩衝剤、防腐剤、及び表面活性剤を含んでもよい。更なる担体としては、本開示の化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの持続放出調製物が挙げられ、これらのマトリックスは、成形粒子、例えば、フィルム、リポソーム、又は微粒子の形態である。特定の担体が、例えば、投与経路及び投与される組成物の濃度に応じて、より好ましくなり得ることは、当業者には明らかであろう。薬学的組成物はまた、抗菌剤、抗炎症剤、及び麻酔剤などの１つ以上の活性成分を含んでもよい。

【００９０】

薬学的に許容される担体、賦形剤、ビヒクル、及び希釈剤は、当業者に周知であり、非限定的な例として、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．（２０１３）及び任意の他の版に記載されており、それらは、参照により本明細書に組み込まれる。

【００９１】

Ｖ．治療及び投与の方法

本開示の化合物、当該化合物の薬学的に許容される塩、並びに／又は当該化合物及び／若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、治療的治療剤として投与され得る。

【００９２】

当該化合物、薬学的に許容される塩、及び／又は薬学的組成物は、ヒトを含む哺乳動物対象への投与の単位形態で投与され得る。好適な単位形態の投与には、非限定的な例として、経口投与される形態及び非経口／全身経路を介して形態が含まれ、これらの非限定的な例には、吸入、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、皮内投与、硝子体内投与、並びに局所及び局所の眼（すなわち、結膜下、硝子体内、眼球後方、前房内）の投与様式が含まれる。

【００９３】

いくつかの実施形態では、経口投与のための薬学的組成物は、錠剤、丸剤、粉末、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル、及び／又は顆粒の形態であり得る。そのような薬学的組成物のいくつかの実施形態では、本開示の化合物及び／又は本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、１つ以上の不活性希釈剤と混合されており（又は混合されており）、その非限定的な例には、デンプン、セルロース、スクロース、ラクトース、及びシリカが含まれる。いくつかの実施形態では、そのような薬学的組成物は、希釈剤以外の１つ以上の物質、例えば（非限定的な例として）潤滑剤、着色剤、コーティング剤、又はワニスを更に含んでもよい。

【００９４】

いくつかの実施形態では、非経口投与のための薬学的組成物は、水溶液、非水溶液、懸濁液、エマルジョン、ドロップ（非限定的な例として、点眼薬を含む）、又はそれらの任意の組み合わせの形態であり得る。いくつかの実施形態では、そのような薬学的組成物は、水、薬学的に許容されるグリコール、薬学的に許容される油、薬学的に許容される有機エステル、又は他の薬学的に許容される溶媒のうちの１つ以上を含んでもよい。眼に化合物を投与するのに好適な様々なビヒクルは、当該技術分野において既知である。特定の非限定的な例は、米国特許第６，２６１，５４７号、米国特許第６，１９７，９３４号、米国特許第６，０５６，９５０号、米国特許第５，８００，８０７号、米国特許第５，７７６，４４５号、米国特許第５，６９８，２１９号、米国特許第５，５２１，２２２号、米国特許第５，４０３，８４１号、米国特許第５，０７７，０３３号、米国特許第４，８８２，１５０号、及び米国特許第４，７３８，８５１号に記載されており、これらは全て、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【００９５】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、当該化合物の薬学的に許容される塩、並びに／又は当該化合物及び／若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、ＶＥ－ＰＴＰを阻害することを必要とする哺乳動物対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、当該化合物の薬学的に許容される塩、並びに／又は当該化合物及び／若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、ＶＥ－ＰＴＰ媒介性シグナル伝達を低減又は活性化させることを必要とする哺乳類対象に投与され得る。

【００９６】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、当該化合物の薬学的に許容される塩、並びに／又は当該化合物及び／若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、Ｔｉｅ２媒介性シグナル伝達を増加させることを必要とする哺乳類対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、当該化合物の薬学的に許容される塩、並びに／又は当該化合物及び／若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、Ｔｉｅ２媒介性障害又はＶＥＰＴＰ媒介性障害を治療することを必要とする哺乳類対象に投与され得る。

【００９７】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、当該化合物の薬学的に許容される塩、並びに／又は当該化合物及び／若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、がん、眼疾患、閉塞性心血管疾患、血管漏出症候群、及び／又は他の血管関連疾患のうちの１つ以上の治療的処置として投与され得る。

【００９８】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、当該化合物の薬学的に許容される塩、並びに／又は当該化合物及び／若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、眼疾患の治療的処置として投与され得る。

【００９９】

これらの治療的処置に関して、投与の様式（又は複数可）、投薬量（又は複数可）、及び最適化された薬学的形態（又は複数可）は、非限定的な例として、化合物及び／又は化合物の薬学的に許容される塩の効力、患者の年齢、患者の体重、患者の状態（又は複数可）の重症度、患者の処置に対する忍容性、及び処置で観察される二次的効果など、患者の処置の確立中に一般的に考慮される基準に従って決定され得る。投与の特定の様式及び頻度に対する治療的利益を提供するのに有効な投薬量の決定は、当業者の能力の範囲内である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５μｇ～２，０００μｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５μｇ～１，０００μｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５μｇ～５００μｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５μｇ～２５０μｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５μｇ～１００μｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５μｇ～５０μｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ～約５，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ～約３，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ～約２，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ～約１，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその

薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ～約２５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ～約１００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ～約５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５ｍｇ～２，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５ｍｇ～１，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５ｍｇ～５００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５ｍｇ～２５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５ｍｇ～１００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５ｍｇ～５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１０ｍｇ～２，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１０ｍｇ～１，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１０ｍｇ～５００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１０ｍｇ～２５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１０ｍｇ～１００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１０ｍｇ～５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ～２，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ～１，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ～５００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ～２５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ～１００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ～５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５０ｍｇ～２，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５０ｍｇ～１，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５０ｍｇ～５００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５０ｍｇ～２５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５０ｍｇ～１００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１００

ｍｇ～２，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１００ｍｇ～１，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１００ｍｇ～５００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１００ｍｇ～２５０ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５０ｍｇ～２，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５０ｍｇ～１，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約２５０ｍｇ～５００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５００ｍｇ～２，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約５００ｍｇ～１，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１μｇ、約２μｇ、約３μｇ、約４μｇ、約５μｇ、約１０μｇ、約１５μｇ、約２０μｇ、約２５μｇ、約３０μｇ、約３５μｇ、約４０μｇ、約４５μｇ、約５０μｇ、約６０μｇ、約７０μｇ、約８０μｇ、約９０μｇ、約１００μｇ、約１２５μｇ、約１５０μｇ、約１７５μｇ、約２００μｇ、約２２５μｇ、約２５０μｇ、約３００μｇ、約３５０μｇ、約４００μｇ、約４５０μｇ、約５００μｇ、約５５０μｇ、約６００μｇ、約６５０μｇ、約７００μｇ、約７５０μｇ、約８００μｇ、約８５０μｇ、約９００μｇ、約１，０００μｇ、約１，１００μｇ、約１，２００μｇ、約１，３００μｇ、約１，４００μｇ、約１，５００μｇ、約１，６００μｇ、約１，７００μｇ、約１，８００μｇ、約１，９００μｇ、約２，０００μｇ、約２，１００μｇ、約２，２００μｇ、約２，３００μｇ、約２，４００μｇ、約２，５００μｇ、約２，６００μｇ、約２，７００μｇ、約２，８００μｇ、約２，９００μｇ、約３，０００μｇ、約３，１００μｇ、約３，２００μｇ、約３，３００μｇ、約３，４００μｇ、約３，５００μｇ、約３，６００μｇ、約３，７００μｇ、約３，８００μｇ、約３，９００μｇ、約４，０００μｇ、約４，１００μｇ、約４，２００μｇ、約４，３００μｇ、約４，４００μｇ、約４，５００μｇ、約４，６００μｇ、約４，７００μｇ、約４，８００μｇ、約４，９００μｇ、又は約５，０００μｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約１，０００ｍｇ、約１，１００ｍｇ、約１，２００ｍｇ、約１，３００ｍｇ、約１，４００ｍｇ、約１，５００ｍｇ、約１，６００ｍｇ、約１，７００ｍｇ、約１，８００ｍｇ、約１，９００ｍｇ、約２，０００ｍｇ、約２，１００ｍｇ、約２，２００ｍｇ、約２，３００ｍｇ、約２，４００ｍｇ、約２，５００ｍｇ、約２，６００ｍｇ、約２，７００ｍｇ、約２，８００ｍｇ、約２，９００ｍｇ、約３，０００ｍｇ、約３，１００ｍｇ、約３，２００ｍｇ、約３，３００ｍｇ、約３，４００ｍｇ、約３，５００ｍｇ、約３，６００ｍｇ、約３，７００ｍｇ、約３，８００ｍｇ、約３，９００ｍｇ、約４，０００ｍｇ、約４

，１００ｍｇ、約４，２００ｍｇ、約４，３００ｍｇ、約４，４００ｍｇ、約４，５００ｍｇ、約４，６００ｍｇ、約４，７００ｍｇ、約４，８００ｍｇ、約４，９００ｍｇ、又は約５，０００ｍｇの量で薬学的組成物中に存在する。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約２ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．５ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約３０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約７０ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ、約０．０２ｍｇ／ｍＬ、約０．０３ｍｇ／ｍＬ、約０．０４ｍｇ／ｍＬ、約０．０６ｍｇ／ｍＬ、約０．０７ｍｇ／ｍＬ、約０．０８ｍｇ／ｍＬ、約０．０９ｍｇ／ｍＬ、約０．１ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ、約３ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ

、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約３５ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約４５ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、又は約１００ｍｇ／ｍＬの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。

【０１２２】

有効量及び投与量は、最初に、インビトロアッセイから推定することができる。例えば、動物で使用するための初期投与量は、インビトロアッセイで測定した特定の化合物のＩＣ$_{50}$以上である活性化合物の循環血液又は血清濃度を達成するために製剤化することができる。特定の化合物のバイオアベイラビリティを考慮して、そのような循環血液又は血清濃度を達成するための投与量を計算することは、当業者の能力の範囲内で十分である。手引きとして、読者は、Ｆｉｎｇｌ　＆　Ｗｏｏｄｂｕｒｙ，”Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，”Ｉｎ：Ｇｏｏｄｍａｎ　ａｎｄ　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｃｈａｐｔｅｒ　１，ｐｐ．１－４６，ｌａｔｅｓｔ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｐｅｒｇａｍａｇｏｎ　Ｐｒｅｓｓ、及び本明細書の中で引用される参照文献を参照されたく、これらの方法は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。初期投与量はまた、動物モデルなどのインビボデータから推定することもできる。本開示に記載される様々な疾患を治療又は予防するために化合物の有効性を試験するために有用な動物モデルは、当該技術分野において周知である。

【０１２３】

一実施形態では、投与量は、約０．０００１又は０．００１又は０．０１ｍｇ／ｋｇ／日～約１００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲であるが、他の要因の中で、化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与の様式、及び上で考察した様々な要因に応じて、より高い、又はより低いこともある。投与量及び投与間隔は、治療的又は予防的効果を維持するのに十分である化合物の血漿レベルを提供するために、個々に調整することができる。例えば、化合物は、とりわけ、投与の様式、治療される特定の適応、及び処方医の判断に応じて、週に１回、週に数回（例えば、隔日）、１日に１回、又は１日に複数回投与することができる。局所投与又は選択的取り込み、例えば局所局所投与の場合、活性化合物の有効な局所濃度は、血漿濃度に関連付けることはできない。当業者は、過度に実験することなく、有効な局所用量を最適化することができるであろう。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、治療的処置は、５μｇ、７．５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、１７．５μｇ、２０μｇ、２２．５μｇ、２５μｇ、２７．５μｇ、又は３０μｇの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療的処置は、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を、５μｇ、７．５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、１７．５μｇ、２０μｇ、２２．５μｇ、２５μｇ、２７．５μｇ、又は３０μｇの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を１日１回投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療的処置は、５μｇ、７．５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、１７．５μｇ、２０μｇ、２２．５μｇ、２５μｇ、２７．５μｇ、又は３０μｇの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を１日２回投与することを含む。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、治療的治療は、５ｍｇ、７．５ｍｇ、１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、１５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、２７．５ｍｇ、又は３０ｍｇの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療的治療は、５ｍｇ、７．５ｍｇ、１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、１５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、２７．５ｍｇ、又は３０ｍｇの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を１日１回投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療的治療は、５ｍｇ、７．５ｍｇ、１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、１５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２２．５ｍｇ、２５ｍｇ、２７．５ｍｇ、

又は３０ｍｇの量で、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を１日２回投与することを含む。

【０１２６】

本開示の他の特徴及び利点は、説明文が以下に表される実施例及び図の記載の続きに現れる。

【０１２７】

以下の非限定的な実施例及びデータは、本明細書に記載の合成方法を通じて入手可能な様々なＶＥ－ＰＴＰ阻害剤化合物の調製を含む、本発明の化合物及び／又は方法に関する様々な態様及び特徴を示す。従来技術と比較して、いくつかの実施形態では、本発明の化合物及び／又は方法は、驚くべき、予期しない、及びそれに反する結果及びデータを提供する。本発明の有用性は、いくつかの化合物、及びそれとともに使用され得る部分／基の使用を通じて例示されるが、当業者は、同等の結果が、本発明の範囲に見合っているように、様々な他の化合物、部分、及び／又は基とともに得られることを理解されよう。

【実施例】

【０１２８】

実施例１：インビトロでのＰＴＰ阻害

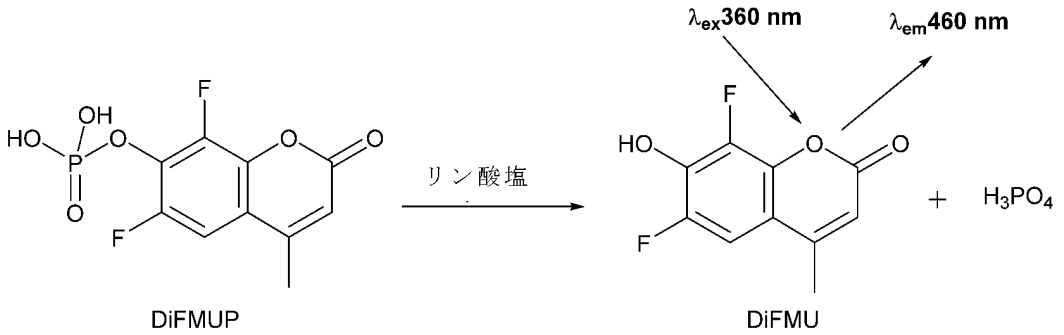
３つの異なるホスファターゼの阻害剤としての本開示の化合物の効力及び特異性を、$IC_{50}$値を測定することによって測定した。以下の方法は、現在形で描かれているが、本節で説明する結果を得るために使用された。

【０１２９】

アッセイの原理：

ホスファターゼは、リン基質（ＤｉＦＭＵＰ）を加水分解して、フルオロフォア（ＤｉＦＭＵ）を放出する。フルオロフォア－ＤｉＦＭＵは、３６０ｎｍでの励起及び４６０ｎｍでの放出を伴うＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎマルチモードマイクロプレートリーダーを使用して検出することができる。蛍光強度は、反応活性を表す。

【化３３】




【０１３０】

装置

ＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎＭ５（分子デバイス）

Ｂｒａｖｏ（Ａｇｉｌｅｎｔ）

【０１３１】

試薬及び材料：

【数１】

| 成分 | 供給源 | カタログ番号 |
|---|---|---|
| PTP-βヒト(VE-PTP、PTPRB) | Sigma | P9864 |
| DEP-1ヒト(PTP-η、PTPRJ) | Sigma | SRP0220 |
| PTP1Bヒト | Sigma | P6244 |
| DiFMUP | Thermo | D6567 |
| HEPES | Invitrogen | 15630 |
| NaCl | Sigma | S5150 |
| BSA | MP | 0218054980 |
| DTT | Sigma | 43815 |
| アッセイプレート | PerkinElmer | 6007279 |
| 化合物プレート | Greiner | 781280 |
| 事前に活性化されたバナジン酸塩 | 社内 | |

【０１３２】
試薬の調製：
【数２】

反応緩衝液（ｐＨ７．２）

| | １倍濃度(mM) | ストック(mM) | 量(uL) |
|---|---|---|---|
| HEPES | 25 | 1000 | 2500 |
| NaCl | 50 | 5000 | 1000 |
| DTT | 5 | 1000 | 500 |
| BSA(mg/mL) | 0.1 | 100 | 100 |
| $H_2O$ | | | 95900 |
| 合計 | | | 100000 |

【０１３３】
最終アッセイ条件：
１倍反応系：２５ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．２、５０ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭ　ＤＴＴ、及び１００μｇ／ｍＬのＢＳＡ
【数３】

アッセイ条件：

| 酵素 | DiFMUP Km(μM) | DiFMUP(μM) | 酵素(pM) | 反応時間(分) |
|---|---|---|---|---|
| PTP-β | 45±0.06 | 45 | 0.3 | 120 |
| DEP-1 | 86±4 | 85 | 0.2 | 120 |
| PTP1B | 6±1 | 6 | 6 | 120 |

【０１３４】
手順：
化合物希釈：
－３０μＬの化合物を希釈されていないウェルカラムに加え、２０μＬのＤＭＳＯを１００％阻害ウェルを除く他のカラムに加える

－Ｂｒａｖｏによる１０ポイントについて、１０ｍＭ／０．１ｍＭから３倍の連続希釈を実施する

【０１３５】

１．４倍の酵素溶液を調製する

【数４】

| 酵素 | ４倍 (μL) | 酵素 (μL)* | 緩衝液 | ストック濃度 (nM) | M.W. | 濃度 (mg/mL) | 最終濃度 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| β | 5000 | 1.50 | 4999 | 4000.0 | 250000 | 1 | 0.0003 |
| P | 5000 | 4.49 | 4996 | 26738.0 | 37400 | 1 | 0.006 |
| D | 7000 | 1.14 | 6999 | 4923.6 | 58900 | 0.29 | 0.0002 |

*1uL の酵素ストックを 999uL の緩衝液に加えて、1000 倍の希釈酵素ストックを作製する。

２．２倍の基質を調製する

【数５】

| 基質 | ２倍 (uL) | ストック (uL) | 緩衝液 | ストック濃度 (mM) | 酵素 | 最終濃度 (uM) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DiFMUP | 6000 | 54 | 5946 | 10 | β | 45 |
| DiFMUP | 6000 | 7.2 | 5992.8 | 10 | P | 6 |
| DiFMUP | 6000 | 102 | 5898 | 10 | D | 85 |

３．２ｕＬの化合物／ＤＭＳＯを、低対照ウェルを除く４８ｕＬの緩衝液に移す

４．５ｕＬの化合物／ＤＭＳＯ溶液を、アッセイプレートに移す

５．５ｕＬの酵素溶液をアッセイプレートに加え、２３℃で１５分間プレインキュベートする

６．バナジン酸塩を調製する：

６．１　５０ｕＬの予め活性化されたバナジン酸を、１４０ｕＬの３０％$H_2O_2$に加える

６．２　２０ｕＬのバナジン酸塩及び４０ｕＬのＤＭＳＯを、９４０ｕＬの緩衝液に加える

６．３　５ｕＬのバナジン酸塩溶液を、１００％阻害ウェルに加える

７．１０ｕｌの基質溶液を各ウェルに加え、１０００ｒｐｍを１０秒間遠心分離し、プレートを覆い、２３℃で１２０分間インキュベートする

８．３６０ｎｍでの励起及び４６０ｎｍでの発光を伴うＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎ上の信号を測定する

【０１３６】

各化合物について、重複した３倍の連続希釈を試験した。結果を、表２～４に要約する。

【０１３７】

データ分析：

阻害へのトランスファーシグナル（％）：（$AVG_{0\%阻害}$－シグナル）／（$AVG_{0\%阻害}$－$AVG_{100\%阻害}$）×１００％

標準４パラメータフィット法（Ｍｏｄｅｌ　２０５、ＸＬ－ｆｉｔ）によってＩＣ５０を算出する

【表２】

表２

| | 活性範囲 | | |
|---|---|---|---|
| VE-PTP $IC_{50}$(nM) | 0.1~5 | >5~100 | >100~1,000 |
| 化合物番号 | 1、2、3、7、17、18、20、21、30、31、35、41、46、52、53、56、57、58、59、61、62、63、65、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、97、99、106、107、108、109、110 | 4、5、6、8、9、10、11、12、13、14、15、16、22、23、24、25、26、27、28、32、33、34、36、37、38、40、42、43、44、45、47、48、49、50、51、54、55、60、64、66、67、68、95、96、98、100、101、102、103、104、105 | 19、29、39、69 |

【表３】

表３

| | 活性範囲 | | |
|---|---|---|---|
| DEP-1 $IC_{50}$(nM) | 0.1~5 | >5~100 | >100~1,000 |
| 化合物番号 | 1、2、3、17、20、56、58、61、63、65、70、71、72、76、78、81、82、83、85、86、87、90、91、92、94、95、107、108 | 4、5、6、7、8、9、11、12、13、14、15、18、21、22、23、24、25、26、27、30、31、32、33、34、35、36、37、38、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、51、52、53、54、55、57、59、60、62、64、66、68、73、74、75、77、79、80、84、88、89、93、96、97、98、99、100、102、103、104、106、109、110 | 10、16、19、28、29、39、50、67、69、101、105 |

【表４】

表４

| | 活性範囲 |
|---|---|
| PTP1B $IC_{50}$(nM) | >1,000~100,000 |
| 化合物番号 | 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110 |

【０１３８】

実施例２：溶解度研究

緩衝液の調製

ｐＨ７．４緩衝液：一塩基性リン酸カリウム０．２Ｍ。水中の一塩基性リン酸カリウム（$KH_2PO_4$）２７．２２ｇを溶解し、１０００ｍＬになるまで水で希釈する。５０ｍＬの一塩基性リン酸カリウム溶液を２００ｍＬの容量フラスコに入れ、４０ｍＬの水酸化ナトリウム溶液を加え、所望の体積になるまで水を加え、ｐＨを７．４に調整する。

【０１３９】

手順

約１．５ｍｇの特定の化合物を、２つのバイアルに秤量し、１５０μＬの様々な緩衝液又はビヒクルの体積を、１０ｍｇ／ｍＬの標的濃度のために加えた。全ての製剤を、室温下で２４時間撹拌した。２４時間後、ｐＨを測定し、外観を観察した。上清を、１４，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離することによって単離した。水中の５０％アセトニトリルで希釈した全ての上清を、ＨＰＬＣで測定した。

【０１４０】

ｐＨ７．４緩衝液中の本開示の化合物の溶解度を、表５に報告する。

【表５】

表５

| 化合物番号 | 溶解度(mg/mL) |
|---|---|
| 65 | 0.05 |
| 59 | 0.19 |
| 31 | 1.24 |
| 63 | 1.36 |
| 14 | 4.78 |
| 34 | 5.5 |
| 3(ジアステレオマー1) | 8.84 |
| 3(ジアステレオマー2) | 12.29 |
| 58 | 8.98 |
| 57 | 9.06 |
| 1 | 10.4 |
| 7 | 13.05 |
| 5 | 13.27 |
| 16 | 14.94 |
| 66 | >10 |
| 24 | >11.45 |
| 23 | >11.95 |

【０１４１】

実施例３：ＨＵＶＥＣ中の化合物のスクリーニング

ヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）におけるＴｉｅ２及びその下流シグナル伝達（リン酸化ＡＫＴキナーゼ）を活性化する本開示の化合物の能力を、以下に報告する。ＨＵＶＥＣ細胞は、Ｔｉｅ２／ＴＥＫ受容体チロシンキナーゼ及びその負の調節因子ＶＥ－ＰＴＰを内因的に発現するために選択された（Ｓｏｕｍａ，Ｔ ｅｔ ａｌ．（２０１８ Ｊａｎ）Ｃｏｎｔｅｘｔ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ ｏｆ ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ ２ ａｒｅ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ ｂｙ ｔｈｅ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ ＶＥＰＴＰ，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳ Ａ．ｐｉｉ：１７１４４４６１１５）。ＨＵＶＥＣでは、ＡＫＴは、Ｔｉｅ２受容体チロシンキナーゼの検証された下流シグナル伝達エフェクターであり、そのリン酸化は、アンジオポエチンリガンドの受容体への結合時に、又は活性化した受容体の負の阻害剤であるＶＥ－ＰＴＰを阻害することによってリン酸化が上昇する（Ｓｏｕｍａ，Ｔ ｅｔ ａｌ．（２０１８ Ｊａｎ）Ｃｏｎｔｅｘｔ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ ｏｆ ａｎｇｉｏｐｏｉｅｔｉｎ ２ ａｒｅ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ ｂｙ ｔｈｅ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ ＶＥＰＴＰ，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．ｐｉｉ：１７１４４４６１１５）。

略語の一覧

ＢＳＡ－ウシ血清アルブミン

ＥＣＬ－強化された化学発光

ＥＤＴＡ－エチレンジアミン四酢酸

ＧＡＰＤＨ－グリセルアルデヒド３－リン酸デヒドロゲナーゼ

ＨＲＰ－ウマ西洋ワサビペルオキシダーゼ

ＨＵＶＥＣ－ヒト臍帯静脈内皮細胞

ｐＡＫＴ－リン酸化セリン／スレオニンキナーゼ１

ＰＶＤＦ－ポリフッ化ビニリデン

ＲＩＰＡ－放射性免疫沈降アッセイ緩衝液

ＳＤＳ－ドデシル硫酸ナトリウム
ＴＢＳ－トリス緩衝生理食塩水
【０１４２】
１．０　実験手順
１．１　一次細胞培養
　ヒト臍帯静脈／血管内皮細胞（ＨＵＶ－ＥＣ－Ｃ；ＡＴＣＣ；ＣＲＬ－１７３０）を、ＡＴＣＣ製品シート文書によって提供される指示に従って処理した。ＨＵＶＥＣエルは、ペニシリン－ストレプトマイシンカクテル（Ｃｏｒｎｉｎｇ，３０－００２－ＣＩ）を補充したＥｎｄｏＧｒｏ　ＬＳ　Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ｍｅｄｉａキット（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，ＳＣＭＥ　００１）を、５％　$CO_2$中の３７℃でインキュベーターで増殖させた。実験の数日前に、血球計を使用して細胞を計数し、実験当日に６０～８０％のコンフルエンスに達するように再培養した。
１．２　化合物の調製
　全ての化合物を、最終５ｍＭのストック濃度になるまで１００％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（Ａｍｒｅｓｃｏ，Ｎ１８２）中で希釈した。
１．３　化合物試験及び試料調製
　選択した化合物を、６ウェルプレートの各ウェルに直接加え、２ｍＬの完全なＨＵＶＥＣ細胞培養増殖培地中で５又は１５μＭの最終濃度のいずれかを達成した。等体積のＤＭＳＯ（Ａｍｒｅｓｃｏ，Ｎ１８２）を、ビヒクル対照として使用した。組換えヒトアンジオポエチン１タンパク質（９２３－ＡＮ）を、Ｒ　＆　Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓから購入した。プレートを穏やかに旋回させ、３７℃で１０分間インキュベートした。指示された処理後、培地を除去し、各ウェルを氷冷１×ＰＢＳ（Ｃｏｒｎｉｎｇ、２１－０３１－ＣＶ）で２回洗浄した。細胞を、ウェル当たり１００μＬの氷冷ＲＩＰＡ緩衝液を使用して溶解した。得られた全細胞溶解物を、１３，３００ｒｐｍ、４℃で５分間スピンダウンして、細胞破片を除去した。上清を、４×Ｌａｅｍｍｌｉ試料緩衝液（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１６１－０７４７）と混合して、最終１倍濃度を得た。その後、試料を９５℃で５分間沸騰させ、ポリアクリルアミドゲル電気泳動で直接使用するか、又は－２０℃で保存した。
１．４　ＳＤＳポリアクリルアミドゲル電気泳動
　タンパク質試料を、Ｍｉｎｉ－ＰＲＯＴＥＡＮ（登録商標）Ｔｅｔｒａ　Ｖｅｒｔｉｃａｌ　Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ　Ｃｅｌｌ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１６５－８００５）を使用して、Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ　Ｐｌｕｓ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄｕａｌ　Ｃｏｌｏｒ　Ｓｔａｎｄａｒｄ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１６１－０３７４）とともに、４～１２％のＭｉｎｉ－Ｐｒｏｔｅａｎ　ＴＧＸ　Ｓｔａｉｎ－Ｆｒｅｅ　Ｐｒｅｃａｓｔゲル（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃４５６－８０８６）上で分離した。ゲルを、１００ボルトで１０分間、続いて２００ボルトで２５分間、１×トリス／グリシン／ＳＤＳ泳動緩衝液（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１６１－０７３２）中で実行した。
１．５　膜への転写
　Ｉｍｍｕｎ－Ｂｌｏｔ（登録商標）ＰＶＤＦ膜（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１６２－０１７７）へのタンパク質の移動は、ミニトランスブロット電気泳動移動細胞（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１７０－３９３０）を使用して、１００ボルトで１時間、又はＴｒａｎｓ－Ｂｌｏｔ（登録商標）Ｔｕｒｂｏ（商標）移動システム（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１７０－４１５０）を使用して、２５ボルトで３０分間、従来の半乾燥方法のいずれかによって実施した。Ｂｉｏ－Ｒａｄ移動ガイドラインによって推奨されるように、ゲル及び必要量の濾紙（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１７０－４０８５）を移動緩衝液中で少なくとも１５分間平衡化した後、移動サンドイッチを組み立てた。使用前に、ＰＶＤＦ膜を、純粋なメタノール中で２０秒間予め湿潤した。
１．６　ウェスタンブロッティング
　移動後、ＰＶＤＦ膜を、１×ＴＢＳ－Ｔで１回洗浄し、その後、ＴＢＳ－Ｔ中の５％ＢＳＡで、室温で１時間、穏やかに振とうしながらブロックした。ブロックされた膜を、可視マーカーレーンに従って切断して、目的の異なるタンパク質について同時に、しかし

別々にプローブした。得られたＰＶＤＦ膜縞を、一次リンＡＫＴ（Ｓｅｒ４７３）（Ｄ９Ｅ）ＸＰ（登録商標）ウサギｍＡｂ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、４０６０）、又は一次ＧＡＰＤＨ（Ｄ１６Ｈ１１）ＸＰ（登録商標）ウサギｍＡｂ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、５１７４）のいずれかと一晩インキュベートし、４℃で穏やかに振とうさせた。翌日、膜縞を１×ＴＢＳ－Ｔで５分間３回洗浄し、室温で穏やかに振とうさせた。二次抗ウサギＨＲＰ結合ＩｇＧ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、７０７４）抗体を、室温で穏やかに振とうしながら、１時間適用した。続いて、膜を、室温で１×ＴＢＳ－Ｔ中で振とうしながら、５分間の洗浄を３回行った。更に、残留ホスファターゼの活性を防止するために、ホスファターゼ阻害剤カクテルを、全ての洗浄ステップの間、１：１０，０００の希釈で洗浄緩衝液に加えた。最終ステップでは、膜を、Ｃｌａｒｉｔｙ Ｗｅｓｔｅｒｎ ＥＣＬ基質（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、＃１７０－５０６０）とともにインキュベートし、化学発光シグナルを検出し、高分解能Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｉｍａｇｅｒ ６００（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用してデジタル画像化した。

２．０ 緩衝液組成物

全ての緩衝液は、製造業者から直接注文されたストック溶液を使用して調製した。

放射線免疫沈殿アッセイ緩衝液（ＲＩＰＡ）：

５０ｍＭのＴｒｉｓ－Ｃｌ（ｐＨ８．０）

１５０ｍＭのＮａＣｌ

１％ ＩＧＥＰＡＬ ＣＯ－６３０

０．５％ デオキシコール酸ナトリウム

０．１％ ＳＤＳ

５ｍＭのＥＤＴＡ

ホスファターゼ阻害剤カクテル×１

プロテアーゼ阻害剤カクテル×１

ゲル電気泳動緩衝液：２５ｍＭのＴｒｉｓ、１９２ｍＭのグリシン、及び０．１％のＳＤＳ、ｐＨ約８．６

移動緩衝液：２５ｍＭのＴｒｉｓ、１９２ｍＭのグリシン、２０％（Ｖ／Ｖ）のメタノール

Ｔｒｉｓ緩衝生理食塩水－Ｔｗｅｅｎ－２０（ＴＢＳ－Ｔ）：５０ｍＭのＴｒｉｓ ｐＨ７．４、１５０ｍＭのＮａＣｌ、及び０．０１％（ｖ／ｖ））のＴｗｅｅｎ－２０

ブロッキング緩衝液：１×ＴＢＳ－Ｔ中の５％ ＢＳＡ（ｗ／ｖ）

【０１４３】

図１～図６は、上述のプロトコルに従って実施されたウエスタンブロット分析を示す。０．１～５ｎＭの活性範囲のＶＥ－ＰＴＰのＩＣ$_{50}$を有する化合物を、ＤＭＳＯ中に溶解し、ヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）を治療するために使用した。

【０１４４】

特定の化合物の示された濃度で１０分間処理したＨＵＶＥＣ細胞を、全細胞溶解物ウエスタンブロット分析で使用して、ＶＥ－ＰＴＰを阻害し、Ｔｉｅ２シグナル伝達カスケードを活性化し、セリン／スレオニン特異的タンパク質キナーゼＡＫＴ／ＰＫＢの下流リン酸化の増加に至る化合物の有効性を決定した。糖分解酵素グリセルアルデヒド３－リン酸デヒドロゲナーゼ（ＧＡＰＤＨ）を、負荷対照として使用した。図１～図５に示される結果は、各化合物についての２つの生物学的複製を示す。ウエスタンブロット画像に示されるように、ある特定の化合物は、ＶＥ－ＰＴＰについて同じＩＣ$_{50}$活性範囲にあるにもかかわらず、他の化合物よりもＡＫＴのリン酸化を誘導するのにはるかに効果的である。ウエスタンブロットによって証明されるように、いくつかの化合物は、試験した濃度のＤＭＳＯと同じ又はわずかに高いレベルのｐＡＫＴ誘導を有し、他の化合物はより顕著な応答を生成した。

【０１４５】

図６は、０．２～５０μＭの範囲にわたって選択された化合物を用いた用量反応滴定実

験の結果を示し、明らかな用量反応関係を示す。アンジオポエチン１（６００ｎｇ／ｍＬ）は、Ｔｉｅ２受容体の同族リガンドであり、Ｔｉｅ２シグナル伝達経路を活性化するために使用される。

【０１４６】

実施例４：眼浸透

ラットの眼に単回用量として局所投与される強力かつ可溶性の化合物１、２、３（ジアステレオマー１）、３（ジアステレオマー２）、５、１６、及び１７が、処置から３０分後に房水に存在するかどうかを確認するために、眼浸透試験を行った。

【数６】

| 化合物番号 | 1 | 2 | 3 (ジアステレオマー1) | 3 (ジアステレオマー2) | 5 | 16 | 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 平均 (ng/mL) | 2.75 | 1.91 | 7.69 | 1.67 | 5.00 | 25.08 | 2.15 |
| 標準偏差 | 3.08 | 1.28 | 6.01 | 1.34 | 3.16 | 12.52 | 2.36 |

【０１４７】

局所的に送達された全ての化合物を、投与後の房水中で検出した。化合物は性能が変化し、化合物１６は最高の性能を発揮し、房水中で２５．０８ｎｇ／ｍＬを達成した。この化合物はまた、試験した全ての化合物の中で最も高い溶解度を示した。最終的に、そのＩＣ$_{50}$は、１５～２０ｎＭであると判定された。

【０１４８】

眼浸透及び生物分析のためのプロトコル

Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒから得られた１５週齢の褐色ノルウェーラットを、眼浸透実験に使用した。ラットは、不断給餌し、ポリカーボンケージに収容され、直接触れる寝具は、動物を乾燥させ、清潔に保ち、悪臭を最小限にするために必要なだけ交換された。環境制御は、温度、湿度、及び１２時間の明暗サイクルを維持するように設定された。全ての動物は、動物施設のスタッフによって全般的な健康状態をチェックし、研究は、プロトコルに従って、実験動物のケア及び使用に関するガイドに従って実施した。

【０１４９】

化合物１、２、３、５、１６、及び１７を、５０ｍＭのＰＢＳ　ｐＨ７．４中に、５～１５ｍｇ／ｍＬの範囲の最大製剤化可能な濃度で溶解し、用量体積を、眼当たり６ｕＬとして局所送達した。１群当たり４匹のラットを使用し、較正されたマイクロピペットを使用して中心角膜に両側用量を投与し、１群当たり合計８匹の眼を安楽死後に収集した。ラットは、動物を放す前に処置が数秒間目に留まるように保持した。眼当たりの単回投与を受けた後、眼及び房水を、投与から３０分後に収集し、直ちに凍結した。

【０１５０】

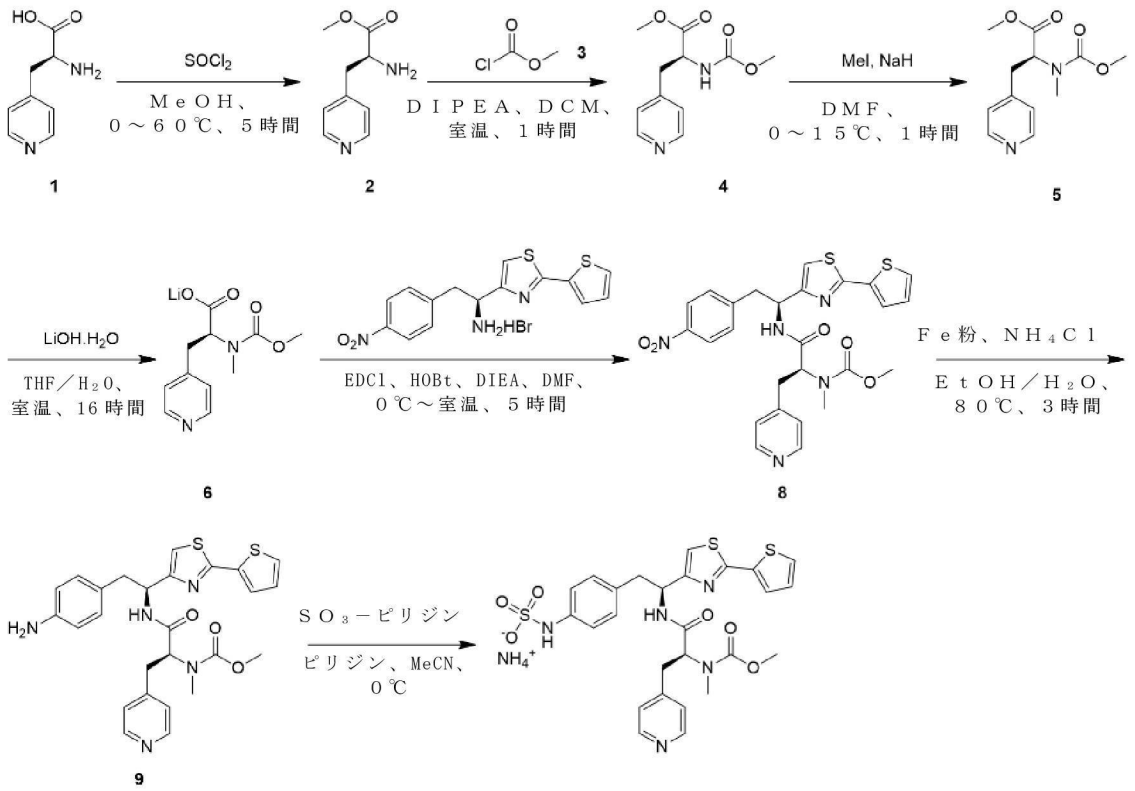
処置後、ラットを$CO_2$吸入によって安楽死させ、その後、受け入れられた米国獣医師会のガイドラインに従って開胸術を行った。死亡が確認された直後、バランスの取れた塩溶液で眼を洗浄した。房水を各動物の両眼から収集し、液体窒素中で急速冷凍させ、－８０℃の冷凍庫に保存した。次いで、生体分析のためにドライアイスで出荷された全ての組織。質量分析及びクロマトグラフィー法を確立し、研究に使用される各化合物を分離、検出、及び定量化した。房水試料を分析して、各分析物の濃度を検出し、計算し、次いで、各分析物を平均化し、化合物１群当たりｎｇ／ｍＬとして表した。

【０１５１】

実施例５：本開示の例示的な化合物の合成

化合物１の合成

【化３４】




ＭｅＯＨ（２０．００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（４．５０ｇ、２７．０８ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで二塩化硫黄（８６．４４ｇ、５４．１６ｍｍｏｌ、３．９３ｍＬ、２．００当量）を滴加し、次いで混合物を６０℃に加熱し、６０℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、（Ｓ）－メチル２－アミノ－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（６．００ｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１８１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０１５２】

ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－アミノ－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（６．００ｇ、２３．７０ｍｍｏｌ、１．００当量、２ＨＣｌ）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン（１２．２５ｇ、９４．８０ｍｍｏｌ、１６．５５ｍＬ、４．００当量）を滴加し、次いで、メチルカルボノクロリデート（２．２４ｇ、２３．７０ｍｍｏｌ、１．８４ｍＬ、１．００当量）を０℃で加え、混合物を１０℃に温め、１０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗物を得た。粗物を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、（Ｓ）－メチル２－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（２．６０ｇ、４６％）を産出し、オフホワイト色の油として得た。

【０１５３】

ＤＭＦ（１０．００ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（１．３０ｇ、５．４６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ヨードメタン（１．１６ｇ、８．１９ｍｍｏｌ、５０９．８６ｕＬ、１．５０当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、水素化ナトリウム（３２７．４０ｍｇ、８．１９ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５０当量）を０℃で加え、混合物を０℃で

１時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、飽和$NH_4Cl$（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗物を得た。粗物を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～１０：１）によって精製して、（Ｓ）－メチル２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（１．００ｇ、３３％）を産出し、褐色油として得た。

【０１５４】

ＴＨＦ（５．００ｍＬ）及び$H_2O$（５．００ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（１．００ｇ、３．９６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、水酸化リチウム水和物（１９９．３９ｍｇ、４．７５ｍｍｏｌ、１．２０当量）を０℃で加え、混合物を２０℃に温め、２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を凍結乾燥して、リチウム（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（８００．００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２３９．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０１５５】

ＤＭＦ（５．００ｍＬ）中のリチウム（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（７００．００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミンヒドロブロミド（５９１．０３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、０．５０当量）の溶液に、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－オール（３８７．３７ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、１．００当量）を加え、次いで混合物を０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（７４１．０２ｍｇ、５．７３ｍｍｏｌ、１．００ｍＬ、２．００当量）を滴加し、次いで$N^1$－（（エチルイミノ）メチレン）－$N^3$，$N^3$－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン塩酸塩（５４９．５８ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃で加え、混合物を１５℃に温め、１５℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（１５ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗物を得た。粗物を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）によって精製して、メチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（６００．００ｍｇ、３８％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０１５６】

ＥｔＯＨ（６．００ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中のメチルメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（６００．００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２９０．９０ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ、５．００当量）を加え、混合物を８０℃に加熱し、Ｆｅ（３０３．７３ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ、５．００当量）を８０℃で加え、混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗物を得た。粗物を水（１０ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、メチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（４００．００ｍｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭ

Ｓ：ｍ／ｚ＝５２１．９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

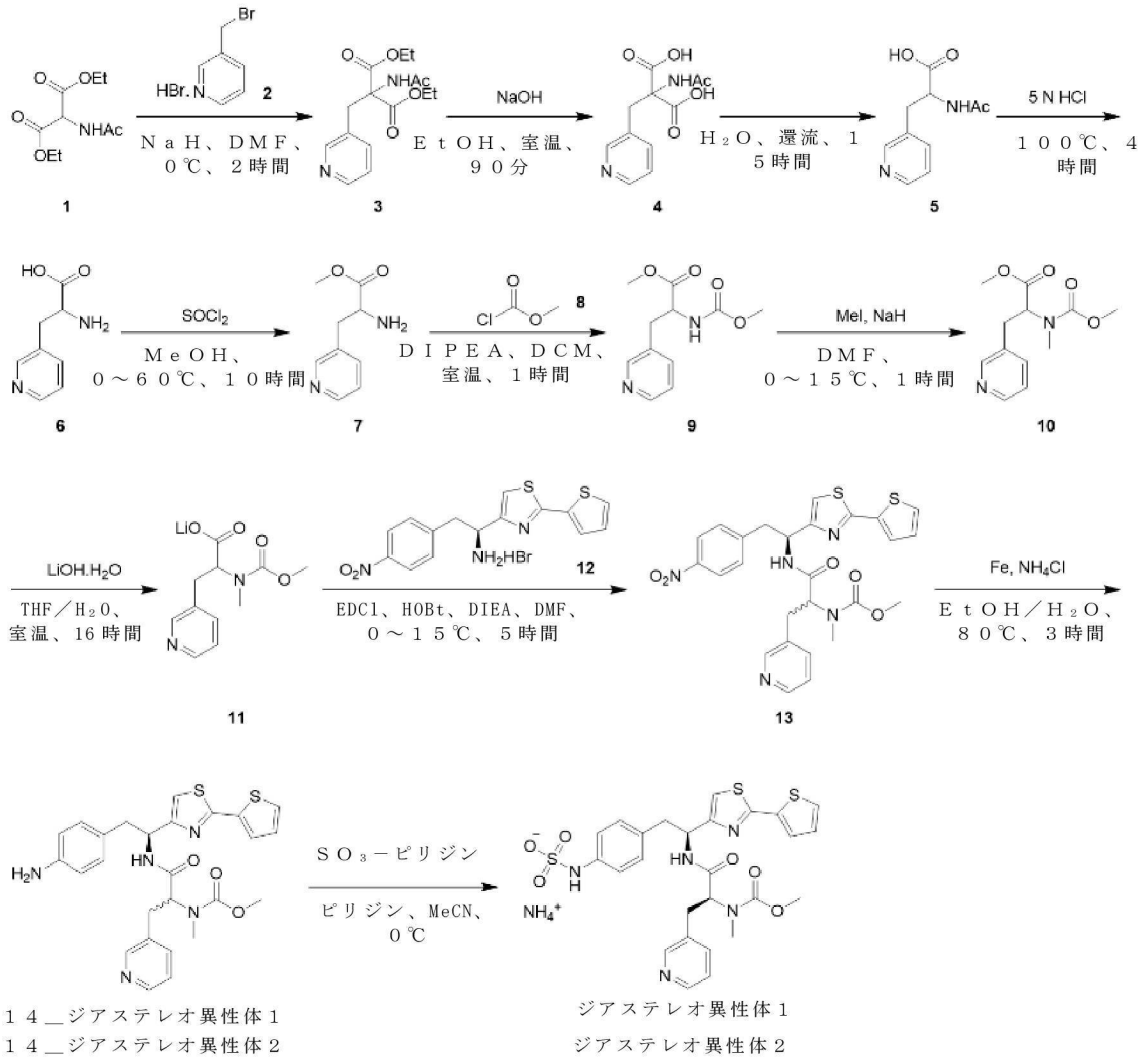
【０１５７】

ピリジン（２．００ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２．００ｍＬ）中のメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（４００．００ｍｇ、７６６．８０ｕｍｏｌ、１．００当量）の溶液を０℃に冷却し、次いで三酸化硫黄ピリジン錯体（３６６．１３ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃でバッチで加え、混合物を０℃で５分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を溶液に加え、溶液を０℃で２０分間撹拌し、次いで、混合物を$N_2$に流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、２３分）によって精製し、アンモニウム（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメート（９４．９７ｍｇ、２１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３３－８．４９（ｍ，３Ｈ） ７．６８－７．７２（ｍ，１Ｈ） ７．６０－７．６４（ｍ，１Ｈ） ７．１７－７．２９（ｍ，４Ｈ） ７．１－７．１７（ｍ，１Ｈ） ７．０２－７．１０（ｍ，１Ｈ） ６．９３－６．９９（ｍ，１Ｈ） ６．８３－６．９２（ｍ，４Ｈ） ５．０５－５．２０（ｍ，１Ｈ） ４．７８－５．０４（ｍ，１Ｈ） ３．３４－３．５５（ｍ，３Ｈ） ３．０２－３．１９（ｍ，２Ｈ） ２．８０－２．９８（ｍ，２Ｈ） ２．５７（ｓ，３Ｈ）．

【０１５８】

化合物２の合成

【化３５】




１４＿ジアステレオ異性体１
１４＿ジアステレオ異性体２

ジアステレオ異性体１
ジアステレオ異性体２

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のジエチル２－アセトアミドマロネート（１４．００ｇ、６４．４５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＤＭＦ（１５０．００ｍＬ）中の水素化ナトリウム（７．７３ｇ、１９３．３５ｍｍｏｌ、６０％純度、３．００当量）及び３－（ブロモメチル）ピリジン（１６．３０ｇ、６４．４５ｍｍｏｌ、１．００当量）を加え、混合物を０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（４００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×４００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を$H_2O$（３×４００ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機相をブライン（１０００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ジエチル２－アセトアミド－２－（ピリジン－３－イルメチル）マロネート（１１．８６ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。

【０１５９】

ＥｔＯＨ（２３０．８２ｍＬ）中のジエチル２－アセトアミド－２－（ピリジン－３－イルメチル）マロネート（１１．８６ｇ、３８．４７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、水酸化ナトリウム（６Ｍ、１６．０３ｍＬ、２．５０当量）を加え、次いで、混合物を１５℃に温め、１５℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、$N_2$を溶液中にバブリングして、溶媒を除去し、粗物を水（６０ｍＬ）中に溶解し、溶液を水性ＨＣｌ（１０Ｍ、９．６２ｍＬ）によって酸性化した。溶液を真空中で濃縮し、２－アセトアミド－２－（ピリジン－３－イルメチル）マロン酸（１１．８６ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。

【０１６０】
$H_2O$（１２０．００ｍＬ）中の２－アセトアミド－２－（ピリジン－３－イルメチル）マロン酸（１１．００ｇ、３８．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、１１０℃に加熱し、１１０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、２－アセトアミド－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸（９．００ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２０９．０（Ｍ＋$H^+$）．
【０１６１】
塩化水素（５Ｍ、１４０．００ｍＬ）中の２－アセトアミド－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸（９．００ｇ、３６．７８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、１００℃に加熱し、１００℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、２－アミノ－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸（６．５０ｇ、８７％）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１６７．０（Ｍ＋$H^+$）．
【０１６２】
ＭｅＯＨ（１００．００ｍＬ）中の２－アミノ－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸（６．２０ｇ、３７．３１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、二塩化硫黄（１３．３２ｇ、１１１．９３ｍｍｏｌ、８．１２ｍＬ、３．００当量）を、０℃で加え、次いで、混合物を６０℃に加熱し、６０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、メチル２－アミノ－３－（ピリジン－３－イル）プロパノエート（６．００ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１８１．１（Ｍ＋$H^+$）．
【０１６３】
ＤＣＭ（１５０．００ｍＬ）中のメチル２－アミノ－３－（ピリジン－３－イル）プロパノエート（６．００ｇ、２７．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１４．３２ｇ、１１０．７７ｍｍｏｌ、１９．２９ｍＬ、４．００当量）を加え、次いで、メチルカルボノクロリデート（２．６２ｇ、２７．６９ｍｍｏｌ、２．１４ｍＬ、１当量）を滴加し、混合物を１５℃に温め、１５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（１００ｍＬ）中に注ぎ入れ、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗物を得た。粗物を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、メチル２－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－３－イル）プロパノエート（２．９０ｇ、４０％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２３９．０（Ｍ＋$H^+$）．
【０１６４】
ＤＭＦ（２０．００ｍＬ）中のメチル２－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－３－イル）プロパノエート（２．９０ｇ、１２．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ヨードメタン（２．５９ｇ、１８．２６ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ、１．５０当量）を加え、次いで、混合物を０℃に冷却し、次いで、水素化ナトリウム（７３０．３６ｍｇ、１８．２６ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５０当量）を０℃で加え、混合物を１５℃に温め、１５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、飽和$NH_4Cl$（６０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×６０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチル２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－３－イル）プロパノエート（１．６８ｇ、５５％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２５３．０（Ｍ＋$H^+$）．
【０１６５】
ＴＨＦ（１０．００ｍＬ）及び$H_2O$（３．００ｍＬ）中のメチル２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－３－イル）プロパノエート（１．６８

ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（３３５．３３ｍｇ、７．９９ｍｍｏｌ、１．２０当量）を０℃で加え、混合物を１５℃に温め、１５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－３－イル）プロパノエート（１．２０ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２３９．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０１６６】

ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中のリチウム２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－３－イル）プロパノエート（１．２０ｇ、４．９１ｍｍｏｌ、１当量）及び（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミンヒドロブロミド（１．０１ｇ、２．４６ｍｍｏｌ、０．５当量）の溶液に、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－オール（６６４．０６ｍｇ、４．９１ｍｍｏｌ、１．００当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロパン－２－アミン（１．２７ｇ、９．８３ｍｍｏｌ、１．７１ｍＬ、２．００当量）及びＮ$^1$－（エチルイミノ）メチレン－Ｎ$^3$，Ｎ$^3$－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン塩酸塩（９４２．１２ｍｇ、４．９１ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃で加え、混合物を１５℃に温め、１５℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗物を得た。粗物を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）によって精製して、メチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１．００ｇ、３７％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０１６７】

ＥｔＯＨ（９．０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（３．０ｍＬ）中のメチルメチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１．００ｇ、１．８１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（４８４．８３ｍｇ、９．０６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を８０℃に加熱し、Ｆｅ（５０６．２２ｍｇ、９．０６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、粗物を得た。粗物を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１５：１）及び分取＿ＨＰＬＣ（カラム：ＤｕｒａＳｈｅｌｌ　１５０＊２５ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．１％　ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～４０％、８分）によって精製して、１４＿ジアステレオマー１（０．１２ｇ、１３％）を得、１４＿ジアステレオマー２（０．０８ｇ、８％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０１６８】

ジアステレオ異性体１：

ピリジン（２．０ｍＬ）及びＣＨ$_3$ＣＮ（２．０ｍＬ）中の１４＿ジアステレオマー１（０．３０ｇ、５７５．０９ｕｍｏｌ、１．００当量）の溶液を０℃に冷却し、次いで、三酸化硫黄ピリジン錯体（２７４．６０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃で加え、混合物を０℃で５分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（６ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物をＮ$_2$を吹き込むことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１２％～４２％、２０分）によって精製し、アンモニウム（４－（（２Ｓ）－２－（２－メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジ

ン－３－イル）プロパンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメートジアステレオマー１（１６５．２０ｍｇ、４５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．３７－８．５８（ｍ，３Ｈ）７．８０－７．９０（ｍ，１Ｈ）７．６８－７．７７（ｍ，１Ｈ）７．６０－７．６７（ｍ，１Ｈ）７．４－７．５０（ｍ，１Ｈ）７．２４－７．２９（ｍ，１Ｈ）７．２２（ｓ，１Ｈ）７．１７（ｄｄ，Ｊ＝４．８９，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）７．０９（ｓ，１Ｈ）６．９６（ｓ，１Ｈ）６．９１（ｓ，３Ｈ）５．０７－５．２５（ｍ，１Ｈ）４．７５－５．０３（ｍ，１Ｈ）３．５０（ｓ，２Ｈ）３．３４（ｓ，１Ｈ）３．１４－３．２２（ｍ，１Ｈ）３．０５－３．１３（ｍ，１Ｈ）２．８６－２．９９（ｍ，２Ｈ）２．５７（ｓ，３Ｈ）．

【０１６９】

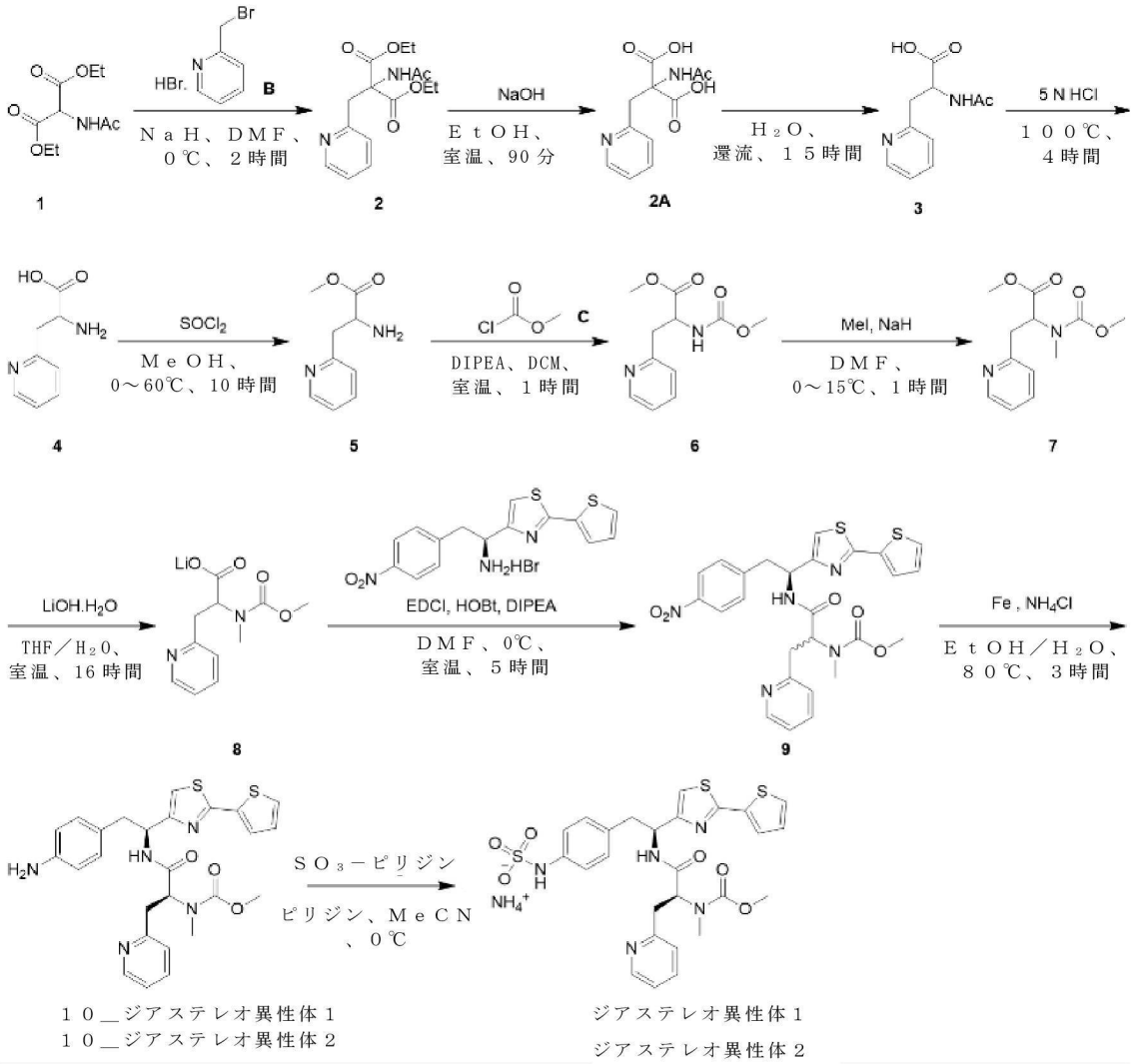
ジアステレオ異性体２：

ピリジン（２．０ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２．０ｍＬ）中の１４＿ジアステレオマー２（２４０．００ｍｇ、４６０．０８ｕｍｏｌ、１．００当量）の溶液を０℃に冷却し、次いで、三酸化硫黄ピリジン錯体（２１９．６８ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃で加え、混合物を０℃で５分間撹拌した。７％の水酸化アンモニウム（４ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させ、残渣を得た。粗物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１２％～４２％、２０分）によって精製し、アンモニウム（４－（（２Ｓ）－２－（２－メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－３－イル）プロパンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメートジアステレオマー２（１０１．５０ｍｇ、３４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．５０（ｓ，１Ｈ）８．４１（ｓ，１Ｈ）８．３０－８．３８（ｍ，１Ｈ）７．８０－８．００（ｍ，１Ｈ）７．５７－７．６１（ｍ，１Ｈ）７．５３－７．５７（ｍ，２Ｈ）７．１６（ｓ，１Ｈ）７．１３（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）６．９９－７．０７（ｍ，４Ｈ）５．２３－５．３７（ｍ，１Ｈ）４．７０－４．８３（ｍ，１Ｈ）３．４５－３．６６（ｍ，３Ｈ）３．１５－３．２８（ｍ，２Ｈ）２．８６－３．０３（ｍ，２Ｈ）２．７８（ｓ，３Ｈ）．

【０１７０】

化合物３の合成

【化３６】




ＤＭＦ（４．０ｍＬ）中のジエチル２－アセトアミドプロパンジオエート（１６．０８ｇ、７４．０２ｍｍｏｌ、１．０４当量）の溶液を０℃に冷却し、次いで、ＤＭＦ（１６０ｍＬ）中の水素化ナトリウム（８．５４ｇ、２１３．５１ｍｍｏｌ、６０％純度、３．００当量）及び２－（ブロモメチル）ピリジン（１８．００ｇ、７１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量、ＨＢｒ）を加え、混合物を０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、飽和$NH_4Cl$（５００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１０００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル（１５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させ、ジエチル２－アセトアミド－２－（ピリジン－２－イルメチル）マロネート（１２．９５ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。

【０１７１】

ＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）中のジエチル２－アセトアミド－２－（ピリジン－２－イルメチル）マロネート（１２．９５ｇ、４２．００ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、水酸化ナトリウム（６Ｍ、１７．５０ｍＬ、２．５０当量）を加え、混合物を１５℃に温め、１５℃で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させた。残渣を水（８０ｍＬ）中に溶解し、塩化水素水溶液（１０Ｍ、１０．５ｍＬ）で酸性化した。溶液を真空中で濃縮し、２－アセトアミド－２－（ピリジン－２－イルメチル）マロン酸（１２．００

ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。

【０１７２】

$H_2O$（１２０ｍＬ）中の２－アセトアミド－２－（ピリジン－２－イルメチル）マロン酸（１２．００ｇ、４１．５７ｍｍｏｌ、１．００当量、ＨＣｌ）の溶液を、１００℃に加熱し、１００℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、２－アセトアミド－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸（９．００ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２０９．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０１７３】

塩化水素（５Ｍ、１４０．００ｍＬ）中の２－アセトアミド－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸（９．００ｇ、３６．７８ｍｍｏｌ、１．００当量、ＨＣｌ）の溶液を１００℃に加熱し、１００℃で４時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、２－アミノ－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸（７．００ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。

【０１７４】

ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）中の２－アミノ－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸（６．８ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ、１．００当量、ＨＣｌ）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、塩化チオニル（７．９８ｇ、６７．１１ｍｍｏｌ、４．８７ｍＬ、２．００当量）を加え、次いで混合物を６０℃に加熱し、６０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、メチル２－アミノ－３－（ピリジン－２－イル）プロパノエート（７ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１８０．９（Ｍ＋$H^+$）．

【０１７５】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のメチル２－アミノ－３－（ピリジン－２－イル）プロパノエート（７ｇ、３２．３１ｍｍｏｌ、１．００当量、ＨＣｌ）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン（１６．７０ｇ、１２９．２３ｍｍｏｌ、２２．５７ｍＬ、４．００当量）及びメチルカルボノクロリデート（３．０５ｇ、３２．３１ｍｍｏｌ、２．５０ｍＬ、１．００当量）を０℃で滴加し、混合物を１５℃に温め、１５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～２０：１）によって精製して、メチル２－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパノエート（３．５ｇ、４４％）を産出し、褐色固体として得た。

【０１７６】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のメチル２－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパノエート（３．５ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ヨードメタン（３．１３ｇ、２２．０４ｍｍｏｌ、１．３７ｍＬ、１．５０当量）を加え、次いで、混合物を０℃に冷却し、水素化ナトリウム（８８１．４７ｍｇ、２２．０４ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５０当量）を加え、次いで、混合物を１５℃に温め、１５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、飽和$NH_4Cl$（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチル２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパノエート（２．５ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２５３．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０１７７】

ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）及び$H_2O$（１０．０ｍＬ）中のメチル２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパノエート（２．５ｇ、

９．９１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、水酸化リチウム水和物（４９９．００ｍｇ、１１．８９ｍｍｏｌ、１．２０当量）を０℃で加え、次いで、混合物を１５℃に温め、１５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、リチウム２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパノエート（１．８ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２３９．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０１７８】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のリチウム２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパノエート（１．８ｇ、７．３７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミンヒドロブロミド（１．５２ｇ、３．６９ｍｍｏｌ、０．５０当量）の溶液に、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－オール（９９６．０８ｍｇ、７．３７ｍｍｏｌ、１．００当量）を加え、次いで、混合物を０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（１．９１ｇ、１４．７４ｍｍｏｌ、２．５７ｍＬ、２．００当量）及びＮ$^{1}$－（（エチルイミノ）メチレン－Ｎ$^{3}$，Ｎ$^{3}$－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン塩酸塩（１．４１ｇ、７．３７ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃で滴加し、次いで、混合物を１５℃に温め、１５℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（６０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出し、有機相を水（２×４０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～２０：１）によって精製して、メチルメチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１．４０ｇ、粗物）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０１７９】

ＥｔＯＨ（１０．０ｍＬ）及び$H_2O$（３．０ｍＬ）中のメチルメチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１．４０ｇ、２．５４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１３５．７５ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ、１当量）を加え、次いで、混合物を８０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１４１．７４ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００＊３０　５ｕ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～３０％、１０分）によって精製して、１０＿ジアステレオ異性体１（０．１５ｇ、１８％）を産出し、褐色油として得、ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２２．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）及び１０＿ジアステレオ異性体２（０．１ｇ、１８％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２２．３（Ｍ＋Ｈ＋）．

【０１８０】

ジアステレオ異性体１：

ピリジン（２．０ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２．０ｍＬ）中の１０＿ジアステレオ異性体１（２００．００ｍｇ、３８３．４０ｕｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、三酸化硫黄ピリジン錯体（１８３．０６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、３．００当量）をバッチで加え、混合物を０℃で５分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（４ｍＬ）をゆっくりと加え、次いで、混合物を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させた。残渣を、分取＿ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（１０

ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、２０分）によって精製し、アンモニウム（４－（（２Ｓ）－２－（２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメートジアステレオ異性体１（０．０７４ｇ、３１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．４６（ｂｒｄ，Ｊ＝４．８５Ｈｚ，１Ｈ）　７．８６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．１４，４．３０Ｈｚ，２Ｈ）　７．２４－７．４８（ｍ，２Ｈ）　６．９８－７．１７（ｍ，６Ｈ）　５．３２（ｂｒｄｄ，Ｊ＝９．３７，５．８４Ｈｚ，１Ｈ）　４．９８－５．２０（ｍ，１Ｈ）　３．４５－３．６９（ｍ，３Ｈ）　３．３９（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．８９Ｈｚ，１Ｈ）　３．２４（ｂｒｄ，Ｊ＝９．２６Ｈｚ，１Ｈ）　２．９５－３．１５（ｍ，２Ｈ）　２．５４－２．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０１８１】

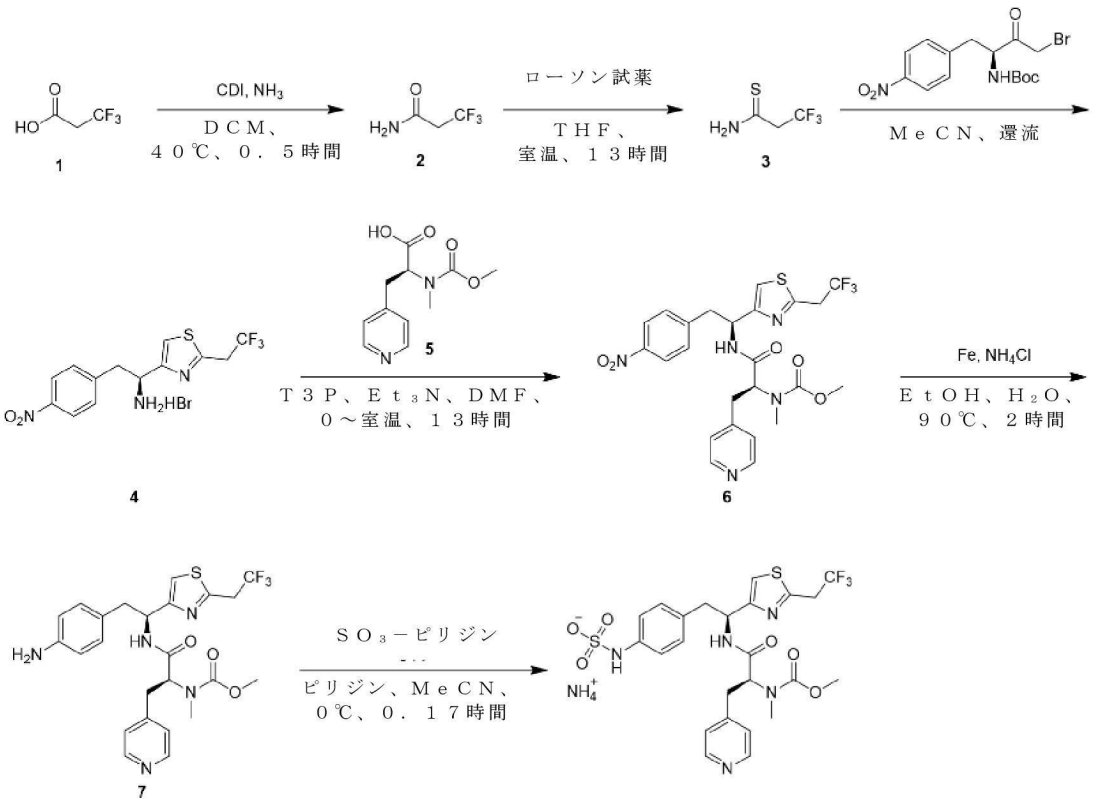
ジアステレオ異性体２：

ピリジン（２．００ｍＬ）及びＣＨ$_3$ＣＮ（２．００ｍＬ）中の１０＿ジアステレオ異性体２（１８０．００ｍｇ、３４５．０６ｕｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、三酸化硫黄ピリジン錯体（１６４．７６ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、３．００当量）をバッチで加え、混合物を０℃で５分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（４ｍＬ）をゆっくりと加え、次いで、混合物をＮ$_2$を吹き込むことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取＿ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１２％～４２％、２０分）によって精製し、アンモニウム（４－（（２Ｓ）－２－（２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメート（７０．７０ｍｇ、３４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．５２（ｄ，Ｊ＝４．７７Ｈｚ，１Ｈ）　７．９３（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．５４－７．６４（ｍ，２Ｈ）　７．４１（ｂｒｓ，２Ｈ）　７．１５（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，２Ｈ）　６．９７－７．１１（ｍ，４Ｈ）　５．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．９３，６．１１Ｈｚ，１Ｈ）　５．０５（ｂｒｓ，１Ｈ）　３．４５－３．６８（ｍ，３Ｈ）　３．３７（ｂｒｓ，１Ｈ）　３．１７－３．２９（ｍ，１Ｈ）　２．９３－３．１６（ｍ，２Ｈ）　２．８０（ｓ，３Ｈ）．

【０１８２】

化合物４の合成

【化３７】




ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のカルボニルジ－イミダゾール（２０．６４ｇ、１２７．２９ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の３，３，３－トリフルオロプロパン酸（１６．３ｇ、１２７．２９ｍｍｏｌ、１１．２４ｍＬ、１当量）に２５℃で注ぎ入れ、次いで、混合物を４０℃に加熱し、４０℃で０．５時間還流した。次いで、混合物を２５℃に冷却し、アンモニア（２．１７ｇ、１２７．２９ｍｍｏｌ、２．１３ｍＬ、１当量）を加え、２５℃で更に０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水性ＨＣｌ（２Ｎ、１００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、３，３，３－トリフルオロプロパンアミド（１０ｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１２８．０（$M+H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝７．６３（ｓ，１Ｈ）　７．２７（ｓ，１Ｈ）　３．１９（ｑ，Ｊ＝１１．４０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０１８３】

３，３，３－トリフルオロプロパンアミド（５ｇ、３９．３５ｍｍｏｌ、１当量）、ローソン試薬（１９．１０ｇ、４７．２２ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＴＨＦ（５０ｍＬ）の混合物を脱気し、$N_2$で３回パージし、次いで、混合物を$N_2$雰囲気下、２５℃で１３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を飽和$NaHCO_3$（１５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１～５：１）によって精製して、３，３，３－トリフルオロプロパンチオアミド（２．７ｇ、４８％）を産出し、黄色固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．９７（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．２７（ｂｒｓ，１Ｈ）　３．６０（ｑ，Ｊ＝１０．３６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０１８４】

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモ－１－（４－ニトロ

フェニル）－３－オキソブタン－２－イル）カルバメート（２ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１当量）及び３，３，３－トリフルオロプロパンチオアミド（７３９．２６ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、８０℃に加熱し、８０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、粗物を得た。粗物を、石油エーテル：酢酸エチル（１：１、５ｍＬ）で洗浄し、固体を濾過して、（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－４－イル）エタンアミンヒドロブロミド（１．６ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３３２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０１８５】

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－４－イル）エタンアミンヒドロブロミド（１．９５ｇ、４．７３ｍｍｏｌ、１当量）及び（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（１．８８ｇ、４．７３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（２．８７ｇ、２８．３８ｍｍｏｌ、３．９５ｍＬ、６当量）を加え、次いで、混合物を０℃に冷却し、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（６．０２ｇ、９．４６ｍｍｏｌ、５．６３ｍＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷／水（１５０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ入れ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：２）によって精製して、メチルメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１．５ｇ、５７％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ＝５５２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０１８６】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中のメチルメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１．４ｇ、２．５４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（６７８．８８ｍｇ、１２．６９ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（７０８．８４ｍｇ、１２．６９ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ ２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、２０分）によって精製して、メチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．５ｇ、３８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０１８７】

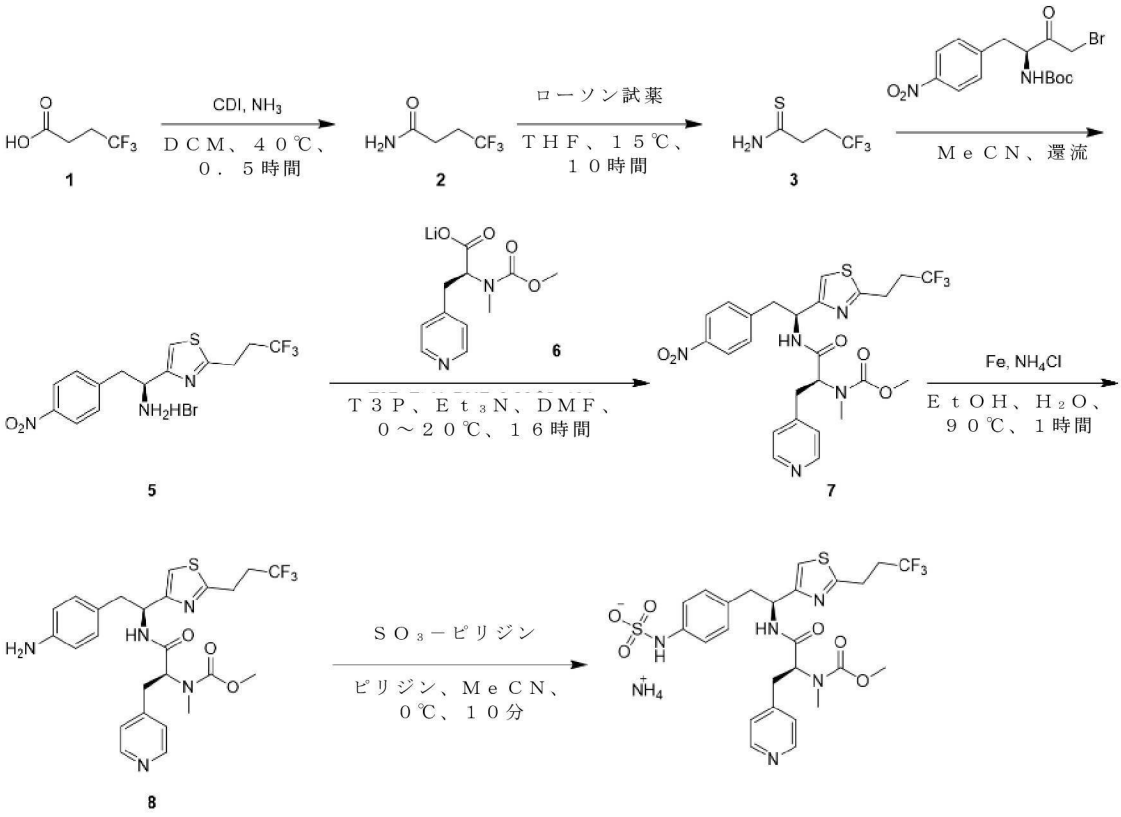
ＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）及びピリジン（０．５ｍＬ）中のメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．３ｇ、５７５．２０ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで$SO_3$－ピリジン（２７４．６５ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、３当量）をバッチで加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加

し、次いで、混合物を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、２０分）によって精製して、アンモニウム（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）－２－（２－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメート（７５．５７ｍｇ、２１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝８．２９（ｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，２Ｈ）　７．２１（ｓ，２Ｈ）　６．９７－７．１３（ｍ，５Ｈ）　５．２３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０３，５．５０Ｈｚ，１Ｈ）　４．８０－４．９１（ｍ，１Ｈ）　３．８６－４．０１（ｍ，２Ｈ）　３．３７－３．６３（ｍ，３Ｈ）　３．０５－３．２５（ｍ，２Ｈ）　２．８２－２．９８（ｍ，２Ｈ）　２．４０－２．５８（ｍ，３Ｈ）．

【０１８８】

化合物５の合成

【化３８】




ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の４，４，４－トリフルオロブタン酸（２０．００ｇ、１４０．７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＣＭ（３００．００ｍＬ）中のカルボニルジイミダゾール（２３．０８ｇ、１４２．３２ｍｍｏｌ、１．０１当量）の溶液を加え、次いで、４０℃に温め、混合物を４０℃で０．５時間撹拌し、次いで、１５℃に冷却し、次いで、$NH_3$（ガス）を溶液中にバブリングし、混合物を１５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水性ＨＣｌ（１０％、２ｘ２００．００ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮し、４，４，４－トリフルオロブタンアミド（１０ｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１４２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０１８９】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の４，４，４－トリフルオロブタンアミド（６ｇ、４２．５３

ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２，４－ビス（４－メトキシフェニル）－２，４－ジチオキソ－１，３，２，４ジチアジホスフェタン（２０．６４ｇ、５１．０３ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、混合物を１５℃で１０時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を$NaHCO_3$（水性、２×１００．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００．０ｍＬ）で抽出し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、溶液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）によって精製して、４，４，４－トリフルオロブタンチオアミド（４ｇ、６０％）を産出し、白色固体として得た。

【０１９０】

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）カルバメート（２ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１当量）及び４，４，４－トリフルオロブタンチオアミド（８１１．７１ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、８０℃に温め、８０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を石油エーテル：酢酸エチル＝１：１（８ｍＬ）で洗浄し、濾過ケーキを真空中で乾燥させ、（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）チアゾール－４－イル）エタンアミンヒドロブロミド（１．５０ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３４６．０（$M+H^+$）．

【０１９１】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）チアゾール－４－イル）エタンアミンヒドロブロミド（０．８０ｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１当量）リチウム（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（７０５．０３ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（１．１４ｇ、１１．２６ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（１．７９ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１．６７ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を、０℃、$N_2$下で滴加し、反応物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を$H_2O$（１５ｍＬ）で洗浄し、酢酸アセチル（３×１５ｍＬ）で抽出し、溶液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１５：１）によって精製して、メチルメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、４７％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６６．１（$M+H^+$）．

【０１９２】

ＥｔＯＨ（４ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中のメチルメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、８８４．０７ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２３６．４５ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２４６．８８ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．１％　ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、メチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．３ｇ、６１％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３６．２（$M+H^+$）．

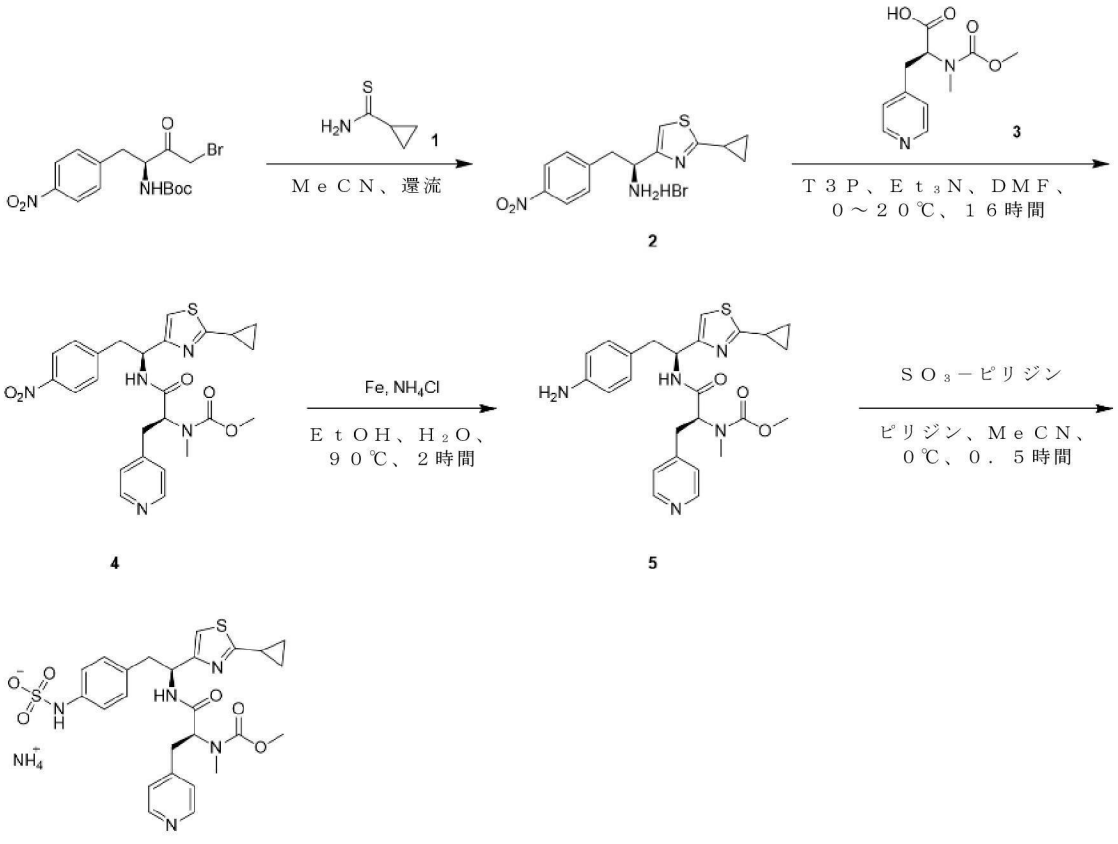
【０１９３】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．２７ｇ、５０４．１３ｕｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、０℃に冷却し、$SO_3$－ピリジン（２４０．７１ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（４ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、２０分）によって精製して、アンモニウム（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）－２－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメート（０．１ｇ、３１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６１６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝８．３２（ｄ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ）　７．２８（ｂｒｓ，２Ｈ）　６．８７－７．１１（ｍ，５Ｈ）　５．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．９６，５．４４Ｈｚ，１Ｈ）　４．８３（ｂｒｓ，１Ｈ）　３．３２－３．６５（ｍ，３Ｈ）　３．０５－３．２６（ｍ，４Ｈ）　２．７８－２．９９（ｍ，２Ｈ）　２．５３－２．６９（ｍ，２Ｈ）　２．４７（ｂｒｓ，３Ｈ）．

【０１９４】

化合物６の合成

【化３９】




ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）カルバメート（２ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、シクロプロパンカルボチオアミド（５２２．５４ｍｇ、５．１６ｍｍ

ｏｌ、１当量）を加え、次いで９０℃に温め、９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶媒を真空中で除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、少量のトリエチルアミン、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８０：０～８０：１）によって精製して、（Ｓ）－１－（２－シクロプロピルチアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミンヒドロブロミド（１．２ｇ、６３％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２８９．９（$M+H^+$）．

【０１９５】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－シクロプロピルチアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミンヒドロブロミド（０．７ｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１当量）及び（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（６１５．４９ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（９１８．２６ｍｇ、９．０７ｍｍｏｌ、１．２６ｍＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（１．４４ｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１．３５ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を、０℃、$N_2$下で滴加し、反応物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を$H_2O$（１５ｍＬ）で洗浄し、酢酸アセチル（５ｍＬ×３）で抽出し、飽和ブラインで乾燥させ、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ（２）　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６％～５６％、２０分）によって精製して、メチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（２－シクロプロピルチアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメートを産出し、オフホワイト色の固体（０．４８ｇ、６２％）として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１０．１（$M+H^+$）．

【０１９６】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中のメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（２－シクロプロピルチアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．３４ｇ、６６７．２２ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１７８．４５ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ、１１６．６４ｕＬ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１８６．３０ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、２０分）によって精製して、メチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－シクロプロピルチアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．３４ｇ、８６％、ＴＦＡ）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８０．１（$M+H^+$）．

【０１９７】

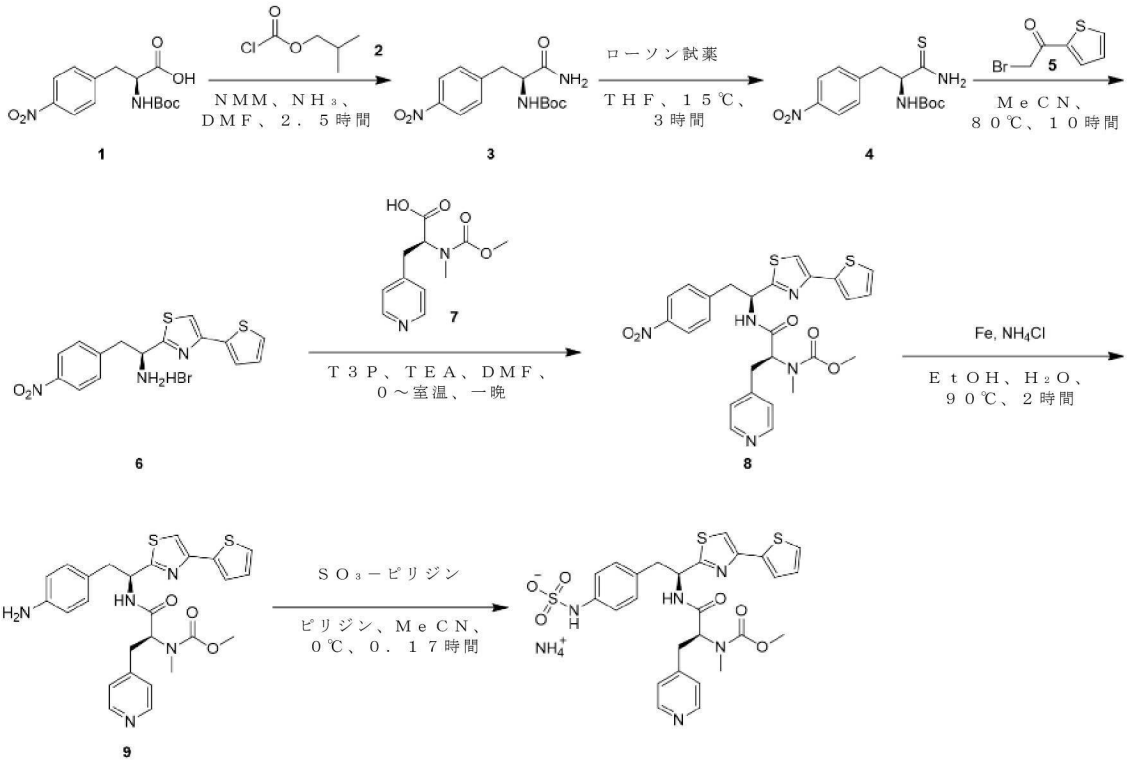
ピリジン（３ｍＬ）及びＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－シクロプロピルチアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．３２ｇ、５３９．０７ｕｍｏｌ、１当量、ＴＦＡ）の溶液に、０℃に冷却し、$SO_3$－ピリジン（２５７．４０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、２０分）によって精製して、アンモニウム（４－

（（Ｓ）－２－（２－シクロプロピルチアゾール－４－イル）－２－（（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）エチル）フェニル）スルファメート（０．０９ｇ、２９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６０．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．４７（ｄ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，２Ｈ）　８．２２－８．３７（ｍ，１Ｈ）　７．２８－７．３６（ｍ，２Ｈ）　７．２２（ｓ，１Ｈ）　７．０５－７．１３（ｍ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，２Ｈ）　６．８０－６．９３（ｍ，４Ｈ）　４．７７－５．１４（ｍ，２Ｈ）　３．３５－３．５８（ｍ，３Ｈ）　３．０９－３．２１（ｍ，１Ｈ）　２．９５－３．０５（ｍ，１Ｈ）　２．８７（ｔｄ，Ｊ＝１４．２８，１０．０３Ｈｚ，２Ｈ）　２．５７（ｓ，３Ｈ）　２．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９５，８．３２，４．９６Ｈｚ，１Ｈ）　１．０５－１．１７（ｍ，２Ｈ）　０．８５－０．９８（ｍ，２Ｈ）．

【０１９８】

化合物７の合成

【化４０】




ＤＭＦ（３００．００ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ニトロフェニル）プロパン酸（３２．００ｇ、１５２．２４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び４－メチルモルホリン（１５．４０ｇ、１５２．２４ｍｍｏｌ、１６．７４ｍＬ、１．００当量）の溶液に、イソ－ブチル－クロロホルメート（２０．７９ｇ、１５２．２４ｍｍｏｌ、１９．９９ｍＬ、１．００当量）を０℃で滴加し、次いで、混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで、反応物をＮＨ$_{3}$（２．５９ｇ、１５２．２４ｍｍｏｌ、１．００当量）で０℃でバブリングし、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水性ＨＣｌ（５％、５００ｍＬ）、Ｈ$_{2}$Ｏ（２×４００ｍＬ）、及び水性ＮａＨＣＯ$_{3}$（５％、５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（３：１）で洗浄し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（４－ニトロフェニル）メチル］－２－オキソ－エチル］カルバメート（２２．００ｇ、４７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２５４．０（Ｍ－５５）．

【０１９９】
ＴＨＦ（１００．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（４－ニトロフェニル）メチル］－２－オキソ－エチル］カルバメート１０．００ｇ、３２．３３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２，４－ビス（４－メトキシフェニル）－２，４－ジチオキソ－１，３，２，４ジチアジホスフェタン（３２．６９ｇ、８０．８２ｍｍｏｌ、２．５０当量）の溶液を、１５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水性$Na_2CO_3$（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル（３００ｍｌ）からの再結晶によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（４－ニトロフェニル）メチル］－２－チオキソ－エチル］カルバメート（８．００ｇ、７６％）を産出し、白色固体として得た。

【０２００】
ＭｅＣＮ（３．００ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノ－３－（４－ニトロフェニル）－１－チオキソプロパン－２－イル）カルバメート（２．００ｇ、６．１５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－ブロモ－１－（チオフェン－２－イル）エタノン（１．２６ｇ、６．１５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、８０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで濾過し、濾過ケーキを真空下で乾燥させて、（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（４－（チオフェン－２－イル）チアゾール－２－イル）エタンアミンヒドロブロミド（１．７０ｇ、８３％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３３２．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０２０１】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（４－（チオフェン－２－イル）チアゾール－２－イル）エタンアミンヒドロブロミド（０．６ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）及び（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（５７７．８０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（１．８５ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、１．７３ｍＬ、５０％純度、２当量）及びトリエチルアミン（８８３．４９ｍｇ、８．７３ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ、６当量）を０℃で加え、次いで、反応物を、２５℃、$N_2$下で、１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷／水（１００ｍＬ）にゆっくりと注ぎ入れ、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチルメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（４－（チオフェン－２－イル）チアゾール－２－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（０．８ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．１（Ｍ＋$H^+$）．

【０２０２】
ＥｔＯＨ（２ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中のメチルメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（４－（チオフェン－２－イル）チアゾール－２－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（０．２５ｇ、４５３．２０ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｆｅ（１２６．５６ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、５当量）及び$NH_4Cl$（１２１．２１ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、５当量）を９０℃で加えた。混合物を、９０℃、$N_2$下で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、ジクロロメタン：メチルアルコール＝１０：１）によって精製して、メチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（４－（チオフェン－２－イル）チアゾール－２－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．２

５ｇ、７４％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２２．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

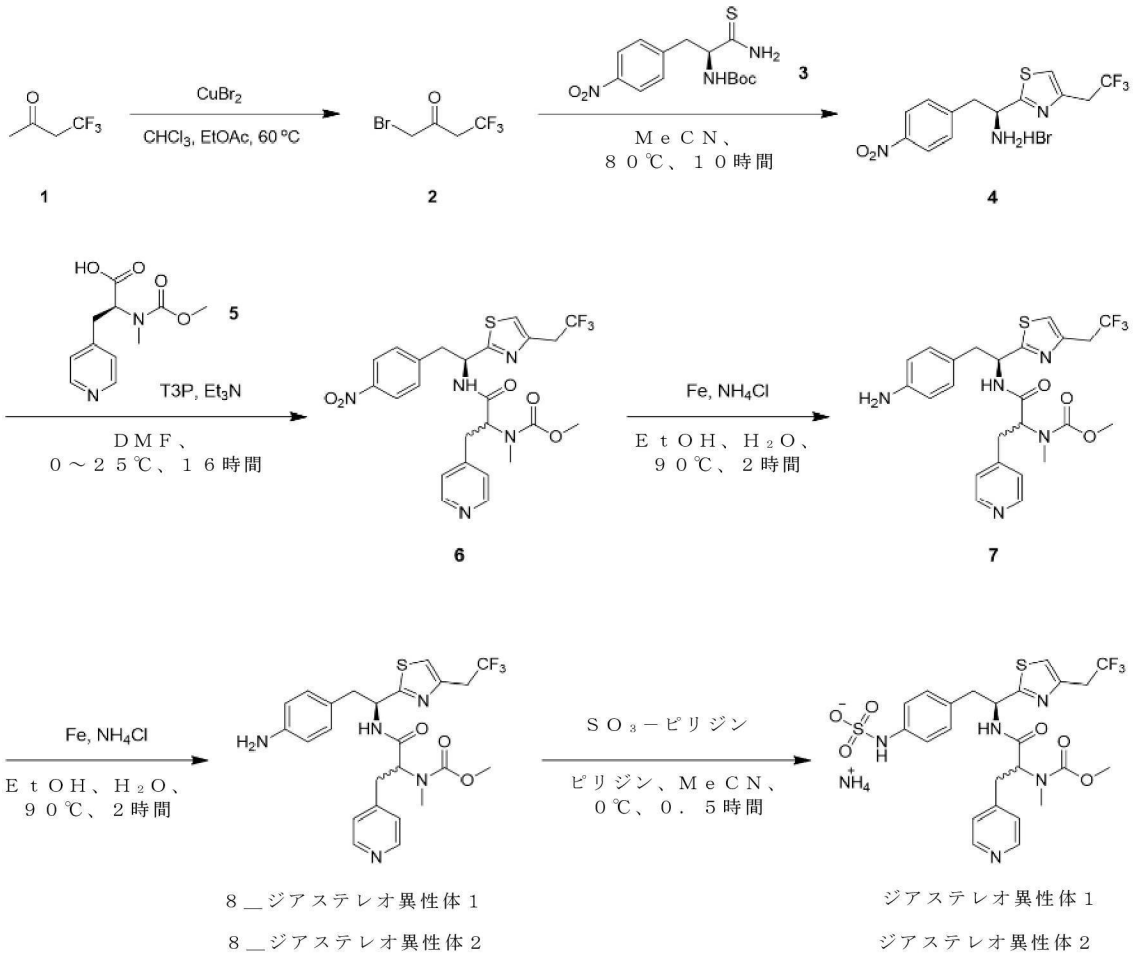
【０２０３】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のメチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（４－（チオフェン－２－イル）チアゾール－２－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．１８ｇ、３４５．０６ｕｍｏｌ、１当量）を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（１６４．７６ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、３当量）を加え、$N_2$雰囲気下で、０℃で、０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％（２ｍＬ）の水酸化アンモニウムを反応混合物に滴加し、次いで、混合物を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ １０ｕ；移動相：[水（１０ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ]；Ｂ％：１０％～４０％、２０分）によって精製して、アンモニウム（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）－２－（４－（チオフェン－２－イル）チアゾール－２－イル）エチル）フェニル）スルファメート（４５．５５ｍｇ、２２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７７－８．９５（ｍ，１Ｈ） ８．４７－８．６７（ｍ，２Ｈ） ７．８４（ｓ，１Ｈ） ７．４１－７．６１（ｍ，４Ｈ） ７．２３（ｓ，１Ｈ） ６．８７－７．１５（ｍ，６Ｈ） ５．２０－５．３７（ｍ，１Ｈ） ４．７８－５．１０（ｍ，１Ｈ） ３．５１（ｂｒｓ，３Ｈ） ３．２３－３．３０（ｍ，２Ｈ） ２．８８－３．１３（ｍ，２Ｈ） ２．５２－２．５６（ｍ，３Ｈ）．

【０２０４】

化合物８の合成

【化４１】




酢酸エチル（１５ｍＬ）及びＣＨＣｌ３（７ｍＬ）中の４，４，４－トリフルオロブタン－２－オン（３ｇ、２３．８０ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＣｕＢｒ２（６．７５ｇ、３０．２２ｍｍｏｌ、１．４２ｍＬ、１．２７当量）を加え、次いで、混合物を８０℃に加熱し、８０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮して、１－ブロモ－４，４，４－トリフルオロブタン－２－オン（４．８８ｇ粗物）を産出し、白色固体として得た。

【０２０５】

ＭｅＣＮ（８０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノ－３－（４－ニトロフェニル）－１－チオキソプロパン－２－イル）カルバメート（２ｇ、６．１５ｍｍｏｌ、１当量）及び４，４，４－トリフルオロブタン－２－オン（１．２６ｇ、６．１５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、８０℃に加熱し、８０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮して、粗物を得た。粗物を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１～０／１）によって精製して、（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－２－イル）エタンアミンヒドロブロミド（１．５ｇ、４１％）を産出し、黄色固体として得た。

【０２０６】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（１Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－２－イル］エタンアミンヒドロブロミド（０．６２ｇ、６０１．６１ｕｍｏｌ、１当量）及び［（２Ｓ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］－３－（４－ピリジル）プロパノイル］オキシルリチウム（１７６．２８ｍｇ、７２１．９４ｕｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、トリエチルアミン（３６５．２

６ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、５０２．４３ｕＬ、６当量）を加え、次いで、混合物を０℃で冷却し、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（５７４．２６ｍｇ、９０２．４２ｕｍｏｌ、５３６．７０ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、混合物を２５℃まで温め、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（１５ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１～０：１）によって精製して、メチルメチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－２－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（４００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．３（Ｍ＋$H^+$）．

【０２０７】

ＥｔＯＨ（９．００ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中のメチルメチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－２－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（４００．００ｍｇ、７２５．２５ｕｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１９３．９７ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ、１２６．７８ｕＬ、５当量）を加え、混合物を９０℃に加熱し、Ｆｅ（２０２．５２ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ、５当量）を９０℃で加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗物を得た。粗物を水（１０ｍＬ）中に溶解し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、メチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－２－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（４００．００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２２．３（Ｍ＋$H^+$）．

【０２０８】

メチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－２－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル）（メチル）カルバメート（４００．００ｍｇ、７６６．９４ｕｍｏｌ、１当量）を、分取ＴＬＣ（$SiO_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１、１％　$NH_3.H_2O$）によって精製して、８＿ジアステレオ異性体１（１００ｍｇ、２５％）、及び８＿ジアステレオ異性体２（７５ｍｇ、１８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２２．３（Ｍ＋$H^+$）．

【０２０９】

ジアステレオ異性体１：

ピリジン（１．００ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．００ｍＬ）中の８＿ジアステレオ異性体１（８０ｍｇ、１５３．３９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、三酸化硫黄ピリジン錯体（７３．２４ｍｇ、４６０．１６ｕｍｏｌ、３当量）を０℃でバッチで加え、混合物を０℃で５分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を溶液に加え、溶液を０℃で２０分間撹拌し、次いで、混合物を$N_2$に流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、１１分）によって精製して、アンモニウム（４－（（２Ｓ）－２－（２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）－２－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－２－イル）エチル）フェニル）スルファメートジアステレオマー１（４１ｍｇ、３９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．２（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝８．５１（ｂｒｄ，Ｊ

＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ）　７．５３（ｂｒｓ，２Ｈ）　７．４７（ｓ，１Ｈ）　７．００－７．１７（ｍ，４Ｈ）　５．４２（ｂｒｄ，Ｊ＝３．６７Ｈｚ，１Ｈ）　４．８３－４．９０（ｍ，１Ｈ）　３．６９（ｑ，Ｊ＝１０．８４Ｈｚ，２Ｈ）　３．４９－３．６４（ｍ，３Ｈ）　３．３６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．８８，５．０７Ｈｚ，１Ｈ）　３．４０－３．２２（ｍ，１Ｈ）　２．９５－３．１０（ｍ，２Ｈ）　２．７３（ｓ，３Ｈ）．

【０２１０】

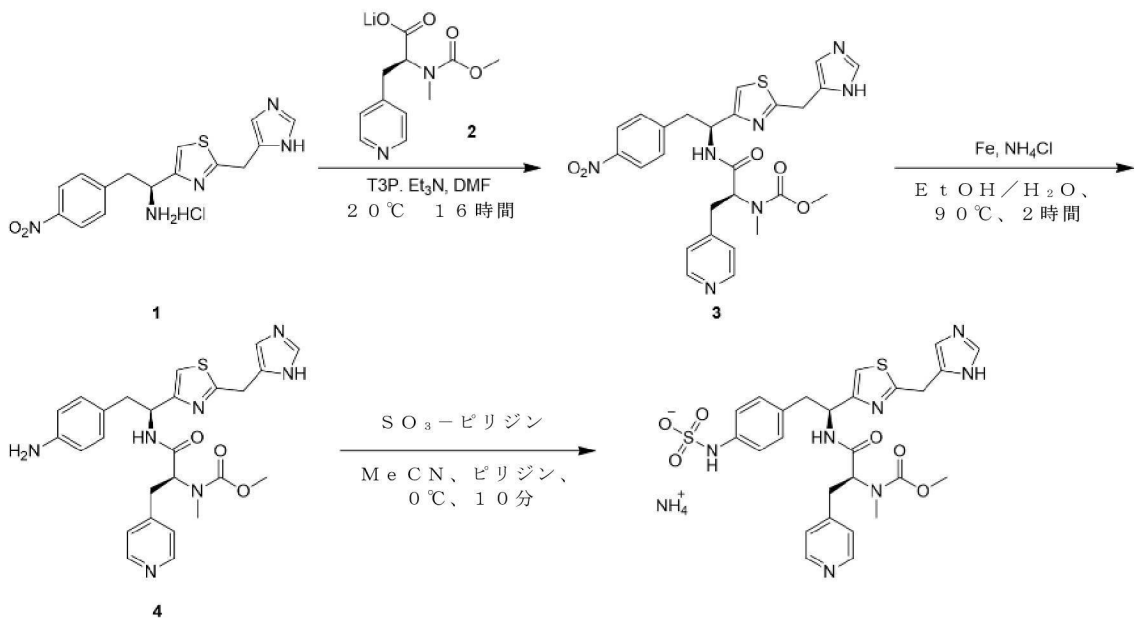
ジアステレオ異性体２：

ピリジン（１．００ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．００ｍＬ）中の８＿ジアステレオ異性体２（７０ｍｇ、１３４．２１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、三酸化硫黄ピリジン錯体（６４．０８ｍｇ、４０２．６４ｕｍｏｌ、３当量）を０℃でバッチで加え、混合物を０℃で５分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を溶液に加え、溶液を０℃で２０分間撹拌し、次いで、混合物を$N_2$に流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ３Ｈ２Ｏ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～４０％、１２分）によって精製して、アンモニウム（４－（（２Ｓ）－２－（２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）－２－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）チアゾール－２－イル）エチル）フェニル）スルファメートジアステレオマー２（２３ｍｇ、２８％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝８．５１（ｂｒｄ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ）　７．５３（ｂｒｓ，２Ｈ）　７．４７（ｓ，１Ｈ）　７．００－７．１７（ｍ，４Ｈ）　５．４２（ｂｒｄ，Ｊ＝３．６７Ｈｚ，１Ｈ）　４．８３－４．９０（ｍ，１Ｈ）　３．６９（ｑ，Ｊ＝１０．８４Ｈｚ，２Ｈ）　３．４９－３．６４（ｍ，３Ｈ）　３．３６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．８８，５．０７Ｈｚ，１Ｈ）　３．４０－３．２２（ｍ，１Ｈ）　２．９５－３．１０（ｍ，２Ｈ）　２．７３（ｓ，３Ｈ）．

【０２１１】

化合物９の合成

【化４２】




ＤＭＦ（７ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）及び［（２Ｓ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）ア

ミノ］－３－（４－ピリジル）プロパノイル］オキシリチウム（３３３．７２ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（８２９．７９ｍｇ、８．２０ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（１．７４ｇ、２．７３ｍｍｏｌ、１．６３ｍＬ、５０％純度、２当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を$H_2O$（３０ｍＬ）で洗浄し、酢酸アセチル（３×１５ｍＬ）で抽出し、飽和ブライン（４５ｍＬ）で乾燥させ、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、酢酸エチル／メタノール＝５／１）によって精製して、メチルＮ－［（１Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－１－［２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イルメチル）チアゾール－４－イル］－２－（４－ニトロフェニル）エチル］アミノ］－２－オキソ－１－（４－ピリジルメチル）エチル］－Ｎ－メチル－カルバメートを産出し、黄色固体（０．３ｇ、３２％）として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２１２】

ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）及び$H_2O$（０．５ｍＬ）中のメチルＮ－［（１Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－１－［２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イルメチル）チアゾール－４－イル］－２－（４－ニトロフェニル）エチル］アミノ］－２－オキソ－１－（４－ピリジルメチル）エチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．３ｇ、５４５．８５ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１４５．９９ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１５２．４３ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、酢酸エチル：エチルアルコール＝２：１）によって精製して、メチルＮ－［（１Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－［２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イルメチル）チアゾール－４－イル］エチル］アミノ］－２－オキソ－１－（４－ピリジルメチル）エチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．１ｇ、３２％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

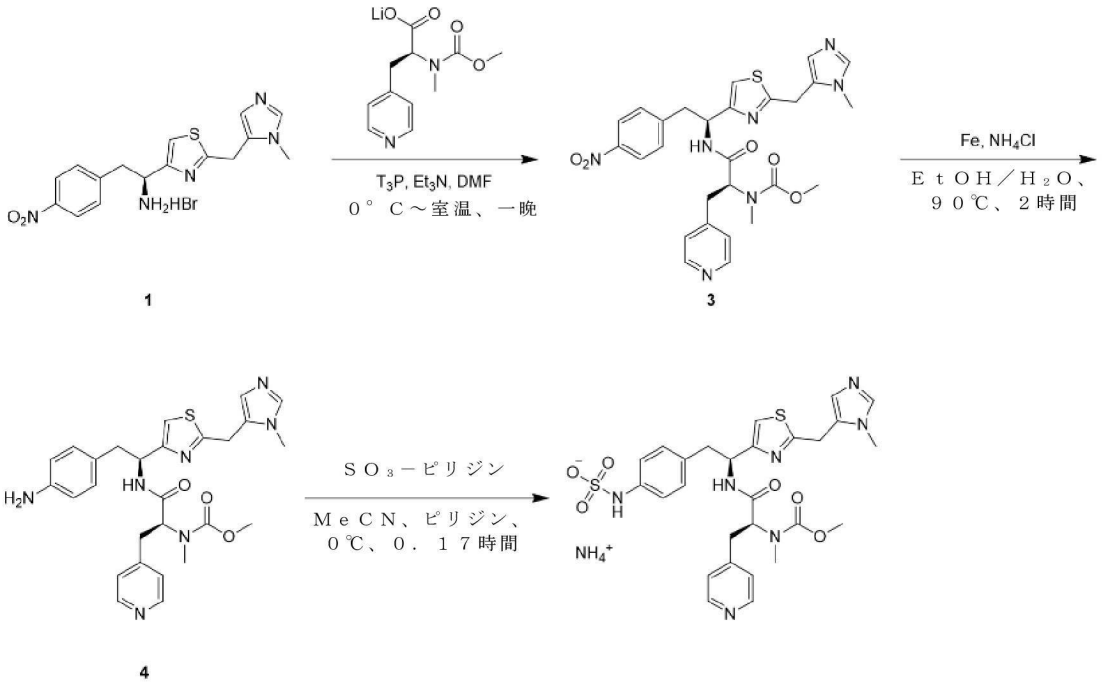
【０２１３】

ピリジン（１．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中のメチルＮ－［（１Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－［２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イルメチル）チアゾール－４－イル］エチル］アミノ）－２－オキソ－１－（４－ピリジルメチル）エチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．２ｇ、３７３．３５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃に冷却し、$SO_3$－ピリジン（１７８．２７ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２．５ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、１２分）によって精製して、（４－（（Ｓ）－２－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）エチル）フェニル）スルファメート（０．０７ｇ、３０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝８．２７（ｂｒｓ，２Ｈ）　７．６６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１５（ｂｒｓ，２Ｈ）　７．０４（ｂｒｄ，Ｊ＝４．４０Ｈｚ，６Ｈ）　５．０８－５．３２（ｍ，１Ｈ）　４．８２－４．９２（ｍ，１Ｈ）　４．０７－４．２９（ｍ，２Ｈ）　３．２８－３．７５（ｍ，３Ｈ）　２．９９－３．２４（ｍ，２Ｈ）　２．７５－２．９４（ｍ，２Ｈ）　２．５２（ｂｒｓ，３Ｈ）．

【０２１４】

化合物１０の合成

【化４３】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－［２－［（３－メチルイミダゾール－４－イル）メチル］チアゾール－４－イル］－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン；ヒドロブロミド（８６８．８８ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１当量）、及び［（２Ｓ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］－３－（４－ピリジル）プロパノイル］オキシリチウム（０．５ｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（１．２４ｇ、１２．２９ｍｍｏｌ、１．７１ｍＬ、６当量）を加え、０℃に冷却し、次いで、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（２６０．６２ｇ、４．１０ｍｍｏｌ、２４３．５７ｍＬ、０．５％純度、２当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水２０ｍＬで希釈し、酢酸エチル３０ｍＬ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、酢酸エチル対酢酸エチル／メチルアルコール＝５：１）によって精製し、メチルＮ－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－１－［２－［（３－メチルイミダゾール－４－イル）メチル］チアゾール－４－イル］－２－（４－ニトロフェニル）エチル］アミノ］－２－オキソ－１－（４－ピリジルメチル）エチル］カルバメート（０．３ｇ、２２％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２１５】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中のメチルＮ－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－１－［２－［（３－メチルイミダゾール－４－イル）メチル］チアゾール－４－イル］－２－（４－ニトロフェニル）エチル］アミノ］－２－オキソ－１－（４－ピリジルメチル）エチル］カルバメート（０．３３ｇ、５８５．４９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、次いで、Ｆｅ（１６３．５０ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、５当量）及び$NH_4Cl$（１５６．５９ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、５当量）を９０℃で加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（$SiO_2$、ジクロロメタン：メチルアルコール＝７：１）によって精製して、メチルＮ－［（１Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－［２－［（３－メチルイミダゾール－４－イル）メチル］チアゾール－４－イル］エチル］アミノ］－２－オキソ－１－（４－ピリジルメチル

）エチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．１２ｇ　３８％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

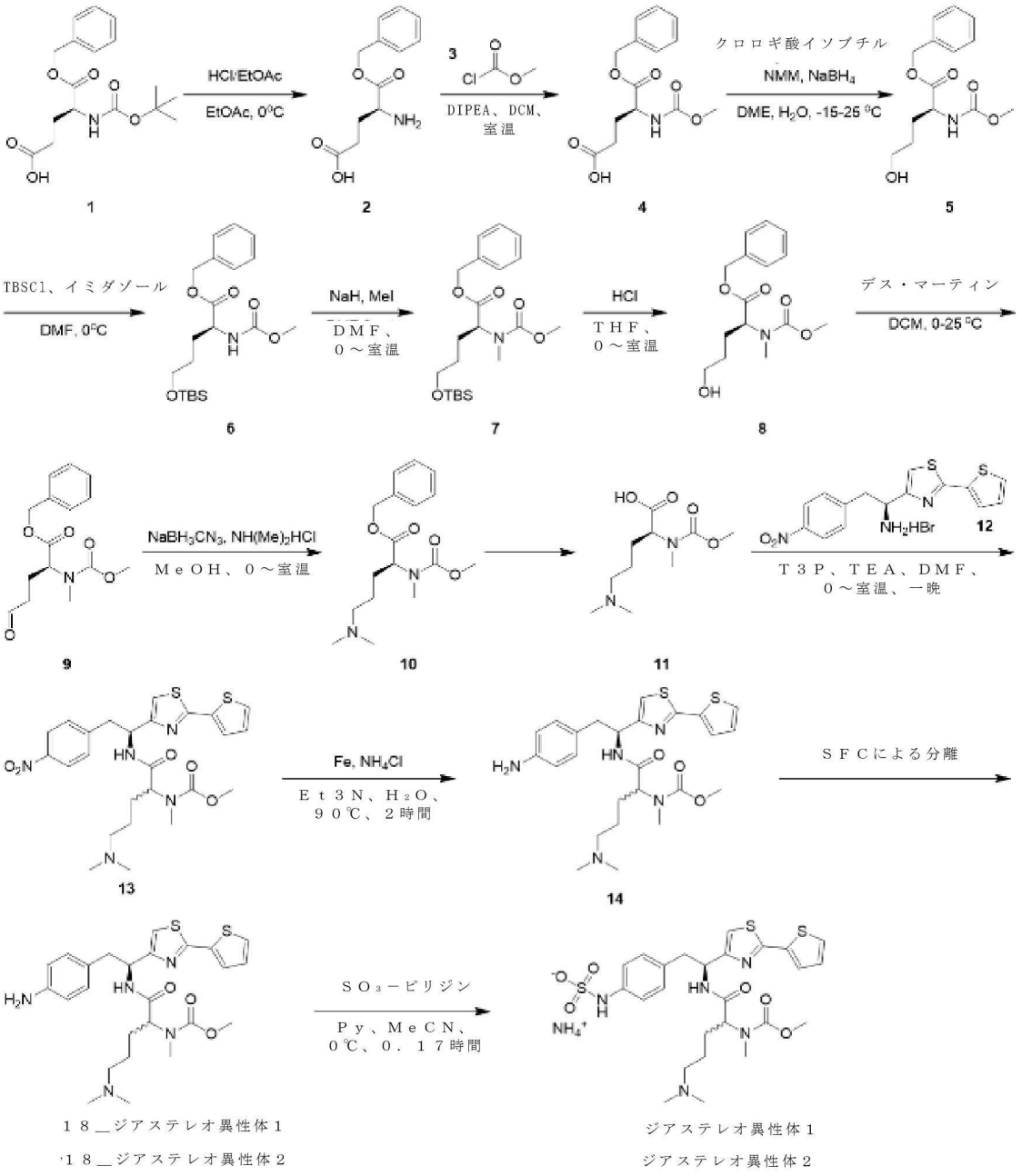
【０２１６】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のメチルＮ－［（１Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－［２－［（３－メチルイミダゾール－４－イル）メチル］チアゾール－４－イル］エチル］アミノ］－２－オキソ－１－（４－ピリジルメチル）エチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．１ｇ、１８７．３９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯ３－ピリジン（８９．４８ｍｇ、５６２．１７ｕｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を加え、$N_2$を吹き込むことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～３０％、１２分）によって精製して、アンモニウム（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパンアミド）－２－（２－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメート（０．０３８１０ｇ、３３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６１４．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝８．３８（ｓ，１Ｈ）　８．３０（ｄ，Ｊ＝６．１１Ｈｚ，２Ｈ）　７．２１（ｂｒｓ，２Ｈ）　７．１４（ｓ，１Ｈ）　６．９７－７．０８（ｍ，５Ｈ）　５．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，６．６６Ｈｚ，１Ｈ）　４．８５－４．９３（ｍ，１Ｈ）　４．４０（ｓ，２Ｈ）　３．４０－３．６６（ｍ，６Ｈ）　３．０５－３．２１（ｍ，２Ｈ）　２．８４－２．９９（ｍ，２Ｈ）　２．５７（ｂｒｓ，３Ｈ）．

【０２１７】

化合物１１の合成

【化４４】




酢酸エチル（１５０．００ｍＬ）及びＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、８００．００ｍＬ、２１．５９当量）中の（Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸（５０．００ｇ、１４８．２１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させ、（Ｓ）－４－アミノ－５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタン酸（３２．００ｇ　粗物）を産出し、白色固体として得た。

【０２１８】

ＤＣＭ（１２００．００ｍＬ）中の（Ｓ）－４－アミノ－５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタン酸（１０．３ｇ、３７．６３ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１９．４５ｇ、１５０．５２ｍｍｏｌ、２６．２２ｍＬ、４当量）を０℃で加え、次いで、メチルカルボノクロリデート（３．５６ｇ、３７．６３ｍｍｏｌ、２．９１ｍＬ、１当量）を０℃で加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（２５００ｍＬ）に注ぎ入れ

、ＨＣｌ（１Ｍ）を用いてｐＨ＝２～３を調整し、ＤＣＭ（３×２５００ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝１５：１）によって精製して、（Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－（（メトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸（２５．０ｇ、６３％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２９６．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０２１９】

ＤＭＥ（４０ｍＬ）中の（Ｓ）－５－ベンジルオキシ－４－（メトキシカルボニルアミノ）－５－オキソ－ペンタン酸（１０ｇ、３３．８７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、４－メチルモルホリン（３．４３ｇ、３３．８７ｍｍｏｌ、３．７２ｍＬ、１当量）を－１５℃で加え、次いで、クロロギ酸イソブチル（４．６３ｇ、３３．８７ｍｍｏｌ、４．４５ｍＬ、１当量）を滴加し、混合物を－１５℃で０．５時間撹拌した。次いで、$NaBH_4$（１．９２ｇ、５０．８０ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で加え、次いで、$H_2O$（２０ｍＬ）を０℃で加え、混合物を２５℃で１０時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラム（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、ベンジル（２Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－（メトキシカルボニルアミノ）ペンタノエート（５．９１ｇ、６２％）を産出し、無色油として得た。

【０２２０】

ＤＣＭ（３００ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－（メトキシカルボニルアミノ）ペンタノエート（１２．５ｇ、４４．４４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、イミダゾール（７．５６ｇ、１１１．０９ｍｍｏｌ、２．５当量）及びｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（８．０４ｇ、５３．３２ｍｍｏｌ、６．５３ｍＬ、１．２当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃まで温め、１３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を$H_2O$（５０ｍｌ）に注ぎ入れ、次いで、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、カラム（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）によって精製して、ベンジル（２Ｓ）－５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－（メトキシカルボニルアミノ）ペンタノエート（１７．２４ｇ、９８％）を産出し、無色油として得た。

【０２２１】

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－（メトキシカルボニルアミノ）ペンタノエート（１０ｇ、２５．２８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ヨードメタン（５．３８ｇ、３７．９２ｍｍｏｌ、２．３６ｍＬ、１．５当量）を－２０℃で加え、次いで、水素化ナトリウム（１．５２ｇ、３７．９２ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５当量）を－２０℃で加え、混合物を－２０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を$H_2O$（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、カラム（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）によって精製して、ベンジル（２Ｓ）－５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ペンタノエート（７ｇ、６７％）を産出し、無色油として得た。

【０２２２】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ペンタノエート（０．５ｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水性ＨＣｌ（１Ｍ、３．６６ｍＬ、３当量）を０℃で加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石

油エーテル：酢酸エチル＝２：３）によって精製して、ベンジル（２Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ペンタノエート（０．２６ｇ、７２％）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２９６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２２３】

ＤＣＭ（１２ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ペンタノエート（０．７ｇ、２．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、デス・マーティン（１．１１ｇ、２．６１ｍｍｏｌ、８０７．１８ｕＬ、１．１当量）を０℃で加え、反応物を、２５℃、$N_2$下で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、３０ｍＬのＮａＳ２Ｏ３を２５℃で加えることによってクエンチし、ＤＣＭ５０ｍＬ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～１：１）によって精製して、ベンジル（２Ｓ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノエート（０．６ｇ、７７％）を産出し、白色固体として得た、ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２９４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２２４】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノエート（０．５５ｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１当量）及びＮ－メチルメタンアミン（７６４．５３ｍｇ、９．３８ｍｍｏｌ、４．６９ｍＬ、５当量、ＨＣｌ）の溶液を、$NaBH_3CN$（２３５．６７ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、２当量）で０℃で処理し、次いで、反応物を２５℃まで温め、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水２０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ６０ｍＬ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、酢酸エチル／メチルアルコール＝５０：１～１０：１）によって精製し、ベンジル（２Ｓ）－５－（ジメチルアミノ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ペンタノエート（０．６ｇ、８４％）を産出し、無色油として得た、ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３２３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２２５】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のベンジル（２Ｓ）－５－（ジメチルアミノ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ペンタノエート（０．５６ｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１．７４ｍｍｏｌ、１０％純度、１当量）を加え、反応物を、$H_2$（３．５１ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１当量）（１５ｐｓｉ）下で、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、（２Ｓ）－５－（ジメチルアミノ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ペンタン酸（０．４ｇ　粗物）を産出し、オフホワイト色の固体として得た、ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２３３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２２６】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（１Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－［２－（２－チエニル）チアゾール－４－イル］エタンアミン；ヒドロブロミド（７１０．０６ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１当量）、及び５－（ジメチルアミノ）－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ペンタン酸（０．４ｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（１．０５ｇ、１０．３３ｍｍｏｌ、１．４４ｍＬ、６当量）を加え、次いで、混合物を０℃に冷却し、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（２．１９ｇ、３．４４ｍｍｏｌ、２．０５ｍＬ、５０％純度、２当量）を０℃で加え、混合物を２５℃に温め、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、$N_2$を吹き込むことによって乾燥させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、酢酸エチル：メチルアルコール：水酸化アンモニウム＝３：１：０．０５）によって精製して

、メチルＮ－［４－（ジメチルアミノ）－１－［［（１Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－［２－（２－チエニル）チアゾール－４－イル］エチル］カルバモイル］ブチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．３ｇ、２８％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２２７】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中のメチルＮ－［４－（ジメチルアミノ）－１－［［（１Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－［２－（２－チエニル）チアゾール－４－イル］エチル］カルバモイル］ブチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．３ｇ、５４９．７８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１４７．０４ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１５３．５３ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、５当量）を９０℃で加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、メチルＮ－［１－［［（１Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－［２－（２－チエニル）チアゾール－４－イル］エチル］カルバモイル］－４－（ジメチルアミノ）ブチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．２５ｇ、８８％）を得、黄色油として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２２８】

メチルＮ－［１－［［（１Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－［２－（２－チエニル）チアゾール－４－イル］エチル］カルバモイル］－４－（ジメチルアミノ）ブチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．２５ｇ、４８４．７９ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、ＳＦＣによって分離して、１８＿ジアステレオ異性体１（０．１３ｇ、４６％）を黄色油として得、１８＿ジアステレオ異性体２（０．０９ｇ、３２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２２９】

ジアステレオ異性体１：

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の１８＿ジアステレオ異性体１（０．１２ｇ、２３２．７０ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃に冷却し、次いで、三酸化硫黄ピリジン錯体（１１１．１１ｍｇ、６９８．０９ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を吹き込むことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　ＤｕｒａＳｈｅｌｌ　１５０ｍｍ＿２５ｍｍ＿５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）によって精製して、アンモニウム（４－（（２Ｓ）－２－（５－（ジメチルアミノ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ペンタンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメートジアステレオ異性体１（１．９ｍｇ、２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９４．１（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝７．３４－７．５９（ｍ，２Ｈ）　７．０７－７．１５（ｍ，６Ｈ）　５．１７－５．３８（ｍ，１Ｈ）　４．２８－４．５０（ｍ，１Ｈ）　３．５７（ｂｒｓ，３Ｈ）　３．１４－３．３４（ｍ，１Ｈ）　２．８２－３．０６（ｍ，３Ｈ）　２．７６（ｓ，６Ｈ）　２．６８（ｂｒｓ，３Ｈ）　１．１８－１．６３（ｍ，４Ｈ）．

【０２３０】

ジアステレオ異性体２：

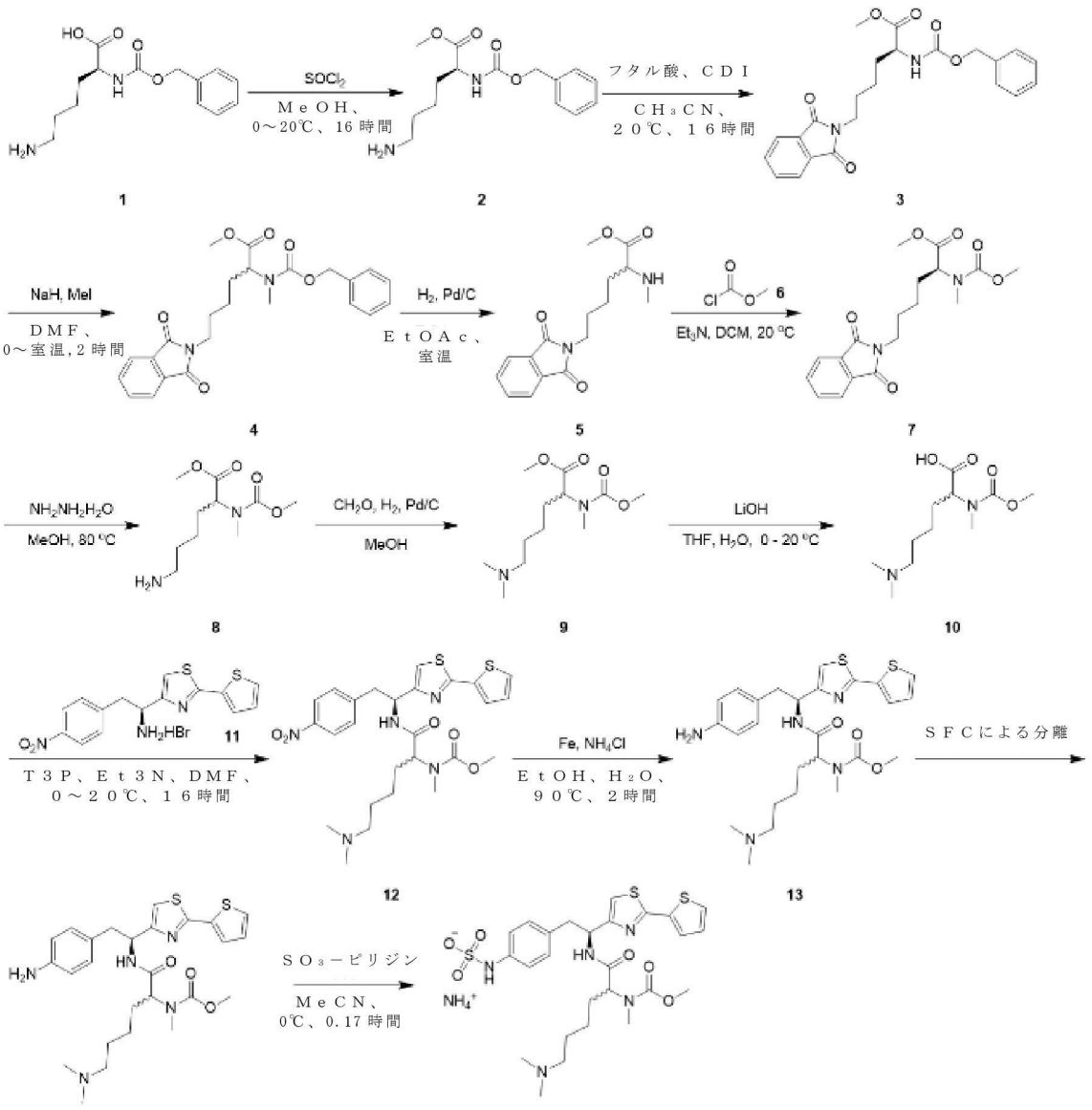
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の１８＿ジアステレオ異性体２（０．０８ｇ、１５５．１３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃に冷却し、次いで、三酸化硫黄ピリジン錯体（７４．０７ｍｇ、４６５．４０ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　ＤｕｒａＳｈｅｌｌ　１５０ｍｍ＿２５ｍｍ＿５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ

％：２０％～５０％、１０分）によって精製して、アンモニウム（４－（（２Ｓ）－２－（５－（ジメチルアミノ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ペンタンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファメートジアステレオ異性体２（１．９ｍｇ、２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９４．１（Ｍ－Ｈ$^{+}$）．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝７．３４－７．５９（ｍ，２Ｈ）　７．０７－７．１５（ｍ，６Ｈ）　５．１７－５．３８（ｍ，１Ｈ）　４．２８－４．５０（ｍ，１Ｈ）　３．５７（ｂｒｓ，３Ｈ）　３．１４－３．３４（ｍ，１Ｈ）　２．８２－３．０６（ｍ，３Ｈ）　２．７６（ｓ，６Ｈ）　２．６８（ｂｒｓ，３Ｈ）　１．１８－１．６３（ｍ，４Ｈ）．

【０２３１】

化合物１２の合成

【化４５】




ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の（Ｓ）－６－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（１０ｇ、３５．６７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、次いで０

℃に冷却し、二塩化硫黄（１４．７７ｇ、１２４．１４ｍｍｏｌ、９．０１ｍＬ、３．４８当量）を０℃で加え、次いで２５℃に温め、$N_2$下、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、（Ｓ）－メチル６－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（９．８ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２９５．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０２３２】

ＭｅＣＮ（２００ｍＬ）中のフタル酸（９．９３ｇ、５９．７９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$N_2$下で、カルボニルジイミダゾール（２０．９４ｇ、１２９．１５ｍｍｏｌ、２．１６当量）を加え、（Ｓ）－メチル６－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（２２ｇ、５９．７９ｍｍｏｌ、１当量）を加え、反応物を２５℃で１３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～２：１）によって精製して、（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－６－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ヘキサノエート（９ｇ、２８％）を産出し、黄色油として得た。

【０２３３】

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－６－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ヘキサノエート（９．００ｇ、２１．２０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、水素化ナトリウム（１．１０ｇ、２７．５７ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５当量）を０℃で加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いで２５℃に温め、ヨウ化カリウム（２４．０８ｇ、１６９．６３ｍｍｏｌ、１０．５６ｍＬ、８当量）を加え、混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を氷水（３００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出し、溶液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル１０：１～５：１））によって精製して、メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－６－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ヘキサノエート（４．３ｇ、２６％）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３９．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０２３４】

酢酸エチル（１５０ｍＬ）中のメチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－６－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ヘキサノエート（４．３０ｇ、９．８１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$H_2$下で、Ｐｄ／Ｃ（６．００ｇ、９．８１ｍｍｏｌ、１０％純度、１．００当量）を加え、混合物を、$H_2$下、１５ｐｓｉで２０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、メチル６－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ヘキサノエート（２．７ｇ、粗物）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３０５．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０２３５】

ジクロロメタン（４０．０ｍＬ）中のメチル６－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ヘキサノエート（２．７０ｇ、８．８７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン（３．４４ｇ、２６．６１ｍｍｏｌ、４．６４ｍＬ、３当量）及びメチルカーボノクロリド（８３８．３４ｍｇ、８．８７ｍｍｏｌ、６８７．１７ｕＬ、１当量）を０℃で加え、次いで１５℃に温め、混合物を１５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（４０ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出し、溶液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２５：１～３：１）によって精製して、（Ｓ）－メチル６－（１，３－ジオキソイソ

インドリン－２－イル）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサノエート（２．１ｇ、５２％）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３６３．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２３６】

エチルアルコール（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル６－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサノエート（１．３ｇ、３．５９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ヒドラジン水和物（６３３．８４ｍｇ、１０．７６ｍｍｏｌ、６１５．３７ｕＬ、８５％純度、３当量）を加え、次いで、８０℃に温め、混合物を８０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝２：１）によって精製して、メチル６－アミノ－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ヘキサノエート（０．５６ｇ、６７％）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２３３．２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２３７】

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のメチル６－アミノ－２－［メトキシカルボニル（メチル）アミノ］ヘキサノエート（０．６ｇ、２．５８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ、２．５８ｍｍｏｌ、５０％純度、１当量）及びホルムアルデヒド（１．０５ｇ、１２．９７ｍｍｏｌ、９６５．４２ｕＬ、５．０２当量）を加えた。混合物を、$H_2$（２．５８ｍｍｏｌ、１当量）下、５０ｐｓｉで、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、メチル６－（ジメチルアミノ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサノエート（０．７ｇ、粗物）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２６０．９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２３８】

ＴＨＦ（９ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中のメチル６－（ジメチルアミノ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサノエート（０．７５ｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化リチウム水和物（４９．６８ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、１．２当量）をゆっくりと加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を、凍結乾燥によって乾燥させて、６－（ジメチルアミノ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサン酸（０．５５ｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２４７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２３９】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－（ジメチルアミノ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサン酸（０．５５ｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１当量）及び（１Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミンヒドロクロミド（９２０．７３ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１当量））の溶液に、トリエチルアミン（１．３６ｇ、１３．４０ｍｍｏｌ、１．８６ｍＬ、６当量）を加え、次いで０℃に冷却し、次いで、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（２．８４ｇ、４．４７ｍｍｏｌ、２．６６ｍＬ、５０％純度、２当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル６０ｍＬ（２×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、酢酸エチル／メタノール＝１０／１～２：１）によって精製して　、メチル（６－（ジメチルアミノ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）（メチル）カルバメート（８００ｍｇ、６４％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２４０】

エチルアルコール（３ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中のメチル（６－（ジメチルアミノ）－１－（（（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル

）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）（メチル）カルバメート（０．１ｇ、１７８．６７　ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（４７．７８ｍｇ、８９３．３３ｕｍｏｌ、３１．２３ｕＬ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（３５９．１３ｍｇ、６．４３ｍｍｏｌ、１０当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、メチル（１－（（（Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－６－（ジメチルアミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）（メチル）カルバメート（１００ｍｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０２４１】

メチルＮ－［１－［［（１Ｓ）－２－（４－アミノフェニル）－１－［２－（２－チエニル）チアゾール－４－イル］エチル］カルバモイル］－５－（ジメチルアミノ）ペンチル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．４ｇ、７５５．１２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、ＳＦＣによって分離した。残渣を、ＳＦＣ（カラム：ＡＤ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ、５ｕｍ）；移動相：［０．１％$NH_3H_2O$　ＥＴＯＨ］；Ｂ％：４８％～４８％、１２分）によって分離した。化合物ジアステレオマー１（０．２２ｇ、４２％）及びジアステレオマー２（０．１６ｇ、３４％）を、黄色固体として得た。

【０２４２】

５＿ジアステレオ異性体１：

ピリジン（４ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．３ｍＬ）中のジアステレオマー１（０．２ｇ、３７７．５６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（１８０．２８ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで混合物を、$N_2$を吹き込むことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｇｅｍｉｎｉ　２００＊３０　１０μ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～６０％、１２分）によって精製して、（４－（（２Ｓ）－２－（６－ジメチルアミノ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エチル）フェニル）スルファミン酸５＿ジアステレオマー１（５２．３１ｍｇ、２１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６１０．２（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．９２（ｓ，１Ｈ）　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，０．８８Ｈｚ，１Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．７５，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．３２（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝４．９６，３．６４Ｈｚ，１Ｈ）　７．００－７．０７（ｍ，２Ｈ）　６．９３－７．００（ｍ，２Ｈ）　５．１４（ｂｒｔ，Ｊ＝８．０５Ｈｚ，１Ｈ）　４．１９－４．５０（ｍ，１Ｈ）　３．５７（ｓ，３Ｈ）　３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．８９，３．７５Ｈｚ，１Ｈ）　２．７０－２．９２（ｍ，１３Ｈ）　１．３８－１．５６（ｍ，３Ｈ）　１．３０（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．５８Ｈｚ，１Ｈ）　０．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）　０．７６（ｂｒｓ，１Ｈ）

【０２４３】

５＿ジアステレオ異性体２：

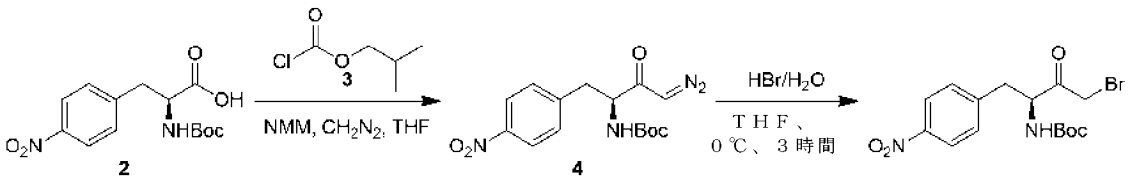
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のジアステレオマー２（１４８．８７ｍｇ、２８１．０３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（１３４．１９ｍｇ、８４３．０９ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで混合物を、$N_2$を吹き込むことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｇｅｍｉｎｉ　２００＊３０　１０μ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１２分）によって精製して、（４－（（２Ｓ）－２－（６－ジメチルアミノ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサンアミド）－２－（２－（チオフェン－２－イル）チアゾール－

４－イル）エチル）フェニル）スルファミン酸５＿ジアステレオマー２（５１．８ｍｇ、２９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６１０．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．９８－９．３５（ｍ，１Ｈ）８．１２－８．２６（ｍ，１Ｈ）　７．６８－７．７６（ｍ，２Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．３０（ｓ，１Ｈ）　７．１８（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）　６．８５－６．９８（ｍ，４Ｈ）　５．１１（ｔｄ，Ｊ＝８．７４，５．２６Ｈｚ，１Ｈ）　４．３０－４．５９（ｍ，１Ｈ）　３．５４－３．７５（ｍ，３Ｈ）　３．０６－３．１６（ｍ，１Ｈ）　２．８５－３．０３（ｍ，３Ｈ）　２．７２（ｓ，６Ｈ）　２．６２（ｂｒｓ，３Ｈ）　１．６７－１．８３（ｍ，１Ｈ）　１．４１－１．６５（ｍ，３Ｈ）　１．０１－１．１８（ｍ，２Ｈ）．

【０２４４】

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）－カルバメートの合成

【化４６】




ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の中間体２（１３．２８ｇ、４２．８０ｍｍｏｌ、１当量）及びＮＭＭ（４．７６ｇ、４７．０８ｍｍｏｌ、５．１７ｍＬ、１．１当量）の溶液に、中間体３（６．４３ｇ、４７．０８ｍｍｏｌ、６．１８ｍＬ、１．１当量）を、Ｎ$_{2}$下で、－１５℃で滴加した。温度を、－１５℃以下に０．５時間維持した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を、エーテル（３００ｍＬ）中のジアゾメタン（１２．７５ｇ、３０３．５１ｍｍｏｌ、７．０９当量）を加え、次いで、溶液を０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物は、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の中間体４（１４．３１ｇ、粗物）を産出し、黄色液体として得た。

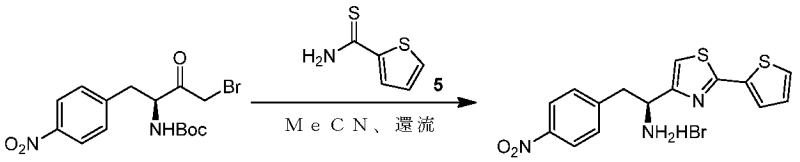
【０２４５】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の中間体４（１４．３ｇ、４２．７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＢｒ水溶液（１７．４２ｍＬ、１２８．３２ｍｍｏｌ、４０％純度、３当量）を、Ｎ$_{2}$下で、０℃で滴加した。次いで、反応混合物を、０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液（１５０ｍＬ）に注ぎ入れた。混合物を、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、ＴＢＭＥ（７０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、次いで、濾過ケーキを真空中で乾燥させ、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）－カルバメート（１２ｇ、７２％）を産出し、白色固体として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．１８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ）　７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ）　４．９６－５．１８（ｍ，１Ｈ）　４．７１－４．９０（ｍ，１Ｈ）　４．０２（ｓ，２Ｈ）　３．２７－３．４０（ｍ，１Ｈ）　２．９７－３．１２（ｍ，１Ｈ）　１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０２４６】

（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩の合成

【化４７】

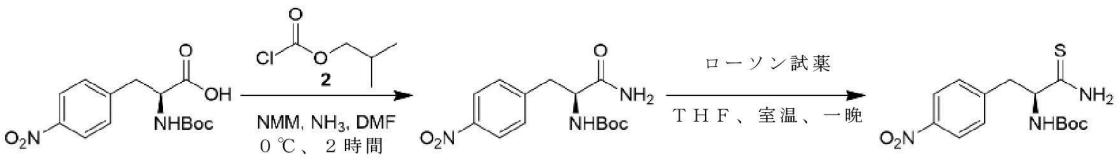



ＭｅＣＮ（２００ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）－カルバメート（２０ｇ、５１．６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、中間体５（７．４０ｇ、５１．６５ｍｍｏｌ、１当量）を加え、次いで、反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させ、（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（１９．３ｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．６４（ｓ，３Ｈ）　８．１３（ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，２Ｈ）　７．７６（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ）　７．６９（ｄ，Ｊ＝３．０７Ｈｚ，１Ｈ）　７．６４（ｓ，１Ｈ）　７．４６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，２Ｈ）　７．１８（ｔ，Ｊ＝４．３９Ｈｚ，１Ｈ）　４．７６－４．９６（ｍ，１Ｈ）　３．３５－３．５０（ｍ，２Ｈ）．

【０２４７】

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（１－アミノ－３－（４－ニトロフェニル）－１－チオキソプロパン－２－イル）－カルバメートの合成

【化４８】




ＤＭＦ（２５０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）プロパン酸（５０．００ｇ、１６１．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮＭＭ（１６．３０ｇ、１６１．１３ｍｍｏｌ、１７．７２ｍＬ、１．００当量）の溶液に、クロロギ酸イソブチル（２２．０１ｇ、１６１．１３ｍｍｏｌ、２１．１６ｍＬ、１．００当量）を０℃で滴加し、混合物を０℃で２時間撹拌した。次いで、ＮＨ$_{3}$（ガス）を、０℃で０．５時間バブリングした。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（７００ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、濾過ケーキを酢酸エチル（１０００ｍＬ）中に溶解し、水（３×５００ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機相を、ＨＣｌ（５％、２×５００ｍＬ）、水（２×４００ｍＬ）、及びＮａＨＣＯ$_{3}$（３×５００ｍＬ）で洗浄し、次いで、有機相を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、ＰＥ：ＥＡ＝６：１（１００ｍＬ）によって粉砕し、濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させ、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（１－アミノ－３－（４－ニトロフェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）－カルバメート（３１．００ｇ、６２％）を白色固体として産出した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２５４．２（Ｍ－５５）．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．１６（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　７．５４（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　７．４０－７．４６（ｍ，１Ｈ）　７．０７（ｓ，１Ｈ）　６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８２Ｈｚ，１Ｈ）　４．０９－４．２２（ｍ，１Ｈ）　３．０３－３．１５（ｍ，１Ｈ）　２．８０－２．９２（ｍ，１Ｈ）　１．２７（ｓ，９Ｈ）．

【０２４８】

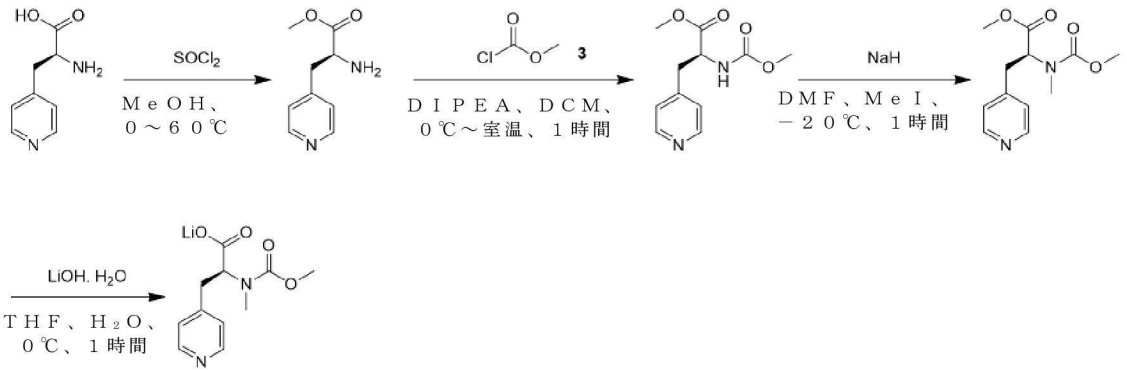
ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（１－アミノ－３－（４－ニト

ロフェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）－カルバメート（２５．３ｇ、８１．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ローソン試薬（４９．６２ｇ、１２２．６９ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で加え、混合物を１５℃で１０時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を氷水（３００ｍＬ）を加え、次いで、混合物を酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出し、有機相を水性$NaHCO_3$（５％、３×２００ｍＬ）で中和した。次いで、合わせた有機相をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル：酢酸エチル＝８０：１（２００ｍＬ）によって粉砕し、濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させ、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（１－アミノ－３－（４－ニトロフェニル）－１－チオキソプロパン－２－イル）－カルバメート（１８ｇ、６７％）を産出し、オフホワイト色の固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝９．６５（ｓ，１Ｈ）　９．２８（ｓ，１Ｈ）　８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　６．９３－６．９６（ｍ，１Ｈ）　４．４６－４．５１（ｍ，１Ｈ）　２．８６－３．１７（ｍ，２Ｈ）　１．２８（ｓ，９Ｈ）．

【０２４９】

リチウム（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエートの合成

【化４９】




ＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（３０ｇ、１８０．５３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SOCl_2$（４２．９６ｇ、３６１．０６ｍｍｏｌ、２６．１９ｍＬ、２当量）を０℃で滴加し、次いで、反応物を６０℃に加熱し、$N_2$雰囲気下で、６０℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を真空中で濃縮し、（Ｓ）－メチル－２－アミノ－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（３０ｇ、２７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１８１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２５０】

ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－アミノ－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（３０ｇ、１３８．４６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７１．５８ｇ、５５３．８５ｍｍｏｌ、９６．４７ｍＬ、４当量）を０℃で滴加し、１０分間撹拌した後、クロロギ酸メチル（１３．０８ｇ、１３８．４６ｍｍｏｌ、１０．７２ｍＬ、１当量）を０℃で滴加し、次いで、$N_2$下で、２５℃で５０分間撹拌した。ＴＬＣ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝１：０～３０：１）によって精製して、（Ｓ）－メチル－２－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（７ｇ、２１％）を産出し、黄色油として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝８．４５－８．５６（ｍ，２Ｈ）　７．０２－７．１１（ｍ，２Ｈ）　５．３８－５．４７（ｍ，１Ｈ）　４．６３－４．７６（ｍ，１Ｈ）　３．７２（ｓ，３Ｈ）　３．６５（ｓ，３Ｈ）　２．９４

－３．２４（ｍ，２Ｈ）．

【０２５１】

ＤＭＦ（８０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（２ｇ、８．３９ｍｍｏｌ、１当量）及びヨードメタン（１．７９ｇ、１２．５９ｍｍｏｌ、７８３．９２ｕＬ、１．５当量）の溶液に、ＮａＨ（５０３．７０ｍｇ、１２．５９ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５当量）を－１５℃でゆっくりと加え、次いで、$N_2$下で、－１５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を飽和$NH_4Cl$（２００ｍＬ）によってクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、（Ｓ）－メチル－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（１．８ｇ、８３％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２５３．２（Ｍ＋$H^+$）．

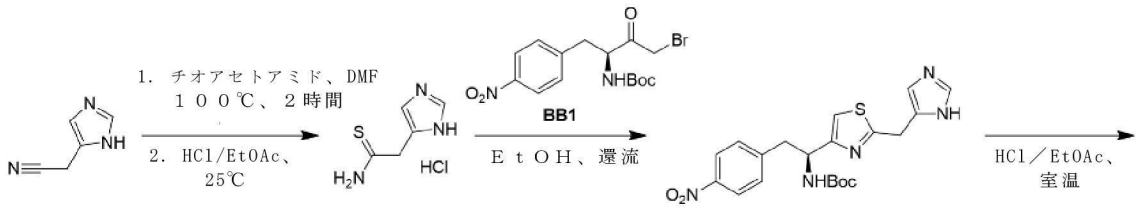
【０２５２】

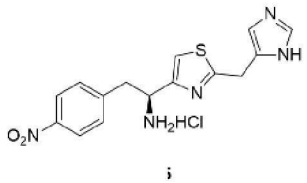
ＴＨＦ（１０ｍＬ）及び$H_2O$（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（１．８ｇ、７．１４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（２０５．０７ｍｇ、８．５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃でゆっくりと加え、次いで、$N_2$下で、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、リチウム（Ｓ）－２－（（メトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパノエート（２ｇ、９７％）を産出し、緑色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２３９．１（Ｍ＋$H^+$）．

【０２５３】

（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩の合成

【化５０】



ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）アセトニトリル（５ｇ、４６．６８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、チオアセトアミド（７．０１ｇ、９３．３６ｍｍｏｌ、２当量）を加え、次いで、混合物を１００℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、３００ｍＬ）を加え、２５℃で１時間撹拌した。次いで、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をアセトンで粉砕して、２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）エタンチオアミド（１６．２ｇ、７６％）を産出し、淡黄色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１４．４５（ｂｒｓ，１Ｈ）　９．４２－１０．１５（ｍ，２Ｈ）　９．０２（ｓ，１Ｈ）　７．４９（ｓ，１Ｈ）　３．９７（ｓ，２Ｈ）．

【０２５４】

ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）エタンチオアミド（７ｇ、４９．５８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）－カルバメート（１６ｇ、４１．３２ｍｍｏｌ、８．３３ｅ$^{-1}$当量）を加え、反応混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エチル）カルバメート（２０ｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　３２９．９（Ｍ－１００）．

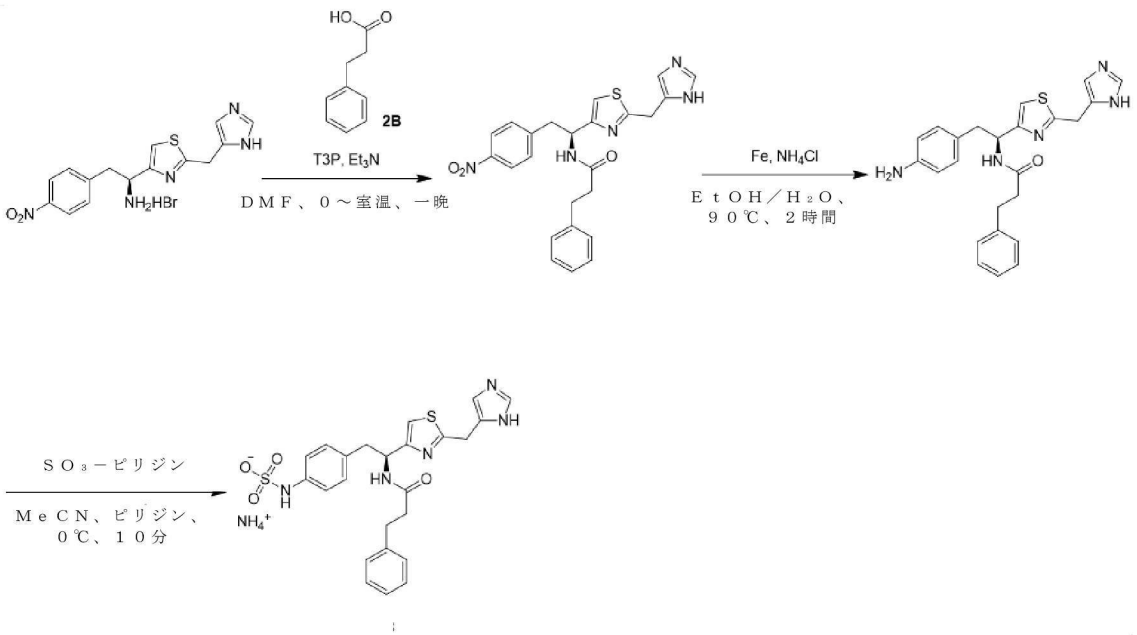
【０２５５】

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エチル）カルバメート（１０ｇ、２３．２８ｍｍｏｌ、１当量）を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（１１ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３５１．９（Ｍ＋Ｎａ$^{+}$）．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．９５（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，１Ｈ）　８．０９－８．１６（ｍ，２Ｈ）　７．５７（ｓ，１Ｈ）　７．４２（ｓ，１Ｈ）　７．３７（ｄ，Ｊ＝８．８２Ｈｚ，２Ｈ）　４．７６－４．８６（ｍ，１Ｈ）　４．５２－４．６６（ｍ，２Ｈ）　３．４５－３．５１（ｍ，２Ｈ）．

【０２５６】

化合物１３の合成

【化５１】




ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン臭化水素酸塩（（０．４５ｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）及び３－フェニルプロパン酸（１８４．７２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１７２．６４ｕＬ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（７４６．８２ｍｇ、７．３８ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ、６当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（１．１７ｇ、１．８５ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加し、混合物を２５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（１０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチ

ル（３×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝１５：１）によって精製して、（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド（０．３５ｇ、粗物）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２５７】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド（０．３５ｇ、７５８．３４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２０２．８２ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ、１３２．５６ｕＬ、５当量）を２０℃で加え、次いで、Ｆｅ（２１１．７７ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ、５当量）を９０℃で加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～３８％、１０分）によって精製して、（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－アミノフェニル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド（０．１ｇ、２６％）を産出し、褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

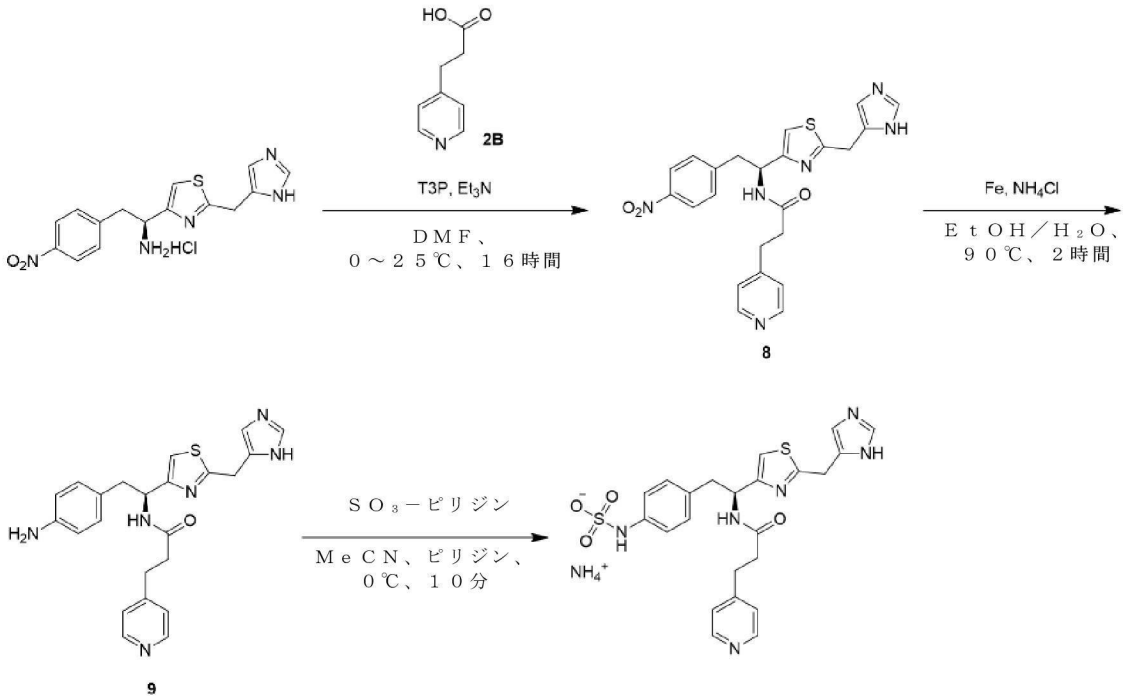
【０２５８】

$CH_3CN$（２ｍＬ）及びピリジン（２ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－アミノフェニル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド（０．２ｇ、４６３．４４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（２２１．２９ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｇｅｍｉｎｉ　２００＊３０　１０μ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１２分）によって精製して、化合物１３（０．０９ｇ、３５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．１８－８．３４（ｍ，２Ｈ）　７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．２１－７．２９（ｍ，２Ｈ）　７．１３－７．２０（ｍ，３Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　７．００（ｓ，１Ｈ）　６．８７－６．９３（ｍ，２Ｈ）　６．７９－６．８４（ｍ，２Ｈ）　５．０２－５．１６（ｍ，１Ｈ）４．３０（ｓ，２Ｈ）２．９５－３．００（ｍ，１Ｈ）　２．７４－２．８３（ｍ，３Ｈ）　２．３６－２．４５（ｍ，２Ｈ）．

【０２５９】

化合物１４の合成

【化５２】




ＤＭＦ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（２００ｍｇ、５４６．６９ｕｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）及び中間体２Ｂ（８２．６４ｍｇ、５４６．６９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（３３１．９２ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、４５６．５６ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（５２１．８４ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、４８７．７０ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加し、次いで、溶液を２５℃まで温め、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、混合物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、中間体８（４２４ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６３．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２６０】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体８（０．３ｇ、６４８．６２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１７３．４８ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１８１．１１ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体９（４５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３３．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２６１】

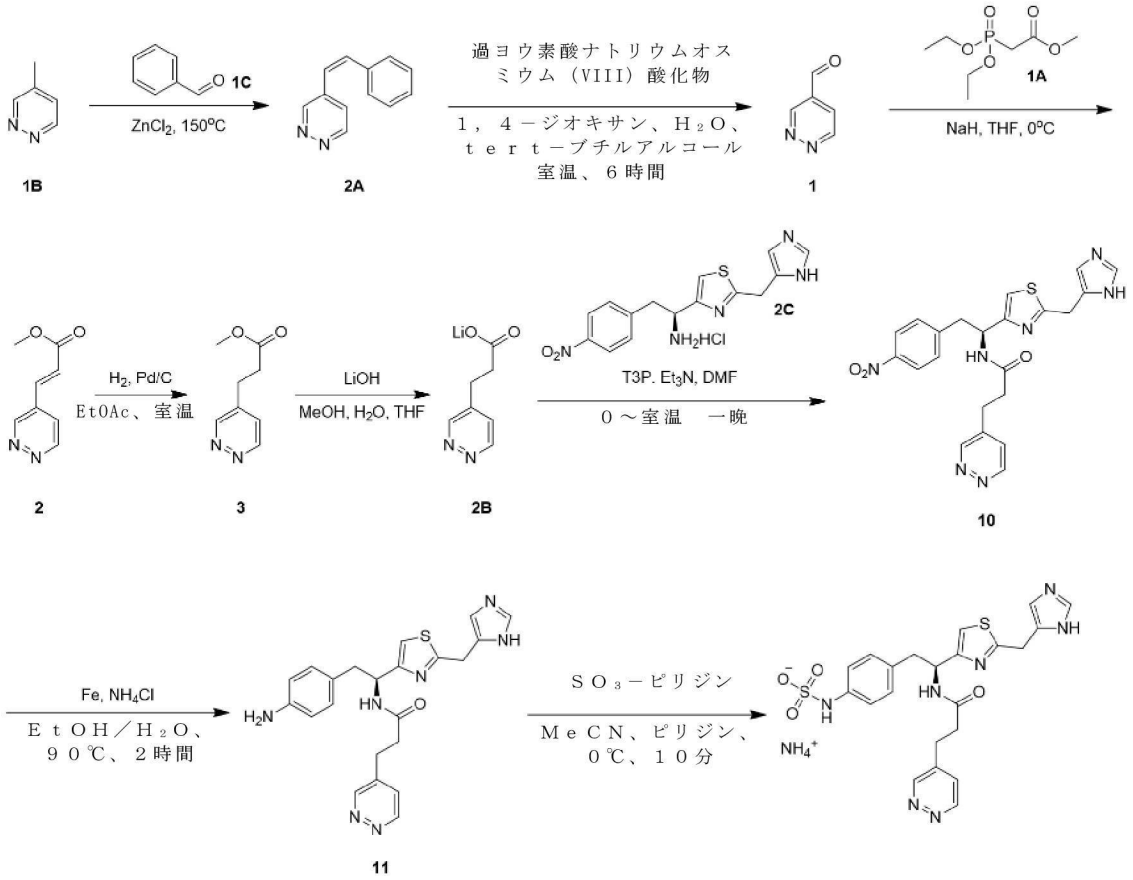
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体９（２１０ｍｇ、４８５．５０ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（２３１．８２ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、３当量）を０℃でゆっくりと加え、次いで０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、$NH_3.H_2O$（７％、１ｍＬ）を０℃で上記の混合物に滴加し、０℃で５分間撹拌し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｇｅｍｉｎｉ　２００＊３０　１０μ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、１２分）によって精製して、化合物１４（４２ｍｇ、１６％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）

δ＝８．２７（ｄ，Ｊ＝６．２４Ｈｚ，２Ｈ）　８．１２（ｓ，１Ｈ）　７．１６（ｄ，Ｊ＝６．１１Ｈｚ，２Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９０－６．９９（ｍ，４Ｈ）　６．８７（ｓ，１Ｈ）　５．０３－５．１３（ｍ，１Ｈ）　４．３０（ｓ，２Ｈ）　２．７８－３．０３（ｍ，４Ｈ）　２．５２－２．５９（ｍ，２Ｈ）．

【０２６２】

化合物１５の合成

【化５３】




中間体１Ｂ（２０ｇ、２１２．５１ｍｍｏｌ、１当量）、中間体１Ｃ（３３．８３ｇ、３１８．７６ｍｍｏｌ、３２．２２ｍＬ、１．５当量）、及びＺｎＣｌ２（１１．５９ｇ、８５．００ｍｍｏｌ、０．４当量）を、１６０℃で５時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラム（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル：エチルアルコール＝４：３：１）によって精製し、中間体２Ａ（１４ｇ、３６％）を産出し、淡黄色固体として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝９．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．０８，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　９．０７－９．０９（ｍ，１Ｈ）　７．７９－７．８７（ｍ，１Ｈ）　７．６４－７．７６（ｍ，３Ｈ）　７．３４－７．４３（ｍ，３Ｈ）　７．１９（ｄ，Ｊ＝１６．５１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２６３】

中間体２Ａ（７ｇ、３８．４１ｍｍｏｌ、１当量）を、ジオキサン（１４０ｍＬ）中に溶解し、Ｈ２Ｏ（４７ｍＬ）をＯｓＯ４（０．１Ｍ、５．８８ｍＬ、１．５３ｅ$^{-2}$当量）及びＮａＩＯ４（１６．６８ｇ、７７．９８ｍｍｏｌ、２．０３当量）に加え、次いで２５℃で６時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物をジオキサン（２０ｍＬ）で希釈し、濾過し、次いで真空中で濃縮し、残渣を、カラム（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製し、中間体１（３ｇ、７２％）を産出し、黄色固体として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ

$_4$）δ＝９．２２－９．２５（ｍ，１Ｈ）　９．１５－９．１８（ｍ，１Ｈ）　７．７３－７．８３（ｍ，１Ｈ）．

【０２６４】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＮａＨ（１．６６ｇ、４１．６３ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５当量）の懸濁液に、メチル中間体１Ａ（５．８３ｇ、２７．７５ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で滴加した。添加が完了した後、混合物を３０分間詰めた。次いで、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体１（３ｇ、２７．７５ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物を２５℃に２時間温めた。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を飽和$NH_4Cl$（５０ｍＬ）で中和し、混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、カラム（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝３：２）によって精製し、中間体２（１．５ｇ、３０％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１６５．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２６５】

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の中間体２（１．３ｇ、７．３０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（７００ｍｇ、７．３０ｍｍｏｌ、１０％純度、１．００当量）を、$N_2$下で加えた。懸濁液を真空下で脱気し、$H_2$で数回パージした。次いで、混合物を、$H_2$（１５ｐｓｉ）下で、２５℃で１５分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体３（０．６９３ｇ、５３％）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１６７．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２６６】

ＴＨＦ（６ｍＬ）及び$H_2O$（１２ｍＬ）中の中間体３（２３０．５４ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１当量）を、$LiOH.H_2O$（６９．８６ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を２５℃で６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濃縮して、中間体２Ｂ（０．２５ｇ、粗物）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１５３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２６７】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の中間体２Ｃ（４８０．８９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２Ｂ（２００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（７９８．０８ｍｇ、７．８９ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．２５ｇ、１．９７ｍｍｏｌ、１．１７ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で１８時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（$SiO_2$、ジクロロメタン：メチルアルコール：水酸化アンモニウム＝２０：２：１）によって精製し、中間体１０（１５０ｍｇ、２３％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６４．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２６８】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体１０（１３０ｍｇ、２８０．４７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（７５．０１ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（７８．３１ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体１１（１５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２６９】

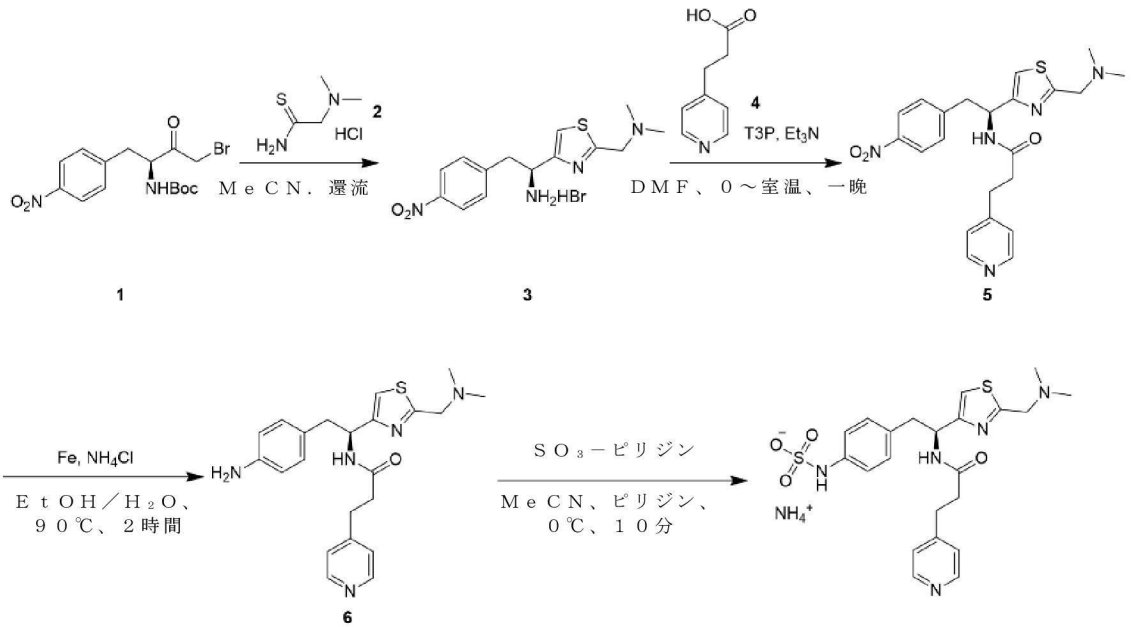
ピリジン（０．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中の中間体１１（１００ｍｇ、２３０．６７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（１１０．１４ｍｇ、６９２．００ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸

化アンモニウム（４ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ Ｃ１８ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、１０分）によって精製して、化合物１５（１２ｍｇ、１０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．９８－９．１４（ｍ，２Ｈ） ８．６８（ｓ，１Ｈ） ８．３２（ｄ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，１Ｈ） ７．５８－７．９１（ｍ，１Ｈ） ７．３７（ｓ，１Ｈ） ７．０７－７．２０（ｍ，３Ｈ） ６．７３－７．００（ｍ，５Ｈ） ５．０８－５．１０（ｍ，１Ｈ） ４．３６（ｓ，２Ｈ） ２．９１－３．００（ｍ，２Ｈ） ２．７８－２．８２（ｍ，４Ｈ）．

【０２７０】

化合物１６の合成

【化５４】




ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の中間体１（３ｇ、７．７５ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（９１５．７５ｍｇ、５．９２ｍｍｏｌ、７．６４ｅ$^{-1}$当量、ＨＣｌ）の混合物を脱気し、$N_2$で３回パージし、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ １０ｕ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～４８％、２０分）によって精製して、中間体３（０．７ｇ、２３％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３０７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２７１】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の中間体３（０．７ｇ、１．８１ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体４（３２７．８５ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＴＥＡ（１．１０ｇ、１０．８４ｍｍｏｌ、１．５１ｍＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（８６２．６３ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ、８０６．１９ｕＬ、１．５当量）を滴加し、次いで、混合物を２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させて、中間体５（０．７９４ｇ、９０％）を産出し、淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２７２】

ＥｔＯＨ（４ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体５（０．７９４ｇ、１．８１ｍｍ

ｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（４８３．１６ｍｇ、９．０３ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、Ｆｅ（５０４．４１ｍｇ、９．０３ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に２時間加熱した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５５ｕ；移動相：［水（１０Ｍｍ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、中間体６（６００ｍｇ、８１％）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

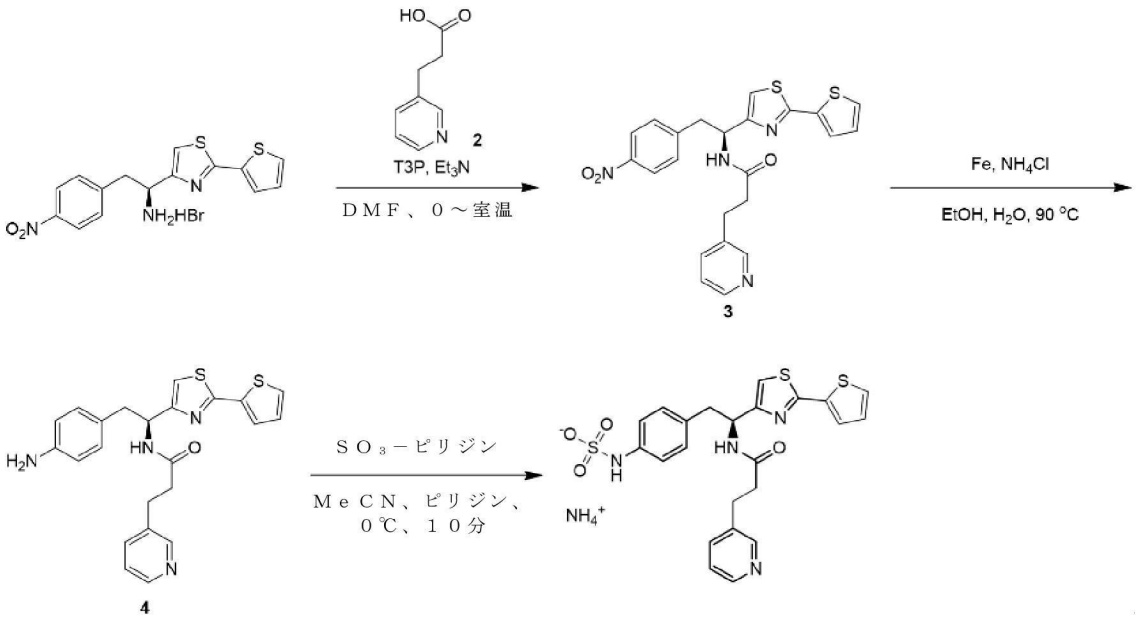
【０２７３】

ピリジン（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の中間体６（０．６ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（６９９．５４ｍｇ、４．４０ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：０％～３０％、２１分）によって精製して、化合物１６（２２２．２３ｍｇ、３０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４４（ｄ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ）　８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．５３－７．９２（ｍ，１Ｈ）　７．３７（ｓ，１Ｈ）　７．２０（ｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，２Ｈ）　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　５．１０－５．２２（ｍ，１Ｈ）　４．４８（ｓ，２Ｈ）　２．９５－３．０７（ｍ，１Ｈ）　２．７８－２．９０（ｍ，３Ｈ）　２．７０（ｓ，６Ｈ）　２．４４－２．４９（ｍ，２Ｈ）．

【０２７４】

化合物１７の合成

【化５５】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（２００ｍｇ、６０３．４８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１００．３５ｍｇ、６６３．８３ｕｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、$Et_3N$（３６６．４０ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ、５０３．９８ｕＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（２８８．０２ｍｇ、９０５．２２ｕｍｏｌ、２６９．１８ｕＬ、１．５当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を

２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（４０ｍＬ）を２５℃で加えることによってクエンチし、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカゲル（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１～ジクロロメタン：メタノール＝５０：１）によって精製して、中間体３（１７２ｍｇ、５５％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４５（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　８．２８－８．３８（ｍ，２Ｈ）　８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．６４－７．６７（ｍ，１Ｈ）　７．４１－７．５２（ｍ，３Ｈ）　７．２７（ｓ，１Ｈ）　７．１３－７．２３（ｍ，２Ｈ）　５．２３－５．３１（ｍ，１Ｈ）　３．２８－３．３２（ｍ，３Ｈ）　３．０３－３．１５（ｍ，１Ｈ）　２．６９－２．８０（ｍ，２Ｈ）　２．４２（ｔｄ，Ｊ＝７．３７，３．６１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２７５】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）中の中間体３（２５８ｍｇ、５５５．３７ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１４８．７３ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１５５．０７ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（４００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３５．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

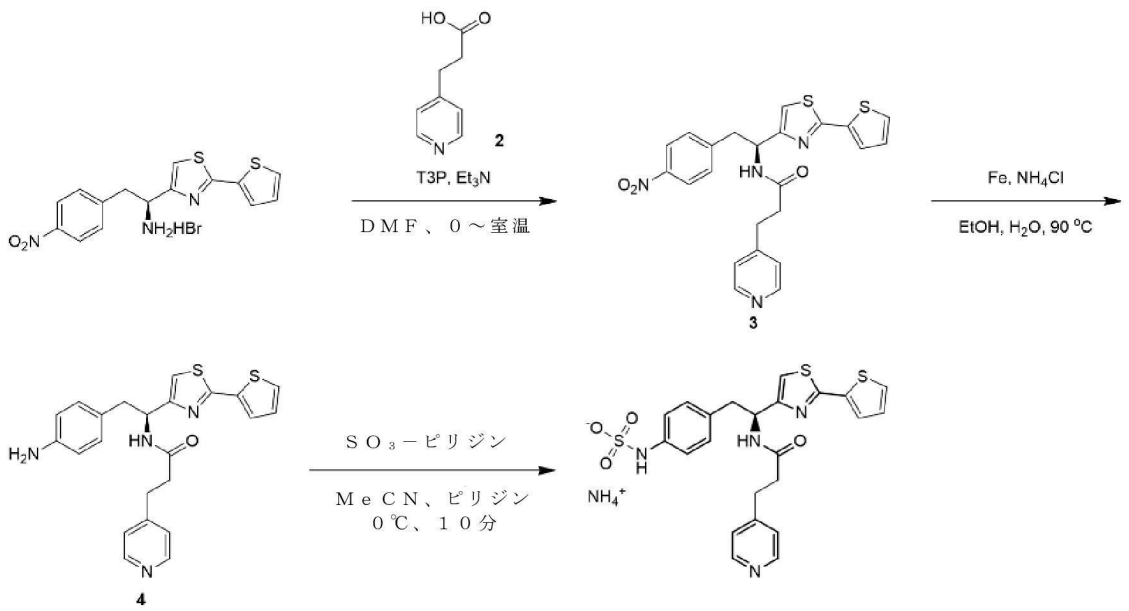
【０２７６】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（２５５ｍｇ、５８６．７８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（２８０．１８ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１２分）によって精製して、化合物１７（７４．５ｍｇ、２４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１２．９（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３５－８．４５（ｍ，２Ｈ）　８．３１（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．５７－７．６６（ｍ，２Ｈ）　７．３１（ｄｄ，Ｊ＝７．７６，４．９５Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１４－７．１９（ｍ，２Ｈ）　７．０８（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８４－６．９３（ｍ，４Ｈ）　５．０２－５．１８（ｍ，１Ｈ）　３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，５．６９Ｈｚ，１Ｈ）　２．７２－２．８７（ｍ，３Ｈ）　２．４０－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０２７７】

化合物１８の合成

【化５６】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（２００ｍｇ、６０３．４８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（９５．７８ｍｇ、６３３．６５ｕｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、$Et_3N$（３６６．４０ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ、５０３．９８ｕＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（２８８．０２ｍｇ、９０５．２２ｕｍｏｌ、２６９．１８ｕＬ、１．５当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で１３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（３０ｍＬ）を２５℃で加えることによってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカゲル（$SiO_2$、石油エーテル：メタノール＝１００：１～５０：１）によって精製して、中間体３（１５４ｍｇ、４９％）を産出し、白色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４９（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　８．３０－８．３８（ｍ，２Ｈ）　８．１１（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，２Ｈ）　７．３１（ｓ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，３．７３Ｈｚ，１Ｈ）　７．１１（ｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，２Ｈ）　５．２７（ｔｄ，Ｊ＝８．８６，５．６２Ｈｚ，１Ｈ）　３．３３－３．３８（ｍ，１Ｈ）　３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，９．３５Ｈｚ，１Ｈ）　２．７５（ｔ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，２Ｈ）　２．３８－２．４６（ｍ，２Ｈ）．

【０２７８】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）中の中間体３（２２８ｍｇ、４９０．７９ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１３１．０７５ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１３７．０４ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（２４０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２７９】

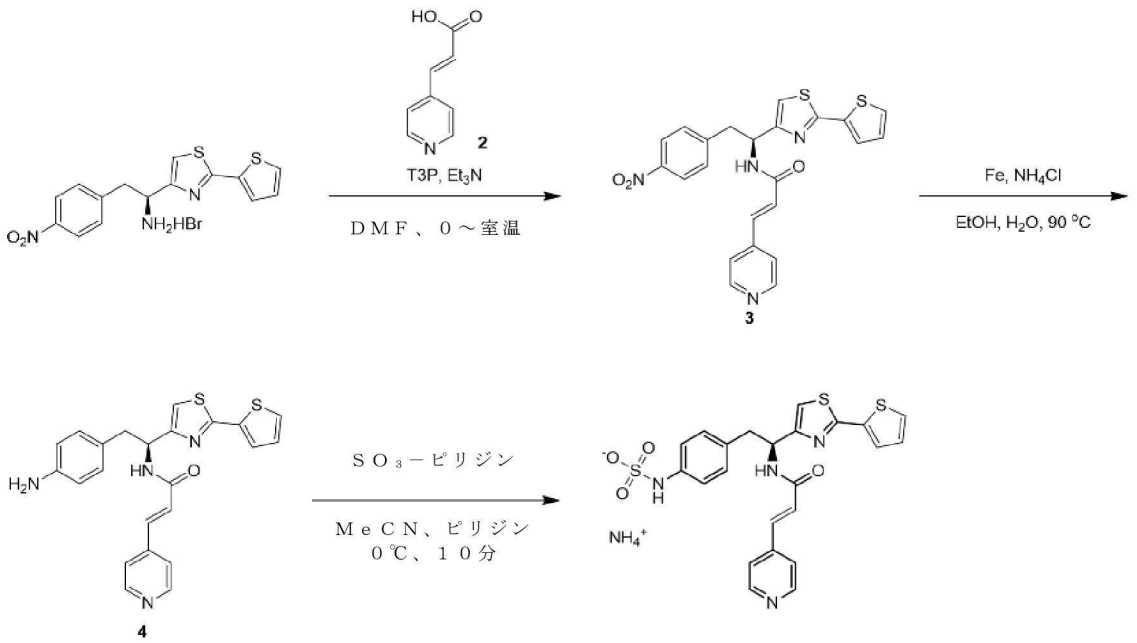
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（２４０ｍｇ、５５２．２６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（２６３．７０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳ

によって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～３５％、１２分）によって精製して、化合物１８（４２．３ｍｇ、１４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１５．０（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３９（ｂｒｄ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，２Ｈ）　７．５２－７．６３（ｍ，２Ｈ）　７．４１（ｄ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，２Ｈ）　７．０８－７．１６（ｍ，２Ｈ）　７．００（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ）　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ）　５．０４（ｄｄ，Ｊ＝９．１５，５．８４Ｈｚ，１Ｈ）　３．０６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．８９，５．７３Ｈｚ，１Ｈ）　２．８２－２．９２（ｍ，２Ｈ）　２．７８（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．７８，９．３７Ｈｚ，１Ｈ）　２．４２－２．４４（ｍ，２Ｈ）．

【０２８０】

化合物１９の合成

【化５７】




ＤＭＦ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）及び中間体２（１５９．１６ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、$Et_3N$（５８８．９９ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１７ｕＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（３０ｍＬ）を２５℃で加えることによってクエンチし、次いで、氷水（６０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカゲル（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１～ジクロロメタン：メタノール＝１００：１）によって精製して、中間体３（３８３ｍｇ、８５％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．８９（ｂｒｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　８．６０（ｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，２Ｈ）　８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　７．６３－７．７４（ｍ，２Ｈ）　７．４４－７．５７（ｍ，５Ｈ）　７．３６（ｄ，Ｊ＝１５．８９Ｈｚ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，

Ｊ＝４．８９，３．９１Ｈｚ，１Ｈ）　６．８９（ｄ，Ｊ＝１５．８９Ｈｚ，１Ｈ）　５．３７－５．５０（ｍ，１Ｈ）　３．４２（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．５７，５．９９Ｈｚ，１Ｈ）　３．２４－３．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０２８１】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）中の中間体３（３９３ｍｇ、８４９．６５ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２２７．３７５ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２３７．２４ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（３７１ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３３．２（Ｍ＋$H^+$）．

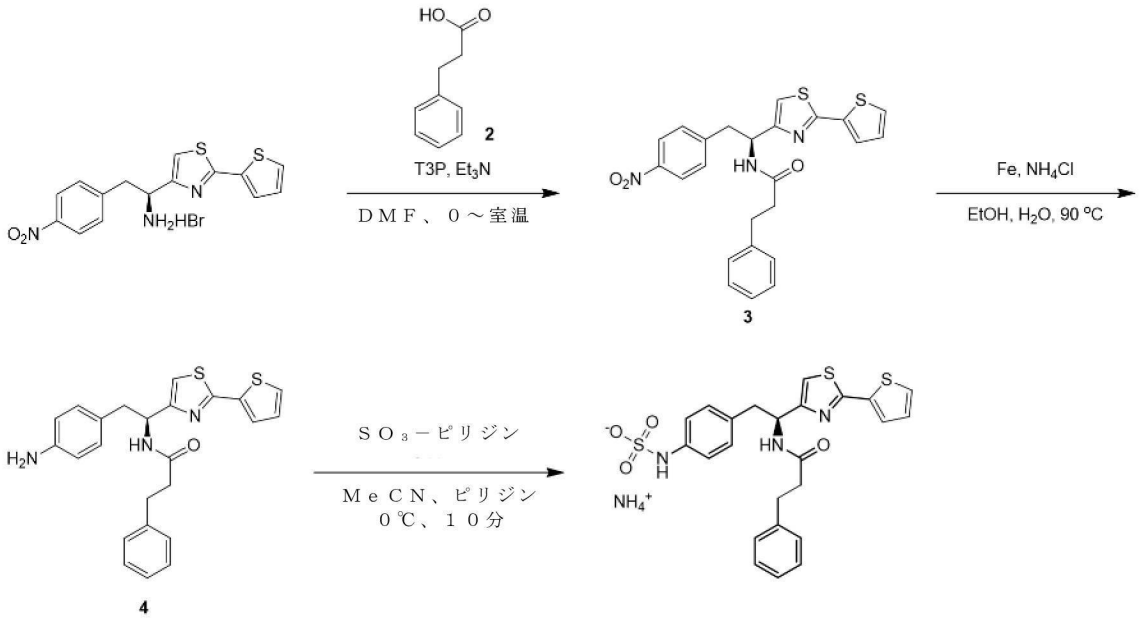
【０２８２】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（２５５ｍｇ、５８９．５１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（２８１．４９ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～３５％、１２分）によって精製して、化合物１９（１７ｍｇ、５％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１１．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝８．３３（ｄ，Ｊ＝４．６５Ｈｚ，２Ｈ）　７．３９（ｄ，Ｊ＝４．５２Ｈｚ，２Ｈ）　７．１４－７．２６（ｍ，３Ｈ）　７．０１（ｍ，５Ｈ）　６．６９－６．８６（ｍ，２Ｈ）　５．３２（ｍ，Ｊ＝６．４２Ｈｚ，１Ｈ）　３．０２－３．１８（ｍ，１Ｈ）　２．８５－２．９８（ｍ，１Ｈ）．

【０２８３】

化合物２０の合成

【化５８】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（２００ｍｇ、６０３．４８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（９９．６９ｍｇ、６６３．８３ｕｍｏｌ、９３．１７ｕＬ、１．１当量）の溶液に、$Et_3N$（３６６．４０ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ、５０３．９８ｕＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（２８８．０２

ｍｇ、９０５．２２ｕｍｏｌ、２６９．１８ｕＬ、１．５当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（３０ｍＬ）を２５℃で加えることによってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカゲル（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～１：１）によって精製して、中間体３（１５８ｍｇ、５０％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６４．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４２（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　８．１０（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．６９－７．７５（ｍ，１Ｈ）　７．６１－７．６７（ｍ，１Ｈ）　７．４７（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．０６－７．２６（ｍ，７Ｈ）　５．１３－５．３６（ｍ，１Ｈ）　３．３７－３．４０（ｍ，１Ｈ）　３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，９．３５Ｈｚ，１Ｈ）　２．７３（ｔ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ，２Ｈ）　２．３５－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０２８４】

ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中の中間体３（２３７ｍｇ、５１１．２５ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１３６．９６ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１４２．７５ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（３１２ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

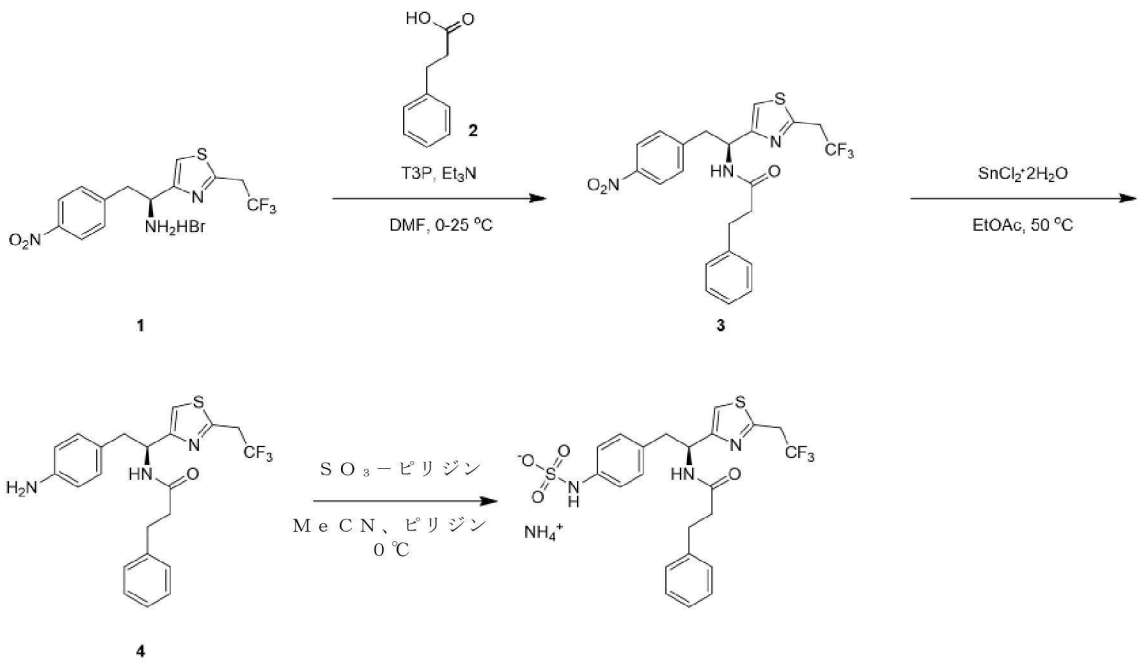
【０２８５】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（３１２ｍｇ、７１９．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（３４３．５９ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１０分）によって精製して、化合物２０（６２ｍｇ、１６％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１４．０（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．２６（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７０（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，１．０４Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，０．９８Ｈｚ，２Ｈ）　６．９７－７．３６（ｍ，１１Ｈ）　６．８５－６．９１（ｍ，４Ｈ）　５．０６－５．１１（ｍ，１Ｈ）　３．０２－３．０７（ｍ，１Ｈ）　２．８１－２．８６（ｍ，１Ｈ）　２．７５－２．７８（ｍ，２Ｈ）　２．３８－２．４２（ｍ，２Ｈ）．

【０２８６】

化合物２１の合成

【化５９】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体１（０．３ｇ、７２７．７６ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１０９．２９ｍｇ、７２７．７６ｕｍｏｌ、１０２．１４ｕＬ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４４１．８５ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．７７ｕＬ、６当量）を加え、次いで０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．２４ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．６４ｕＬ、５０％純度、２当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（３０ｍＬ）を２５℃で加えることによってクエンチし、次いで、氷水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３６０ｍｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６４．２（$M+H^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．３３（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．１８－７．２３（ｍ，２Ｈ）　７．１０－７．１６（ｍ，３Ｈ）　７．０３（ｓ，１Ｈ）　５．３４－５．４１（ｍ，１Ｈ）　３．９５－４．０８（ｍ，２Ｈ）　３．３７（ｄｄ，Ｊ＝１３．５７，６．１１Ｈｚ，２Ｈ）　３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９，８．８０Ｈｚ，１Ｈ）　２．７９－２．８６（ｍ，２Ｈ）　２．４３－２．５２（ｍ，２Ｈ）．

【０２８７】

酢酸エチル（３．５ｍＬ）中の中間体３（０．３５ｇ、７５５．１７ｍｏｌ、１当量）の溶液を、５０℃に加熱し、次いで、$SnCl_2.2H_2O$（８５２．０１ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を５０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、酒石酸カリウムナトリウム（１５ｍＬ）を溶液に加え、濾過し、真空中で濃縮して、中間体４（１５０ｍｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３４．２（$M+H^+$），$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３１（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　７．０５－７．３２（ｍ，８Ｈ）　６．９７（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ）　６．７３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，２Ｈ）　４．９９－５．１９（ｍ，１Ｈ）　４．１５－４．３１（ｍ，２Ｈ）　３．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，５．７５Ｈｚ，１Ｈ）　２．７８－２．８７（ｍ，１Ｈ）　２．７１－２．７５（ｍ，２Ｈ）　２．３４－２．４１（ｍ，２Ｈ）．

【０２８８】

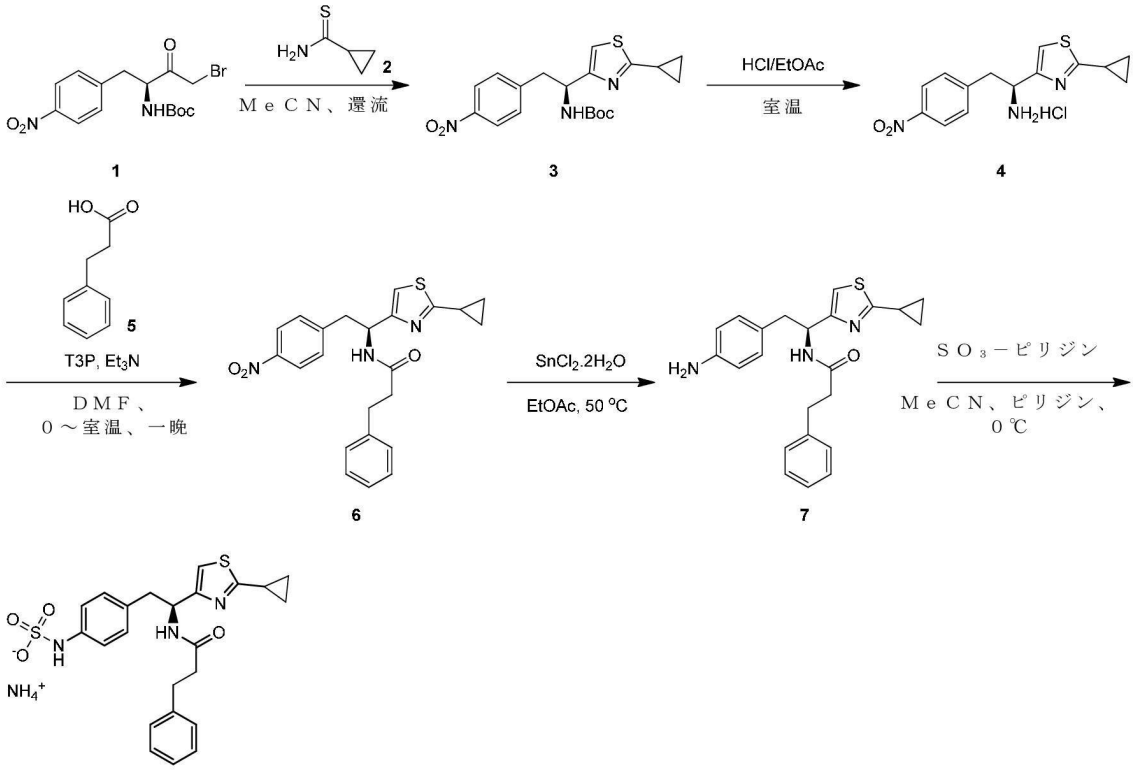
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（１５０ｍｇ、３４６．０３

ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（１６５．２３ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～４０％、１０分）によって精製して、化合物２１（６０．３ｍｇ、収率３３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）＝　８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．６１（ｓ，１Ｈ）　７．２０－７．２８（ｍ，２Ｈ）　７．１３－７．１９（ｍ，４Ｈ）　７．０６（ｂｒｓ，４Ｈ）　６．８５－６．９１（ｍ，２Ｈ）　６．７５－６．８１（ｍ，２Ｈ）　４．９８－５．１６（ｍ，１Ｈ）　４．１０－４．２９（ｍ，２Ｈ）　３．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，５．９９Ｈｚ，１Ｈ）　２．７２－２．８４（ｍ，３Ｈ）　２．３６－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０２８９】

化合物２２の合成

【化６０】




ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の中間体１（５００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１３０．６３ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、９０℃に加熱し、次いで、反応物を９０℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体３（５００ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３９０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２９０】

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１０ｍＬ）中の中間体３（５０２ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体４（２５０ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２９０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　７．３６（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．１７（ｓ，１Ｈ）　３．５４－３．６７（

ｍ，１Ｈ）　３．４３－３．４４（ｍ，２Ｈ）　２．３７－２．４７（ｍ，１Ｈ）　１．１７－１．２２（ｍ，２Ｈ）　１．０８－１．１３（ｍ，２Ｈ）．

【０２９１】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体４（２５０ｍｇ、７６７．３１ｕｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）及び中間体５（１１５．２３ｍｇ、７６７．３１ｕｍｏｌ、１０７．６９ｕＬ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４６５．８７ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ、６４０．８０ｕＬ、６当量）を加え、次いで、混合物を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（９７６．５７ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、９１２．６８ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃に加え、次いで、混合物を２５℃に温め、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を$H_2O$（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体６（２００ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４２２．２（$M+H^+$）．

【０２９２】

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の中間体６（１５０ｍｇ、３５５．８６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SnCl_2.2H_2O$（４０１．５０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を５０℃に加熱し、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、飽和セニエット塩（２０ｍＬ）を加え、次いで濾過し、濾液を、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体７（９０ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３９２．２（$M+H^+$）．

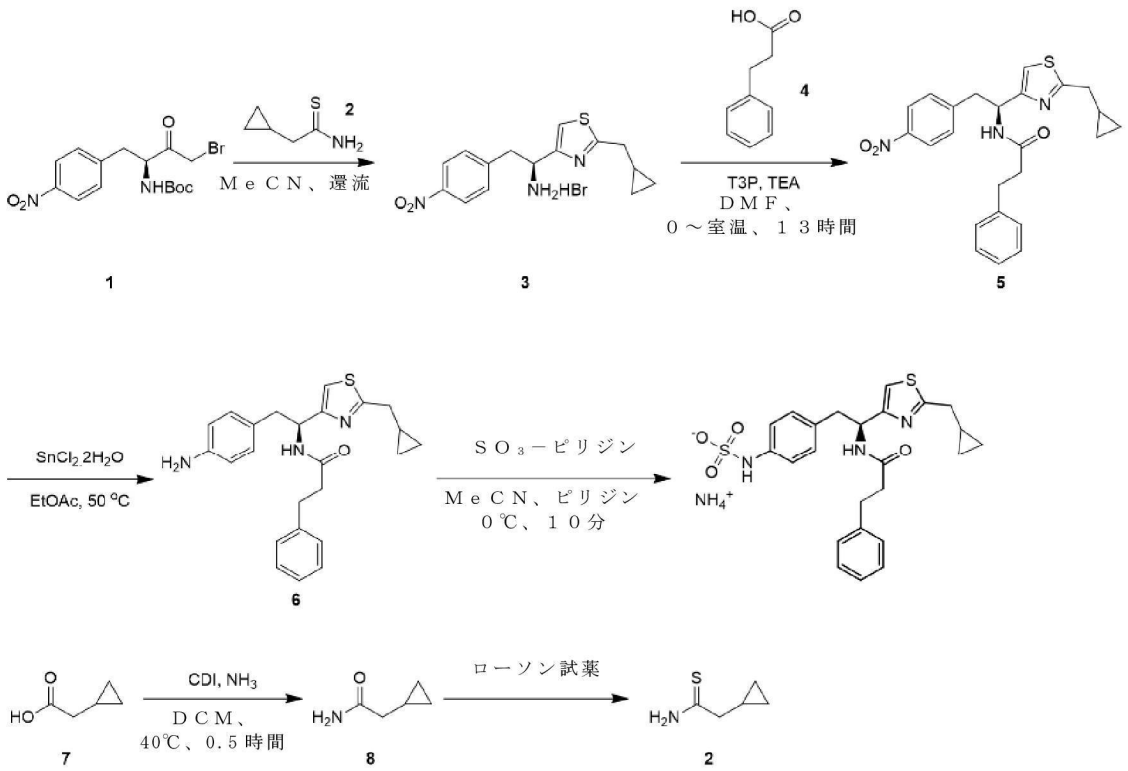
【０２９３】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体７（０．０９ｇ、２２９．８７ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで$SO_3$－ピリジン（１０９．７６ｍｇ、６８９．６１ｕｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$に流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製して、化合物２２（３２．５９ｍｇ、３０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７０．０（$M-H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．２０－７．２７（ｍ，３Ｈ）　７．１２－７．１９（ｍ，３Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８６－６．９１（ｍ，２Ｈ）　６．７６－６．８３（ｍ，３Ｈ）　４．９４－５．０８（ｍ，１Ｈ）　２．９４－２．９９（ｍ，１Ｈ）　２．６９－２．８５（ｍ，３Ｈ）　２．３４－２．４３（ｍ，３Ｈ）　１．０５－１．１７（ｍ，２Ｈ）　０．８７－１．００（ｍ，２Ｈ）．

【０２９４】

化合物２３の合成

【化６１】




【０２９５】

中間体２の調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＣＤＩ（１．７８ｇ、１０．９９ｍｍｏｌ、１．１当量）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の中間体７（１ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に０℃で注ぎ入れ、次いで、混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで、$NH_3$（ガス）を０℃で１時間混合物にバブリングした。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水性ＨＣｌ（１０％、２０ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、中間体８（０．３５ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝７．１５（ｓ，１Ｈ） ６．７１（ｓ，１Ｈ） １．９３（ｄ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，２Ｈ） ０．８８－１．０１（ｍ，１Ｈ） ０．３７－０．５０（ｍ，２Ｈ） ０．００－０．１９（ｍ，２Ｈ）．ＴＨＦ（３．５ｍＬ）中の中間体８（０．３４ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、１当量）及びローソン試薬（１．３９ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、１当量）を脱気し、$N_2$で３回パージし、次いで、混合物を４０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体２（０．１６ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ） ９．０５（ｓ，１Ｈ） ２．３７（ｄ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，２Ｈ） １．０７－１．１４（ｍ，１Ｈ） ０．３６－０．５２（ｍ，２Ｈ） ０．１５－０．１９（ｍ，２Ｈ）．

【０２９６】

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の中間体１（０．１５ｇ、３８７．３７ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（４４．６２ｍｇ、３８７．３７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、９０℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中

で濃縮し、中間体３（０．１７ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３０４．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０２９７】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体３（０．１６ｇ、４１６．３５ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体４（６２．５３ｍｇ、４１６．３５ｕｍｏｌ、５８．４４ｕＬ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（２５２．７８ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ、３４７．７１ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５２９．９０ｍｇ、８３２．７０ｕｍｏｌ、４９５．２３ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体５（０．２５ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た、ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２９８】

中間体５（０．２４ｇ、５５１．０４ｕｍｏｌ、１当量）を、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中に溶解し、次いで、$SnCl_2.2H_2O$（７４６．０５ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ、６当量）を加え、５０℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液（２０ｍＬ）を反応混合物に注ぎ入れ、次いで、混合物を濾過し、水相を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体６（８５ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４０６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

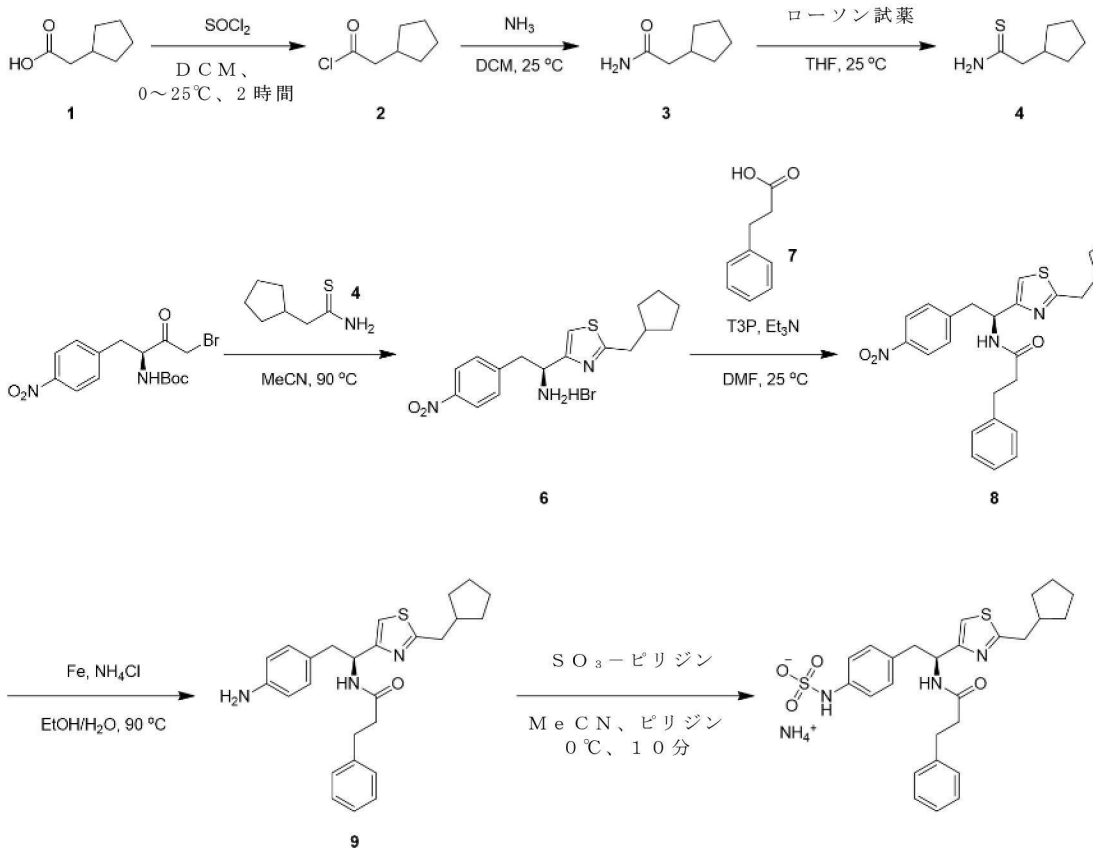
【０２９９】

ピリジン（０．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中の中間体６（０．０８ｇ、１９７．２６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで$SO_3$－ピリジン（９４．１９ｍｇ、５９１．７８ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］によって精製して、化合物２３（２０ｍｇ、２１％）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．１８（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　７．１９－７．２７（ｍ，３Ｈ）　７．１２－７．１８（ｍ，３Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９１－６．９８（ｍ，２Ｈ）　６．８５－６．９０（ｍ，２Ｈ）　６．７８－６．８４（ｍ，２Ｈ）　４．９９－５．１１（ｍ，１Ｈ）　２．９５－３．０４（ｍ，１Ｈ）　２．８７（ｄ，Ｊ＝６．９７Ｈｚ，２Ｈ）　２．７２－２．８１（ｍ，３Ｈ）　２．３５－２．４２（ｍ，２Ｈ）　１．０３－１．１７（ｍ，１Ｈ）　０．５１－０．６３（ｍ，２Ｈ）　０．２６－０．３３（ｍ，２Ｈ）．

【０３００】

化合物２４の合成

【化６２】




ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の中間体１（２ｇ、１５．６０ｍｍｏｌ、１．９６ｍＬ、１当量）の混合物に、ＳＯＣｌ$_2$（６．３１ｇ、５３．０２ｍｍｏｌ、３．８５ｍＬ、３．４０当量）を０℃で加え、次いで、２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、中間体２（２．５ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。

【０３０１】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の中間体２（２．５ｇ、１７．０５ｍｍｏｌ、１．９６ｍＬ、１当量）の混合物に、ＮＨ$_3$（２９０．３９ｍｇ、１７．０５ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で加え、次いで２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で２０分間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ＨＣｌ溶液（１Ｎ、１０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（１ｇ、４６％）を産出し、黄色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．２１（ｓ，１Ｈ）　６．６６（ｓ，１Ｈ）　２．０７－２．２０（ｍ，１Ｈ）　１．９５－２．０３（ｍ，２Ｈ）　１．６６－１．７５（ｍ，２Ｈ）　１．４０－１．６４（ｍ，４Ｈ）　１．０３－１．３０（ｍ，２Ｈ）．

【０３０２】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体３（１ｇ、７．８６ｍｍｏｌ、１．９６ｍＬ、１当量）の混合物に、ローソン試薬（３．１８ｇ、７．８６ｍｍｏｌ、１当量）を２５℃で加え、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物をジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体４（１．５ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１４４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３０３】
ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）－カルバメート（２．９７ｇ、７．６８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び中間体４（１．１ｇ、７．６８ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、９０℃に加熱し、$N_2$雰囲気下で、９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体６（３．２ｇ、粗製、ＨＢｒ塩）を産出し、黒褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３３２．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０３０４】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の中間体６（４００ｍｇ、９７０．０６ｕｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）及び中間体７（１４５．６８ｍｇ、９７０．０６ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（５８８．９６ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１３ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２５．９７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．３９ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、１０分間撹拌した。次いで、混合物を、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～２：１）によって精製して、中間体８（３７０ｍｇ、８２％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６４．２（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０４－８．０６（ｍ，１Ｈ）　７．１８－７．３７（ｍ，６Ｈ）　７．１０（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　６．６３（ｓ，１Ｈ）　６．４９（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，１Ｈ）　５．２６－５．３９（ｍ，１Ｈ）　３．２５－３．３２（ｍ，１Ｈ）　３．１１－３．１９（ｍ，１Ｈ）　２．９５－３．０４（ｍ，４Ｈ）　２．４８－２．５９（ｍ，２Ｈ）　２．２２－２．３３（ｍ，１Ｈ）　１．７６－１．８８（ｍ，２Ｈ）　１．６７－１．７５（ｍ，２Ｈ）　１．５８－１．６６（ｍ，２Ｈ）　１．２５－１．３４（ｍ，２Ｈ）．

【０３０５】
ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体８（３７０ｍｇ、７９８．１２ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２１３．４６ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２２２．８５ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体９（３４５ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３４．３（Ｍ＋$H^+$）．

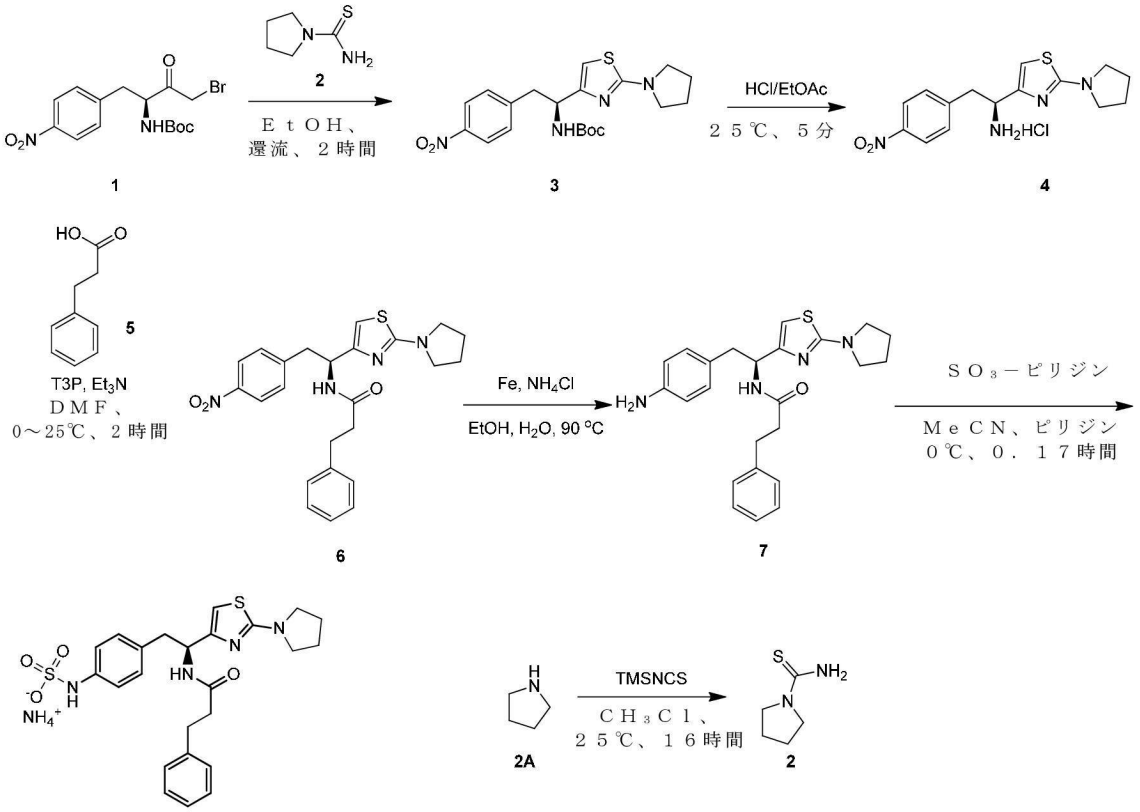
【０３０６】
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（３４５ｍｇ、７９５．６５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３７９．９１ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：　Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ＭｍＮ$H_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～５０％、１０分）によって精製して、化合物２４（１２２．０２ｍｇ、２８％）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１２．１（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１－７．２７（ｍ，３Ｈ）　７．１２－７．１９（ｍ，３Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．９０（ｓ，１Ｈ）　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　６．７７（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　４．９８－５．１０（ｍ，１Ｈ）　２．９３－３．０２（ｍ，３Ｈ）　２．７２－２．８１（ｍ，３Ｈ）　２．３６－２．４２（ｍ，２Ｈ

）　２．１９－２．２７（ｍ，１Ｈ）　１．７０－１．８０（ｍ，２Ｈ）　１．４８－１．６５（ｍ，４Ｈ）　１．２０－１．３０（ｍ，２Ｈ）．

【０３０７】

化合物２５の合成

【化６３】




【０３０８】

中間体２の調製

ＣＨ３Ｃｌ（１０ｍＬ）中の中間体２Ａ（１ｇ、１４．０６ｍｍｏｌ、１．１７ｍＬ、１当量）の溶液に、イソチオシアナート（トリメチル）シラン（２．４０ｇ、１８．２８ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液を、Ｎ２下で滴加した。次いで、反応混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を加え、２５℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、中間体２（０．６５ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１３１．０（Ｍ＋Ｈ＋）．

【０３０９】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の中間体１（５００．８６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（０．２ｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１１７．３７ｕＬ、１当量）の混合物を、８５℃に加熱し、２時間撹拌した。

【０３１０】

ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を冷却し、真空中で濃縮し、中間体３（１．０ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１９．１（Ｍ＋Ｈ＋）．

【０３１１】

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中の中間体３（１．０ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で５分間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、固体を酢酸エチル（５ｍＬ）で洗浄し、中間体４（０．４ｇ、８１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３１９．２（Ｍ＋Ｈ＋），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．

５８（ｓ，２Ｈ） ８．１５（ｄ，Ｊ＝８．５５９Ｈｚ，２Ｈ） ７．４２－７．５２（ｍ，２Ｈ） ６．６９（ｓ，１Ｈ） ４．５０－４．６０（ｍ，１Ｈ） ３．３９－３．４３（ｍ，３Ｈ） ３．０２－３．１３（ｍ，３Ｈ） １．９９－２．０２（ｍ，２Ｈ） １．８０－１．８４（ｍ，２Ｈ）．

【０３１２】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体４（０．４ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）及び中間体５（２０１．１２ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、$Et_3N$（６２５．４６ｍｇ、６．１８ｍｍｏｌ、８６０．３３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９８３．３４ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、９１９．０１ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を$H_2O$（２０ｍＬ）でクエンチし、次いで、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、中間体６（０．４５ｇ、５８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５１．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０３１３】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体６（４６２．３７ｍｇ、５１３．１１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１６４．６８ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ、１０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１７１．９４ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ、６当量）を加え、次いで、反応混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製して、中間体７（０．１７ｇ、７１％）を産出し、黄色固体として得た。

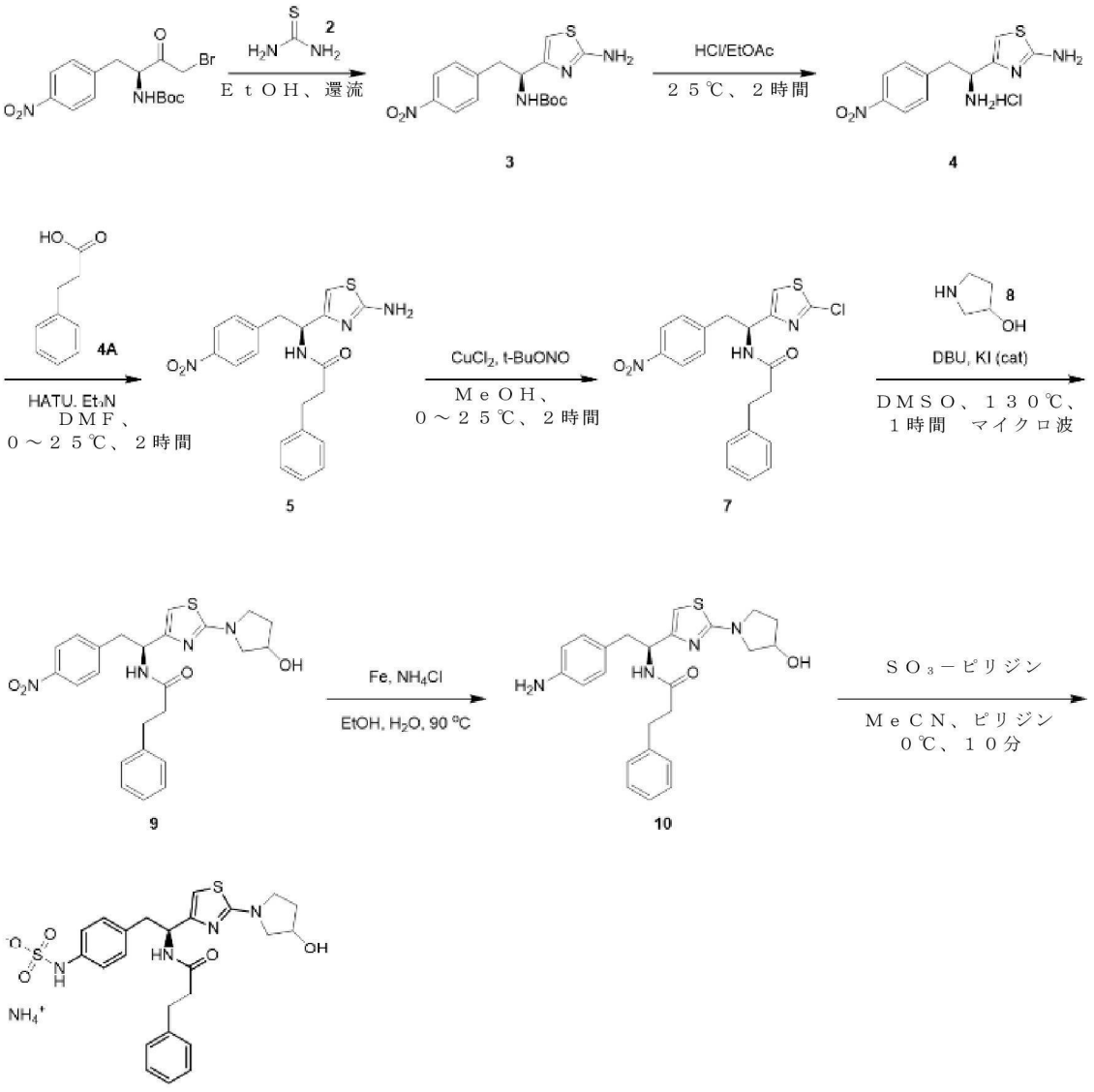
【０３１４】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体７（２００ｍｇ、４７５．５５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで$SO_3$－ピリジン（２２７．０７ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ Ｃ１８ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）によって精製して、化合物２５（７０．６６ｍｇ、２９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９９．１（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝７．１９－７．２６（ｍ，２Ｈ） ７．０９－７．１７（ｍ，３Ｈ） ６．８５－６．９５（ｍ，４Ｈ） ６．１８（ｓ，１Ｈ） ４．８０－４．９０（ｍ，１Ｈ） ３．３０－３．４０（ｍ，４Ｈ） ２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，５．３８Ｈｚ，１Ｈ） ２．６３－２．７５（ｍ，３Ｈ） ２．３１－２．４２（ｍ，２Ｈ） １．９０－２．０５（ｍ，４Ｈ）．

【０３１５】

化合物２６の合成

【化６４】




ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）－カルバメート（２ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（４７１．７９ｍｇ、６．２０ｍｍｏｌ、１１７．３７ｕＬ、１．２当量）の混合物を、８５℃に加熱し、２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を冷却し、真空中で濃縮し、中間体３（１．８ｇ、７４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３６５．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３１６】

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中の中間体３（１．７ｇ、３．３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（５ｍＬ）で洗浄し、次いで、真空中で乾燥させて、中間体４（０．８５ｇ、８５％、ＨＣｌ塩）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２６４．９（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．７３－８．９５（ｍ，３Ｈ）　８．１７（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　７．４９（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　６．８４（ｓ，１Ｈ）　４．５３－４．６９（ｍ，１Ｈ）　３．２８－３．５０（ｍ，２Ｈ）．

【０３１７】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体４Ａ（４３９．３９ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、４１０．６５ｕＬ、１．１当量）及び中間体４（０．８ｇ、２．６６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、$Et_3N$（５６５．２２ｍｇ、５．５９ｍｍｏｌ、７７７．４８ｕＬ、２．１当量）及びＨＡＴＵ（１．２１ｇ、３．１９ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を、$N_2$雰囲気下で、０℃で滴加した。その間に、温度を０℃未満に維持した。次いで、反応混合物を２５℃に温め、２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、$H_2O$（２０ｍＬ）によってクエンチし、次いで濾過した。濾過ケーキを、真空中で乾燥させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、中間体５（０．８９ｇ、４２％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３９７．２（$M+H^+$）．

【０３１８】

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の中間体５（０．３ｇ、７５６．６９ｕｍｏｌ、１当量）及び$CuCl_2$（１６２．７８ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．６当量）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル亜硝酸塩（１１７．０５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１３５．００ｕＬ、１．５当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応物を$H_2O$（５０ｍＬ）によってクエンチし、次いで酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製して、中間体７（０．１１ｇ、２８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１６．２（$M+H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝８．０６－８．０８（ｍ，２Ｈ）　７．１９－７．２６（ｍ，３Ｈ）　７．１２－７．１８（ｍ，４Ｈ）　６．６５（ｓ，１Ｈ）　６．０２（ｂｒｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　５．２４－５．３０（ｍ，１Ｈ）　３．１９－３．２５（ｍ，１Ｈ）　３．０１－３．１３（ｍ，１Ｈ）　２．９１－２．９６（ｍ，２Ｈ）　２．４４－２．５３（ｍ，２Ｈ）．

【０３１９】

ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の中間体８（３５．４０ｍｇ、４０６．３６ｕｍｏｌ、３２．７８ｕＬ、１．３当量）及び中間体７（０．１３ｇ、３１２．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＫＩ（５．１９ｍｇ、３１．２６ｕｍｏｌ、０．１当量）及びＤＢＵ（９５．１７ｍｇ、６２５．１６ｕｍｏｌ、９４．２３ｕＬ、２当量）の溶液を、$N_2$雰囲気下で滴加した。反応混合物を、１３０℃に加熱し、マイクロ波下で、１３０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応物を水（２０ｍＬ）によってクエンチし、次いで、酢酸エチル（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（３ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製して、中間体９（０．１１ｇ、７２％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６７．２（$M+H^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝８．０３－８．０５（ｍ，２Ｈ）　７．２７－７．２９（ｍ，１Ｈ）　７．２４－７．２６（ｍ，１Ｈ）　７．１７－７．２３（ｍ，３Ｈ）　７．１１－７．１７（ｍ，２Ｈ）　６．２６（ｂｒｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，１Ｈ）　５．８６－５．９０（ｍ，１Ｈ）　４．９９－５．１１（ｍ，１Ｈ）　４．６０－４．７１（ｍ，１Ｈ）　３．５８－３．６８（ｍ，２Ｈ）　３．４８－３．５６（ｍ，２Ｈ）　３．４３－３．４６（ｍ，１Ｈ）　３．１８－３．２２（ｍ，１Ｈ）　３．０５－３．１０（ｍ，１Ｈ）　２．９４－３．０１（ｍ，２Ｈ）　２．４８－２．５２（ｍ，２Ｈ）　２．１８－２．２４（ｍ，１Ｈ）　２．０８－２．１６（ｍ，１Ｈ）．

【０３２０】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体９（０．１１ｇ、２２３．９８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（７１．８９ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、４６．９８ｕＬ、６当量）を加え、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（７５．０６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、６当量）を加えた。反応混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、

反応が完了したらモニタリングし、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製して、中間体１０（０．０８ｇ、７９％）を産出し、黄色油として得た。

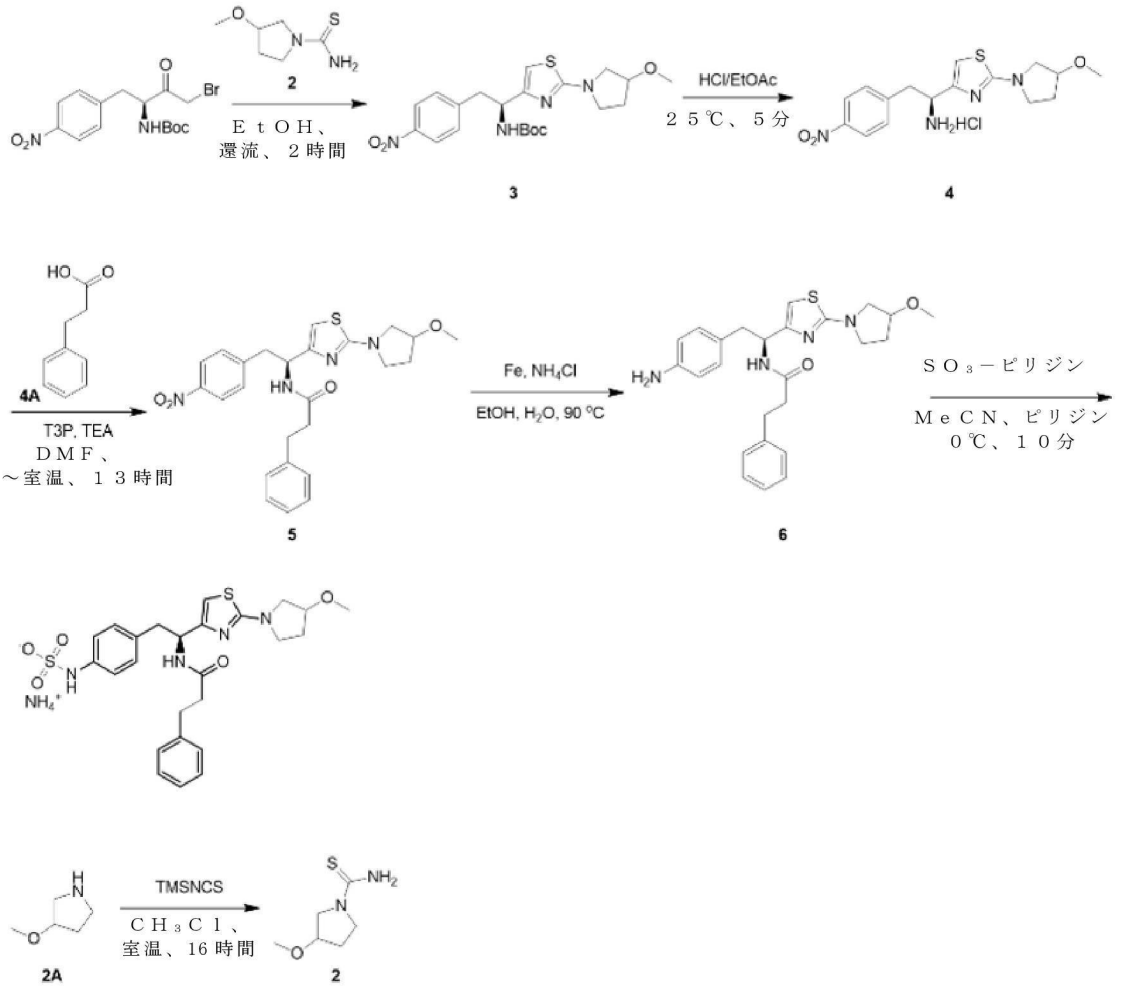
【０３２１】

ピリジン（１ｍＬ）及び$CH_3CN$（１ｍＬ）中の中間体５（８０ｍｇ、１８３．２５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで$SO_3$－ピリジン（８７．５０ｍｇ、５４９．７４ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、化合物２６（２５．３ｍｇ、２６％）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１５．１（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝７．０５－７．２８（ｍ，６Ｈ）　６．９７（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，１Ｈ）　６．８３－６．９２（ｍ，１Ｈ）　６．６６（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，１Ｈ）　６．００－６．０７（ｍ，１Ｈ）　４．７６－４．８７（ｍ，１Ｈ）　４．３９（ｂｒｓ，１Ｈ）　３．３５－３．５０（ｍ，３Ｈ）　３．２０－３．２２（ｍ，１Ｈ）　２．９２－３．０３（ｍ，１Ｈ）　２．６０－２．７４（ｍ，３Ｈ）　２．２９－２．３７（ｍ，２Ｈ）　２．００－２．０９（ｍ，１Ｈ）　１．８７－１．９１（ｍ，１Ｈ）．

【０３２２】

化合物２７の合成

【化６５】




【０３２３】

１．１　中間体２の調製

ＴＨＦ（４ｍＬ）中の中間体２Ａ（０．２ｇ、１．４５ｍｍｏｌ、１．１７ｍＬ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ジ（イミダゾール－１－イル）メタンチオン（３３６．７２ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液を、$N_2$下で滴加した。反応混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を加え、２５℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製して、中間体２（７０ｍｇ、１５％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１６１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３２４】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－（４－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）－３－オキソブタン－２－イル）－カルバメート（４５７．８８ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（０．２ｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１１７．３７ｕＬ、１当量）の混合物を、８５℃に加熱し、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル（５ｍＬ）で粉砕し、真空中で乾燥させて、中間体３（０．７ｇ、８３％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４９．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）

【０３２５】

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中の中間体３（０．８ｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で５分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリング

し、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル（５ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、中間体３（０．６ｇ、７３％、ＨＣｌ塩）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３４９．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）

【０３２６】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の中間体４Ａ（２５４．４７ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ、２３７．８２ｕＬ、１．２当量）及び中間体３（０．６ｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（８５７．３４ｍｇ、８．４７ｍｍｏｌ、１．１８ｍＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（１．３５ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、１．２６ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を、Ｎ$_2$下で、０℃で滴加した。次いで、反応混合物を、２５℃に温め、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）によってクエンチし、次いで濾過し、濾液を真空中で乾燥させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、中間体５（０．６ｇ、粗物）を産出し、黒褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３２７】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中の中間体５（０．６ｇ、８７３．９５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（２８０．４８ｍｇ、５．２４ｍｍｏｌ、１８３．３２ｕＬ、６当量）を加え、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２９２．８６ｍｇ、５．２４ｍｍｏｌ、６当量）を加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝０：１）によって精製して、中間体６（０．２ｇ、４８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

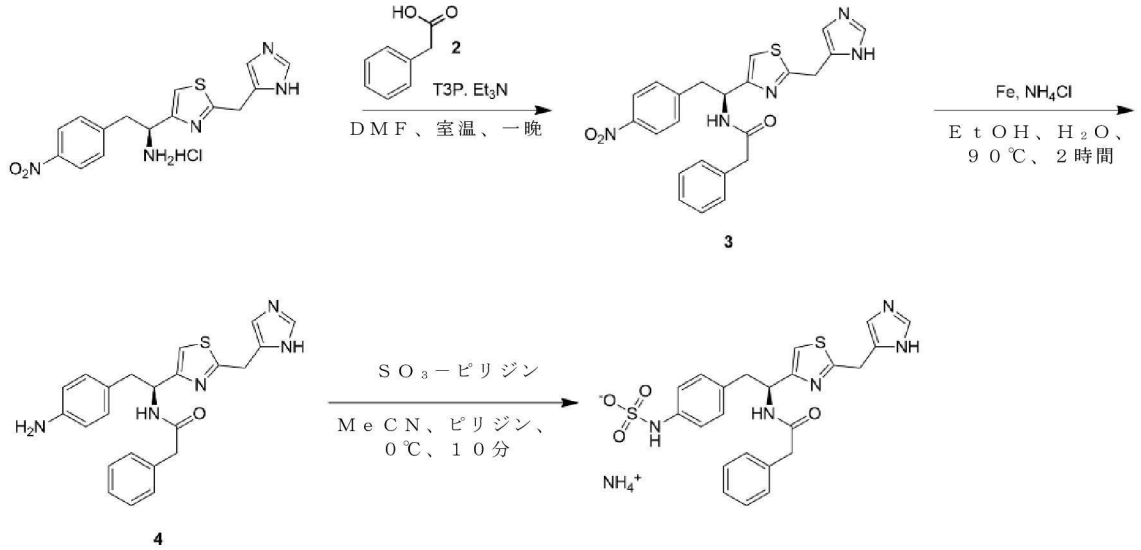
【０３２８】

ピリジン（２ｍＬ）及びＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍＬ）中の中間体６（０．２５ｇ、５５４．８２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_3$－ピリジン（２６４．９２ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物２７（１８３．３ｍｇ、６１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２９．０（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１６－７．２４（ｍ，２Ｈ）　７．０４－７．１６（ｍ，４Ｈ）　６．８０－６．９６（ｍ，４Ｈ）　６．００（ｄ，Ｊ＝５．１４Ｈｚ，１Ｈ）　４．７６－４．８７（ｍ，１Ｈ）　４．０７－４．０８（ｍ，１Ｈ）　３．２７－３．５０（ｍ，４Ｈ）　３．２２（ｓ，３Ｈ）　２．９１－３．０７（ｍ，１Ｈ）　２．６５－２．７４（ｍ，２Ｈ）　２．５６－２．６５（ｍ，１Ｈ）　２．２９－２．４０（ｍ，２Ｈ）　２．０３－２．０９（ｍ２　Ｈ）．

【０３２９】

化合物２８の合成

【化６６】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．１ｇ、２４３．７３ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（３３．１８ｍｇ、２４３．７３ｕｍｏｌ、３０．７３ｕＬ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（１４７．９８ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、２０３．５５ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（２３．２７ｇ、３６５．６０ｕｍｏｌ、２１．７４ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加し、２０℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を冷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（８０ｍｇ、７３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３３０】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の中間体３（０．０８ｇ、１７８．７７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（４７．８１ｍｇ、８９３．８４ｕｍｏｌ、３１．２５ｕＬ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、次いでＦｅ（４９．９２ｍｇ、８９３．８４ｕｍｏｌ、５当量）を加え、溶液を９０℃で２時間加熱した（ｈｅａｒｔｅｄ）。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（８０ｍｇ、粗物）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３３１】

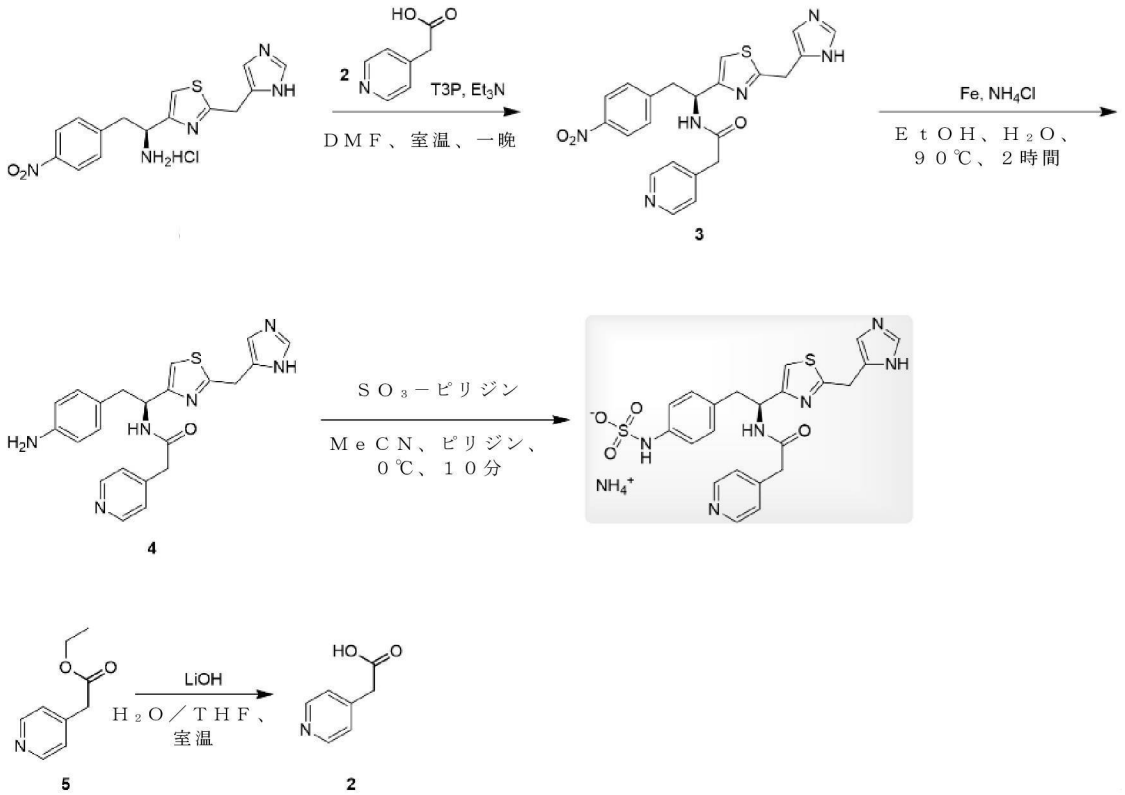
ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びピリジン（９８０．００ｍｇ、１２．３９ｍｍｏｌ、１ｍＬ、７３．９０当量）中の中間体４（０．０７ｇ、１６７．６５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（８０．０５ｍｇ、５０２．９６ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させた。粗物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ Ｃ１８ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物２８（１９．８ｍｇ、２３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７４（ｓ，１Ｈ） ８．４８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ） ７．６６－７．９１（ｍ，１Ｈ） ７．２２－７．２９（ｍ，３Ｈ） ７．１２－７．１７（ｍ，５Ｈ） ７．０７－７．０９（ｍ，１Ｈ） ６．９５－６．９６（ｍ，１Ｈ） ６．８６－６．９２（

ｍ，２Ｈ）　６．７７－６．８３（ｍ，２Ｈ）　５．０４－５．２０（ｍ，１Ｈ）　４．３８（ｓ，２Ｈ）　３．３８－３．４５（ｍ，２Ｈ）　２．８８－２．８９（ｍ，１Ｈ）　２．５２－２．７０（ｍ，１Ｈ）．

【０３３２】

化合物２９の合成

【化６７】




【０３３３】

中間体２の調製

ＴＨＦ（９ｍＬ）及びＨ２Ｏ（６ｍＬ）中の中間体５（１．０１ｇ、６．１１ｍｍｏｌ、９３５．１９ｕＬ、１当量）を、ＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（５１３．１５ｍｇ、１２．２３ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で加え、次いで、溶液を２５℃に温め、３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、中間体２（０．８ｇ、９１％）を産出し、白色固体として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ＝８．３７（ｄ，Ｊ＝１．７５Ｈｚ，２Ｈ）　７．２７（ｓ，２Ｈ）　３．５２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３３４】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩　（０．１ｇ、２４３．７３ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（３４．８７ｍｇ、２４３．７３ｕｍｏｌ、２４５．８０ｕＬ、１当量）の溶液に、Ｅｔ３Ｎ（１４７．９８ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、２０３．５５ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（２３．２７ｇ、３６５．６０ｕｍｏｌ、２１．７４ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加し、混合物を２５℃に温め、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を冷水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メチルアルコール＝１０：１）によって精製して、中間体３（２０ｍｇ、１８％）を産出し、

白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３３５】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及びＨ２Ｏ（１ｍＬ）中の中間体３（０．０３ｇ、６６．８９ｕｍｏｌ、１当量）を、ＮＨ$_4$Ｃｌ（１７．８９ｍｇ、３３４．４５ｕｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（３．７４ｍｇ、６６．８９ｕｍｏｌ、１当量）をこの温度で加え、次いで、溶液を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（４０ｍｇ、粗物）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

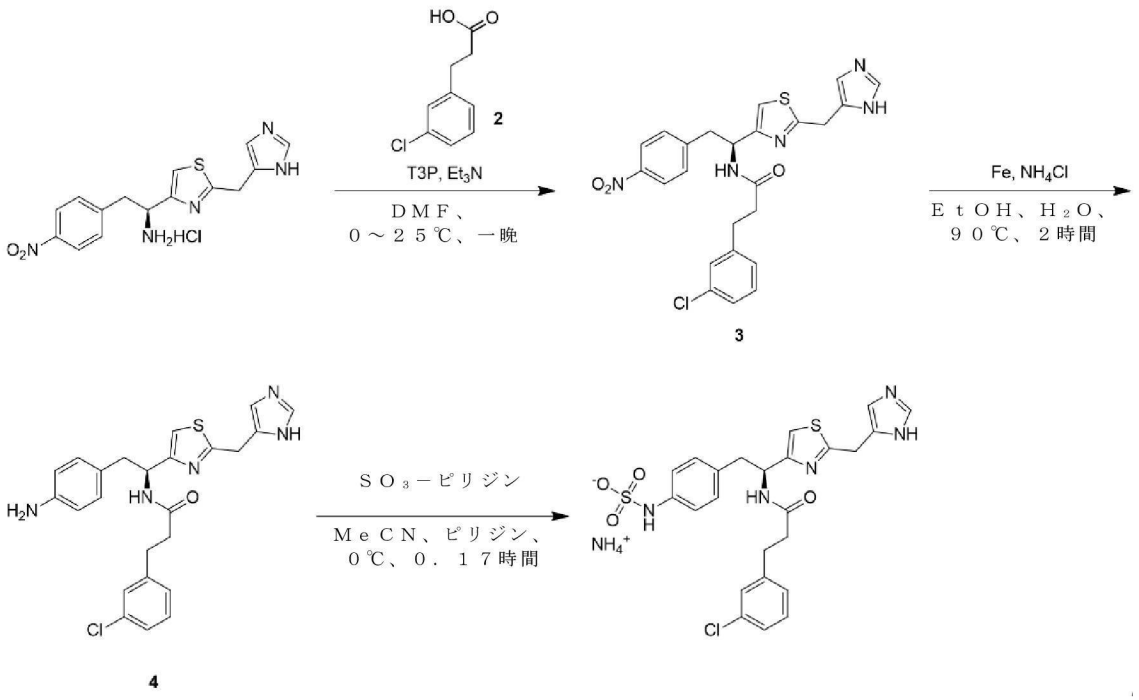
【０３３６】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びピリジン（１ｍＬ）中の中間体４（４０ｍｇ、９５．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯ$_3$－ピリジン（１５．２１ｍｇ、９５．５８ｕｍｏｌ、１当量）を０℃で加え、混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊３０　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ３Ｈ２Ｏ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～１５％、１０分）によって精製して、化合物２９（９．０４ｍｇ、１８％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９７．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ＝８．３５（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，２Ｈ）　７．９４（ｓ，１Ｈ）　７．１５（ｓ，１Ｈ）　７．０４－７．１０（ｍ，３Ｈ）　６．９３－７．０２（ｍ，４Ｈ）　５．１９－５．２３（ｍ，１Ｈ）　４．３０（ｓ，２Ｈ）　３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１３．８８，６．０５Ｈｚ，１Ｈ）　２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，９．５４Ｈｚ，１Ｈ）　２．６７（ｓ，２Ｈ）．

【０３３７】

化合物３１の合成

【化６８】




ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（１００ｍｇ、２７３．３５ｕｍｏｌ、１．２当量）及び中間体２（４２．０５ｍｇ、２２７．７９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（１．３７ｍｍｏｌ、１９０．２３ｕＬ、６当量

）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（３４１．６８ｕｍｏｌ、２０３．２１ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で１８時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（７０ｍｇ、６２％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０２（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，２Ｈ）　７．６６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１１－７．２１（ｍ，５Ｈ）　７．０２－７．０６（ｍ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．６８（ｓ，１Ｈ）　５．２８－５．３３（ｍ，１Ｈ）　３．５０（ｓ，２Ｈ）　３．２４－３．３３（ｍ，１Ｈ）　３．１４－３．２３（ｍ，１Ｈ）　２．８７－２．９４（ｍ，２Ｈ）　２．４６－２．５２（ｍ，２Ｈ）．

【０３３８】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（７０ｍｇ、１４１．１３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（３７．７５ｍｇ、７０５．６７ｕｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（３９．４１ｍｇ、７０５．６７ｕｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（９０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

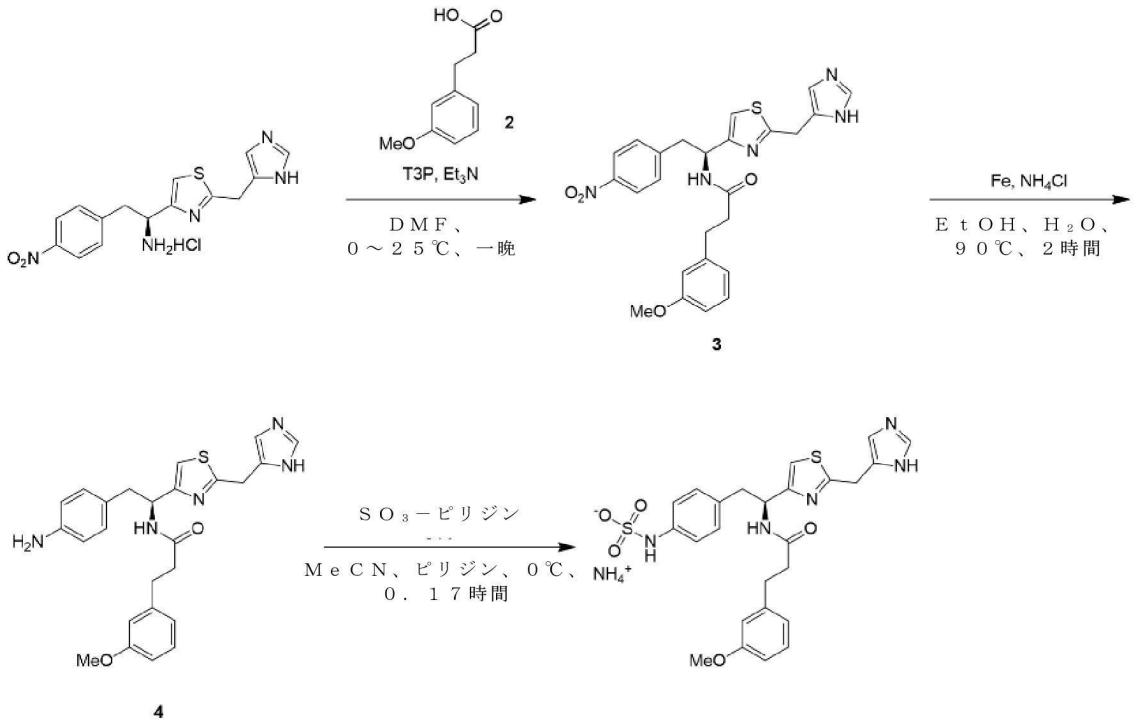
【０３３９】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びピリジン（１ｍＬ）中の中間体４（９０ｍｇ、１９３．１３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（９２．２２ｍｇ、５７９．４０ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＷａｔｅｒｓＸｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、１１分）によって精製して、化合物３１（１４ｍｇ、１３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４６．０（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１４．０７（ｂｒｓ，１Ｈ）８．８５（ｓ，１Ｈ）　８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４３７Ｈｚ，１Ｈ）　７．５４－７．９８（ｍ，１Ｈ）　７．１９－７．３１（ｍ，３Ｈ）　７．０８－７．１７（ｍ，３Ｈ）　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　５．０８－５．１７（ｍ，１Ｈ）　４．３８（ｓ，２Ｈ）　２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１３．５１０，６．９０８Ｈｚ，１Ｈ）　２．７６－２．８７（ｍ，３Ｈ）　２．４０－２．４６（ｍ，２Ｈ）．

【０３４０】

化合物３２の合成

【化６９】




ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（１００ｍｇ、２７３．３５ｕｍｏｌ、１．２当量）及び中間体２（４１．０５ｍｇ、２２７．７９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（１．３７ｍｍｏｌ、１９０．２３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（３４１．６８ｕｍｏｌ、２０３．２１ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（７０ｍｇ、６３％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．０５（ｄ，Ｊ＝８．８０３Ｈｚ，２Ｈ）　７．７３（ｓ，１Ｈ）　７．３１（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，２Ｈ）　７．０３－７．１３（ｍ，２Ｈ）　６．８８（ｓ，１Ｈ）　６．６６－６．７３（ｍ，３Ｈ）　５．３２－５．３６（ｍ，１Ｈ）　４．３０（ｓ，２Ｈ）

【０３４１】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（６８ｍｇ、１３８．３３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（３７．００ｍｇ、６９１．６７ｕｍｏｌ、５当量）に加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（３８．６３ｍｇ、６９１．６７ｕｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（１００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．４３（ｓ，１Ｈ）　７．２９（ｓ，１Ｈ）　７．１３（ｓ，１Ｈ）　６．８８－６．９５（ｍ，２Ｈ）　６．７１（ｍ，６Ｈ）　４．４１（ｓ，２Ｈ）　３．６９－３．７７（ｍ，３Ｈ）　３．５７－３．６４（ｍ，１Ｈ）　３．１３（ｍ，１Ｈ）　２．７１－２．９２（ｍ，３Ｈ）　２．４６（ｍ，２Ｈ）．

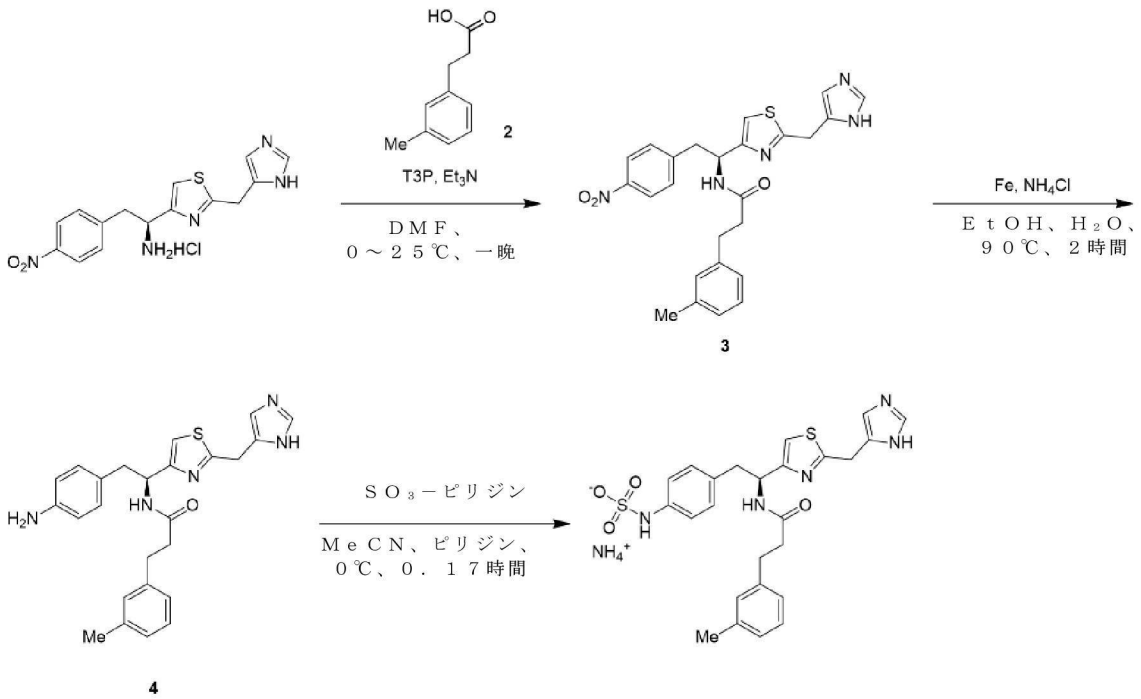
【０３４２】

ピリジン（０．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中の中間体４（１００ｍｇ、２１６．６５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（１０３．４５ｍｇ、６４９．９４ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ Ｃ１８ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：[水（１０ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ]；Ｂ％：５％～４０％、１０分）によって精製して、化合物３２（２１．４ｍｇ、１８％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．６２（ｓ，１Ｈ） ８．２１（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ） ７．７０（ｂｒｓ，１Ｈ） ７．００－７．２８（ｍ，４Ｈ） ６．８６－６．９２（ｍ，２Ｈ） ６．７０－６．８２（ｍ，５Ｈ） ５．０６－５．１６（ｍ，１Ｈ） ４．３５（ｓ，２Ｈ） ３．７１（ｓ，３Ｈ） ２．９２－２．９７（ｍ，１Ｈ） ２．７９－２．８４（ｍ，１Ｈ） ２．７２－２．７（ｍ， ２Ｈ） ２．３７－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０３４３】

化合物３３の合成

【化７０】




ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（１００ｍｇ、２７３．３５ｕｍｏｌ、１．２当量）及び中間体２（３７．４０ｍｇ、２２７．７９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（１．３７ｍｍｏｌ、１９０．２３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（３４１．６８ｕｍｏｌ、２０３．２１ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加し、溶液を２５℃で１３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（８０ｍｇ、７４％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．０５（ｄ，Ｊ＝８

．６８１Ｈｚ，２Ｈ）　７．７５（ｓ，１Ｈ）　７．３２（ｄ，Ｊ＝８．５５９Ｈｚ，２Ｈ）　７．０３－７．１０（ｍ，２Ｈ）　６．９２－６．９７（ｍ，２Ｈ）　６．８９（ｄ，Ｊ＝７．４５８Ｈｚ，１Ｈ）　６．８３（ｓ，１Ｈ）　５．３１－５．３５（ｍ，１Ｈ）　４．３１（ｓ，２Ｈ）　３．３３－３．３９（ｍ，１Ｈ）　３．０４－３．１０（ｍ，１Ｈ）　２．７４－２．８１（ｍ，２Ｈ）　２．４１－２．４９（ｍ，２Ｈ）　２．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０３４４】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（８０ｍｇ、１６８．２２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（４４．９９ｍｇ、８４１．１１ｕｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（４６．９７ｍｇ、８４１．１１ｕｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応がモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（１００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４６．３（Ｍ＋$H^+$）．

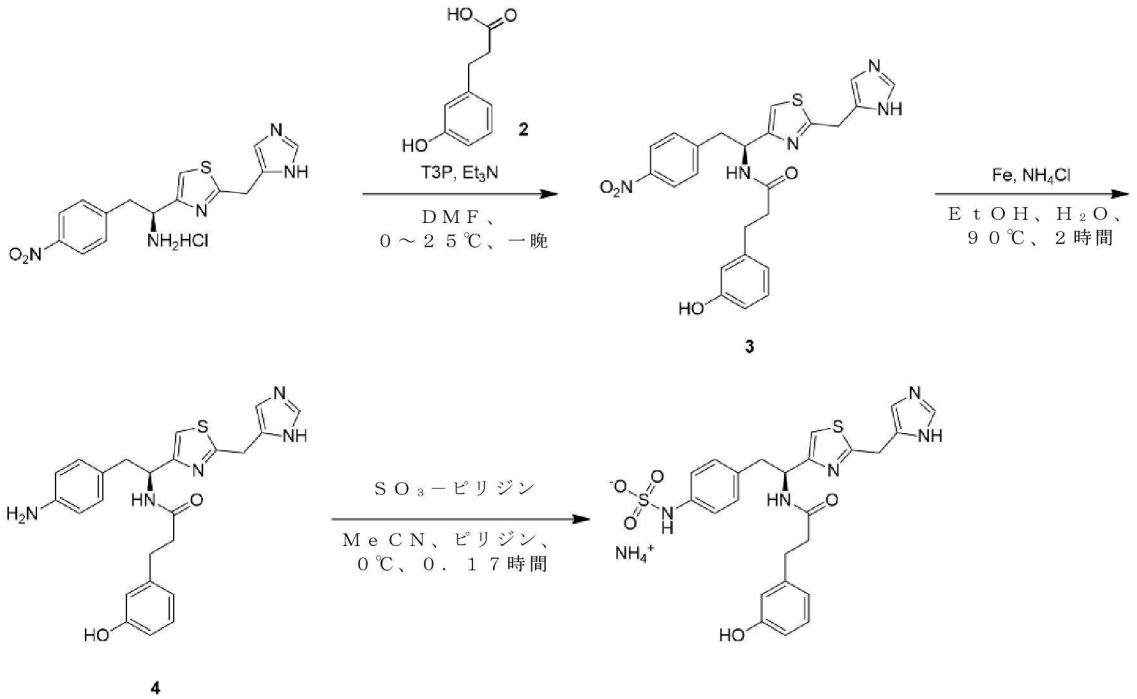
【０３４５】

ピリジン（０．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中の中間体４（１００ｍｇ、２２４．４３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（１０７．１６ｍｇ、６７３．２８ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣにより精製した（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：８％～４３％、１０分）によって精製して、化合物３３（２２．６４ｍｇ、１９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２６．１（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．８２（ｓ，１Ｈ）　８．２０（ｄ，Ｊ＝８．５５９Ｈｚ，１Ｈ）　７．４０－７．９６（ｍ，１Ｈ）　７．０９－７．１７（ｍ，２Ｈ）　７．０６（ｓ，１Ｈ）　６．９３－７．０１（ｍ，３Ｈ）　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４３７Ｈｚ，２Ｈ）　５．０８－５．１６（ｍ，１Ｈ）　４．３８（ｓ，２Ｈ）　２．９０－２．９８（ｍ，１Ｈ）　２．７９－２．８６（ｍ，１Ｈ）　２．７４（ｔ，Ｊ＝７．６４２Ｈｚ，２Ｈ）　２．４０（ｔ，Ｊ＝７．７０３Ｈｚ，２Ｈ）　２．２５（ｓ，３Ｈ）．

【０３４６】

化合物３４の合成

【化７１】




ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（１００ｍｇ、２７３．３５ｕｍｏｌ、１．２当量）及び中間体２（３７．８５ｍｇ、２２７．７９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（１．３７ｍｍｏｌ、１９０．２３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（３４１．６８ｕｍｏｌ、２０３．２１ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（５５ｍｇ、５１％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，２Ｈ）　７．７６（ｓ，１Ｈ）　７．３２（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，２Ｈ）　７．０７（ｓ，１Ｈ）　６．９６－７．０３（ｍ，１Ｈ）　６．８７（ｓ，１Ｈ）　６．５４－６．６２（ｍ，３Ｈ）　５．３２－５．３７（ｍ，１Ｈ）　４．３２（ｓ，２Ｈ）　３．３６－３．３７（ｍ，１Ｈ）　３．０５－３．１１（ｍ，１Ｈ）　２．７４（ｔ，Ｊ＝７．２７５Ｈｚ，２Ｈ）　２．４０－２．４８（ｍ２Ｈ）．

【０３４７】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（５５ｍｇ、１１５．１７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（３０．８０ｍｇ、５７５．８７ｕｍｏｌ、２０．１３ｕＬ、５当量）に加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（３２．１６ｍｇ、５７５．８７ｕｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（７０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３４８】

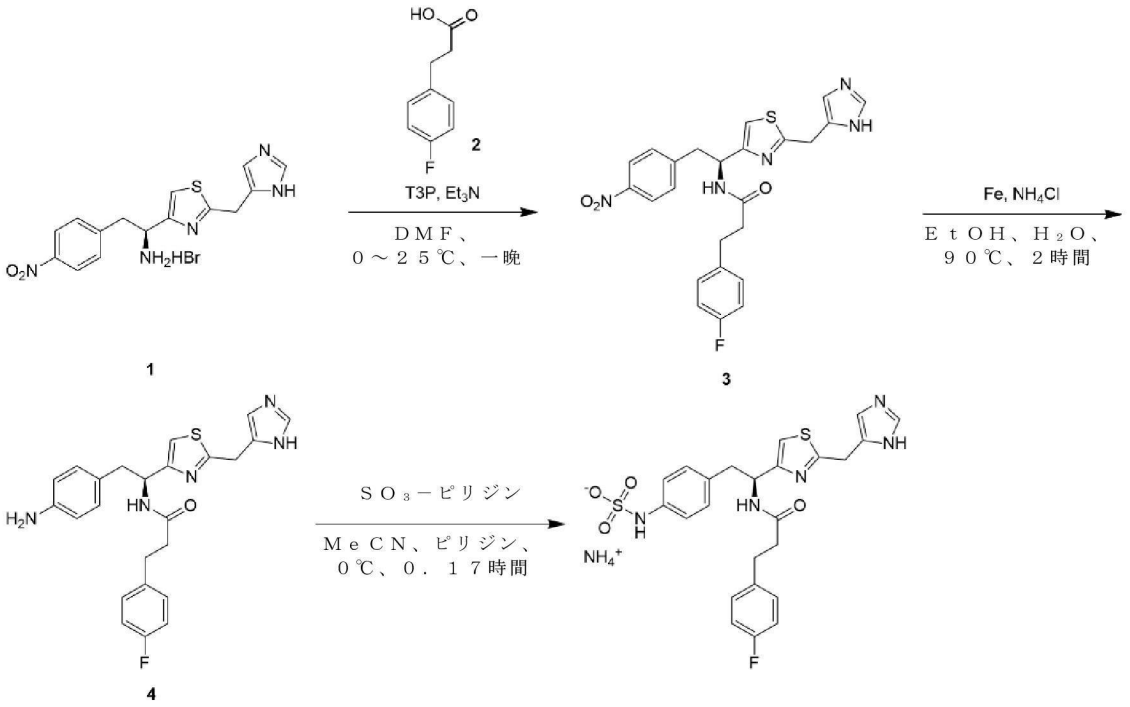
ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びピリジン（１ｍＬ）中の中間体４（７０ｍｇ、１５６．４１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（７４．６８ｍｇ、４６９．２２ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が

完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ Ｃ１８ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４％～３４％、１０分）によって精製して、化合物３４（１４ｍｇ、１７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２６．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝９．２１（ｂｒｓ，１Ｈ） ８．６７（ｓ，１Ｈ） ８．２１（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ） ７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ） ７．１４（ｓ，１Ｈ） ７．００－７．０７（ｍ，２Ｈ） ６．８６－６．９２（ｍ，２Ｈ） ６．７６－６．８３（ｍ，２Ｈ） ６．５３－６．６１（ｍ，３Ｈ） ５．０６－５．１３（ｍ，１Ｈ） ４．３６（ｓ，２Ｈ） ２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，６．８４７Ｈｚ，１Ｈ） ２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，７．５８０Ｈｚ，１Ｈ） ２．６７（ｔ，Ｊ＝７．７０３Ｈｚ，２Ｈ） ２．３０－２．４０（ｍ，２Ｈ）．

【０３４９】

化合物３５の合成

【化７２】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体１（０．１ｇ、２４６．０１ｍｏｌ、１当量）及び中間体２（４１．３７ｍｇ、２４６．０１ｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（１４９．３６ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、２０５．４５ｕＬ、６当量）を加え、次いで、混合物を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（３１３．１０ｍｇ、４９２．０２ｍｏｌ、２９２．６２ｕＬ、５０％純度、２当量）を滴加し、次いで、反応物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、１３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を氷水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（３５ｍｇ、３０％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．０７（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ） ７．６６（ｓ，１Ｈ） ７．３４（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ） ７．０８－７．１５（ｍ，２Ｈ） ７．０１（ｓ，１Ｈ） ６．８６－６．９３（ｍ，３Ｈ） ５．２８－５．３８（ｍ，１Ｈ） ４．２９（ｓ，２Ｈ） ３．３３－３

．４０（ｍ，１Ｈ） ３．０６－３．１５（ｍ，１Ｈ） ２．７９－２．８２（ｍ，２Ｈ） ２．４１－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０３５０】

ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）及び$H_2O$（０．５ｍＬ）中の中間体３（０．０４ｇ、８３．４２ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２２．３１ｍｇ、４１７．０８ｕｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２３．２９ｍｇ、４１７．０８ｕｍｏｌ、５当量）を加え、反応物を９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（０．０３ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５０．３（Ｍ＋$H^+$）．

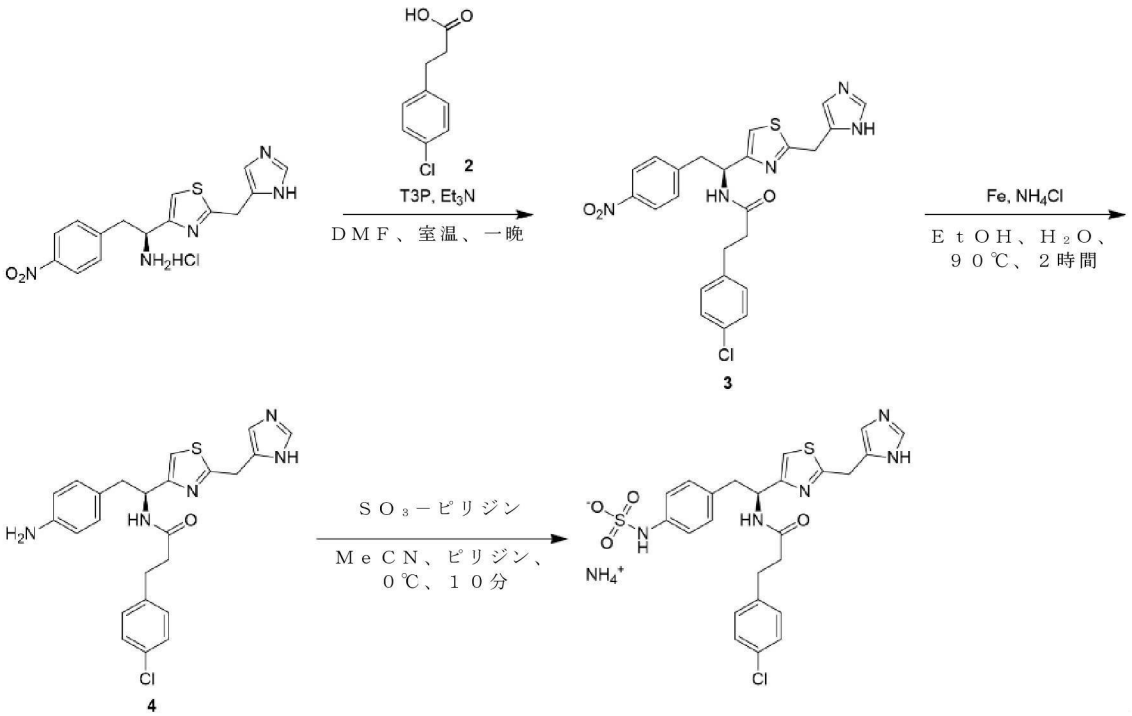
【０３５１】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（０．０６５ｇ、１４４．５９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（６９．０４ｍｇ、４３３．７７ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ Ｃ１８ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：７％～３７％、１０分）によって精製して、化合物３５（７．８ｍｇ、１０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．１（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．８３（ｓ，１Ｈ） ８．２４（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ） ７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ） ７．１４－７．２２（ｍ，３Ｈ） ７．０１－７．１１（ｍ，３Ｈ） ６．８６－６．９２（ｍ，２Ｈ） ６．７７－６．７９（ｍ，２Ｈ） ５．０８－５．１４（ｍ，１Ｈ） ４．３８（ｓ，２Ｈ） ２．９１－２．９７（ｍ，１Ｈ） ２．８０－２．８６（ｍ，１Ｈ） ２．７３－２．７７（ｍ，２Ｈ） ２．３７－２．４１（ｍ，２Ｈ）．

【０３５２】

化合物３６の合成

【化７３】




ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル

）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．１ｇ、２７３．３５ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（５０．４６ｍｇ、２７３．３５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（１６５．９６ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、２２８．２８ｕＬ、６当量）を加え、次いで、混合物を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（３４．７９ｇ、５４６．６９ｕｍｏｌ、３２．５１ｍＬ、５０％純度、２当量）を滴加し、反応物を２５℃に温め、１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（３５ｍｇ、２６％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．０８（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，２Ｈ）　７．６７（ｓ，１Ｈ）　７．３４（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．１５－７．２０（ｍ，２Ｈ）　７．０７－７．１３（ｍ，２Ｈ）　７．０２（ｓ，１Ｈ）　６．８７（ｓ，１Ｈ）　５．３０－５．３３（ｍ，１Ｈ）　４．２９（ｓ，２Ｈ）　３．３３－３．３９（ｍ，１Ｈ）　３．０５－３．１５（ｍ，１Ｈ）　２．７７－２．８５（ｍ，２Ｈ）　２．４２－２．４９（ｍ，２Ｈ）．

【０３５３】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体３（０．０６５ｇ、１３１．０５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（３５．０５ｍｇ、６５５．２７ｕｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃に加熱し、Ｆｅ（３６．６０ｍｇ、６５５．２７ｕｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（６０ｍｇ、８８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

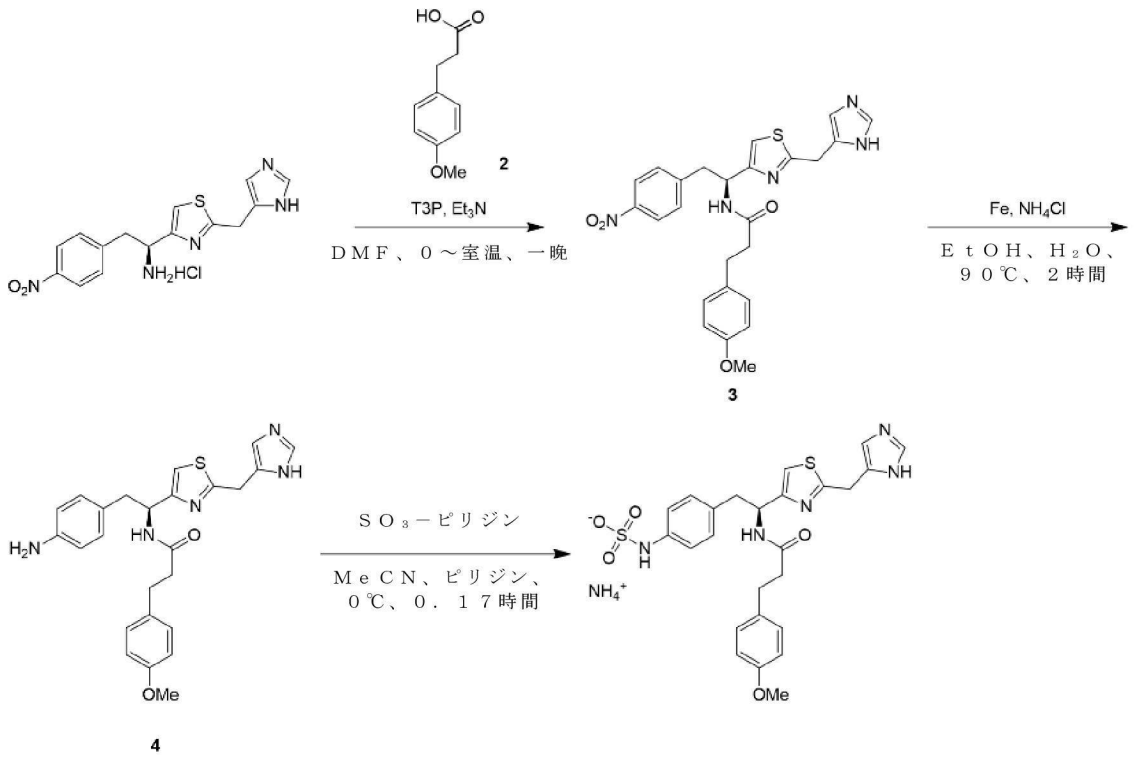
【０３５４】

Ｐｙ（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（０．０７ｇ、１５０．２２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、$SO_3$－ピリジン（７１．７２ｍｇ、４５０．６５ｕｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１４％～４４％、１０分）によって精製して、化合物３６（１９．８ｍｇ、２４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．６９（ｓ，１Ｈ）　８．２１（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１５－７．３３（ｍ，４Ｈ）　７．０２－７．１４（ｍ，２Ｈ）　６．７４－６．９３（ｍ，４Ｈ）　５．０７－５．１３（ｍ，１Ｈ）　４．３６（ｓ，２Ｈ）　２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ）　２．７１－２．８６（ｍ，３Ｈ）　２．３７－２．４１（ｍ，２Ｈ）．

【０３５５】

化合物３７の合成

【化７４】




ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．１ｇ、２７３．３５ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（４９．２６ｍｇ、２７３．３５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（１６５．９６ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、２２８．２８ｕＬ、６当量）を加え、次いで混合物を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（３４７．８９ｍｇ、５４６．６９ｕｍｏｌ、３２５．１３ｕＬ、５０％純度、２当量）を滴加し、次いで２５℃に温め、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（４０ｍｇ、３０％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．０５－８．１１（ｍ，２Ｈ）　７．７８（ｓ，１Ｈ），　７．３６（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　７．０４（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　６．８４－６８７（ｍ，１Ｈ）　６．７３－６．７９（ｍ，２Ｈ）　５．３０－５．４０（ｍ，１Ｈ）　４．３３（ｓ，２Ｈ）　３．７５（ｓ，３Ｈ）　３．３５－３．４０（ｍ，１Ｈ）　３．０７－３．１２（ｍ，１Ｈ）　２．７６－２．８０（ｍ，２Ｈ）　２．４３－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０３５６】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体３（０．０７５ｇ、１５２．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（４０．８１ｍｇ、７６２．８８ｕｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（４２．６１ｍｇ、７６２．８８ｕｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（６５ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３５７】

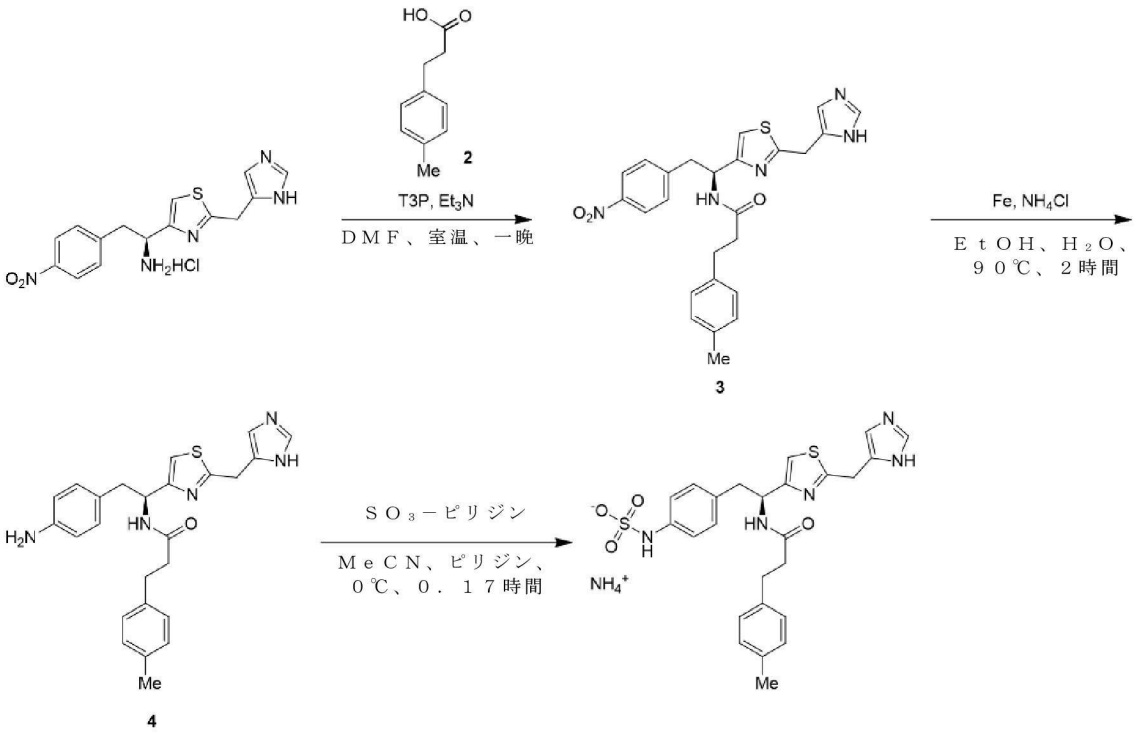
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（０．０６５ｇ、１４０．８

２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_3$－ピリジン（６７．２４ｍｇ、４２２．４６ｕｍｏｌ、３当量）をゆっくりと加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物をＮ$_2$に流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物３７（１１．７ｍｇ、１５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．８７（ｓ，１Ｈ）　８．１７（ｓ１　Ｈ）　６．９９－７．２４（ｍ，４Ｈ）　６．８５－６．９５（ｍ，２Ｈ）　６．７４－６．８４（ｍ，４Ｈ）　５．００－５．２０（ｍ，１Ｈ）　４．３９（ｓ，２Ｈ）　３．７１（ｓ，３Ｈ）　２．８７－２．９７（ｍ，１Ｈ）　２．７７－２．８６（ｍ，１Ｈ）　２．６７－２．７６（ｍ，２Ｈ）　２．３４－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０３５８】

化合物３８の合成

【化７５】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．１ｇ、２４６．０１ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（４０．４０ｍｇ、２４６．０１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（１４９．３６ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、２０５．４５ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（３１３．１０ｍｇ、４９２．０２ｕｍｏｌ、２９２．６２ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加し、反応物を２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で１３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（４０ｍｇ、３４％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．０２－８．０７（ｍ，２Ｈ

）　７．６５（ｄ，Ｊ＝０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．２７－７．３７（ｍ，２Ｈ）　７．０７－７．１２（ｍ，１Ｈ）　７．０２－７．０６（ｍ，１Ｈ）　７．０２－７．１０（ｍ，３Ｈ）　６．７８（ｓ，１Ｈ）　５．３０－５．３３（ｍ，１Ｈ）　４．２８（ｓ，２Ｈ）　３．３５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，５．９３Ｈｚ，１Ｈ）　３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９，８．８０Ｈｚ，１Ｈ）　２．７５－２．８２（ｍ，２Ｈ）　２．４２－２．４８（ｍ，２Ｈ）　２．２６（ｓ，３Ｈ）．

【０３５９】

ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）及び$H_2O$（０．５ｍＬ）中の中間体３（０．０４ｇ、８４．１１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２２．５０ｍｇ、４２０．５６ｕｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２３．４９ｍｇ、４２０．５６ｕｍｏｌ、５当量）を９０℃で加え、反応物を９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（４０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４６．０（Ｍ＋$H^+$）．

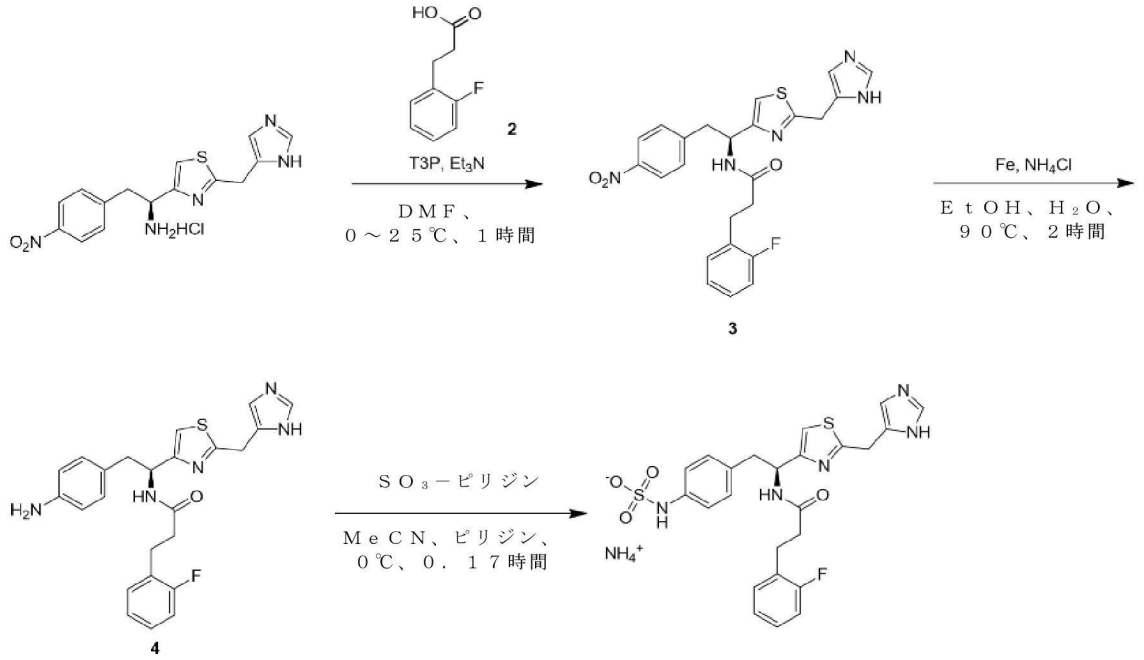
【０３６０】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（０．０６５ｇ、１４５．８８ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで$SO_3$－ピリジン（６９．６５ｍｇ、４３７．６３ｕｍｏｌ、３当量）をバッチで加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）をゆっくりと加え、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物３８（２８．４ｍｇ、３７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２６．１（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．８７（ｓ，１Ｈ）　８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．１６（ｓ，１Ｈ）　７．０２－７．０９（ｍ，５Ｈ）　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　５．０１－５．１８（ｍ，１Ｈ）　４．３９（ｓ，２Ｈ）　２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，７．１５Ｈｚ，１Ｈ）　２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．５１，７．４０Ｈｚ，１Ｈ）　２．７１－２．７４（ｍ，２Ｈ）　２．３６－２．４０（ｍ，２Ｈ）２．２５（ｓ，３Ｈ）．

【０３６１】

化合物４０の合成

【化７６】




ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（４００ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１４７．０９ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（５．２５ｍｍｏｌ、７３０．４９ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．３１ｍｍｏｌ、７８０．３２ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、水（３０ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（５４０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３６２】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（５４０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（３０１．１９ｍｇ、５．６３ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（３１４．４４ｍｇ、５．６３ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（５１０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３６３】

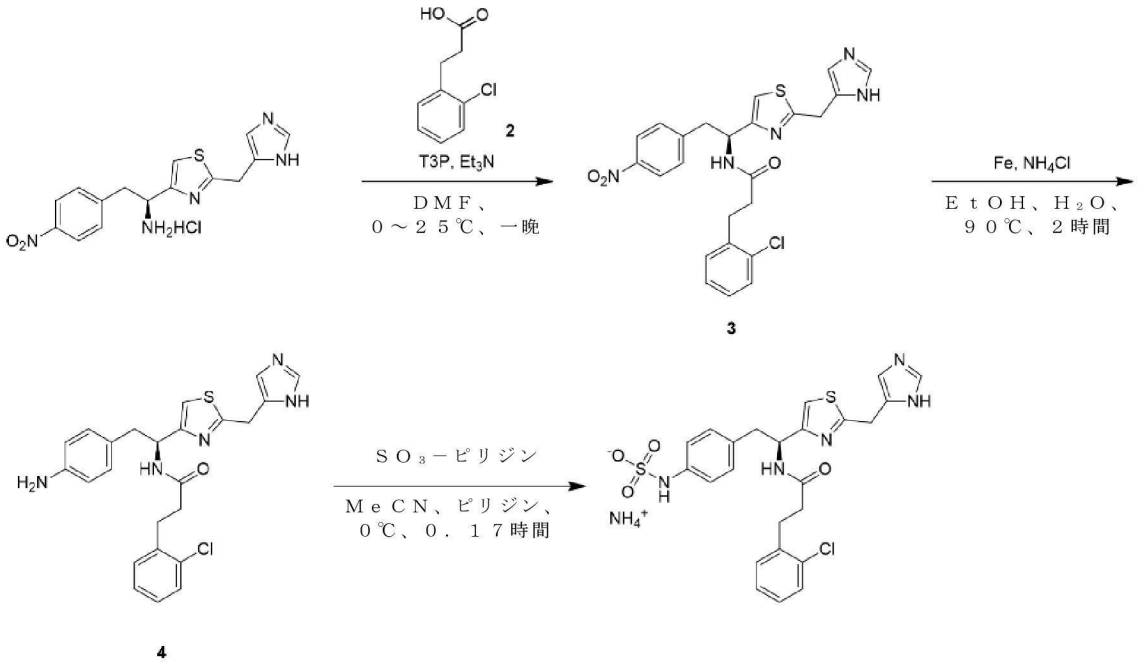
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（５００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（５３１．０７ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物４０（６２．１ｍｇ、１０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２８．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．２５（ｄ，Ｊ＝８．５５９Ｈｚ，１Ｈ）　８．０５（ｓ，１Ｈ）　７．６６（ｂｒｓ，

１Ｈ）　７．１４－７．２９（ｍ，３Ｈ）　６．９９－７．１０（ｍ，６Ｈ）　６．８５－６．９０（ｍ，２Ｈ）　６．７７－６．８２（ｍ，２Ｈ）　５．０１－５．１１（ｍ，１Ｈ）　４．２５（ｓ，２Ｈ）　２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，６．２３６Ｈｚ，１Ｈ）　２．７３－２．８２（ｍ，３Ｈ）　２．３５－２．４１（ｍ２　Ｈ）．

【０３６４】

化合物４１の合成

【化７７】




Ｅｔ$_3$Ｎ（１５０．９２ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、２０７．５９ｕＬ、６当量）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．１ｇ、２４８．５７ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（４５．８９ｍｇ、２４８．５７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に加え、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（２３７．２７ｍｇ、３７２．８６ｕｍｏｌ、２２１．７５ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、混合物を２５℃に温め、１６時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メチルアルコール＝１０：１）によって精製して、中間体３（６０ｍｇ、４９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９６．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３６５】

ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）中の中間体３（０．０６ｇ、１２０．９７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、ＮＨ$_4$Ｃｌ（３２．３５ｍｇ、６０４．８６ｕｍｏｌ、２１．１５ｕＬ、５当量）、Ｆｅ（３３．７８ｍｇ、６０４．８６ｕｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（７０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３６６】

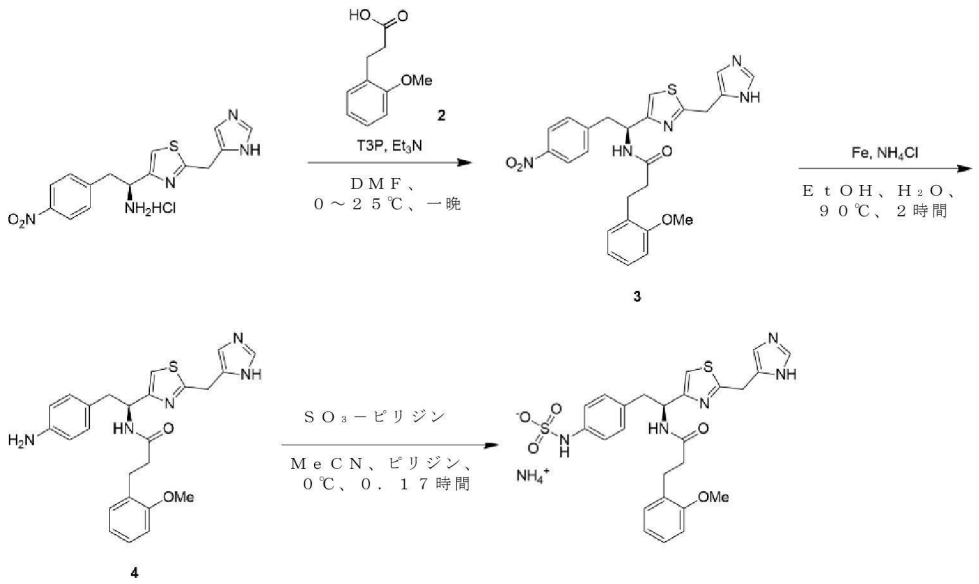
ピリジン（０．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中の中間体４（７０ｍｇ、１５０．２２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯ$_3$－ピリジン（７１．７３ｍｇ、４５０．６５ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。反応をＴＬＣ及びＬＣＭＳに

よってモニタリングし、完了したら、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭ$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３８％、１２分）によって精製して、化合物４１（１１．５ｍｇ、１４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．８４（ｓ，１Ｈ）　８．２８（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．３７－７．４３（ｍ，１Ｈ）　７．１９－７．２６（ｍ，３Ｈ）　７．１０－７．１８（ｍ，３Ｈ）　７．０７（ｓ，１Ｈ）　６．９５（ｓ，１Ｈ）　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　５．１３（ｑ，Ｊ＝７．２５４Ｈｚ，１Ｈ）　４．３８（ｓ，２Ｈ）　２．８１－２．９７（ｍ４　Ｈ）　２．４１－２．４６（ｍ，２Ｈ）．

【０３６７】

化合物４２の合成

【化７８】




ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（２００ｍｇ、５４６．６９ｕｍｏｌ、１．２当量）及び中間体２（８２．０９ｍｇ、４５５．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（２．７３ｍｍｏｌ、３８０．４７ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（６８３．３６ｕｍｏｌ、４０６．４２ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。混合物を２５℃に温め、２５℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（９０ｍｇ、４０％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝８．０７（ｄ，Ｊ＝８．３１４Ｈｚ，２Ｈ）　７．６８（ｓ，１Ｈ）　７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　７．１４（ｔ，Ｊ＝８．０７０Ｈｚ，１Ｈ）　６．９６－７．０６（ｍ，２Ｈ）　６．８５－６．９３（ｍ，２Ｈ）　６．７１－６．７９（ｍ，１Ｈ）　５．２９－５．３７（ｍ，１Ｈ）　４．２９（ｓ，２Ｈ）　３．８０（ｓ，３Ｈ）　３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５７２，８．８０３Ｈｚ，１Ｈ）　２．６８－２．９６（ｍ，３Ｈ）　２．３８－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０３６８】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（９０ｍｇ、１８３．０９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（４８．９７ｍｇ、９１５．４５ｕｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（５１．１２ｍｇ、９１５．４５ｕｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（１５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．０２（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．０９－７．２０（ｍ，２Ｈ）　７．０（ｄ，　Ｊ＝５．７３３Ｈｚ，１Ｈ）　６．７４－６．９２（ｍ，５Ｈ）　６．６３（ｄ，Ｊ＝７．２７７Ｈｚ，２Ｈ）　５．１４－５．２４（ｍ，１Ｈ）　４．３５（ｓ，２Ｈ）　３．８１（ｓ，３Ｈ）　３．０７（ｂｒｄｄ，　Ｊ＝１２．７８９，５．５１３Ｈｚ，１Ｈ）　２．７８－２．９２（ｍ，Ｈ）　２．４２　－２．４５（ｍ２　Ｈ）．

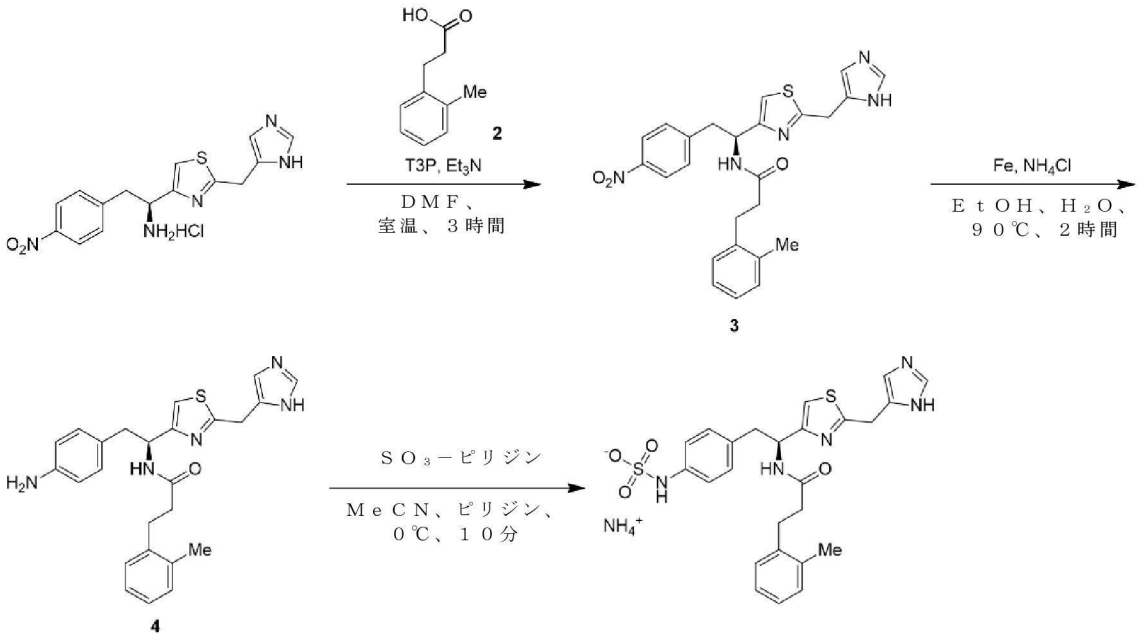
【０３６９】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（１５０ｍｇ、３２４．９７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（１５５．１７ｍｇ、９７４．９２ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。反応をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングし、完了したら、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物４２（３４．８ｍｇ、１９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４０．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７５（ｓ，１Ｈ）　８．２０（ｄ，Ｊ＝８．３１４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７４（ｓ，１Ｈ）　７．１０－７．２１（ｍ，３Ｈ）　７．０７（ｄ，Ｊ＝７．２１４Ｈｚ，１Ｈ）　６．８６－６．９６（ｍ，３Ｈ）　６．７４－６．８５（ｍ，３Ｈ）　５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ）　４．３７（ｓ，２Ｈ）　３．７７（ｓ，３Ｈ）　２．９１－２．９６（ｍ，１Ｈ）　２．８０－２．８５（ｍ，１Ｈ）　２．７１－２．７５（ｍ，２Ｈ）　２．３３－２．３７（ｍ，２Ｈ）．

【０３７０】

化合物４３の合成

【化７９】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル

）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．１ｇ、２４８．５７ｕｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、中間体２（４０．８２ｍｇ、２４８．５７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（１５０．９２ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、２０７．５９ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（２３７．２７ｍｇ、３７２．８６ｕｍｏｌ、２２１．７５ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。次いで、反応物を２５℃に温め、２５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングした。溶液を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、次いで、有機相を真空中で濃縮し、中間体３（０．１５ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。

【０３７１】

ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）及び$H_2O$（０．５ｍＬ）中の中間体３（０．０７ｇ、１４７．１９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（３９．３７ｍｇ、７３５．９７ｕｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（４１．１０ｍｇ、７３５．９７ｕｍｏｌ、５当量）を加えた。反応物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（８０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４６．３（Ｍ＋$H^+$）．

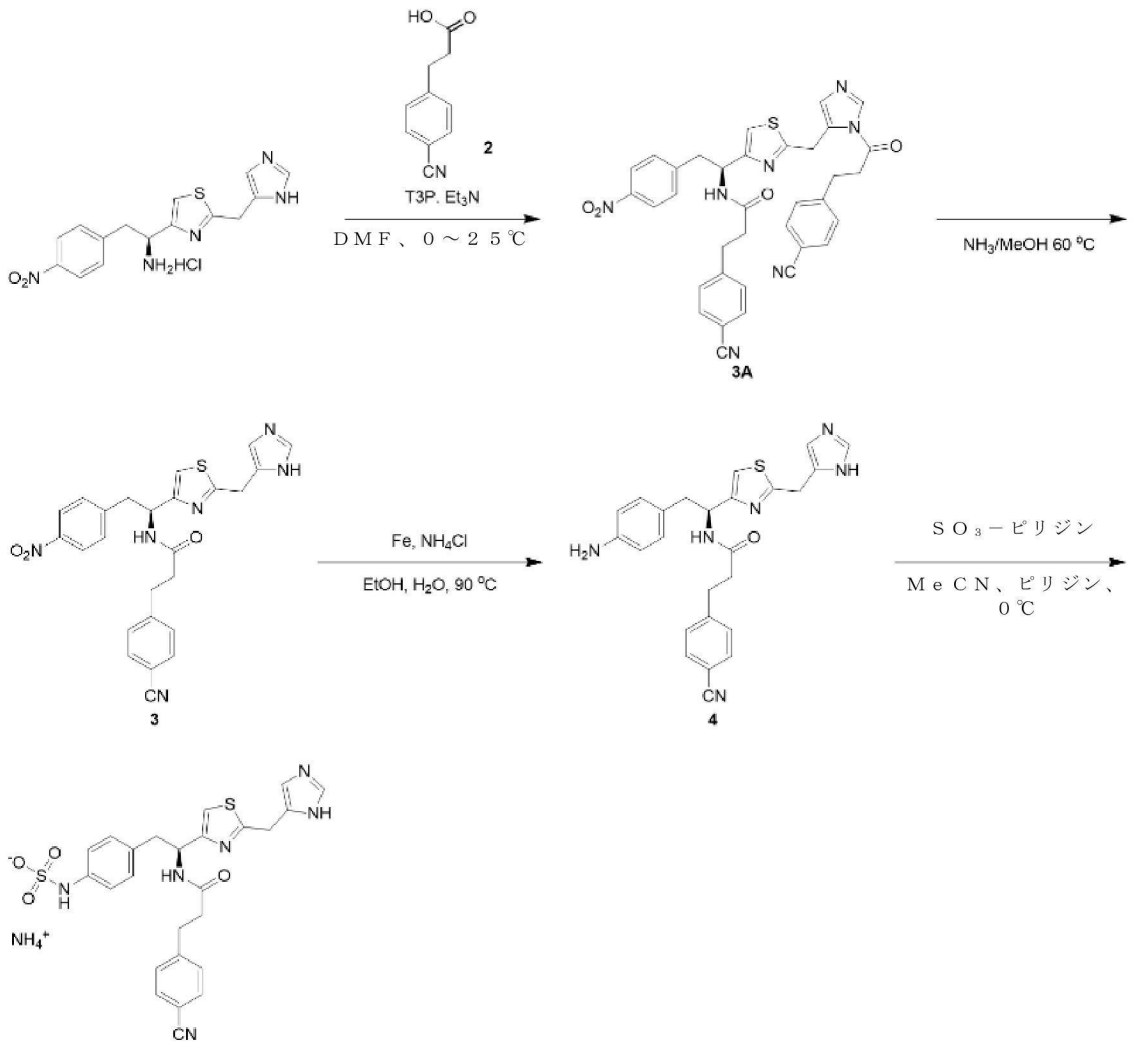
【０３７２】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（９９．５６ｍｇ、２２３．４４ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（１０６．６９ｍｇ、６７０．３１ｕｍｏｌ、３当量）をバッチで加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ Ｃ１８ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４％～３４％、１０分）によって精製して、化合物４３（１３．５ｍｇ、１１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２６．１（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７９（ｓ，１Ｈ） ８．２５（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ） ７．７３（ｓ，１Ｈ） ７．１７（ｓ，１Ｈ） ７．０４－７．１４（ｍ，５Ｈ） ６．８５－６．９２（ｍ，２Ｈ） ６．７３－６．８２（ｍ，２Ｈ） ５．０９－５．１４（ｍ，１Ｈ） ４．３８（ｓ，２Ｈ） ２．９０－２．９８（ｍ，１Ｈ） ２．７９－２．８７（ｍ，１Ｈ） ２．７０－２．７７（ｍ，２Ｈ） ２．３４－２．４０（ｍ，２Ｈ） ２．２５（ｓ，３Ｈ）．

【０３７３】

化合物４４の合成

【化８０】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１５８．０２ｍｇ、９０２．０４ｕｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、$Et_3N$（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（７８２．７６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、７３１．５５ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（３０ｍＬ）を２５℃で加えることによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカゲル（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～１：１）によって精製して、中間体３Ａ（１９３ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６４４．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３７４】

$NH_3$／ＭｅＯＨ（７Ｍ、２．００ｍＬ、１７．６４当量）中の中間体３Ａ（５１１ｍｇ、７９３．８３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（４００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３７５】

ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３５０ｍｇ、７１９．３６ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１９２．６ｍｇ、３．６０ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２００．８６ｍｇ、３．６０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～４５％、１０分）によって精製して、中間体４（８５ｍｇ、２５％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５７．２（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．２２（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ） ７．６８（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ） ７．６０（ｄ，Ｊ＝０．８６Ｈｚ，１Ｈ） ７．３０（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ） ６．９３－７．０３（ｍ，２Ｈ） ６．７９（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ） ６．４３（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ） ４．９６－５．０４（ｍ，１Ｈ） ４．８２（ｂｒｓ，２Ｈ） ４．１９（ｓ，２Ｈ） ２．９６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．８２，５．３８Ｈｚ，１Ｈ） ２．７９－２．８５（ｍ，２Ｈ） ２．７１（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．７５，９．２３Ｈｚ，１Ｈ） ２．３９（ｂｒｔ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，２Ｈ）．

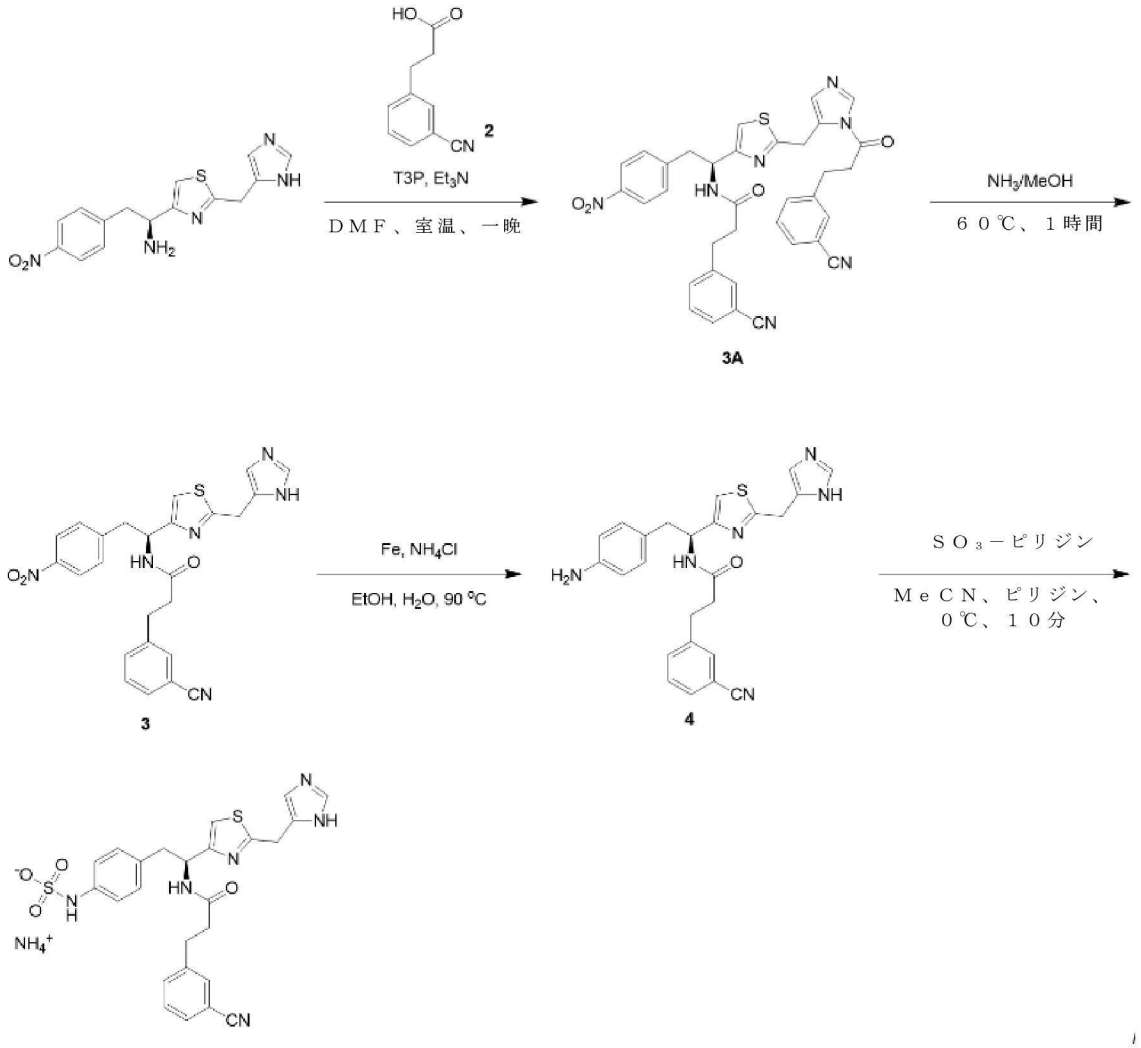
【０３７６】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（８５．００ｍｇ、１８６．１７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（８８．９０ｍｇ、５５８．５２ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、１０分）によって精製して、化合物４４（３８ｍｇ、３７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３５．１（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．５６（ｓ，１Ｈ） ７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ） ７．２９（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ） ７．１９（ｓ，１Ｈ） ６．９５（ｓ，１Ｈ） ６．７９－６．８８（ｍ，４Ｈ） ５．０４（ｔ，Ｊ＝７．２７Ｈｚ，１Ｈ） ４．３３（ｓ，２Ｈ） ２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１３．７６，６．４２Ｈｚ，１Ｈ） ２．８１（ｂｒｔ，Ｊ＝７．４０Ｈｚ，２Ｈ） ２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，８．２５Ｈｚ，１Ｈ） ２．４１（ｔ，Ｊ＝７．４０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３７７】

化合物４５の合成

【化８１】




ＤＭＦ（８ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）及び中間体２（１４３．６６ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Ｅｔ_{3}Ｎ$（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５２１．８４ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、４８７．７０ｕＬ、５０％純度、１当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃まで温め、１４時間撹拌した。反応をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングし、完了したら、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体３Ａ（４５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６４４．３（$Ｍ＋Ｈ^{+}$）．

【０３７８】

ＮＨ３／ＭｅＯＨ（７Ｍ、３ｍＬ）中の中間体３Ａ（４５０ｍｇ、６９９．０７ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、Ｎ２で３回パージし、次いで、混合物を、$Ｎ_{2}$雰囲気下で、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体３（３７０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．２（$Ｍ＋Ｈ^{+}$）．

【０３７９】

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）及び$Ｈ_{2}Ｏ$（５ｍＬ）中の中間体３（３７０ｍｇ、７６０．４６ｕｍｏｌ、１当量）及び$ＮＨ_{4}Ｃｌ$（２４５．５４ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ、６当量）の

混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２５４．８１ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ、６当量）を加え、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：[水（０．０４％ $NH_3H_2O$＋１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ]；Ｂ％：５％～４５％、１０分）によって精製して、中間体４（９０ｍｇ、２５％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５７．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

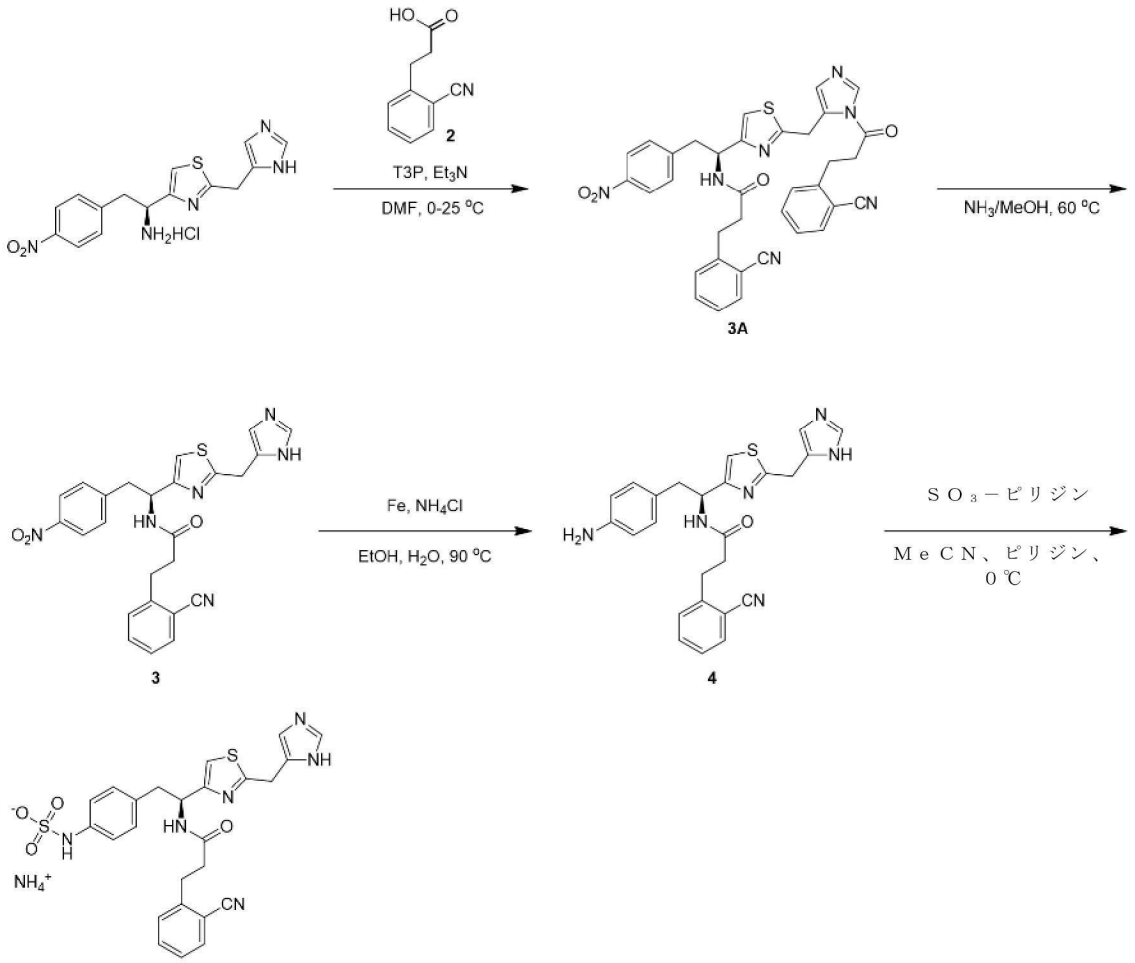
【０３８０】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（９０ｍｇ、１９７．１３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（９４．１３ｍｇ、５９１．３８ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：[水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ]；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、化合物４５（４２．７ｍｇ、３６％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３５．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７１（ｓ，１Ｈ） ８．２６（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ） ７．５５－７．６７（ｍ，３Ｈ） ７．３９－７．５４（ｍ，２Ｈ） ７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ） ７．１４（ｓ，１Ｈ） ７．０８（ｓ，１Ｈ） ６．９３－６．９９（ｍ，１Ｈ） ６．８４－６．９２（ｍ，２Ｈ） ６．７４－６．７９（ｍ，２Ｈ） ５．０５－５．１５（ｍ，１Ｈ） ４．３７（ｓ，２Ｈ） ２．９２－２．９７（ｍ，１Ｈ） ２．７６－２．８８（ｍ，３Ｈ） ２．４３－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０３８１】

化合物４６の合成

【化８２】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１５８．０２ｍｇ、９０２．０４ｕｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、$Et_3N$（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、次いで０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（７８２．７６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、７３１．５５ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、２５℃で氷水（３０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３Ａ（２３０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６４４．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０３８２】

$NH_3$／ＭｅＯＨ（７Ｍ、２．００ｍＬ、２２．２０当量）中の中間体３Ａ（４０６ｍｇ、６３０．７２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（３６５ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０３８３】

ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３６５ｍｇ、７５０．１９ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２００．６２ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２０９．４７ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、５当量）

を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～４５％、１０分）によって精製して、中間体４（９５ｍｇ、２７％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５５．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．２７（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　７．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．７０，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．６０（ｓ，１Ｈ）　７．５４（ｔｄ，Ｊ＝７．６４，１．２２Ｈｚ，１Ｈ）　７．３４－７．４０（ｍ，１Ｈ）　７．２８（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１Ｈ）　６．９３－７．０５（ｍ，２Ｈ）　６．７８（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　６．４２（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　４．９５－５．０５（ｍ，１Ｈ）　４．８０（ｓ，２Ｈ）　４．１７（ｂｒｓ，２Ｈ）　２．９０－２．９９（ｍ，３Ｈ）　２．７２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９，９．０５Ｈｚ，１Ｈ）　２．４３－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

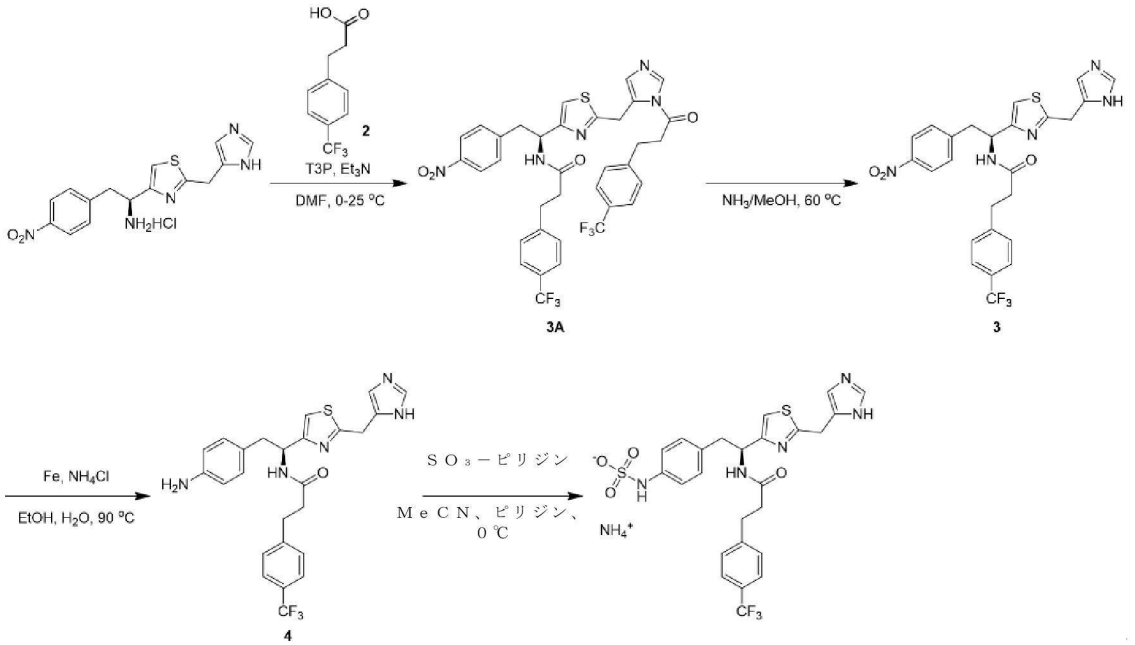
【０３８４】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（９５ｍｇ、２０８．０８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（９９．３５ｍｇ、６２４．２３ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、１０分）によって精製して、化合物４６（４３．６ｍｇ、３９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３５．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$＋$D_2O$）δ＝８．５６（ｓ，１Ｈ）　７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ）　７．２９（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ）　７．１９（ｓ，１Ｈ）　６．９５（ｓ，１Ｈ）　６．７９－６．８８（ｍ，４Ｈ）　５．０４（ｔ，Ｊ＝７．２７Ｈｚ，１Ｈ）　４．３３（ｓ，２Ｈ）　２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１３．７６，６．４２Ｈｚ，１Ｈ）　２．８１（ｔ，Ｊ＝７．４０Ｈｚ，２Ｈ）　２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，８．２５Ｈｚ，１Ｈ）　２．４１（ｔ，Ｊ＝７．４０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３８５】

化合物４７の合成

【化８３】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１７８．９１ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量））の溶液に、$Et_3N$（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（７８２．７６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、７３１．５５ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、２５℃で氷水（３０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３Ａ（２００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝７３０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３８６】

$NH_3$／ＭｅＯＨ（７Ｍ、２．００ｍＬ、２４．８６当量）中の中間体３Ａ（４１１ｍｇ、５６３．２５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（３５２ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．１　（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３８７】

ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３５２ｍｇ、６６４．７４ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１７７．６２ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１８５．６１ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～４５％、１０分）によって精製して、中間体４（９４ｍｇ、２５％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５００．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１１．９２（ｂｒｓ，１Ｈ）　８．２４（ｄ，Ｊ＝８．８２Ｈｚ，１Ｈ）　７．５２－７．６３（ｍ，３Ｈ）　７．３３（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ）　７．０２（ｓ，１Ｈ）　６．８７（ｓ

，１Ｈ）　６．７９（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ）　６．４２（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，２Ｈ）　４．９１－５．１１（ｍ，１Ｈ）　４．１６（ｓ，２Ｈ）　２．８９－３．０２（ｍ，１Ｈ）　２．７８－２．８６（ｍ，２Ｈ）　２．６８－２．７４（ｍ，１Ｈ）　２．３６－２．４２（ｍ，２Ｈ）．

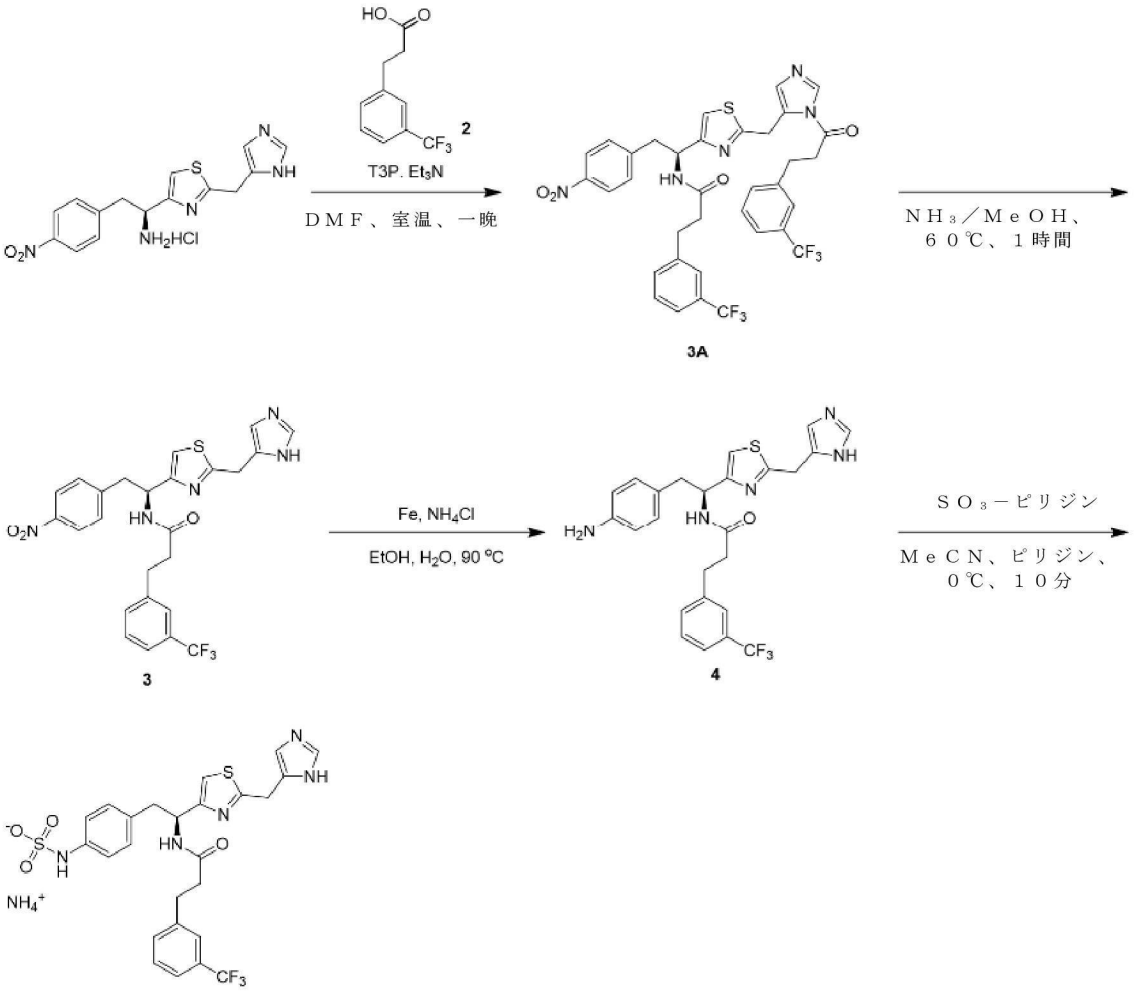
【０３８８】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（９１ｍｇ、１８２．１６ｕｍｏｌ、１当量））の溶液を０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（８６．９８ｍｇ、５４６．４９ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１．５ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物４７（３６．０４ｍｇ、３３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５７８．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７３（ｓ，１Ｈ）　８．２６（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．６０（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ）　７．３９（ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，２Ｈ）　７．２０（ｓ，１Ｈ）　７．１３（ｓ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．８６－６．９１（ｍ，２Ｈ）　６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　５．１１（ｑ，Ｊ＝７．７０Ｈｚ，１Ｈ）　４．３６（ｓ，２Ｈ）　２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，６．９１Ｈｚ，１Ｈ）　２．７６－２．８７（ｍ，３Ｈ）　２．３８－２．４６（ｍ，２Ｈ）．

【０３８９】

化合物４８の合成

【化８４】




ＤＭＦ（８ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、中間体２（１７８．９１ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）、及びＥｔ３Ｎ（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）の溶液に、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（７８２．７６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、７３１．５５ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、１４時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン２０ｍＬで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体３Ａ（４２０ｍｇ、粗物）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝７３０．３（Ｍ＋Ｈ＋）．

【０３９０】

ＮＨ３／ＭｅＯＨ（７Ｍ、３ｍＬ）中の中間体３Ａ（４２０ｍｇ、５７５．５９ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、Ｎ２で３回パージし、次いで、混合物を、Ｎ２雰囲気下で、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体３（３９０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．２（Ｍ＋Ｈ＋）．

【０３９１】

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）及びＨ２Ｏ（５ｍＬ）中の中間体３（３９０ｍｇ、７３６．５０ｕｍｏｌ、１当量）及びＮＨ４Ｃｌ（２３７．８０ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、６当量）の混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２４６．７８ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したら

モニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～５０％、１０分）によって精製して、中間体４（８０ｍｇ、２１％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５００．２（Ｍ＋$H^+$）．

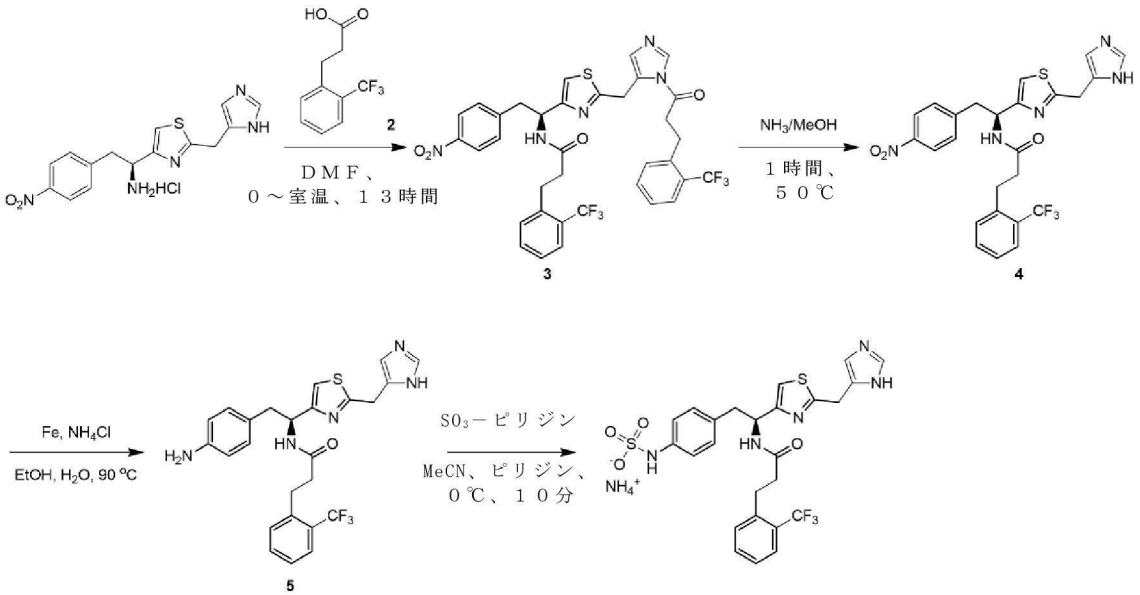
【０３９２】

ピリジン（０．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中の中間体４（８０ｍｇ、１６０．１４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（７６．４７ｍｇ、４８０．４３ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣにより精製した（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物４８（５０．１ｍｇ、５２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５７８．１（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．８０（ｓ，１Ｈ）　８．２６（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７５（ｓ，１Ｈ）　７．４３－７．５９（ｍ，４Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１５（ｓ，１Ｈ）　７．０９（ｓ，１Ｈ）　７．０６（ｓ，１Ｈ）　６．９５（ｓ，１Ｈ）　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　６．７７（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　５．０３－５．１９（ｍ，１Ｈ）　４．２０－４．４５（ｓ，２Ｈ）　２．７５－２．９９（ｍ，４Ｈ）　２．４２－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０３９３】

化合物４９の合成

【化８５】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．３ｇ、７３１．１９ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１５９．５３ｍｇ、７３１．１９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４４３．９４ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ、６１０．６４ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９３０．６１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６９．７３ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を氷水に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮

して、中間体３（４１２ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝７３０．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３９４】

$NH_3$／ＭｅＯＨ（７Ｍ、２ｍＬ、２５．５４当量）中の中間体３（４００ｍｇ、５４８．１８ｕｍｏｌ、１当量）を、５０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、中間体４（３２０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０３９５】

ＥｔＯＨ（７ｍＬ）及び$H_2O$（５ｍＬ）中の中間体４（３００ｍｇ、５６６．５４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１５５．２６ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（１５８．１９ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＵｎｉＳｉｌ　１２０＊３０＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３５％、１１分）によって精製して、中間体５（１００ｍｇ、３４％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５００．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

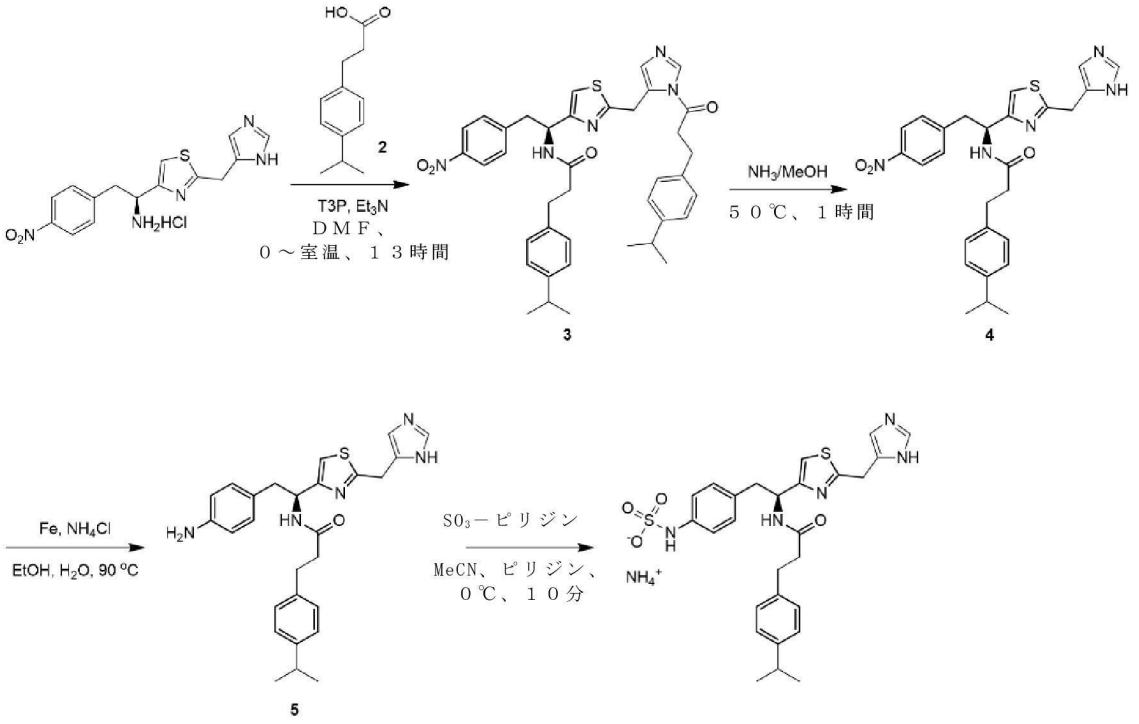
【０３９６】

ピリジン（２ｍＬ）及び$CH_3CN$（２ｍＬ）中の中間体５（１００ｍｇ、２００．１５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（９５．５８ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物４９（５５ｍｇ、１５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５７８．０（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．６６（ｓ，１Ｈ）　８．３５（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ）　７．７６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ）　７．５０－７．５８（ｍ，１Ｈ）　７．３３－７．４２（ｍ，２Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１３－７．２０（ｍ，２Ｈ）　７．０９（ｓ，１Ｈ）　６．９７（ｓ，１Ｈ）　６．８６－６．９２（ｍ，２Ｈ）　６．８０（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ）　５．１０－５．１５（ｍ，１Ｈ）　４．３６（ｓ，２Ｈ）　２．９２－２．９８（ｍ，３Ｈ）　２．８０－２．８７（ｍ，１Ｈ）　２．４１－２．４５（ｍ，２Ｈ）．

【０３９７】

化合物５０の合成

【化８６】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．３ｇ、７３１．１９ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１４０．５７ｍｇ、７３１．１９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４４３．９４ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ、６１０．６４ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９３０．６１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６９．７３ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（４５６ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た、ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６７８．３（Ｍ＋$H^+$）。

【０３９８】

$NH_3$／ＭｅＯＨ（７Ｍ、２ｍＬ、２１．０９当量）中の中間体３（４５０ｍｇ、６６３．８６ｕｍｏｌ、１当量）を、５０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、中間体４（３４１ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０４．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０３９９】

ＥｔＯＨ（７ｍＬ）及び$H_2O$（５ｍＬ）中の中間体４（０．３３ｇ、６５５．２６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１７９．５８ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（１８２．９７ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）によって精製して、中間体５（８０ｍｇ、２６％）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７４．４（Ｍ＋$H^+$）．

【０４００】

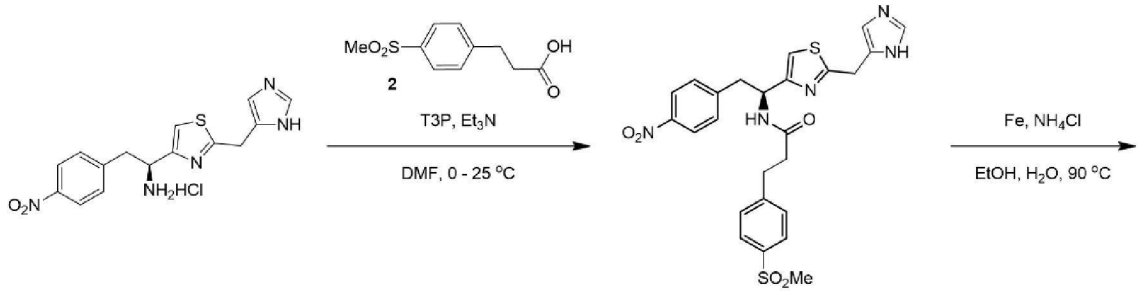
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体５（８０ｍｇ、１６８．９１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（８０．６５ｍｇ

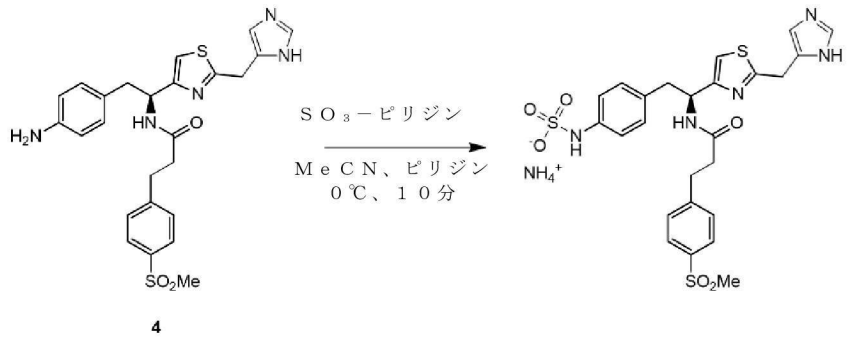
、５０６．７２ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物５０（４５．６ｍｇ、４９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．４（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．８４（ｓ，１Ｈ）　８．２１（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１５（ｓ，１Ｈ）　７．０６－７．１３（ｍ，５Ｈ）　７．０２（ｓ，１Ｈ）　６．９５（ｓ，１Ｈ）　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　６．７７（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　５．０６－５．１８（ｍ，１Ｈ）　４．３８（ｓ，２Ｈ）　２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９，７．２１Ｈｚ，１Ｈ）　２．７９－２．８６（ｍ，２Ｈ）　２．７３（ｔ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，２Ｈ）　２．３９（ｔ，Ｊ＝７．７０Ｈｚ，２Ｈ）　１．１７（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，６Ｈ）．

【０４０１】

化合物５１の合成

【化８７】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（４００ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１９９．６６ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（５３１．０７ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ、７３０．４９ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．１１ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．０４ｍＬ、５０％純度、２当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３７６ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４０２】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体３（３４５ｍｇ、６３９．３３ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１６９．６ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１７８．５２ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（４３３ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１０．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

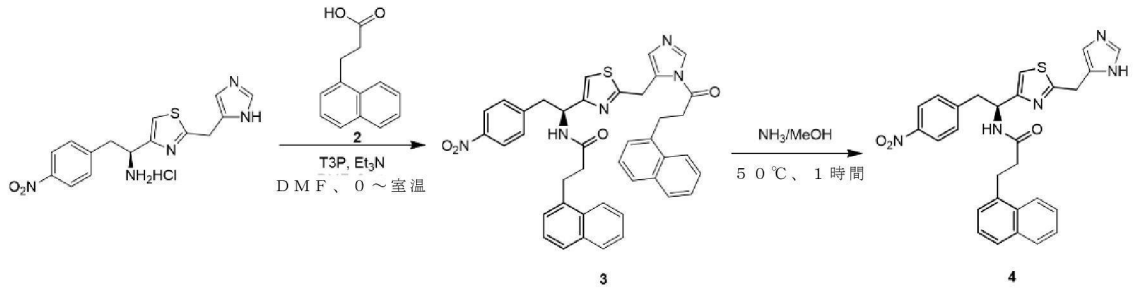
【０４０３】

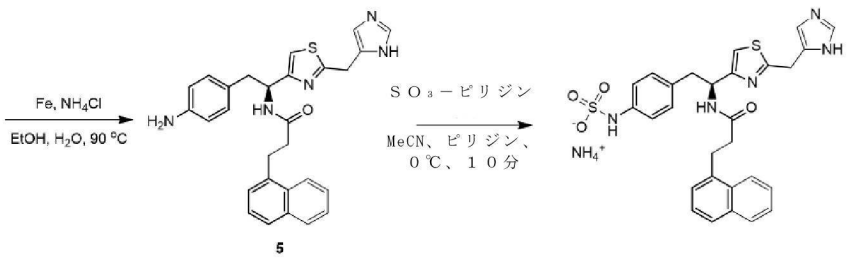
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（３８３ｍｇ、７５１．５１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３５８．８３ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、１０分）によって精製して、化合物５１（７１．４ｍｇ、１５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ＝８．７０（ｓ，１Ｈ）　８．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）　７．６５－７．７６（ｍ，１Ｈ）　７．４２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）　７．２０（ｓ，１Ｈ）　７．１３（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９５（ｓ，１Ｈ）　６．８４－６．９２（ｍ，２Ｈ）　６．７５－６．８３（ｍ，２Ｈ）　５．１１（ｍ，１Ｈ）　４．３６（ｓ，２Ｈ）　３．１７（ｓ，３Ｈ）　２．７７－３．００（ｍ，４Ｈ）　２．４３－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０４０４】

化合物５２の合成

【化８８】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（４００ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１７５．１４ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（５３１．０７ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ、７３０．

４９ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．１１ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．０４ｍＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（７７６ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６９４．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０４０５】

$NH_3$．ＭｅＯＨ（２ｍＬ、１．００当量）中の中間体３（７７０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量）を、５０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体４（９９６ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１２．３（Ｍ＋$H^+$）．

【０４０６】

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）及び$H_2O$（５ｍＬ）中の中間体５（９００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（４８２．１１、８．８０ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（４９１．２１ｍｇ、８．８０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体５（３１０ｍｇ、３５％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８２．３（Ｍ＋$H^+$）．

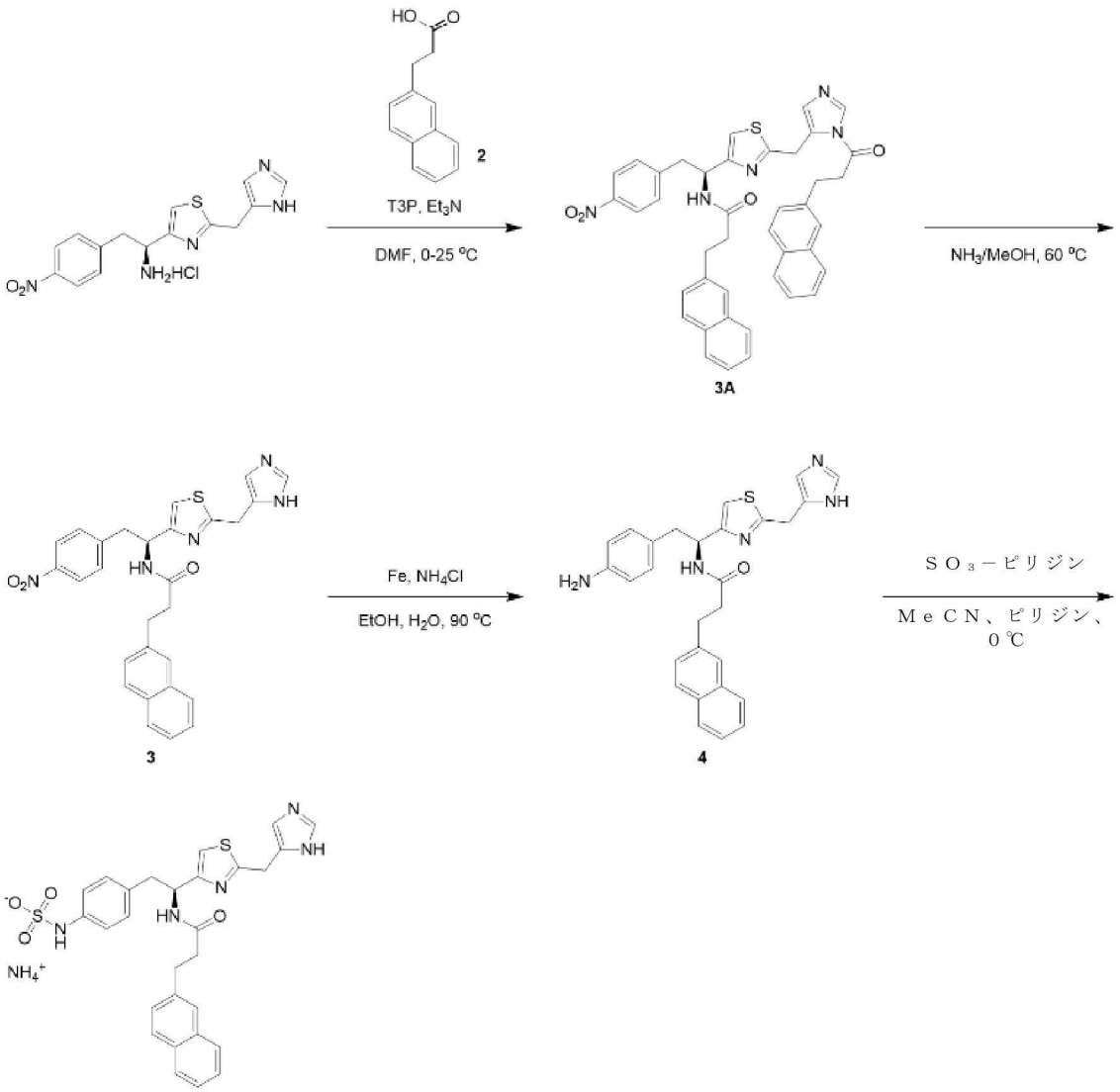
【０４０７】

ピリジン（２ｍＬ）及び$CH_3CN$（２ｍＬ）中の中間体５（３００ｍｇ、６２２．９１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（２９７．４３ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３５％、１０分）によって精製して、化合物５２（４０ｍｇ、１１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６０．１（Ｍ－$H^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３５－８．４４（ｍ，１Ｈ）　７．９７－８．０４（ｍ，１Ｈ）　７．８１－７．９１（ｍ，１Ｈ）　７．６９－７．７７（ｍ，１Ｈ）　７．４２－７．５９（ｍ，２Ｈ）　７．２９－７．３９（ｍ，１Ｈ）　７．２１－７．２７（ｍ，１Ｈ）　７．１０－７．１７（ｍ，１Ｈ）　６．９３－７．０１（ｍ，１Ｈ）　６．７６－６．８９（ｍ，４Ｈ）　５．０１－５．１０（ｍ，１Ｈ）　４．３０（ｓ，２Ｈ）　３．１４－３．２４（ｍ，２Ｈ）　２．８８－３．００（ｍ，１Ｈ）　２．７０－２．７９（ｍ，１Ｈ），　２．５３－２．５４（ｍ，２Ｈ）．

【０４０８】

化合物５３の合成

【化８９】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（４００ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１７５．１４ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量））の溶液に、$Et_3N$（５３１．０７ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ、７３０．４９ｕＬ、６当量）を加え、次いで、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（８３４．９４ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、７８０．３２ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３Ａ（２２０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／＝６９４．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０４０９】

$NH_3$／ＭｅＯＨ（７Ｍ、２．００ｍＬ、２１．７３当量）中の中間体３Ａ（４４７ｍｇ、６４４．２７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（３２９ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１２．１　（Ｍ＋$H^+$）．

【０４１０】

ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３２９ｍｇ、６４３．０９ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２３７．０ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ、１０当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（３５９．１３ｍｇ、６．４３ｍｍｏｌ、１０当量

）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ（２） Ｃ１８ ２５０＊５０ １０ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～５０％、２０分）によって精製して、中間体４（１５３ｍｇ、４７％）を産出し、青色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８０．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．２４（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，１Ｈ） ７．８３－７．８９（ｍ，１Ｈ） ７．７３－７．８２（ｍ，２Ｈ） ７．６１（ｄ，Ｊ＝１２．７９Ｈｚ，２Ｈ） ７．４１－７．４９（ｍ，２Ｈ） ７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．３８，１．５４Ｈｚ，１Ｈ） ６．９７（ｂｒｓ，１Ｈ） ６．８７（ｓ，１Ｈ） ６．７９（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ） ６．４１（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，２Ｈ） ４．９７－５．０４（ｍ，１Ｈ） ４．８３（ｂｒｓ，１Ｈ） ４．１７（ｓ，２Ｈ） ２．８８－２．９９（ｍ，３Ｈ） ２．６８－２．７５（ｍ，１Ｈ） ２．４２－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

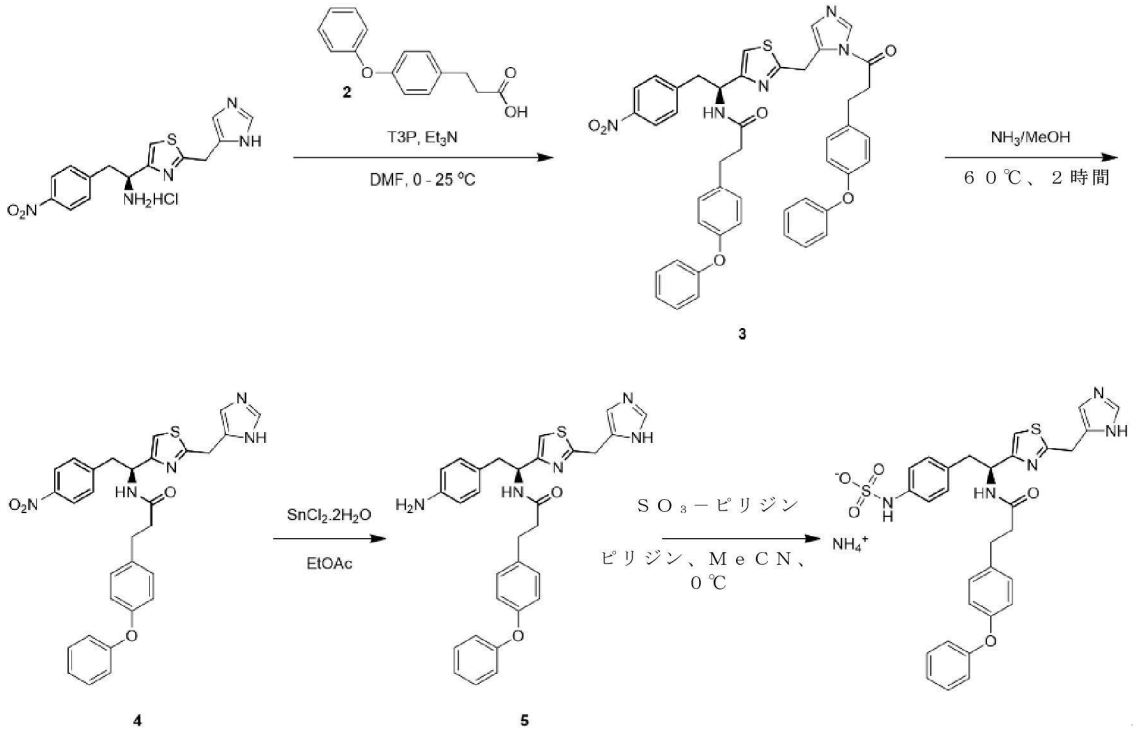
【０４１１】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（１５３ｍｇ、３１７．６８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、$SO_3$．ピリジン（１５１．６９ｍｇ、９５３．０５ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１．５ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ ５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製して、化合物５３（３６．０ｍｇ、３３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６０．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．１４（ｓ，１Ｈ） ７．８３（ｄ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，１Ｈ） ７．７７（ｔ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，２Ｈ） ７．６２（ｓ，１Ｈ） ７．３９－７．４７（ｍ，２Ｈ） ７．３２（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ） ７．０４（ｓ，１Ｈ） ６．８５－６．９２（ｍ，２Ｈ） ６．８０－６．８２（ｍ，３Ｈ） ５．０４（ｔ，Ｊ＝７．２７Ｈｚ，１Ｈ） ４．２３（ｓ，２Ｈ） ２．９３－３．００（ｍ，１Ｈ） ２．８８－２．９３（ｍ，２Ｈ） ２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，８．５６Ｈｚ，１Ｈ） ２．３９－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０４１２】

化合物５４の合成

【化９０】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１９８．６７ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５２１．８４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、４８７．７０ｕＬ、２当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、１０分間撹拌した。次いで、混合物を、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３２０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝７７８．３（$M+H^+$）．

【０４１３】

$NH_3$／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の中間体３（３２０ｍｇ、４１１．８４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、６０℃に加熱し、$N_2$雰囲気下で、６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を真空中で濃縮し、中間体４（２００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５４．２（$M+H^+$）．

【０４１４】

ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の中間体４（２００ｍｇ、３６１．６６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SnCl_2.2H_2O$（４０７．５８ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、５当量）を加え、５０℃に加熱し、$N_2$下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を飽和セニエット塩（２０ｍＬ）に加え、次いで濾過し、濾過物を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮して、中間体５（８０ｍｇ、粗物）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４６．２（$M+Na^+$）．

【０４１５】

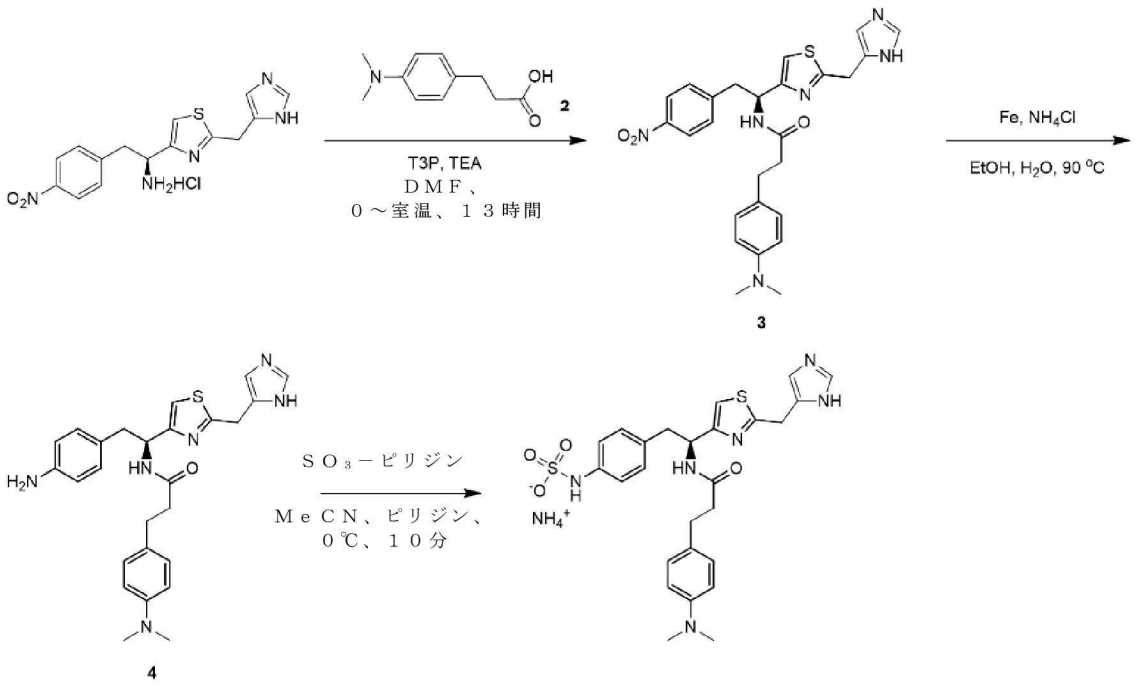
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体５（８０ｍｇ、１５２．７７ｕ

ｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いでＳＯ$_3$－ピリジン（７２．９５ｍｇ、４５８．３２ｕｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物５４（７．０ｍｇ、７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０２．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝８．８２（ｓ，１Ｈ）　８．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．２６－７．４４（ｍ，２Ｈ）　７．１４－７．２５（ｍ，３Ｈ）　７．０６－７．１４（ｍ，２Ｈ）　６．９６（ｍ，Ｊ＝８．６，２Ｈ）　６．８４－６．９３（ｍ，４Ｈ）　６．７９（ｍ，２Ｈ）　５．０８－５．１６（ｍ，１Ｈ）　４．３８（ｓ，２Ｈ）　２．９０－２．９７（ｍ　１Ｈ）　２．７０－２．８７（ｍ，３Ｈ）　２．３７－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０４１６】

化合物５５の合成

【化９１】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（４００ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１６９．０３ｍｇ、８７４．７１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（５３１．０７ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ、７３０．４９ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．１１ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．０４ｍＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（７１５ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４１７】

ＥｔＯＨ（１６ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中の中間体３（７００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（３８０．１７ｍｇ、６．９４ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（３８７．３５ｍｇ、６．９４ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹

拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（６２８ｍｇ、粗物）を産出し、黒褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７５．１

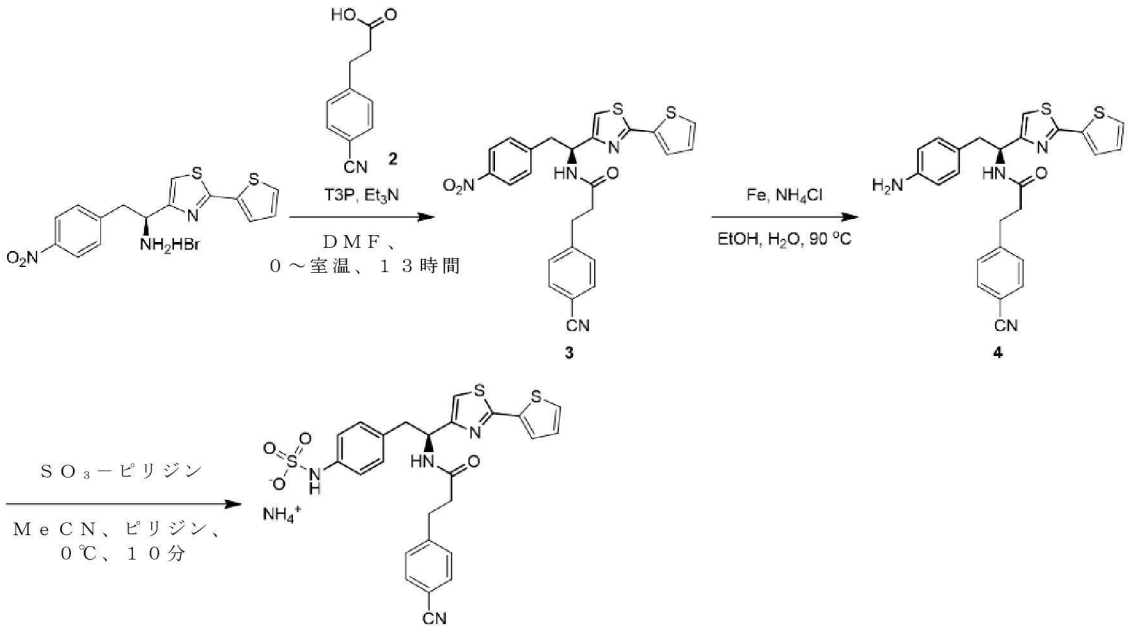
【０４１８】

ピリジン（３ｍＬ）及びＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の中間体４（６２８ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで$SO_3$－ピリジン（６３１．８０ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物５５（１０ｍｇ、１％）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５３．１（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．６９－８．８６（ｍ，１Ｈ）　８．１０－８．２７（ｍ，１Ｈ）　７．１１－７．１８（ｍ，１Ｈ）　６．９７－６．９９（ｍ，３Ｈ）　６．８５－６．９１（ｍ，２Ｈ）　６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，２Ｈ）　６．６３（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　５．０２－５．１７（ｍ，１Ｈ）　４．３７（ｓ，２Ｈ）　２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ）　２．７６－２．８４（ｍ，７Ｈ）　２．６４－２．６６（ｍ，２Ｈ）　２．３２－２．３３（ｍ２　Ｈ）．

【０４１９】

化合物５６の合成

【化９２】




ＤＭＦ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）、中間体２（１８６．９４ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、$Et_3N$（５８８．９９ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１７ｕＬ、６当量）を加え、反応混合物を、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を加え、次いで、それを、２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（６０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を

、カラムクロマトグラフィーシリカゲル（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）によって精製して、中間体３（４４０ｍｇ、８８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．４７（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　８．０７－８．１５（ｍ，２Ｈ）　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，１．０４　Ｈｚ，１Ｈ）　７．５９－７．６９（ｍ，３Ｈ）　７．４５－７．５０（ｍ，２Ｈ）　７．２４－７．３４（ｍ，３Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）　５．２１－５．３０（ｍ，１Ｈ）　３．３２－３．３７（ｍ，１Ｈ）　３．０９－３．１７（ｍ，１Ｈ）　２．８０－２．８４（ｍ，２Ｈ）　２．３６－２．４５（ｍ，２Ｈ）．

【０４２０】

ＥｔＯＨ（７ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中の中間体３（４４０ｍｇ、９００．５７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（２４６．８０ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を９０℃に加熱し、Ｆｅ（２５１．４６ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（４５３ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

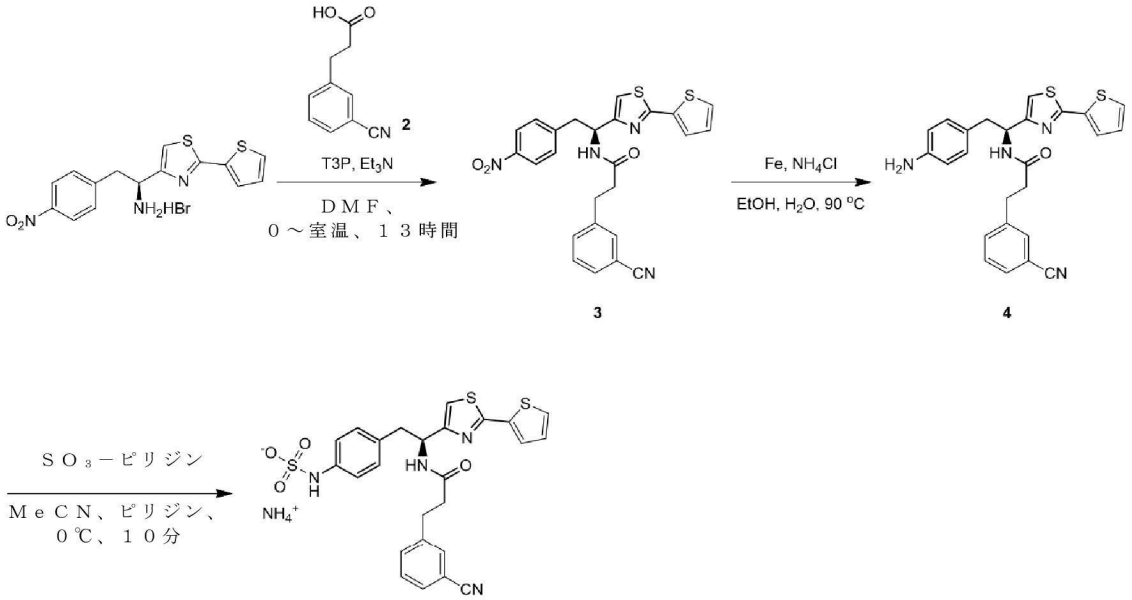
【０４２１】

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びピリジン（３ｍＬ）中の中間体３（４５３ｍｇ、９８７．７９ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_3$－ピリジン（４７１．６６ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ、３当量）を加え、次いで、反応物を０℃で１０分間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製して、化合物５６（１６３ｍｇ、３１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３７．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．３２（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３－７．７３（ｍ，４Ｈ）　７．３３（ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ，２Ｈ）　７．１５－７．２３（ｍ，３Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８５－６．９３（ｍ，４Ｈ）　５．０４－５．１２（ｍ，１Ｈ）　３．０１－３．０６（ｍ，１Ｈ）　２．７９－２．８８（ｍ，３Ｈ）　２．４０－２．４５（ｍ，２Ｈ）．

【０４２２】

化合物５７の合成

【化９３】




ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）、中間体２（１７８．４５ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．０５当量）の混合物に、$Et_3N$（５８８．９９ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１７ｕＬ、６当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（１．２３ｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１．１５ｍＬ、５０％純度、２当量）を滴加し、次いで、それを、２５℃に温め、１５時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を$H_2O$（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メチルアルコール＝１００：１～５０：１）によって精製して、中間体３（４２０ｍｇ、７４％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４２３】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（４２０ｍｇ、８５９．６３ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２８４．０６、５．１６ｍｍｏｌ、６当量）の混合物を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２８８．０４ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ、６当量）を加え、次いで、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、中間体４（４５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４６（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　８．０９（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，０．９２Ｈｚ，１Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．５３－７．６１（ｍ，２Ｈ）　７．４４－７．４７（ｍ，３Ｈ）　７．３６－７．４２（ｍ，１Ｈ）　７．２７（ｓ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）　５．１７－５．３３（ｍ，１Ｈ）　３．２９－３．３１（ｍ，１Ｈ）　３．０８－３．１４（ｍ，１Ｈ）　２．７４－２．８５（ｍ，２Ｈ）　２．３８－２．４６（ｍ，２Ｈ）．

【０４２４】

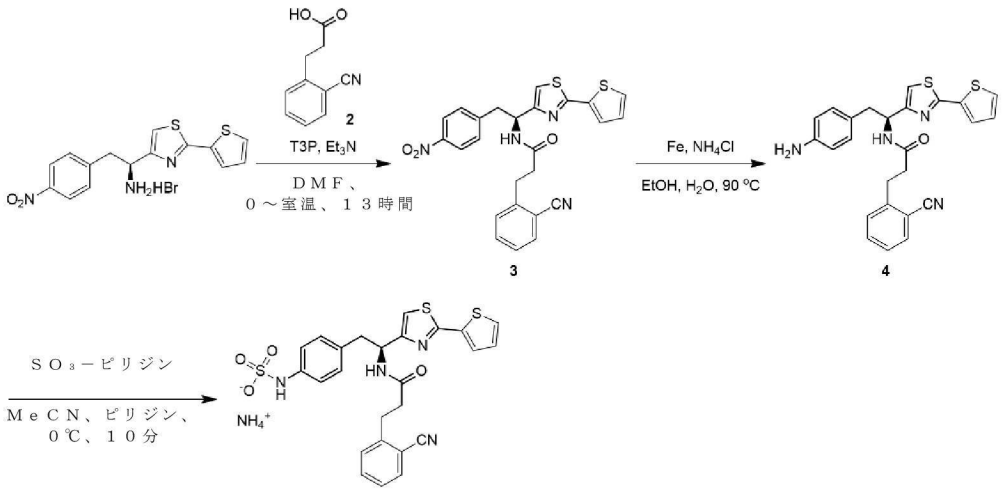
中間体４（４８０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン（５ｍＬ）、及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（４９９．７７ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、次いで、それを、０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させた。残渣を、まず、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２

５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製して、次いで、それを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製して、化合物５７（２４．５ｍｇ、４％）を産出した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３７．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．３０（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．６９－７．７３（ｍ，１Ｈ）　７．６２－７．６４（ｍ，２Ｈ）　７．６０（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ）　７．３８－７．５０（ｍ，２Ｈ）　７．２０－７．２３（ｍ，１Ｈ）　７．１５－７．１８（ｍ，１Ｈ）　７．１２（ｓ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８３－６．９１（ｍ，４Ｈ）　４．９９－５．１５（ｍ，１Ｈ）　２．９８－３．０７（ｍ，１Ｈ）　２．６０－２．８３（ｍ，３Ｈ）　２．３８－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０４２５】

化合物５８の合成

【化９４】




ＤＭＦ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）、中間体２（１８６．９４ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（５８８．９９ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１７ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を加え、次いで、それを、２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（４０ｍＬ）によってクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカゲル（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～５：１）によって精製して、中間体３（３６２ｍｇ、７６％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．５１（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　８．０９（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．６８－７．７７（ｍ，２Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．４４－７．５３（ｍ，３Ｈ）　７．２９－７．３５（ｍ，３Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）　５．２２－５．３０（ｍ，１Ｈ）　３．３３－３．３７（ｍ，１Ｈ）　３．０９－３．１５（ｍ，１Ｈ）　２．９１－２．９５（ｍ，２Ｈ）　２．４４－２．４９（ｍ，２Ｈ）．

【０４２６】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３６２ｍｇ、７４０．９２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２０４．５３ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を９０℃に加熱し、Ｆｅ（２０６．８８ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（５６２ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５９．２（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４４（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．６８－７．７７（ｍ，２Ｈ）　７．６２（ｄ，Ｊ＝３．０６Ｈｚ，１Ｈ）　７．４９－７．６０（ｍ，２Ｈ）　７．２７－７．３４（ｍ，２Ｈ）　７．１３－７．２０（ｍ，２Ｈ）　６．８０（ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，２Ｈ）　６．４２（ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，２Ｈ）　４．９７－５．１０（ｍ，１Ｈ）　２．９１－３．１２（ｍ，４Ｈ）　２．６９－２．９０（ｍ，２Ｈ）．

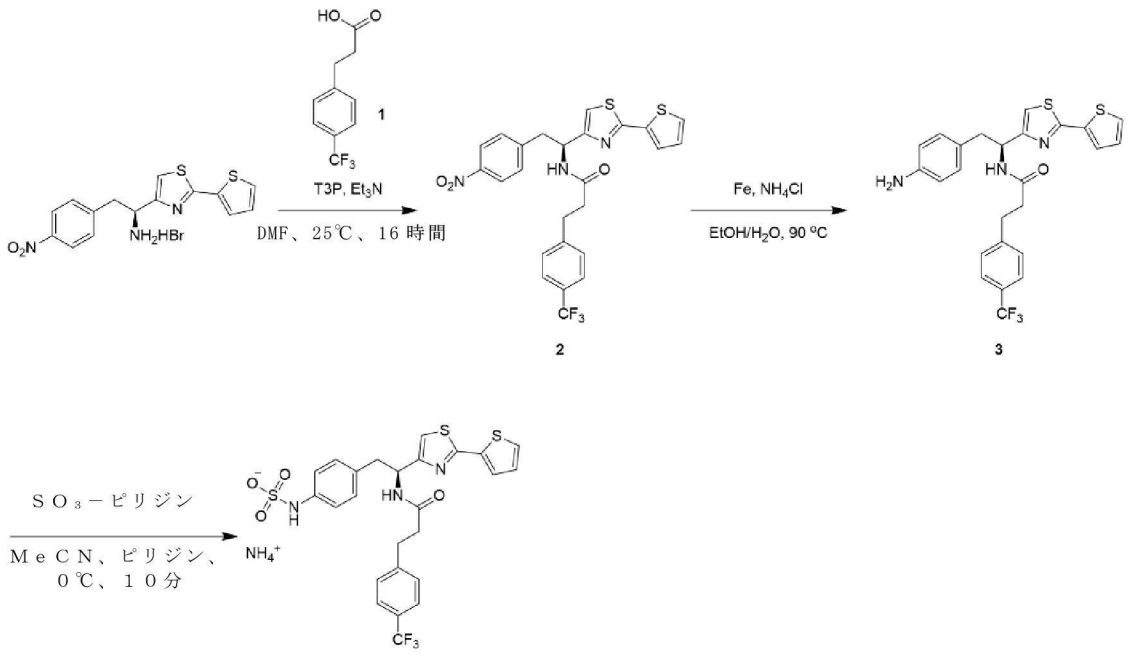
【０４２７】

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びピリジン（３ｍＬ）中の中間体４（５６２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（５８５．１５ｍｇ、３．６８ｍｍｏｌ、３当量）を滴加し、次いで、それを１０分間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～４０％、１０分）によって精製して、化合物５８（１４０ｍｇ、２１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３７．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３７（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，１Ｈ）　７．６８－７．７６（ｍ，２Ｈ）　７．６３（ｄｄ，Ｊ＝３．５３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ）　７．５２－７．５８（ｍ，１Ｈ）　７．２８－７．３７（ｍ，２Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１４－７．１８（ｍ，２Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９５（ｓ，１Ｈ）　６．７９－６．９３（ｍ，４Ｈ）　５．０１－５．１１（ｍ，１Ｈ）　２．９５－３．０５（ｍ，３Ｈ）　２．８０－２．８６（ｍ，１Ｈ）　２．５１－２．５３（ｍ，２Ｈ）．

【０４２８】

化合物５９の合成

【化９５】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１．１当量）及び中間体１（１９２．４１ｍｇ、８８１．９２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（５３５．４５ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ、７３６．５２ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（４２０．９１ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、３９３．３８ｕＬ、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、１０分間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）によって精製して、中間体２（４３０ｍｇ、８７％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝８．８２Ｈｚ，２Ｈ）　７．４９－７．５４（ｍ，３Ｈ）　７．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．３１（ｄ，Ｊ＝７．９４Ｈｚ，２Ｈ）　７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８２Ｈｚ，２Ｈ）　７．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．９６，３．６４Ｈｚ，１Ｈ）　６．６４（ｓ，１Ｈ）　６．２７（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，１Ｈ）　５．２７－５．３５（ｍ，１Ｈ）　３．２８－３．３５（ｍ，１Ｈ）　３．１５－３．２３（ｍ，１Ｈ）　３．０４（ｔ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，２Ｈ）　２．５５（ｔｄ，Ｊ＝７．５５，２．０９Ｈｚ，２Ｈ）．

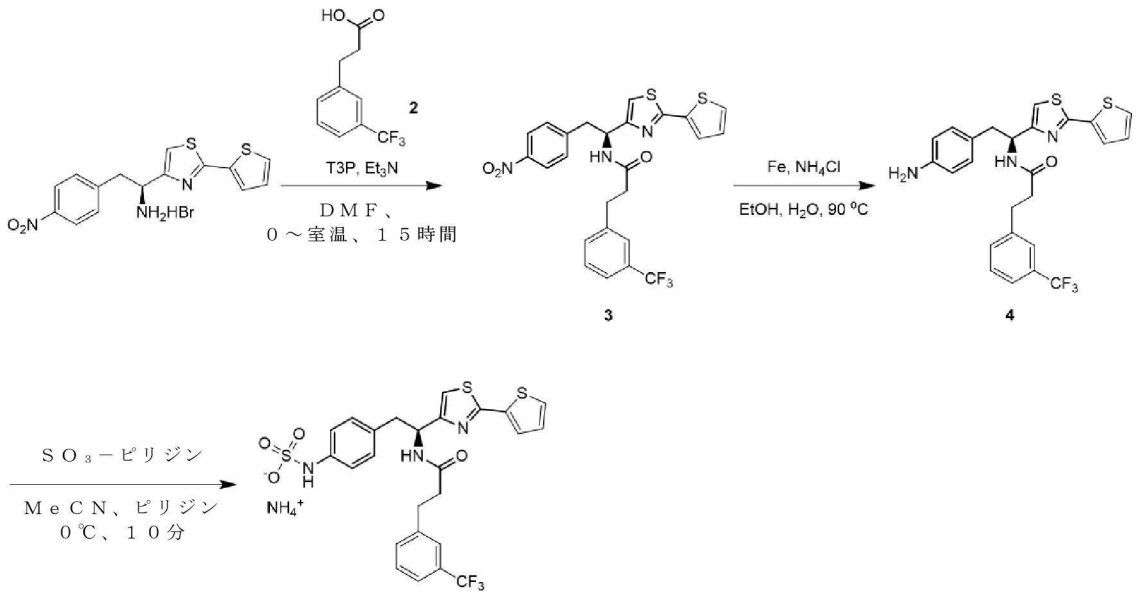
【０４２９】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体２（４３０ｍｇ、８０８．９３ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２１６．３５ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２２５．８７ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（４０５ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．４６－７．５２（ｍ，３Ｈ）　７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８５Ｈｚ，１Ｈ）　７．２３－７．３３（ｍ，２Ｈ）　７．０９（ｄ，Ｊ＝３．３１Ｈｚ，１Ｈ）　６．７７（ｄ，Ｊ＝７．９４Ｈｚ，２Ｈ）　６．５８（ｓ，１Ｈ）　６．４６－６．５６（ｍ，２Ｈ）　６．２７（ｄ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，１Ｈ）　５．２０－５．２８（ｍ，１Ｈ）　３．０７－３．１５（ｍ，１Ｈ）　３．０１（ｔ，Ｊ＝７．３９Ｈｚ，２Ｈ）　２．８９－２．９６（ｍ，１Ｈ）　２．４６－２．５５（ｍ，２Ｈ）．

【０４３０】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（４０５ｍｇ、８０７．４４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３８５．５４ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物５９（２２２ｍｇ、４５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５８０．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：　４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．３２（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄ，Ｊ＝３．３０Ｈｚ，１Ｈ）　７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，２Ｈ）　７．３７（ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ，２Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１５－７．１８（ｍ，１Ｈ）　７．１２（ｓ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９５（ｓ，１Ｈ）　６．８５－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０４－５．１３（ｍ，１Ｈ）　３．０１－３．０７（ｍ，１Ｈ）　２．７９－２．８９（ｍ，３Ｈ）　２．４３（ｔ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４３１】
化合物６０の合成
【化９６】




ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３５０ｍｇ、８４８．８５ｕｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）及び中間体２（１９４．４５ｍｇ、８９１．２９ｕｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、$Et_3N$（５１５．３７ｍｇ、５．０９ｍｍｏｌ、７０８．９０ｕＬ、６当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、Ｔ３Ｐ（１．０８ｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１．０１ｍＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加し、次いで、それを２５℃に温め、１５時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、$H_2O$（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メチルアルコール＝５０：１）によって精製して、中間体３（４１０ｍｇ、８１％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４６（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ） ８．０８（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ） ７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，０．９８Ｈｚ，１Ｈ） ７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．７３，１．０４Ｈｚ，１Ｈ） ７．３８－７．５３（ｍ，６Ｈ） ７．２６（ｓ，１Ｈ） ７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．６７Ｈｚ，１Ｈ） ５．２２－５．２８（ｍ，１Ｈ） ３．２６－３．３２（ｍ，１Ｈ） ３．０８－３．１４（ｍ，１Ｈ） ２．７８－２．８７（ｍ，２Ｈ） ２．４０－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０４３２】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（４１０ｍｇ、７７１．３０ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２７０．３２ｍｇ、４．６３ｍｍｏｌ、６当量）の混合物を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２５８．４４ｍｇ、４．６３ｍｍｏｌ、６当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮し、中間体４（４５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４３３】

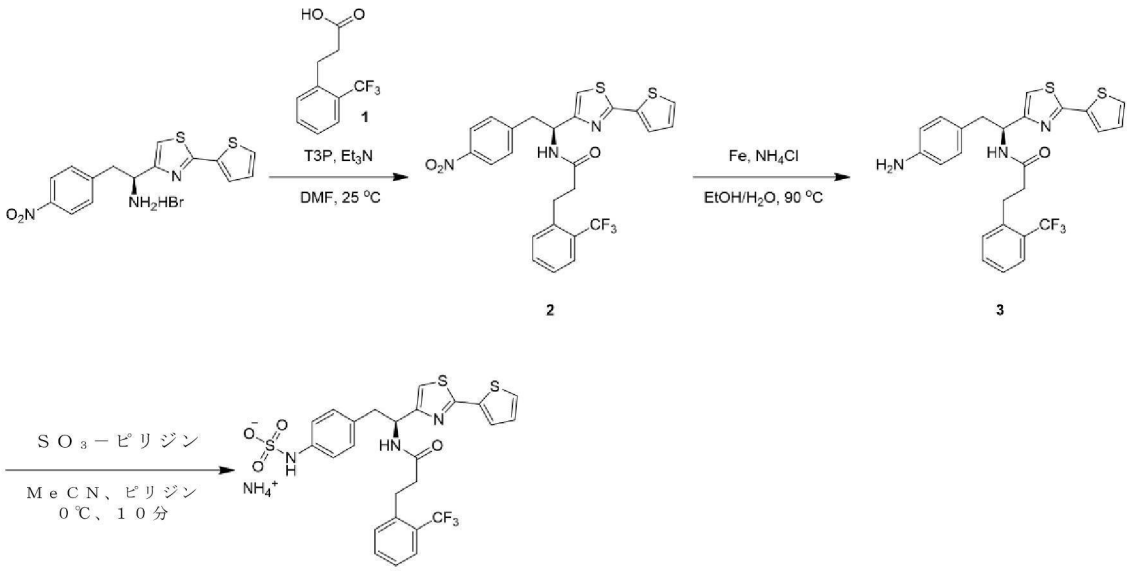
中間体４（４５０ｍｇ、８９７．１５ｕｍｏｌ、１当量）、ピリジン（５ｍＬ）、及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（４２８．３８ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、次いで、それを、０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰ

ＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣにより精製した（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）によって精製して、化合物６０（９２．１ｍｇ、１７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５８０．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３１（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．６８－７．７４（ｍ，１Ｈ）　７．６１－７．６６（ｍ，１Ｈ）　７．５５（ｓ，１Ｈ）　７．４３－７．５１（ｍ，３Ｈ）　７．０９－７．２１（ｍ，４Ｈ）　６．９７（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８１－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０５－５．１４（ｍ，１Ｈ）　２．９８－３．１０（ｍ，１Ｈ）　２．７８－２．９３（ｍ，３Ｈ）　２．４０－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０４３４】

化合物６１の合成

【化９７】

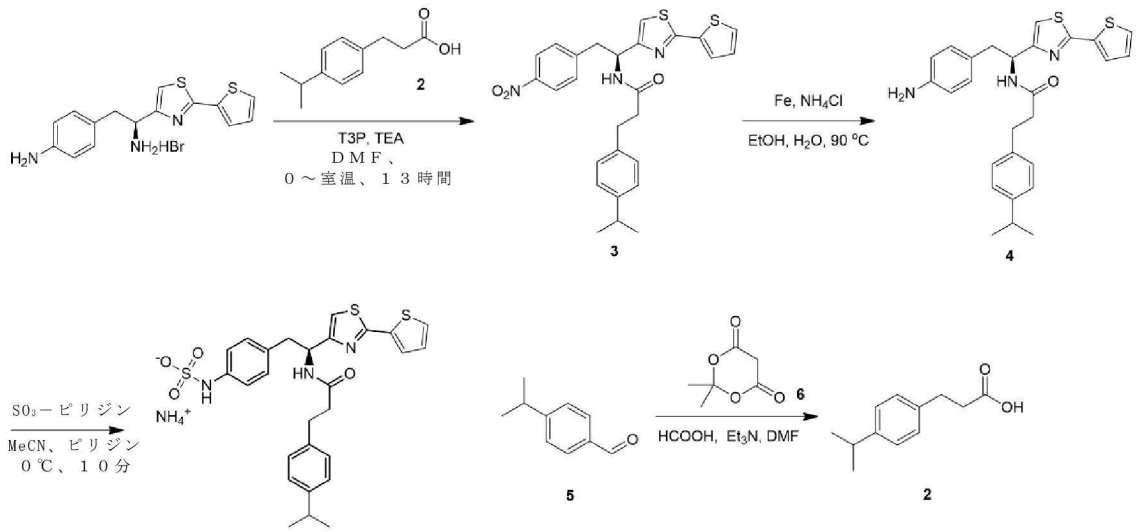



ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１．１当量）及び中間体１（１９２．４１ｍｇ、８８１．９２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（５３５．４５ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ、７３６．５２ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（４２０．９１ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、３９３．３８ｕＬ、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）によって精製して、中間体２（４３０ｍｇ、８７％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０７（ｄ，Ｊ＝８．８２Ｈｚ，２Ｈ）　７．６０（ｄ，Ｊ＝７．９４Ｈｚ，１Ｈ）　７．５１（ｄｄ，Ｊ＝３．６４，０．９９Ｈｚ，１Ｈ）　７．３９（ｂｒｄ，Ｊ＝７．２８Ｈｚ，２Ｈ）　７．３１－７．３５（ｍ，１Ｈ）　７．２４－７．２８（ｍ，１Ｈ）　７．２０（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　７．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，３．７５Ｈｚ，１Ｈ）　６．６８（ｓ，１Ｈ）　６．２５（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）　５．３０－５．３８（ｍ，１Ｈ）　３．３０－３．３６（ｍ，１Ｈ）　３．１１－３．２４（ｍ，３Ｈ）　２．５２（ｔ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４３５】
ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体２（４３０ｍｇ、８０８．９３ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（２１６．３５ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２２５．８７ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（４０５ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．２（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．６２（ｄ，Ｊ＝７．９４Ｈｚ，１Ｈ）７．５２（ｄ，Ｊ＝２．８７Ｈｚ，１Ｈ）７．３８－７．４６（ｍ，２Ｈ）７．３２－７．３７（ｍ，１Ｈ）７．２９（ｓ，１Ｈ）７．１１（ｂｒｔ，Ｊ＝４．１９Ｈｚ，１Ｈ）６．８１（ｄ，Ｊ＝７．９４Ｈｚ，２Ｈ）６．６５（ｓ，１Ｈ）６．５６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ）６．２７（ｄ，Ｊ＝７．９４Ｈｚ，１Ｈ）５．２４－５．３２（ｍ，１Ｈ）３．０９－３．２１（ｍ，３Ｈ）２．９５（ｍ，１Ｈ）２．５１（ｔ，Ｊ＝７．６１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４３６】
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（４０５ｍｇ、８０７．４４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３８５．５４ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物６１（２５２ｍｇ、５２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５８０．０（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）７．７１（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ）７．６４（ｂｒｄ，Ｊ＝４．５２Ｈｚ，２Ｈ）７．５６－７．４９（ｍ，１Ｈ）７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ）７．２５（ｓ，１Ｈ）７．２１（ｓ，１Ｈ）７．１８－７．１５（ｍ，１Ｈ）７．０８（ｓ，１Ｈ）６．９５（ｓ，１Ｈ）６．９２－６．８５（ｍ，４Ｈ）５．１５－５．０６（ｍ，１Ｈ）３．０５（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．５７，５．９９Ｈｚ，１Ｈ）２．９７－２．８３（ｍ，３Ｈ）２．４４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４３７】
化合物６２の合成
【化９８】



【０４３８】
中間体２の調製
ＨＣＯＯＨ（５．００ｇ、１０４．０８ｍｍｏｌ、３当量）を、撹拌し、氷水で冷却しながら、ＤＭＦ（１２．５ｍＬ）に滴加した。$Et_3N$（４．５６ｇ、４５．１０ｍｍｏｌ、６．２８ｍＬ、１．３当量）を同じ方法で加え、続いて、中間体６（５ｇ、３４．６９ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。次いで、中間体５（５．１４ｇ、３４．６９ｍｍｏｌ、５．２６ｍＬ、１当量）を加え、混合物を８０℃に加熱し、１４時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、冷却し、激しく撹拌しながら、氷水（３０ｍＬ）に注ぎ入れた。濃縮ＨＣｌを、ｐＨ＝１～２まで加えた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させ、中間体２（６．６ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１９１．２（Ｍ－$H^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝７．１１－７．２１（ｍ，４Ｈ）　２．８４－３．０３（ｍ，３Ｈ）　２．６３－２．７５（ｍ，２Ｈ）　１．２５（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，６Ｈ）．

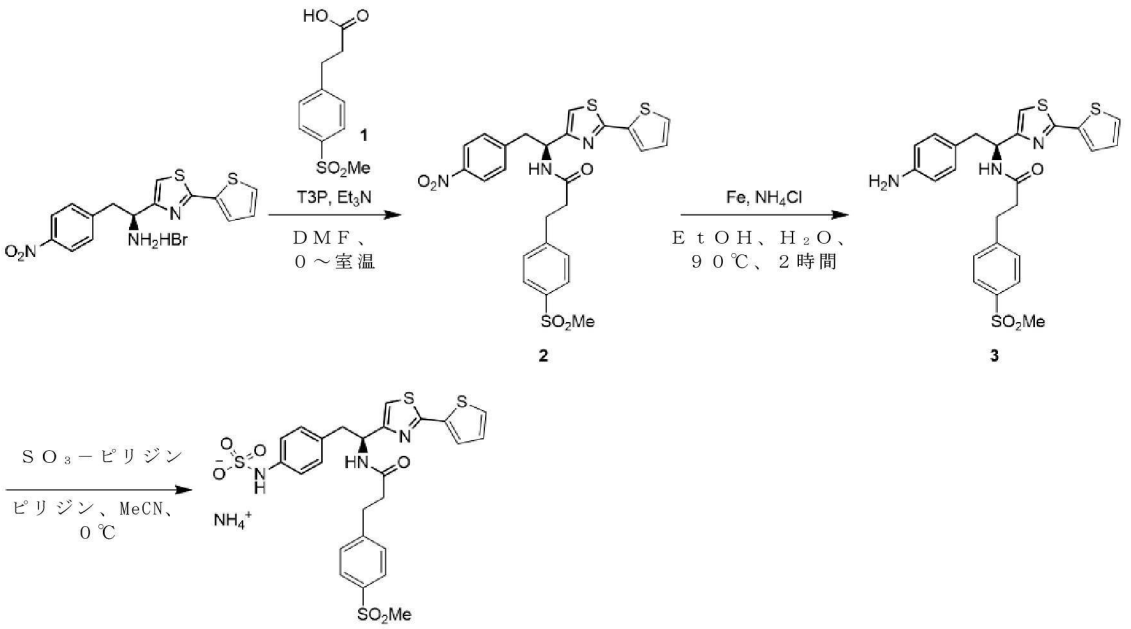
【０４３９】
（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（０．３ｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）、中間体２（１３９．８８ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中に加え、次いで、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を０℃で加え、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を加え、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を氷水（８ｍＬ）に加え、次いで、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、中間体３（４００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０６．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０４４０】
ＥｔＯＨ（８．５ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中の中間体３（４００ｍｇ、７９１．０６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２１６．７８ｍｇ、３．９６ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（２２０．８８ｍｇ、３．９６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（３６０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．３（Ｍ＋$H^+$）．

【０４４１】
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（３５０ｍｇ、７３５．８１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３５１．３４ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～５０％、１２分）によって精製して、化合物６２（９１．２ｍｇ、２１％）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５４．０（Ｍ－$H^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$＋$D_2O$）δ＝８．２９－８．３９（ｍ，１Ｈ）　７．５５－７．６５（ｍ，２Ｈ）　７．１３（ｔ，Ｊ＝４．２２Ｈｚ，１Ｈ）　６．９６－７．０６（ｍ，４Ｈ）　６．８２－６．９４（ｍ，５Ｈ）　４．９５－５．１３（ｍ，１Ｈ）　２．９５－３．０９（ｍ，１Ｈ）　２．６２－２．８４（ｍ，４Ｈ）　２．２６－２．４２（ｍ，２Ｈ）　１．０８（ｂｒｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，６Ｈ）．

【０４４２】
化合物６３の合成

【化９９】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（０．４ｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（２６５．７３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（５８８．９９ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１７ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．２３ｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１．１５ｍＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。次いで、混合物を、２５℃に温め、５時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝２：１～０：１）によって精製して、中間体２（０．４ｇ、７６％）を産出し、黄色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０４－８．１１（ｍ，２Ｈ）　７．７８－７．８６（ｍ，２Ｈ）　７．５２（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．３８－７．４４（ｍ，３Ｈ）　７．１７－７．２３（ｍ，２Ｈ）　７．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，３．７３Ｈｚ，１Ｈ）　６．６７（ｓ，Ｈ）　６．３８（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，１Ｈ）　５．２２－５．３９（ｍ，１Ｈ）　３．２８－３．３７（ｍ，１Ｈ）　３．１７－３．２２（ｍ，１Ｈ）　３．０４－３．０８（ｍ，２Ｈ）　３．００（ｓ，３Ｈ）　２．５４－２．５９（ｍ，２Ｈ）．

【０４４３】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中の中間体２（０．４ｇ、７３８．４７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（１９７．５０ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃に加熱し、次いでＦｅ（２０６．２２ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。次いで、混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体３（０．３５ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．００－８．２０（ｍ，２Ｈ）　７．６０－７．８５（ｍ，４Ｈ）　７．４１（ｓ，１Ｈ）　７．０２－７．２６（ｍ，３Ｈ）　６．８０－７．００（ｍ，２Ｈ）　５．５１（ｓ，１Ｈ）　４．１１－４．４４（ｍ，４Ｈ）　３．６５（ｓ，３Ｈ）　２．７０－２．９５（ｍ，２Ｈ）．

【０４４４】

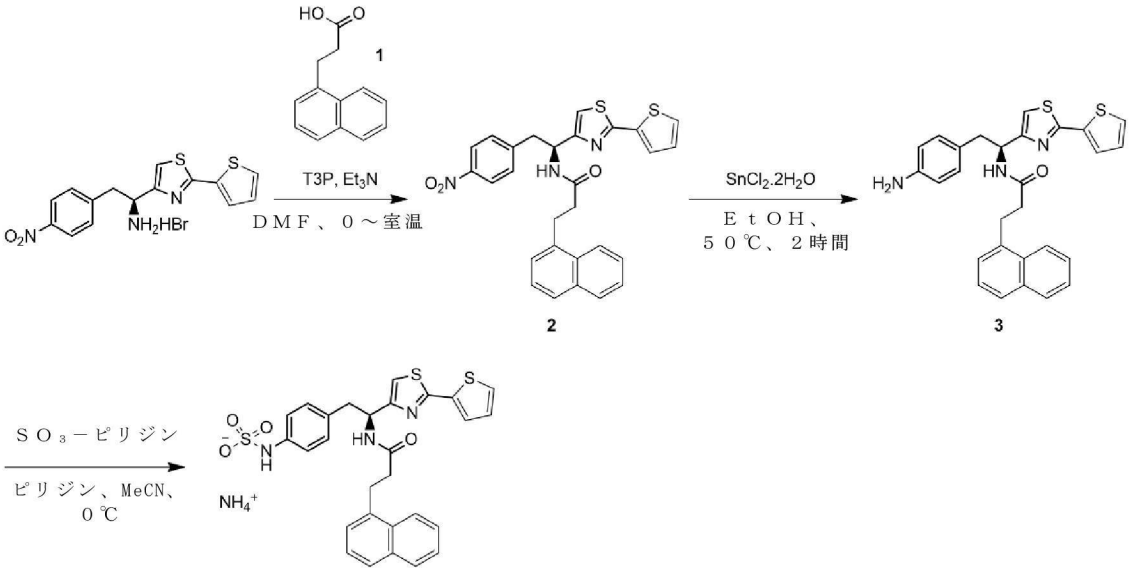
ピリジン（２．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２．５ｍＬ）中の中間体３（０．３５ｇ、６８

４．０２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３２６．６１ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（４ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ｅｘｐｈｅｒｅ Ｃ１８ １０ｕｍ ３００＊５０ｍｍ １２ｎｍ；移動相：［水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、２０分）によって精製して、化合物６３（３０４．２ｍｇ、７４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９０．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３５（ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，１Ｈ） ７．７８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ） ７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，１．１０Ｈｚ，１Ｈ） ７．６８（ｓ，１Ｈ） ７．６４（ｄｄ，Ｊ＝３．７３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ） ７．４２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ） ７．１３－７．２０（ｍ，２Ｈ） ７．０８（ｓ，４Ｈ） ６．８３－６．９３（ｍ，４Ｈ） ５．０３－５．１５（ｍ，１Ｈ） ３．１５（ｓ，３Ｈ） ３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８１，５．９２Ｈｚ，１Ｈ） ２．７９－２．９１（ｍ，３Ｈ） ２．４０－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０４４５】

化合物６４の合成

【化１００】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（０．４ｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１９４．２５ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（５８８．９９ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１７ｕＬ、６当量）を加え、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．２３ｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１．１５ｍＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加した。混合物を２５℃に温め、１３時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～０：１）によって精製して、中間体２（０．５ｇ、９０％）を産出し、黄色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．９０－８．０４（ｍ，３Ｈ） ７．８０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ） ７．６０－７．６９（ｍ，１Ｈ） ７．３６－７．５５（ｍ，４Ｈ） ７．２４－７．３５（ｍ，２Ｈ） ７．００－７．１１（ｍ，３Ｈ） ６．６０（ｓ，１Ｈ） ６．３０（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ） ５．２２－５．３８（ｍ，１Ｈ） ３．３１－３．５１（ｍ，２Ｈ） ３．１５－３．２８（ｍ，１

Ｈ）　３．００－３．１５（ｍ，１Ｈ）　２．６２－２．６６（ｍ，２Ｈ）．

【０４４６】

酢酸エチル（５ｍＬ）中の中間体２（０．５ｇ、８７６．１２ｕｍｏｌ、１当量）及び$SnCl_2 \cdot 2H_2O$（９８８．４８ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を、５０℃に加熱し、反応物を５０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、飽和セニエット塩（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（０．３５ｇ、８３％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８４．２（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．９７（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，１Ｈ）　７．７５（ｄ，Ｊ＝７．７０Ｈｚ，１Ｈ）　７．５３－７．６６（ｍ，１Ｈ）　７．３６－７．４９（ｍ，３Ｈ）　７．２３－７．３４（ｍ，３Ｈ）　６．９６－７．０７（ｍ，１Ｈ）　６．６４（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　６．４７（ｓ，１Ｈ）　６．４２（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　６．０４（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，１Ｈ）　５．０７－５．２３（ｍ，１Ｈ）　３．２７－３．４１（ｍ，２Ｈ）　３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３３，５．６２Ｈｚ，１Ｈ）　２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３３，８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　２．５６（ｔ，Ｊ＝７．７０Ｈｚ，２Ｈ）．

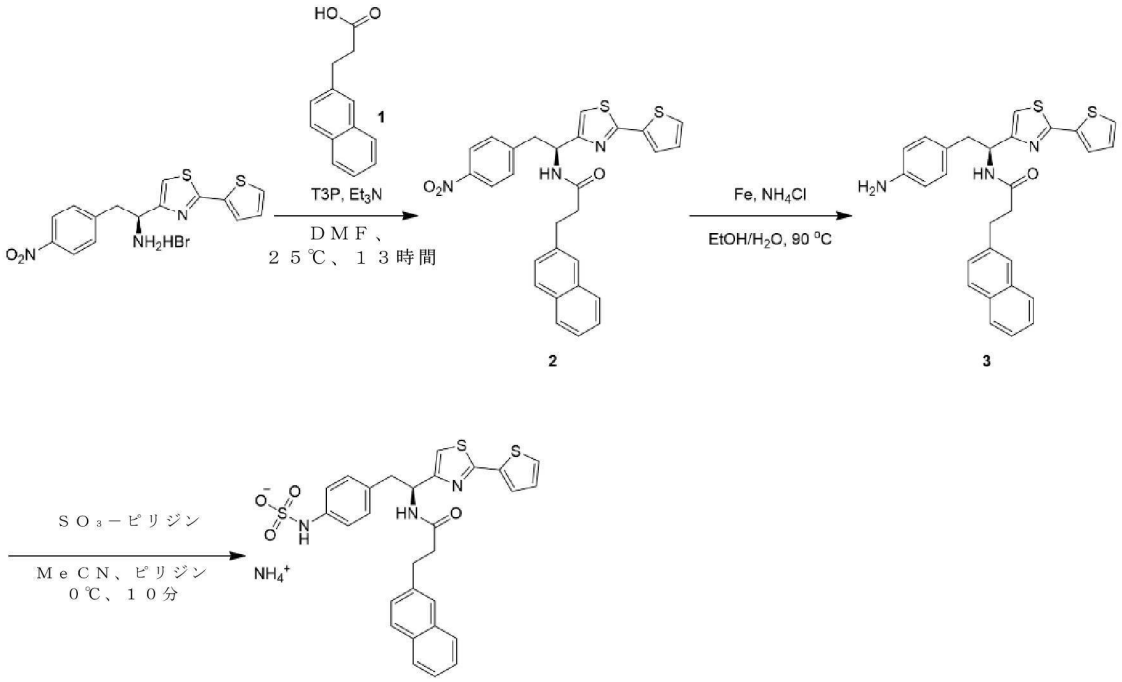
【０４４７】

ピリジン（３ｍＬ）及びＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の中間体３（０．３３ｇ、６８２．３２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３２５．７９ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、３当量）をバッチで加え、反応物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を滴加し、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製して、化合物６４（１６．３ｍｇ、４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６２．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３５（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．９０（ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，１Ｈ）　７．６９－７．７８（ｍ，２Ｈ）　７．６１－７．６７（ｍ，２Ｈ）　７．４７－７．６０（ｍ，２Ｈ）　７．３４－７．４１（ｍ，１Ｈ）　７．２６－７．３２（ｍ，１Ｈ）　７．１４－７．１８（ｍ，２Ｈ）　７．０９（ｂｒｓ，３Ｈ）　６．８４－６．９４（ｍ，４Ｈ）　５．０５－５．１９（ｍ，１Ｈ）　３．２０－３．２６（ｍ，２Ｈ）　３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，５．８１Ｈｚ，１Ｈ）　２．８５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，８．３８Ｈｚ，１Ｈ）　２．５３－２．５７（ｍ，２Ｈ）．

【０４４８】

化合物６５の合成

【化１０１】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３５０ｍｇ、８４８．８５ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１８６．９６ｍｇ、９３３．７３ｕｍｏｌ、１．１当量）の混合物に、$Et_3N$（５１５．３７ｍｇ、５．０９ｍｍｏｌ、７０８．９０ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５４０．１７ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、５０４．８４ｕＬ、２当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（２００ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１４．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０４４９】

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の中間体２（２００ｍｇ、３８９．３９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SnCl_2.2H_2O$（４３９．３２ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、５当量）を加え、５０℃に加熱し、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を飽和セニエット塩（４０ｍＬ）に加え、次いで、濾過し、濾過物を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮して、中間体５（１００ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８２．３（Ｍ－$H^+$）．

【０４５０】

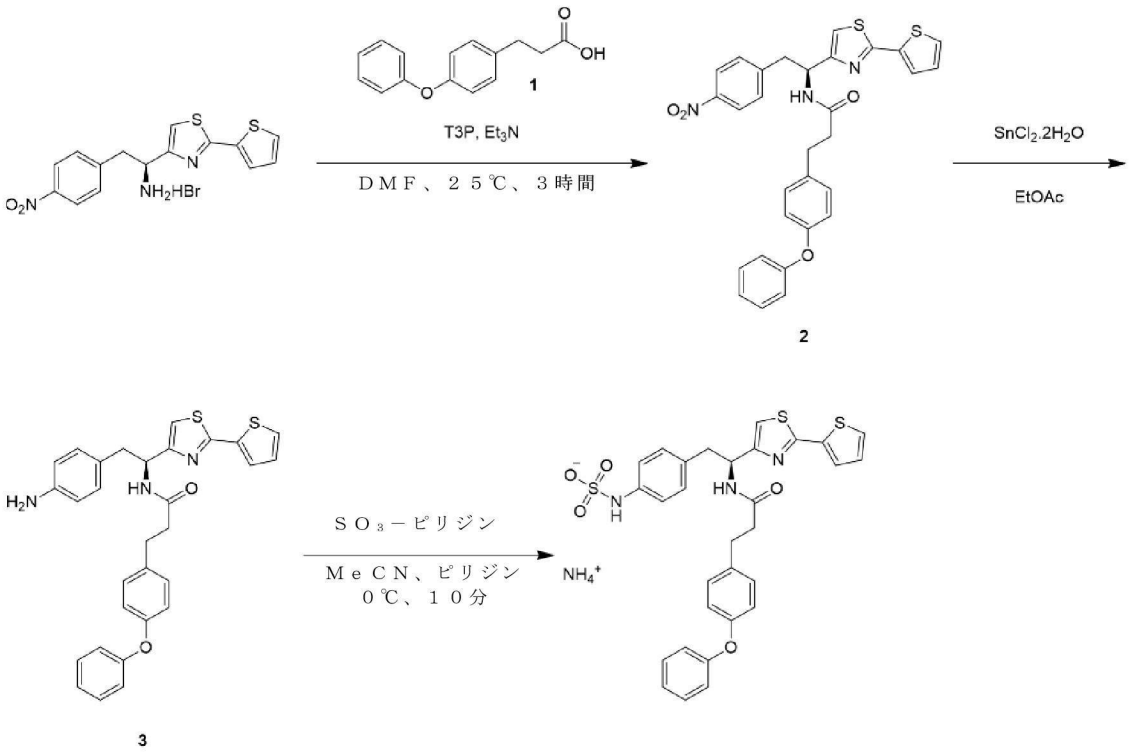
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体３（１００ｍｇ、２０７．０４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（１７７．７１ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～４０％、１０分）によって精製して、化合物６５（４４．１ｍｇ、２０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６２．０（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３３（

ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，１Ｈ）　７．７６－７．８５（ｍ，３Ｈ）　７．６７－７．７２（ｍ，２Ｈ）　７．６５（ｓ，１Ｈ）　７．６２（ｄｄ，Ｊ＝３．５１，１．３２Ｈｚ，１Ｈ）　７．３９－７．４８（ｍ，２Ｈ）　７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．５５，１．５３Ｈｚ，１Ｈ）　７．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，３．７３Ｈｚ，１Ｈ）　７．０７（ｓ，４Ｈ）　７．０２（ｓ，１Ｈ）　６．８５－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０４－５．１３（ｍ，１Ｈ）　３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．８１，５．９２Ｈｚ，１Ｈ）　２．９０－２．９８（ｍ，２Ｈ）　２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．５９，８．７７Ｈｚ，１Ｈ）　２．５２－２．５６（ｍ，２Ｈ）．

【０４５１】

化合物６６の合成

【化１０２】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１７６．２７ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｅｔ$_3$Ｎ（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（３００ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４５２】

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の中間体２（３００ｍｇ、５３９．８９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳｎＣｌ$_2$．２Ｈ$_2$Ｏ（６０９．１３ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、５０℃に加熱し、Ｎ$_2$下で、５０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を飽和セニエット塩（４０ｍＬ）に加え、次いで、濾過し、濾過物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮して、中間体３（２６０ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得

た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．２８（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７０（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．６２（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．３０－７．４３（ｍ，２Ｈ）　７．０７－７．２０（ｍ，５Ｈ）　６．９０－６．９８（ｍ，２Ｈ）　６．８５－６．８９（ｍ，２Ｈ）　６．８１－６．８３（ｍ，２Ｈ）　６．４３（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　５．０１－５．１０（ｍ，１Ｈ）　２．９８－３．０３（ｍ，１Ｈ）　２．７４－２．８３（ｍ，３Ｈ）　２．３５－２．４２（ｍ，２Ｈ）．

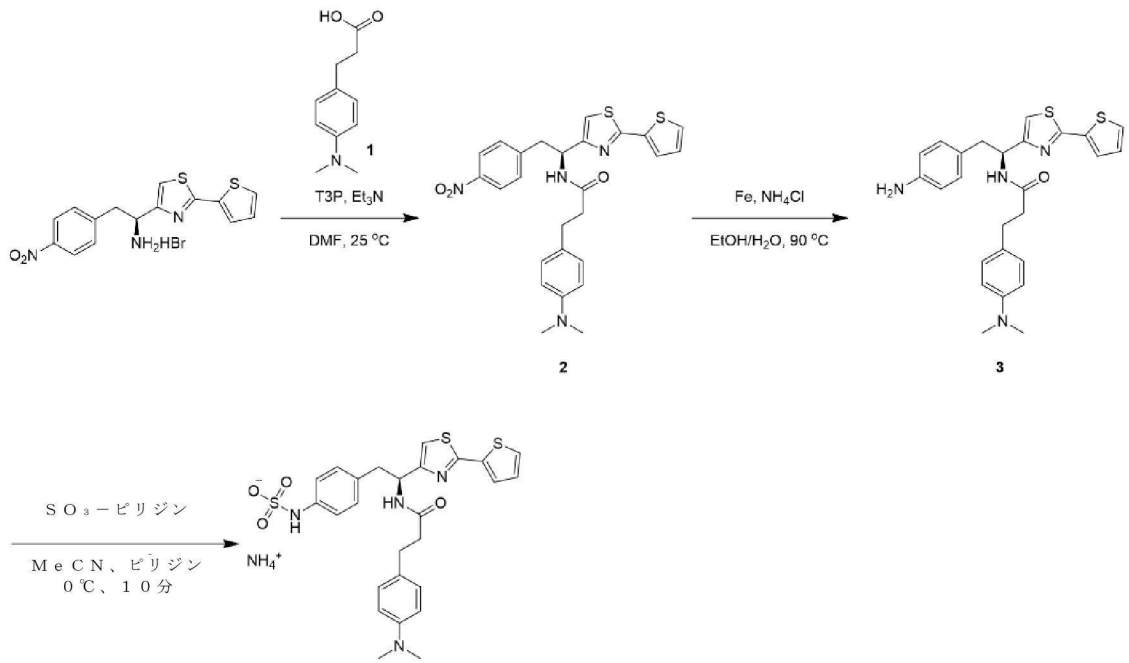
【０４５３】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体３（２６０ｍｇ、４９４．５９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_3$－ピリジン（２３６．１６ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～５５％、１０分）によって精製して、化合物６６（４４．１ｍｇ、２０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０４．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．２９（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．６９－７．７０（ｍ，１Ｈ）　７．６５（ｓ，１Ｈ）　７．６１－７．６２（ｍ，１Ｈ）　７．３２－７．３９（ｍ，２Ｈ）　７．０４－７．２０（ｍ，８Ｈ）　６．８２－６．９８（ｍ，８Ｈ）　５．０４－５．１３（ｍ，１Ｈ）　３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，５．９３Ｈｚ，１Ｈ）　２．７１－２．８９（ｍ，３Ｈ）　２．３５－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０４５４】

化合物６７の合成

【化１０３】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１．１当量）及び中間体１（１７０．４２ｍｇ、８８１．９２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｅｔ$_3$Ｎ（５３５．４５ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ、７３６．５２ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（４２０．９１ｍｇ、１．３２ｍｍ

ｏｌ、３９３．３８ｕＬ、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）によって精製して、中間体２（３５０ｍｇ、７８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０１－８．０８（ｍ，２Ｈ）　７．４９－７．５２（ｍ，１Ｈ）　７．４１－７．４５（ｍ，１Ｈ）　７．０９－７．１６（ｍ，３Ｈ）　７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　６．６０－６．６７（ｍ，３Ｈ）　６．１６（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，１Ｈ）　５．３０－５．３９（ｍ，１Ｈ）　３．２７－３．３４（ｍ，１Ｈ）　３．１６－３．２３（ｍ，１Ｈ）　２．８３－２．９３（ｍ，８Ｈ）　２．５０（ｔ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４５５】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体２（３５０ｍｇ、６９０．８３ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１８４．７６ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１９２．９０ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３２９ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

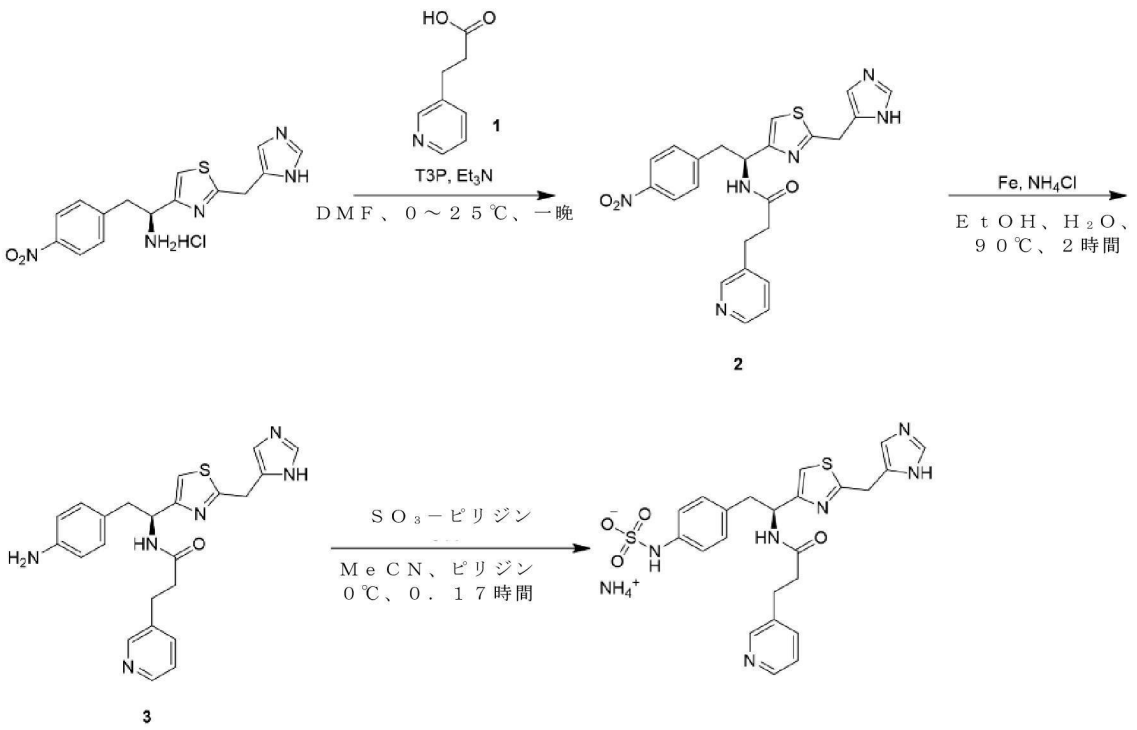
【０４５６】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（３２９ｍｇ、６９０．２３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３２９．５８ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製して、化合物６７（１８２ｍｇ、４５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５５．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．２７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ）　７．５７（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．５２－７．５６（ｍ，１Ｈ）　７．１２（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）　７．００－７．０９（ｍ，６Ｈ）　６．９４（ｂｒｄ，Ｊ＝３．１８Ｈｚ，２Ｈ）　６．８６（ｂｒｓ，１Ｈ）　５．１８－５．３３（ｍ，１Ｈ）　３．１７（ｄｄ，Ｊ＝１４．００，５．３２Ｈｚ，１Ｈ）　２．９８（ｓ，６Ｈ）　２．８９－２．９５（ｍ，２Ｈ）　２．７３－２．８８（ｍ，２Ｈ）　２．４８（ｔ，Ｊ＝６．９１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４５７】

化合物６８の合成

【化１０４】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４　ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１２３．９６ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ３Ｎ（４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．２３ｍｍｏｌ、７３１．５５ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で６時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体２（３５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６３．２（Ｍ＋Ｈ＋），１Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ＝８．２５－８．５７（ｍ，２Ｈ）　８．０３－８．０５（ｍ，１Ｈ）　７．５７－７．６８（ｍ，１Ｈ）　７．４６－７．５４（ｍ，１Ｈ）　７．０９－７．２１（ｍ，３Ｈ）　６．９１－６．９９（ｍ，１Ｈ）　６．６５－６．７０（ｍ，１Ｈ）　６．５４－６．５８（ｍ，１Ｈ）　５．２１－５．３４（ｍ，１Ｈ）　４．３０（ｓ，２Ｈ）　３．１９－３．３１（ｍ，２Ｈ）　３．０５－３．１９（ｍ，２Ｈ）　２．４２－２．６０（ｍ，２Ｈ）．

【０４５８】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及びＨ２Ｏ（２ｍＬ）中の中間体２（３５０ｍｇ、７５６．７２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＮＨ４Ｃｌ（２０２．３９ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（２１１．２９ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ３Ｈ２Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３５％、１０分）によって精製して、中間体３（１００ｍｇ、２９％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３３．３（Ｍ＋Ｈ＋），１Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ＝８．３９（ｄ，Ｊ＝３．７９１Ｈｚ，１Ｈ）　８．２８（ｓ，１Ｈ）　７．６２（ｓ，１Ｈ）　７．５１（ｄ，Ｊ＝７．７０３Ｈｚ，１Ｈ）　７

．１９（ｄｄ，Ｊ＝７．６４１，４．９５２Ｈｚ，１Ｈ）　６．９０（ｓ，１Ｈ）　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．１９２Ｈｚ，２Ｈ）　６．６８（ｓ，１Ｈ）　６．５２（ｄ，Ｊ＝８．３１４Ｈｚ，２Ｈ）　６．２９（ｄ，Ｊ＝７．９４７Ｈｚ，１Ｈ）　５．１５－５．２２（ｍ，１Ｈ）　４．３０（ｓ，２Ｈ）　２．８９－３．０７（ｍ，４Ｈ）　２．５０－２．５９（ｍ，１Ｈ）　２．３８－２．４６（ｍ，１Ｈ）．

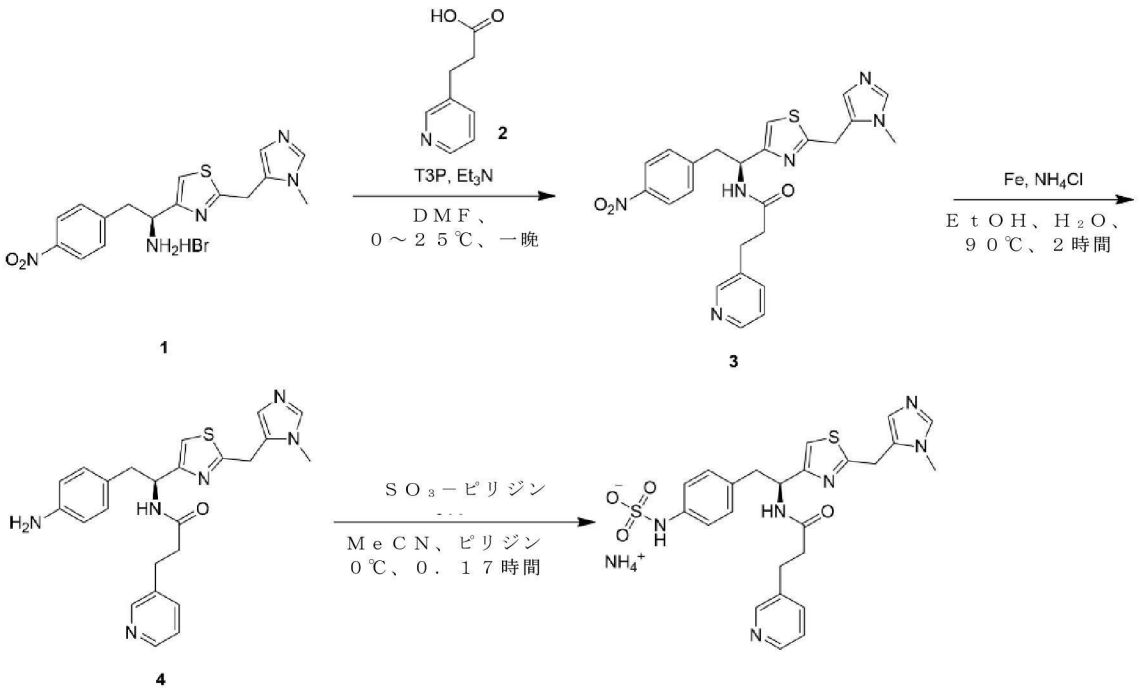
【０４５９】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体３（１００ｍｇ、２３１．１９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯ$_3$－ピリジン（１１０．３９ｍｇ、６９３．５８ｕｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ２を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２０％、１０分）によって精製して、化合物６８（４２．３ｍｇ、３６％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１１．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．６１（ｓ，１Ｈ）　８．３５－８．４６（ｍ，２Ｈ）　８．２６（ｄ，Ｊ＝８．５５９Ｈｚ，１Ｈ）　７．７６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．５６（ｄ，Ｊ＝７．８２５Ｈｚ，１Ｈ）　７．２６－７．２９（ｍ，１Ｈ）　７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１５（ｓ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４３７Ｈｚ，２Ｈ）　６．７５－６．８４（ｍ，２Ｈ）　５．０６－５．１３（ｍ，１Ｈ）　４．３５（ｓ，２Ｈ）　２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３３，６．６６３Ｈｚ，１Ｈ）　２．７４－２．８３（ｍ，３Ｈ）　２．４３（ｔ，Ｊ＝７．５１９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４６０】

化合物６９の合成

【化１０５】




ＤＭＦ（４ｍＬ）中の中間体１（３００ｍｇ、５６５．６２ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（８５．５０ｍｇ、５６５．６２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（３．３９ｍｍｏｌ、４７２．３６ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃まで冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（８４８．４３ｕｍｏｌ、５０４．５８ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３

０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（１５０ｍｇ、５０％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．３７－８．５１（ｍ，２Ｈ）　８．０５（ｄ，Ｊ＝８．７７０Ｈｚ，２Ｈ）　７．４３－７．５４（ｍ，２Ｈ）　７．１８（ｄｄ，Ｊ＝７．４５４，４．８２３Ｈｚ，１Ｈ）　７．１２（ｄ，Ｊ＝８．７７０Ｈｚ，２Ｈ）　６．９９（ｓ，１Ｈ）　６．７０（ｓ，１Ｈ）　６．２９（ｂｒｄ，Ｊ＝８．３３１Ｈｚ，１Ｈ）　５．３１－５．３６（ｍ，１Ｈ）　４．２８（ｓ，２Ｈ）　３．５５（ｓ，３Ｈ）　３．２２－３．３０（ｍ，１Ｈ）　３．０９－３．１４（ｍ，１Ｈ）　２．９０－３．０１（ｍ，２Ｈ）　２．４７－２．５７（ｍ，２Ｈ）．

【０４６１】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（１５０ｍｇ、３１４．７６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（８４．１９ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（８７．８９ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（２００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝８．２２－８．５９（ｍ，３Ｈ）　７．６２（ｂｒｄ，Ｊ＝７．４９７Ｈｚ，１Ｈ）　７．２０－７．３７（ｍ，２Ｈ）　７．０１（ｓ，１Ｈ）　６．８５（ｄ，Ｊ＝７．９３８Ｈｚ，２Ｈ）　６．６２（ｄ，Ｊ＝８．３７９Ｈｚ，２Ｈ）　５．１５－５．２１（ｍ，１Ｈ）　４．４８（ｓ，２Ｈ）　３．７６（ｓ，３Ｈ）　３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８９２，６．３９５Ｈｚ，１Ｈ）　２．７７－２．９４（ｍ，３Ｈ）　２．４６－２．５６（ｍ，２Ｈ）．

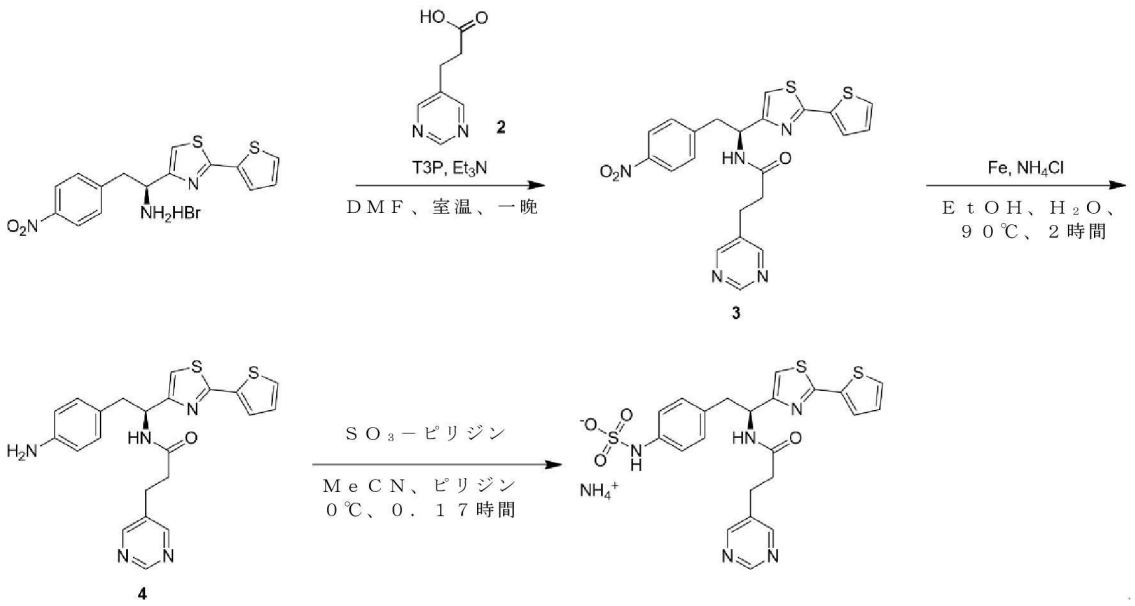
【０４６２】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（２００ｍｇ、４４７．８６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（２１３．８５ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ２を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、１０分）によって精製して、化合物６９（７３．１ｍｇ、３１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２５．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７０（ｓ，１Ｈ）　８．３４－８．４４（ｍ，２Ｈ）　８．２９（ｄ，Ｊ＝８．４３７Ｈｚ，１Ｈ）　７．７６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．５６（ｂｒｄ，Ｊ＝７．８２５Ｈｚ，１Ｈ）　７．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．６４１，４．８２９Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１６（ｓ，１Ｈ）　７．１０（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．３４９Ｈｚ，１Ｈ）　７．００（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．３１４Ｈｚ，２Ｈ）　６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　５．０９－５．１７（ｍ，１Ｈ）　４．４４（ｓ，２Ｈ）　３．６４（ｓ，３Ｈ）　２．７４－２．９３（ｍ，４Ｈ）　２．４２－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０４６３】

化合物７０の合成

【化１０６】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（０．３ｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１１０．７０ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Ｅｔ_3Ｎ$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（０．３ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６６．０（$Ｍ＋Ｈ^+$）．

【０４６４】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（２ｍＬ）中の中間体３（０．３ｇ、６４４．４０ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$ＮＨ_4Ｃｌ$（１７２．３５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１７９．９５ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（０．３ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３６．２（$Ｍ＋Ｈ^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．０２（ｓ，１Ｈ）８．５１－８．６２（ｍ，２Ｈ）８．０１（ｓ，１Ｈ）７．４９（ｄ，Ｊ＝３．５１Ｈｚ，１Ｈ）７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ）７．０２－７．１４（ｍ，１Ｈ）６．７７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ）６．６６（ｓ，１Ｈ）６．４６－６．５８（ｍ，３Ｈ）５．１４－５．３１（ｍ，１Ｈ）３．６４－３．８０（ｍ，１Ｈ）３．０２－３．２０（ｍ，１Ｈ）２．４６－２．５６（ｍ，２Ｈ）１．２０－１．３１（ｍ，２Ｈ）．

【０４６５】

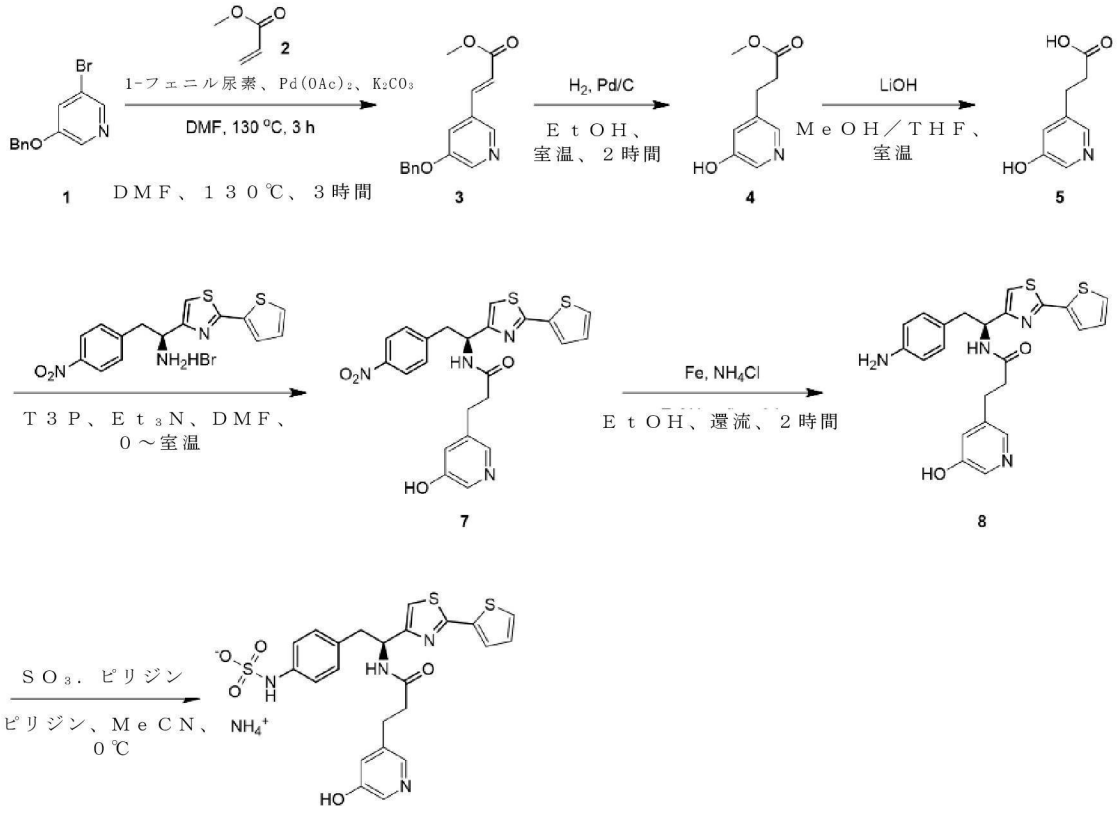
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（０．３ｇ、６８８．７６ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$ＳＯ_3$－ピリジン（３２８．８７ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、混合物を、$Ｎ_2$を流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０

＊４０　１０ｕ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１１分）によって精製して、化合物７０（９６．４ｍｇ、２７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１３．９（Ｍ－Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．９７（ｓ，１Ｈ）　８．６２（ｓ，２Ｈ）　８．３２（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄ，Ｊ＝２．８１Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１４－７．１８（ｍ，２Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８１－６．９１（ｍ，４Ｈ）　５．０４－５．１２（ｍ，１Ｈ）　２．９６－３．０７（ｍ，１Ｈ）　２．７４－２．８７（ｍ，３Ｈ）　２．４４－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０４６６】

化合物７１の合成

【化１０７】




無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の中間体１（２ｇ、７．５７ｍｍｏｌ、１当量）、中間体２メチルプロプ－２－エノエート（９７７．８５ｍｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、１．０２ｍＬ、１．５当量）、フェニル尿素（２０６．２０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、０．２当量）及び$K_2CO_3$（２．０９ｇ、１５．１４ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、ジアセトキシパラジウム（１７０．０１ｍｇ、７５７．２４ｕｍｏｌ、０．１当量）を加え、次いで、脱気して、$N_2$で３回パージし、１３０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物に、水５０ｍＬを加え、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン５ｍＬで洗浄し、濾過し、真空中で濃縮して、中間体３（１．７３ｇ、粗物）を産出し、黒褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２６９．９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．３９（ｄ，Ｊ＝２．８１Ｈｚ，１Ｈ）　８．３７（ｄ，Ｊ＝１．５９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６６（ｄ，Ｊ＝１６．１４Ｈｚ，１Ｈ）　７．３４－７．４７（ｍ，６Ｈ）　６．４８（ｄ，Ｊ＝１６．１４Ｈｚ，１Ｈ）　５．１５（ｓ，２Ｈ）　３．８３（ｓ，３Ｈ）

【０４６７】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中のメチル中間体３（１．５ｇ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２

００ｍｇ、１０％の純度）を加え、次いで、脱気し、$H_2$（１５Ｐｓｉ）で３回パージし、反応混合物を、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（２ｇ、粗物）を産出し、黒褐色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１８２．１（Ｍ＋$H^+$）．

【０４６８】

ＴＨＦ（１ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体４（５００ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ．$H_2O$（２３１．６０ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ、２当量）を加え、次いで、反応物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体５（４００ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１６６．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０４６９】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）、中間体５（２４３．２５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、２当量）、及び$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（４６３．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、４３２．７２ｕＬ、５０％純度、１当量）を０℃で加え、次いで、混合物を０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン５ｍＬで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体７（３００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８１．１（Ｍ＋$H^+$）．

【０４７０】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の中間体７（３００ｍｇ、６２４．２７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、飽和$NH_4Cl$（１．５３ｇ、１ｍＬ）、次いで、混合物を９０℃に加熱し、次いでＦｅ（３４８．６３ｍｇ、６．２４ｍｍｏｌ、１０当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体８（２００ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５１．０（Ｍ＋$H^+$）．

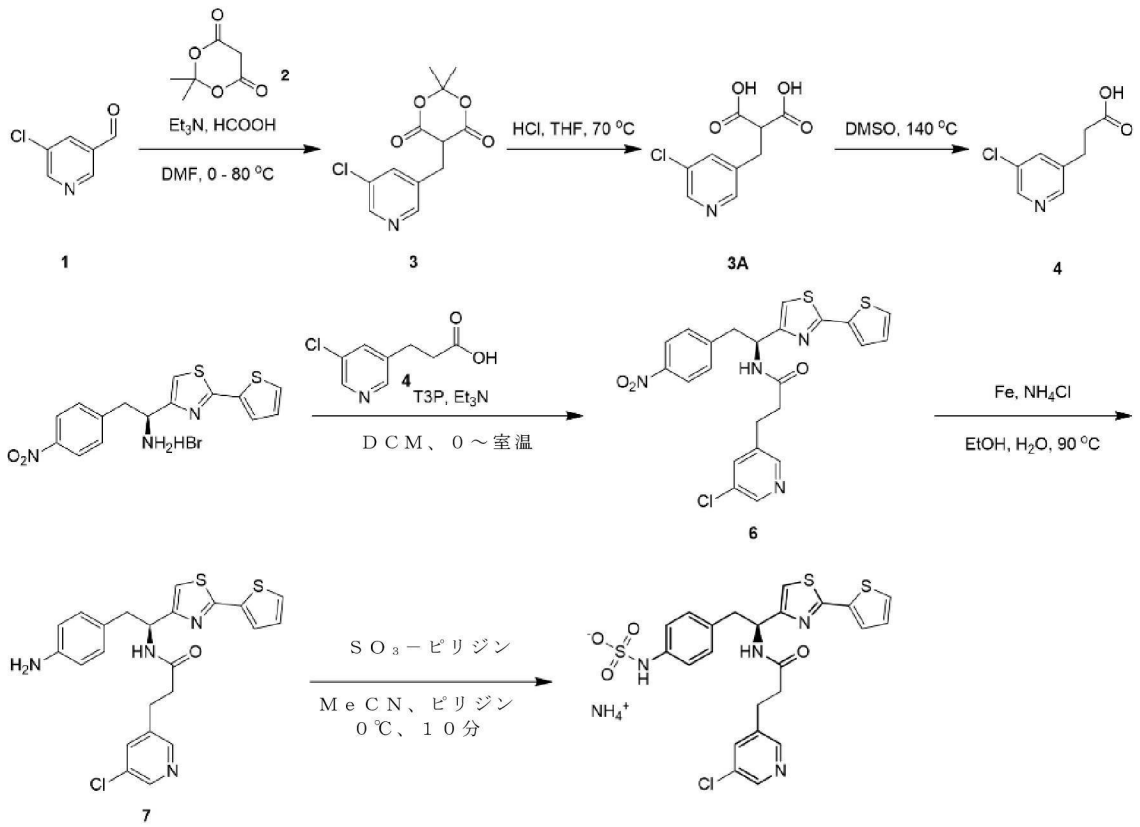
【０４７１】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体８（２００ｍｇ、４４３．８８ｕｍｏｌ、１当量）を０℃で加え（１４１．３０ｍｇ、８８７．７５ｕｍｏｌ、２当量）、１０分間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物をＮ２を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、化合物７１（１５ｍｇ、１３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２９．０（Ｍ－$H^+$），$^1H$－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝９．９４（ｂｒｓ，１Ｈ）　８．２８（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．９８（ｂｒｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ）　７．８８（ｓ，１Ｈ）　７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．６４（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．６７Ｈｚ，１Ｈ）　７．１４（ｓ，１Ｈ）　７．０８（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．０６（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８８（ｑ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，４Ｈ）　５．０９（ｂｒｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，１Ｈ）　３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，５．７５Ｈｚ，１Ｈ）　２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．８８，８．６２Ｈｚ，１Ｈ）　２．７２（ｔ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ，２Ｈ）　２．３８－２．４４（ｍ，２Ｈ）．

【０４７２】

化合物７２の合成

【化１０８】




ＨＣＯＯＨ（１．０４ｇ、２１．１９ｍｍｏｌ、９８％純度、３当量）を、撹拌及び氷水（０℃）で冷却しながら、ＤＭＦ（３ｍＬ）に滴加し、Ｅｔ３Ｎ（９２９．３０ｍｇ、９．１８ｍｍｏｌ、１．２８ｍＬ、１．３当量）を同じ方法で加え、続いて中間体２（１．０２ｇ、７．０６ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。溶解後、中間体１（１ｇ、７．０６ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を８０℃まで１４時間加熱した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を冷却し、激しく撹拌しながら、氷冷（３０ｍＬ）水に注ぎ入れた。濃縮ＨＣｌを、ｐＨ＝１～２まで加えた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥して、中間体３（６００ｍｇ、３１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２７０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４７３】

ＨＣｌ（２Ｍ、１．５ｍＬ、２．７０当量）を、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の中間体３（０．３ｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に加え、得られた溶液を７０℃に加熱し、７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、真空中で濃縮し、中間体３Ａ（２５５．４３ｍｇ、粗物）を産出し、無色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２２７．９（Ｍ－Ｈ$^+$）．

【０４７４】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の中間体３Ａ（２５５．４３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量）を１４０℃に加熱し、３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、真空中で濃縮し、中間体４（２０６．４７ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１８６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４７５】

（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４５８．６９ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体４（２０６．４８ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中に加え、次いで、Ｅｔ３Ｎ（６７５．４２ｍｇ、６．６７ｍｍｏｌ、９２９．０５ｕＬ、６当量）を０℃で加え、次いで、Ｔ３Ｐ（１．０６ｇ、１．６７ｍｍｏｌ、９９２．４

２ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を加え、次いで、溶液を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮した。

【０４７６】

残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）によって精製して、中間体６（１８０ｍｇ、３２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９９．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４７７】

ＥｔＯＨ（４ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体６（１８０ｍｇ、３６０．７２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（９６．４８ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１００．７２ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を真空中で濃縮して、中間体７（１６９．１８ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

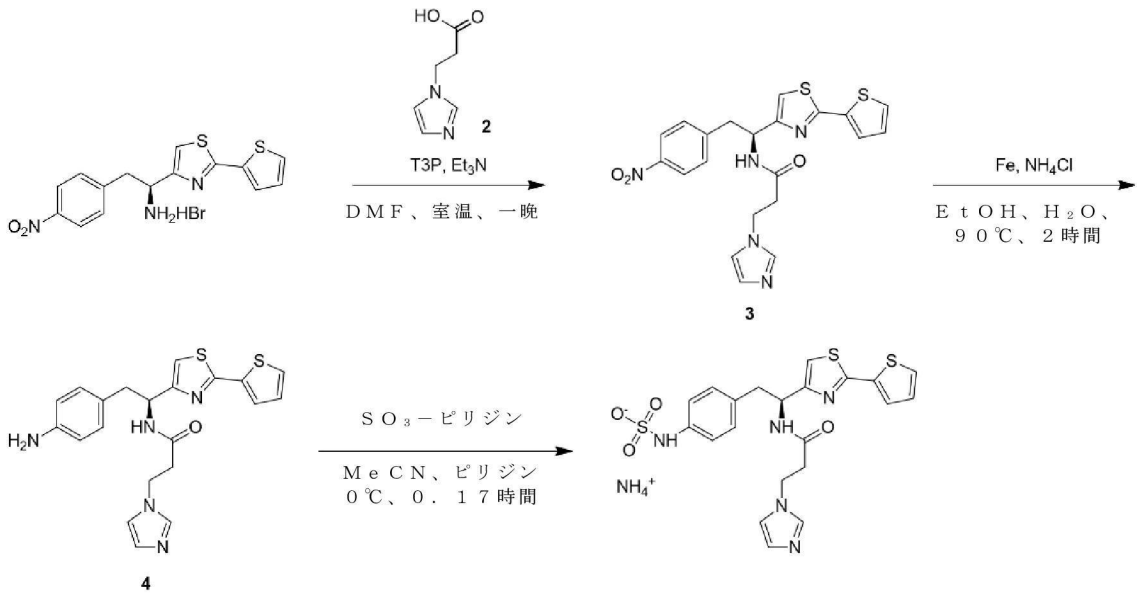
【０４７８】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体７（１６９．１８ｍｇ、３６０．７１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（１７２．２３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、３当量）を０℃でゆっくりと加え、反応物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～４０％、１０分）によって精製して、化合物７２（１０１．９ｍｇ、５１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４７．４（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$＋$D_2O$）δ＝８．２４－８．２５（ｍ，１Ｈ）　８．２５（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ）　８．１９－８．２２（ｍ，１Ｈ）　７．５６－７．５９（ｍ，２Ｈ）　７．１０－７．１４（ｍ，１Ｈ）　６．９４（ｓ，１Ｈ）　６．８３－６．８８（ｍ，５Ｈ）　４．９８－５．０６（ｍ，１Ｈ）　２．９３－３．０１（ｍ，１Ｈ）　２．７２－２．７８（ｍ，３Ｈ）　２．３９－２．４４（ｍ，２Ｈ）．

【０４７９】

化合物７３の合成

【化１０９】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－

２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（０．３ｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１０１．９６ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（０．３ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５４．０（$M+H^+$）．

【０４８０】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体３（０．３ｇ、６６１．４７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１７６．９１ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ、５当量）を加え、反応物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１８４．７１ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（０．３ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４２４．２（$M+H^+$）．

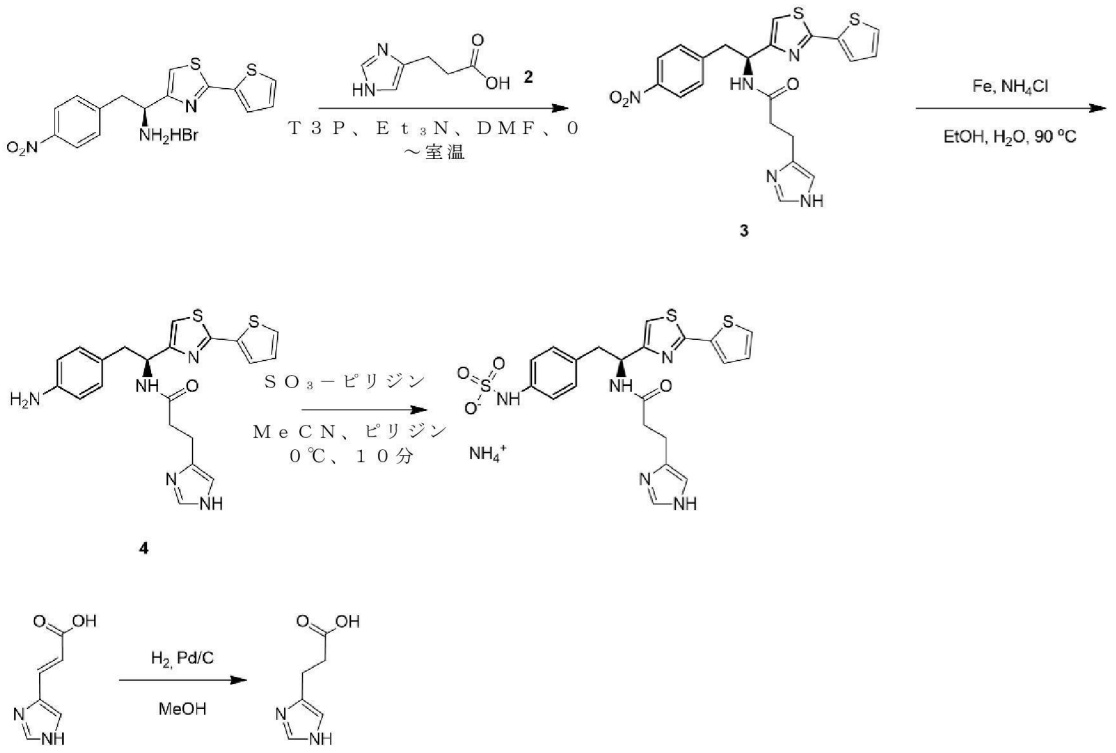
【０４８１】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（０．３ｇ、７０８．２９ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３３８．２０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（４ｍＬ）を滴加し、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ １５０＊４０ １０ｕ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４０％、１１分）によって精製して、化合物７３（１０５．９ｍｇ、２８％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．０（$M-H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４９（ｄ，Ｊ＝８．９３Ｈｚ，１Ｈ）８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｂｒｓ，１Ｈ）７．７２（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）７．６５（ｄ，Ｊ＝２．８１Ｈｚ，１Ｈ）７．４９（ｓ，１Ｈ）７．４０（ｓ，１Ｈ）７．３５（ｓ，１Ｈ）７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）６．８９－６．９７（ｍ，４Ｈ）５．１０－５．２１（ｍ，１Ｈ）４．２７－４．４０（ｍ，１Ｈ）４．１５－４．２６（ｍ，１Ｈ）３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．８８，４．２２Ｈｚ，１Ｈ）２．７５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，１０．８８Ｈｚ，１Ｈ）２．６４－２．７０（ｍ，２Ｈ）．

【０４８２】

化合物７４の合成

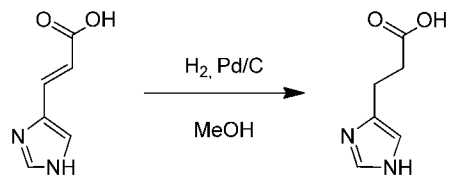
【化１１０】




【０４８３】

中間体２の調製

【化１１１】




Ｈ２Ｏ（２０ｍＬ）中の中間体５（１ｇ、７．２４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１０％純度、１．００当量）を加えた。懸濁液を脱気し、Ｈ２で数回パージした。次いで、混合物を、Ｈ２（３０ｐｓｉ）下で、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体２（９６４．８ｍｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１３９．２（Ｍ－Ｈ＋）．１Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．５０（ｓ，１Ｈ）　６．７３（ｓ，１Ｈ）　２．６６－２．７４（ｍ，２Ｈ）　２．４４－２．５０（ｍ，２Ｈ）．

【０４８４】

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量））及び中間体２（１６３．１４ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｅｔ３Ｎ（５８８．９９ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１７ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（６１７．３４ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、５７６．９５ｕＬ、５０％純度、１当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（３ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、

合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体３（７０３．７ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５４．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４８５】

ＥｔＯＨ（１６ｍＬ）及び$H_2O$（５ｍＬ）中の中間体３（７００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（４２２．５８ｍｇ、７．７２ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（４３０．９６ｍｇ、７．７２ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（９９６ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４２４．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

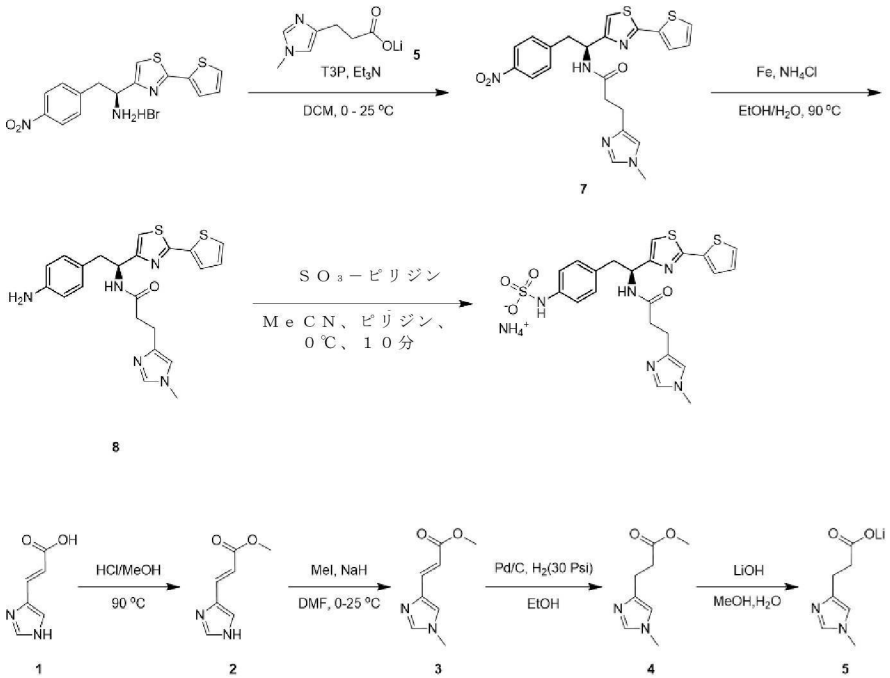
【０４８６】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（９９０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（１．１２ｇ、７．０１ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１３％～３３％、１２分）によって精製して、化合物７４（９０．３ｍｇ、７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．０（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７７（ｄ，Ｊ＝１．２２Ｈｚ，１Ｈ）　８．４３（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ）　７．９９（ｄ，１Ｈ）　７．７０－７．７４（ｍ，１Ｈ）　７．６３－７．６７（ｍ，１Ｈ）　７．３７（ｓ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．７９Ｈｚ，１Ｈ）　６．９８－７．０４（ｍ，４Ｈ）　６．３５（ｓ，１Ｈ）　５．０６－５．３０（ｍ，１Ｈ）　３．０９－３．１６（ｍ，１Ｈ）　２．７４－２．８６（ｍ，２Ｈ）　２．６０－２．７０（ｍ，１Ｈ）　２．４１－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０４８７】

化合物７５の合成

【化１１２】



【０４８８】
中間体５の調製
ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ、５０ｍＬ）中の中間体１（５ｇ、３６．２０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、９０℃に加熱し、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。反応混合物を真空中で濃縮し、中間体２（２ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１５３．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．２７（ｓ，１Ｈ）８．０７（ｓ，１Ｈ）　７．５７（ｄ，Ｊ＝１６．２６Ｈｚ，１Ｈ）　６．９３（ｄ，Ｊ＝１６．２６Ｈｚ，１Ｈ）３．７２（ｓ，３Ｈ）．
【０４８９】
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の中間体２（２ｇ、１０．６０ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＮａＨ（９３３ｍｇ、２３．３３ｍｍｏｌ、６０％純度、２．２当量）を加え、０℃で１０分間撹拌し、次いで、ＭｅＩ（１．６６ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ、７２６．１４ｕＬ、１．１当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液（２０ｍＬ）によってクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（１．５ｇ、粗物）を産出し、黒褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１６７．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{6}$）δ＝７．６７－７．８６（ｍ，１Ｈ）　７．４０－７．６３（ｍ，２Ｈ）　６．３２－６．５２（ｍ，１Ｈ）　３．７２－３．８２（ｍ，６Ｈ）．ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の中間体３（１．４ｇ、８．４２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１ｇ、８．４２ｍｍｏｌ、１０％純度、１当量）を加え、次いで、混合物を、Ｈ$_{2}$雰囲気（３０Ｐｓｉ）下で、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（４９５ｍｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１６９．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．２６（ｍ，１Ｈ）　６．５０－６．６７（ｍ，１Ｈ）　３．４３－３．５９（ｍ，６Ｈ）　２．７０－２．７９（ｍ，２Ｈ）　２．５１－２．５９（ｍ，２Ｈ）．ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）中の中間体４（４９５ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１４０．９６ｍｇ、５．８９ｍｍｏｌ、２当量）を加え、次いで、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を真空中で濃縮し、中間体５（４８０ｍｇ、粗物）を産出し、黒褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１５３．２（Ｍ－Ｈ$^{+}$）．
【０４９０】
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（２００ｍｇ、４８５．０６ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体５（２３２．９７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、３当量）の混合物に、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（２９４．５０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、４０５．０８ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（６１７．３４ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、５７６．９５ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、１０分間撹拌した。次いで、混合物を、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体７（６２ｍｇ、２７％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．
【０４９１】
ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（４ｍＬ）中の中間体７（６２ｍｇ、１３２．６０ｕｍｏｌ、１当量）及びＮＨ$_{4}$Ｃｌ（３５．１４ｍｇ、６６３．０１ｕｍｏｌ、５当量）の

溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（３７．０３ｍｇ、６６３．０１ｕｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体８（２２９ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３８．２（$M+H^+$）．

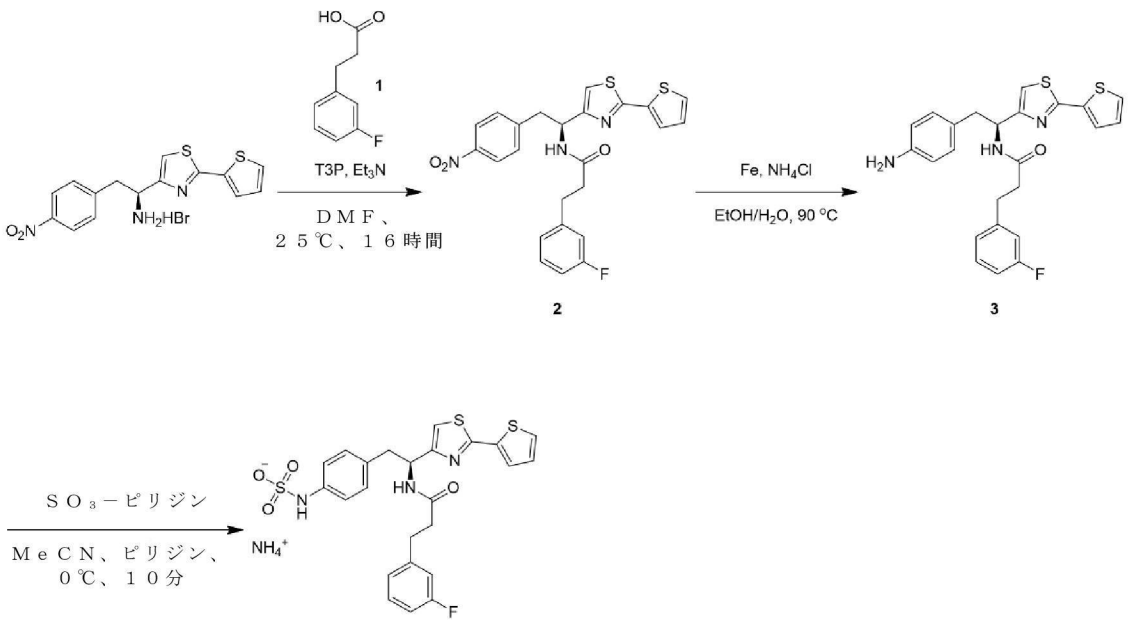
【０４９２】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体８（２２９ｍｇ、５２３．３３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（２４９．８８ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、化合物７５（５．９ｍｇ、２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１６．１（$M-H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．７１（ｓ，１Ｈ）　８．３７（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　７．７９（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．３３（ｓ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１６－７．１８（ｍ，１Ｈ）　７．０９（ｓ，１Ｈ）　７．０５（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８８－６．９４（ｍ，４Ｈ）　５．０７－５．１３（ｍ，１Ｈ）　３．７３（ｓ，３Ｈ）　３．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．８８，４．７１Ｈｚ，１Ｈ）　２．６０－２．８５（ｍ，３Ｈ）　２．３８－２．４５（ｍ，２Ｈ）．

【０４９３】

化合物７６の合成

【化１１３】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００．００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１２２．３５ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（６９４．５１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、６４９．０７ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が

完了したらモニタリングし、混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）によって精製して、中間体２（３２０ｍｇ、９１％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　７．５１（ｄｄ，Ｊ＝３．５３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，０．８８Ｈｚ，１Ｈ）　７．０７－７．２６（ｍ，４Ｈ）　６．９６（ｄ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，１Ｈ）　６．７９－６．９３（ｍ，２Ｈ）　６．６６（ｓ，１Ｈ）　６．２３（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）　５．２９－５．３６（ｍ，１Ｈ）　３．２７－３．３４（ｍ，１Ｈ）　３．１４－３．２２（ｍ，１Ｈ）　２．９１－３．０３（ｍ，２Ｈ）　２．５２（ｔ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４９４】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体２（３２０ｍｇ、６６４．５０ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１７７．７３ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１８５．５５ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

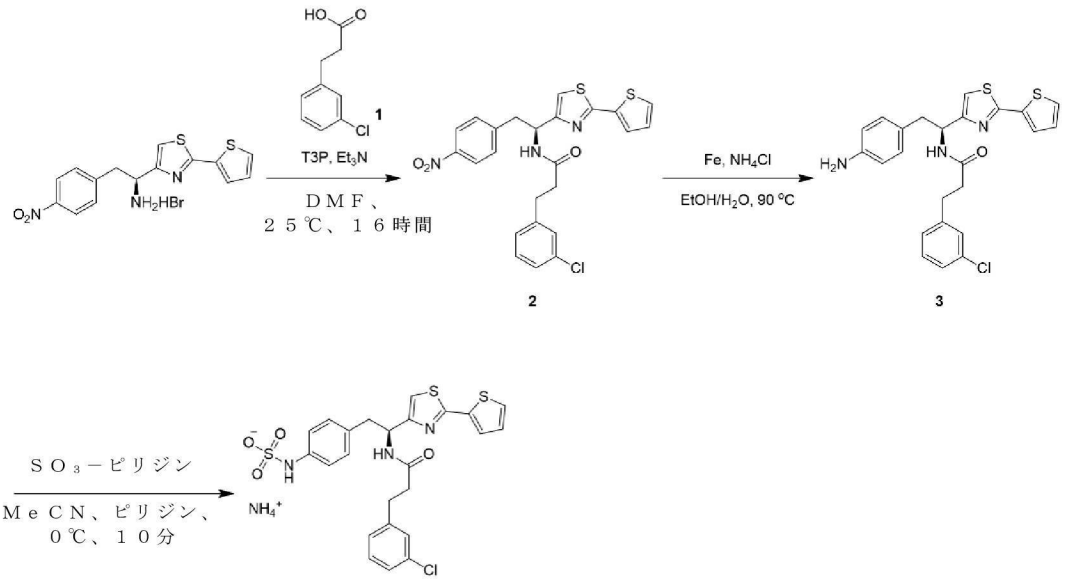
【０４９５】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（３００ｍｇ、６６４．３４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３１７．２１ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（０．８ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$　１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製して、化合物７６（１６９．１ｍｇ、４５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．２９（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．６９－７．７３（ｍ，１Ｈ）　７．６２－７．６５（ｍ，１Ｈ）　７．２３－７．２９（ｍ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１５－７．１８（ｍ，１Ｈ）　７．１３（ｓ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９４－７．０３（ｍ，４Ｈ）　６．８４－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０４－５．１４（ｍ，１Ｈ）　３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，５．８７Ｈｚ，１Ｈ）　２．７４－２．８８（ｍ，３Ｈ）　２．３８－２．４４（ｍ，２Ｈ）．

【０４９６】

化合物７７の合成

【化１１４】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００．００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１３４．３３ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｅｔ$_3$Ｎ（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（６９４．５１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、６４９．０７ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）によって精製して、中間体２（３６０ｍｇ、９９％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０５（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　８．０１（ｓ，１Ｈ）　７．４４－７．５４（ｍ，１Ｈ）　７．４０－７．４６（ｍ，１Ｈ）　７．０２－７．２１（ｍ，６Ｈ）　６．６６（ｓ，１Ｈ）　６．３４（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，１Ｈ）　５．２７－５．３７（ｍ，１Ｈ）　３．２５－３．３４（ｍ，１Ｈ）　３．１４－３．２３（ｍ，１Ｈ）　２．９１－３．０１（ｍ，２Ｈ）　２．５１（ｔ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４９７】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（４ｍＬ）中の中間体２（３６０ｍｇ、７２２．８７ｕｍｏｌ、１当量）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（１９３．３４ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２０１．８４ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、５当量）を、Ｎ$_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３３８ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　４６８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０４９８】

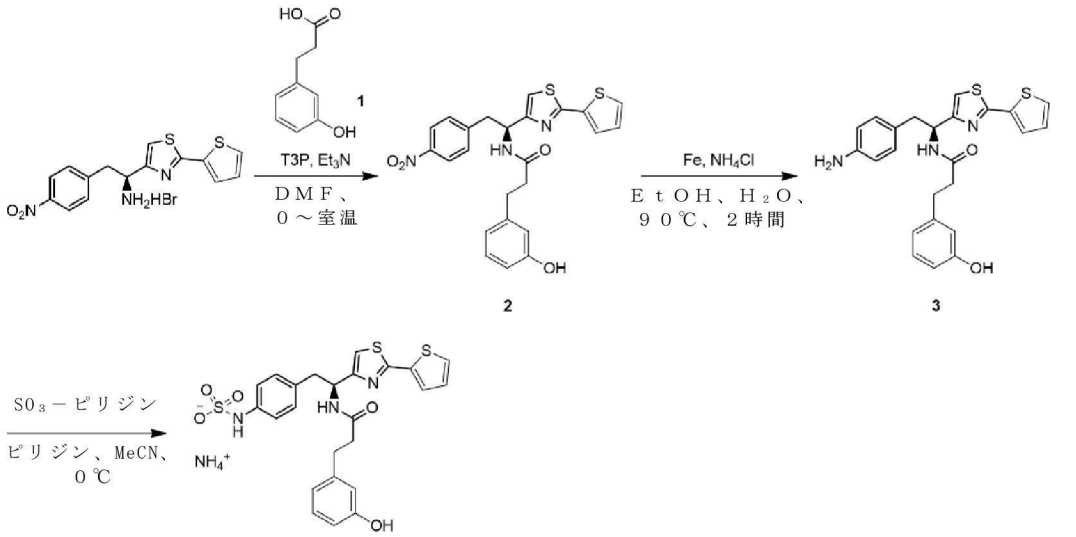
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（３３８ｍｇ、７２２．１７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_3$－ピリジン（３４４．８３ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（０．８ｍ

Ｌ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製して、化合物７７（１５８．１ｍｇ、３８％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４６．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．２８（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，０．９２Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．２３－７．２８（ｍ，２Ｈ）　７．１４－７．２２（ｍ，３Ｈ）　７．０７－７．１３（ｍ，３Ｈ）　６．９７（ｓ，１Ｈ）　６．８３－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０１－５．１４（ｍ，１Ｈ）　３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，５．９３Ｈｚ，１Ｈ）　２．７２－２．８８（ｍ，３Ｈ）　２．４１（ｔｄ，Ｊ＝７．５５，２．３８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４９９】

化合物７８の合成

【化１１５】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（０．３ｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）及び中間体１（１４５．０９ｍｇ、８７３．１０ｕｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。反応混合物を、２５℃に温め、１３時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（０．４ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．９８－８．０２（ｍ，３Ｈ）　７．４９（ｄ，Ｊ＝２．９３Ｈｚ，１Ｈ）　７．４１（ｄ，Ｊ＝４．５２Ｈｚ，１Ｈ）　７．０１－７．１６（ｍ，４Ｈ）　６．６０－６．７８（ｍ，４Ｈ）　６．４８（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　５．２７－５．４５（ｍ，１Ｈ）　３．１４－３．３０（ｍ，２Ｈ）　２．８１－２．８８（ｍ，２Ｈ）　２．４３－２．５３（ｍ，２Ｈ）．

【０５００】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中の中間体２（４００ｍｇ、８３４．０８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（２２３．０８ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ、５当量

）を加え、次いで、混合物を９０℃に加熱し、Ｆｅ（２３２．９０ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ、５当量）を加え、反応物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、中間体３（６００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５０．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝７．５１－７．６０（ｍ，２Ｈ）　７．１２（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，３．７５Ｈｚ，１Ｈ）　７．００－７．０７（ｍ，１Ｈ）　６．９３－６．９８（ｍ，２Ｈ）　６．８２（ｓ，１Ｈ）　６．６７－６．７４（ｍ，２Ｈ）　６．５６－６．６６（ｍ，３Ｈ）　５．１９－５．２２（ｍ，１Ｈ）　３．５７－３．６５（ｍ，１Ｈ）　３．１２－３．２１（ｍ，１Ｈ）　２．７０－２．８１（ｍ，２Ｈ）　２．３９－２．５３（ｍ，２Ｈ）．

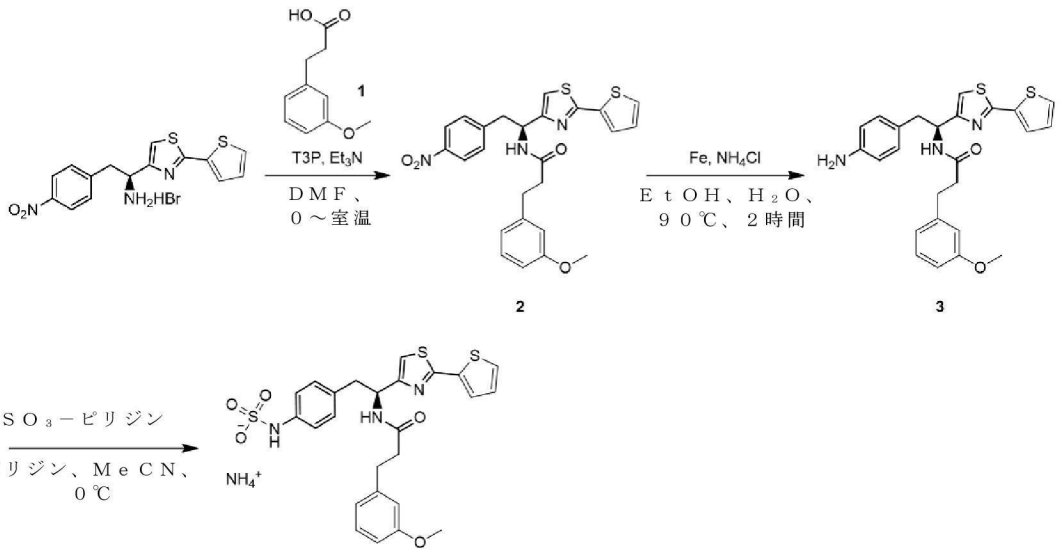
【０５０１】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（０．３５ｇ、７７８．４９ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_{3}$－ピリジン（３７１．７１ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、３当量）をバッチで加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（４ｍＬ）を滴加し、混合物を、Ｎ$_{2}$を流すことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ（２）　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１２％～４２％、２０分）によって精製して、化合物７８（７８．１ｍｇ、１９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２８．０（Ｍ－Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．２１（ｓ，１Ｈ）　８．２５（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７０（ｄ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄ，Ｊ＝３．５５Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１４－７．１８（ｍ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，２Ｈ）　６．９９－７．０５（ｍ，１Ｈ）　６．９５（ｓ，１Ｈ）　６．８４－６．９２（ｍ，４Ｈ）　６．５０－６．６２（ｍ，３Ｈ）５．０１－５．１２（ｍ，１Ｈ）　３．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，５．６９Ｈｚ，１Ｈ）　２．８３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９，８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　２．６１－２．７２（ｍ，２Ｈ）　２．３０－２．４１（ｍ，２Ｈ）．

【０５０２】

化合物７９の合成

【化１１６】




ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（０．３ｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量、ＨＢｒ）及び中間体１（１５７．３３ｍｇ、８７３．１０ｕｍｏｌ、

１．２当量）の溶液に、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で１３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（０．４ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９４．２（$M+H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝８．０２－８．０６（ｍ，２Ｈ）　７．５０（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，０．８６Ｈｚ，１Ｈ）　７．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，０．８６Ｈｚ，１Ｈ）　７．０８－７．１９（ｍ，４Ｈ）　６．６９－６．７８（ｍ，３Ｈ）　６．６４（ｓ，１Ｈ）　６．３１（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　５．２６－５．４０（ｍ，１Ｈ）　３．７５（ｓ，３Ｈ）　３．２５－３．３４（ｍ，１Ｈ）　３．１４－３．２４（ｍ，１Ｈ）　２．８９－２．９４（ｍ，２Ｈ）　２．５２（ｔ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５０３】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体２（４００ｍｇ、８１０．３８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２１６．７４ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を９０℃に加熱し、Ｆｅ（２２６．３０ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体３（５００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６４．２（$M+H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ＝７．４７－７．６４（ｍ，２Ｈ）　７．０９－７．１７（ｍ，２Ｈ）　６．９３（ｂｒｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，２Ｈ）　６．８０（ｓ，１Ｈ）　６．６３－６．７６（ｍ，５Ｈ）　５．１５－５．２７（ｍ，１Ｈ）　３．７１（ｓ，３Ｈ）　３．０９－３．１９（ｍ，１Ｈ）　２．８７－２．９４（ｍ，１Ｈ）　２．７４－２．８３（ｍ，２Ｈ）　２．４０－２．５４（ｍ，２Ｈ）．

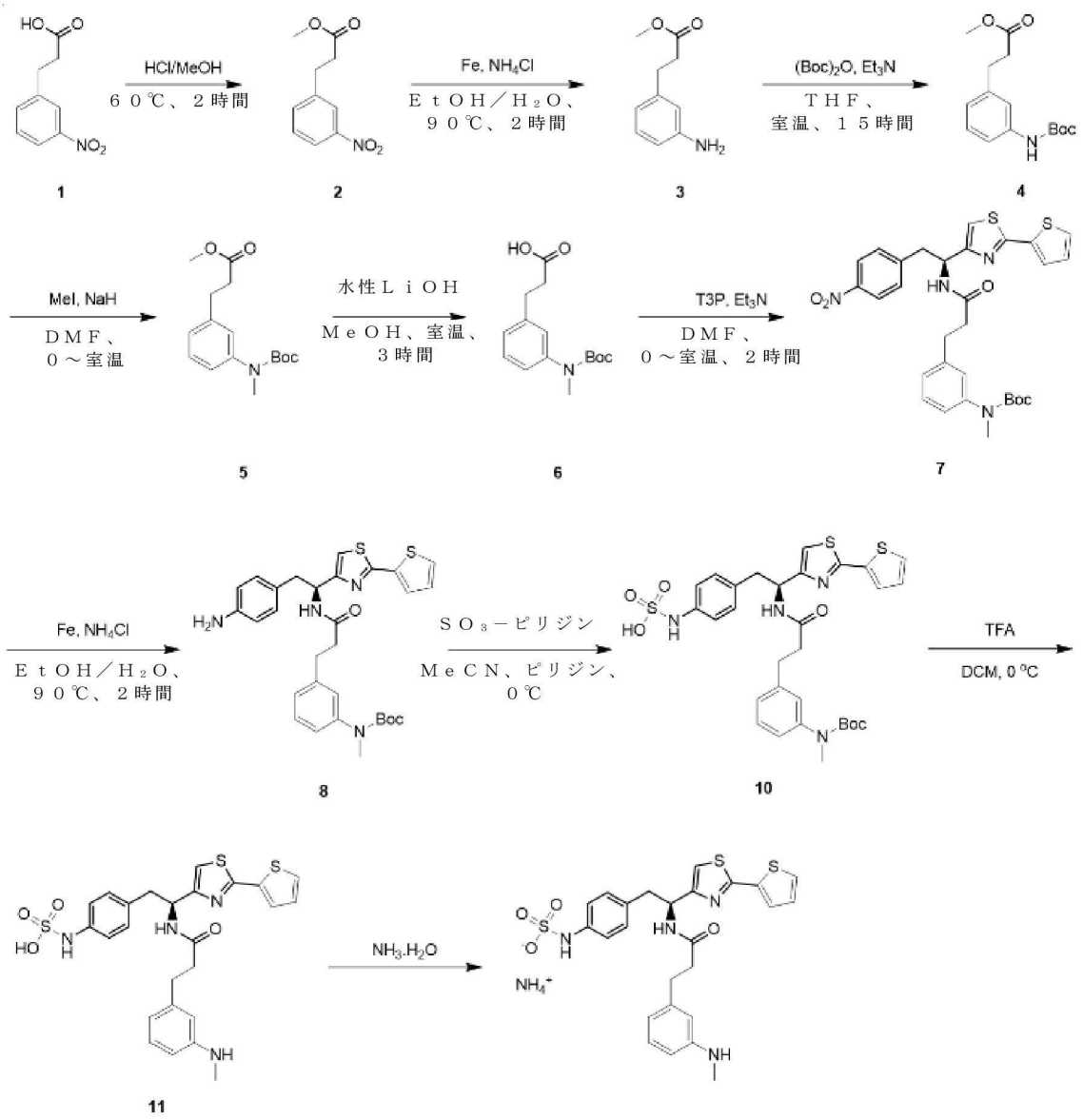
【０５０４】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（０．３５ｇ、７５４．９４ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３６０．４７ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を、０℃で０．１７時間撹拌した。ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（４ｍＬ）を滴加し、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させて、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０　１０ｕ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、２０分）によって精製して、化合物７９（２２７．６ｍｇ、５５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４２．１（$M-H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．２７（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄ，Ｊ＝２．９３Ｈｚ，１Ｈ）　７．２２（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１２－７．１８（ｍ，２Ｈ）　７．０６－７．１１（ｍ，２Ｈ）　６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８２－６．９２（ｍ，４Ｈ）　６．６７－６．７７（ｍ，３Ｈ）　５．０４－５．１３（ｍ，１Ｈ）　３．７０（ｓ，３Ｈ）　３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，５．８７Ｈｚ，１Ｈ）　２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，８．５０Ｈｚ，１Ｈ）　２．６９－２．７８（ｍ，２Ｈ）　２．３５－２．４４（ｍ，２Ｈ）．

【０５０５】

化合物８０の合成

【化１１７】




中間体１（５ｇ、２５．６２ｍｍｏｌ、１当量）及びＨＣｌ／ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）の混合物を、６０℃に加熱し、混合物を６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体２（５．３ｇ、粗物）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２１０．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．１０（ｓ，１Ｈ）　８．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．１３，１．６５Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１Ｈ）　７．５３－７．６１（ｍ，１Ｈ）　３．５７（ｓ，３Ｈ）　２．９４－３．０３（ｍ，２Ｈ）　２．６６－２．７５（ｍ，２Ｈ）．

【０５０６】

ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（１５ｍＬ）中の中間体２（４．３ｇ、２０．５５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５．４３ｇ、１０２．７７ｍｍｏｌ、５当量）を加え、反応物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（５．７４ｇ、１０２．７７ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３．７ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１８０．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝６．９１（ｔ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ，１Ｈ）　６．２８－６．４４（ｍ，３Ｈ）　４．９４（ｓ，２Ｈ）　３．５

８（ｓ，３Ｈ）　２．６３－２．７４（ｍ，２Ｈ）　２．５２－２．５９（ｍ，２Ｈ）．

【０５０７】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の中間体３（２．５ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（３．９６ｇ、１８．１３ｍｍｏｌ、４．１７ｍＬ、１．３当量）及びＥｔ$_3$Ｎ（１．８４ｇ、１８．１３ｍｍｏｌ、２．５２ｍＬ、１．３当量）を加え、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、２５℃で水（６０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～５：１）によって精製して、中間体４（２．９ｇ、６８％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３０２．１（Ｍ＋Ｎａ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．２６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．３３（ｓ，１Ｈ）　７．２４（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，１Ｈ）　７．１０－７．１７（ｍ，１Ｈ）　６．８１（ｄ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，１Ｈ）　３．５８（ｓ，３Ｈ）　２．７３－２．８３（ｍ，２Ｈ）　２．５５－２．６１（ｍ，２Ｈ）　１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０５０８】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の中間体４（２．９ｇ、１０．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＮａＨ（６２２．８６ｍｇ、１５．５７ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５当量）を加え、混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、ＭｅＩ（１１．７９ｇ、８３．０６ｍｍｏｌ、５．１７ｍＬ、８当量）を加え、反応物を、２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（４０ｍＬ）を２５℃で加えることによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体５（３ｇ、粗物）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３１６．１（Ｍ＋Ｎａ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１２－７．２４（ｍ，１Ｈ）　７．０１－７．０８（ｍ，２Ｈ）　６．９４－６．９８（ｍ，１Ｈ）　３．６３（ｓ，３Ｈ）　３．２０（ｓ，３Ｈ）　２．８７－２．９１（ｍ，２Ｈ）　２．５４－２．６４（ｍ，２Ｈ）　１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０５０９】

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）中の中間体５（３ｇ、１０．２３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（４８９．８１ｍｇ、２０．４５ｍｍｏｌ、２当量）を２５℃で加えた。混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体６（３ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２７８．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１３－７．２２（ｍ，１Ｈ）　７．０７（ｓ，１Ｈ）　６．９５－７．０５（ｍ，２Ｈ）　３．１５（ｓ，３Ｈ）　２．６９－２．８３（ｍ，２Ｈ）　２．１０－２．２８（ｍ，２Ｈ）　１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０５１０】

中間体６（４００ｍｇ、９７０．１１ｕｍｏｌ、１当量）、ＤＣＭ（８ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（４１５．１１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（５８８．９９ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、８１０．１７ｕＬ、６当量）を加え、反応物を、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加し、次いで、それを、２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、２５℃で氷水（４０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体

７（５７７ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９３．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．４６（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　８．１１（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ）　７．７２（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．６５（ｄ，Ｊ＝３．５５Ｈｚ，１Ｈ）　７．４７（ｄ，Ｊ＝８．１９Ｈｚ，２Ｈ）　７．２６（ｓ，１Ｈ），　７．１３－７．２１（ｍ，２Ｈ）　７．０２－７．０９（ｍ，２Ｈ）　６．９２（ｄ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，１Ｈ）　５．２１－５．３４（ｍ，１Ｈ）　３．３４－３．３９（ｍ，１Ｈ）　３．０９－３．１７（ｍ，４Ｈ）　２．６８－２．７５（ｍ，２Ｈ）　２．３４－２．４３（ｍ，２Ｈ）　１．３７（ｓ，９Ｈ）．

【０５１１】

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）中の中間体７（５００ｍｇ、８４３．５６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（２２２．９２ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ、５当量）を加え、反応物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２３５．５４ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体８（４５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６３．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５１２】

ＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）及びピリジン（０．５ｍＬ）中の中間体８（５０ｍｇ、８８．８５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_{3}$－ピリジン（２８．２８ｍｇ、１７７．７０ｕｍｏｌ、２当量）を加え、次いで、混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、ＭｅＣＮ及びピリジン中の中間体１０（５７ｍｇ、粗物）の化合物を、黄色液体として得て、次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６４１．１（Ｍ－Ｈ$^{+}$）．

【０５１３】

ＤＣＭ（２ｍＬ）の中間体１０（５７ｍｇ、８８．８１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を、Ｎ$_{2}$を流すことによって乾燥させ、中間体１１（４８ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。

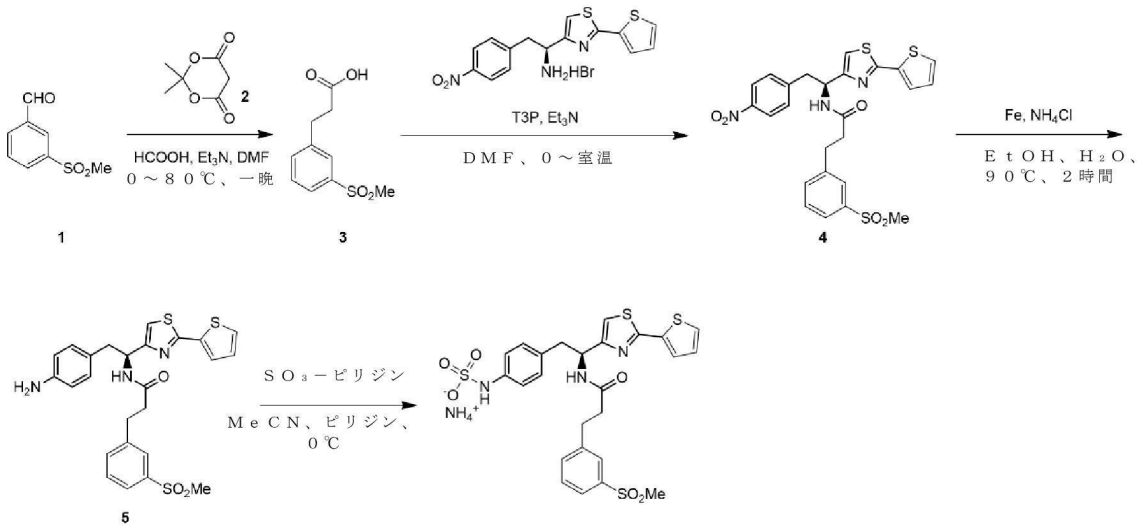
【０５１４】

中間体１１（４８ｍｇ、８８．４５ｕｍｏｌ、１当量）及びＮＨ$_{3}$．Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）中の混合物を、０℃に冷却し、混合物を０℃で０．１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、混合物を、Ｎ$_{2}$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製して、化合物８０（３．４ｍｇ、７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４１．０（Ｍ－Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．２７（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，１Ｈ）７．７１（ｄ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄ，Ｊ＝３．３０Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１４－７．１８（ｍ，１Ｈ）　７．１０（ｄ，Ｊ＝１０．５１Ｈｚ，２Ｈ）　７．０３（ｔ，Ｊ＝７．７０Ｈｚ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８５－６．９３（ｍ，４Ｈ）　６．４２－６．５９（ｍ，３Ｈ）　５．００－５．１４（ｍ，１Ｈ）　３．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．７６，５．４４Ｈｚ，１Ｈ）　２．８３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９，８．９３Ｈｚ，１Ｈ）　２．６３－２．７１（ｍ，５Ｈ）　２．２７－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０５１５】

化合物８１の合成

【化１１８】




ＨＣＯＯＨ（１．５６ｇ、３２．５７ｍｍｏｌ、３当量）を、撹拌及び氷水で冷却しながら、ＤＭＦ（５ｍＬ）に滴加した。Ｅｔ３Ｎ（１．４３ｇ、１４．１１ｍｍｏｌ、１．９６ｍＬ、１．３当量）を同様に加え、続いて中間体２（１．５６ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。溶解後、中間体１（２ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を８０℃に加熱し、１４時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、冷却し、激しく撹拌しながら、氷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れた。濃ＨＣｌを、ｐＨ＝１～２になるまで加え、溶液を真空中で濃縮し、中間体３（２．４ｇ、粗物）を産出し、赤色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２２７．０（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．８２（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．７４（ｄ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，１Ｈ）　７．５９－７．６６（ｍ，１Ｈ）　７．４９－７．５８（ｍ，１Ｈ）　３．３６（ｓ，２Ｈ）　３．１１－３．１６（ｍ，３Ｈ）　２．４８－２．５２（ｍ，２Ｈ）．

【０５１６】

ＤＣＭ（１．２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１９９．３０ｍｇ、８７３．１０ｕｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｅｔ３Ｎ（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（５ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮して、中間体４（４５２ｍｇ、粗製）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５１７】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（３ｍＬ）中の中間体４（５００ｍｇ、９２３．０９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ４Ｃｌ（２４０．２３ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（２５７．７５ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、Ｎ２雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了した５（６３８ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１０．１（Ｍ－Ｈ$^+$）．

【０５１８】

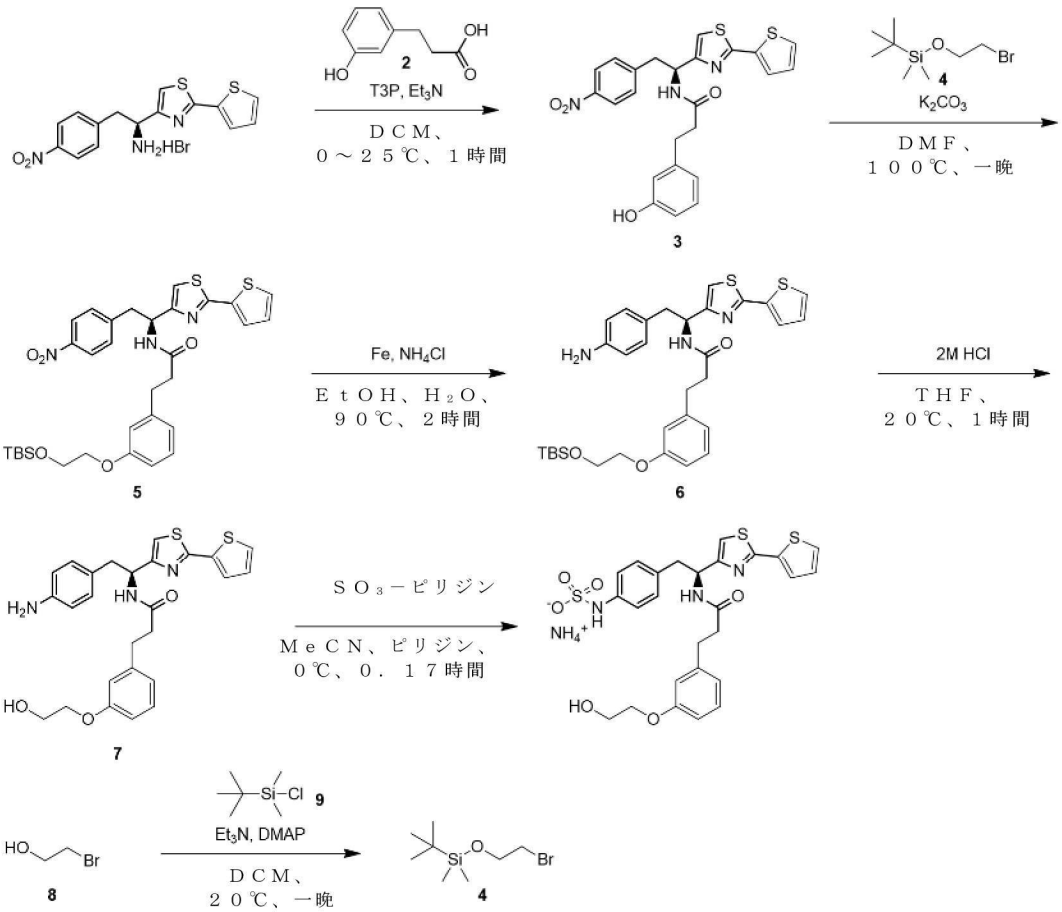
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体５（６３８ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ３－ピリジン（５９５．３７ｍｇ

、３．７４ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２０％、１０分）によって精製して、化合物８１（１３０ｍｇ、１７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９０．０（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）　δ＝７．５６－７．６０（ｍ，１Ｈ）　７．４６－７．５２（ｍ，１Ｈ）　７．３９－７．４４（ｍ，１Ｈ）　７．３４－７．３８（ｍ，１Ｈ）　７．２２－７．３３（ｍ，２Ｈ）　６．９０－７．０４（ｍ，５Ｈ）　６．６７（ｓ，１Ｈ）　５．００－５．１０（ｍ，１Ｈ）　３．００（ｓ，３Ｈ）　２．８９－２．９７（ｍ，１Ｈ）　２．８６－２．８９（ｍ，３Ｈ）　２．４６（ｓ，２Ｈ）．

【０５１９】

化合物８２

【化１１９】




【０５２０】

中間体４の調製

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の中間体８（５ｇ、４０．０１ｍｍｏｌ、２．８４ｍＬ、１当量）に、中間体９（６．６３ｇ、４３．９９ｍｍｏｌ、５．３９ｍＬ、１．１０当量）、続いて$Et_3N$（８０．０２ｍｍｏｌ、１１．１４ｍＬ、２．００当量）、最後にＤＭＡＰ（３９．０７ｍｇ、３１９．７６ｕｍｏｌ、７．９９ｅ－３当量）を加え、次いで、溶液を２０℃で１８時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO$

$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体４（６ｇ、粗物）を産出し、黄色液体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２３９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝３．８８（ｔ，Ｊ＝５．６８５Ｈｚ，２Ｈ）　３．５２（ｔ，Ｊ＝５．６８５Ｈｚ，２Ｈ）　０．８８（ｓ，９Ｈ）　０．０６（ｓ，６Ｈ）．

【０５２１】

Ｅｔ$_3$Ｎ（２９．１０ｍｍｏｌ、４．０５ｍＬ、６当量）、Ｔ３Ｐ（７．２８ｍｍｏｌ、４．３３ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（２ｇ、４．８５ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（８０６．０３ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃で加え、混合物を、２５℃に温め、１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１～３：１）によって精製して、中間体３（１．８ｇ、７７％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．２１（ｓ，１Ｈ）　８．４２（ｄ，Ｊ＝８．５５９Ｈｚ，１Ｈ）　８．１０（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，２Ｈ）　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０７４，１．０３９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．６６８，０．９７８Ｈｚ，１Ｈ）　７．４６（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，２Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１３，３．６６８Ｈｚ，１Ｈ）　６．９６－７．０３（ｍ，１Ｈ）　６．４８－６．５９（ｍ，３Ｈ）　５．２２－５．２８（ｍ，１Ｈ）　３．３３－３．４０（ｍ，１Ｈ）　３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，９．２９２Ｈｚ，１Ｈ）　２．６４（ｔ，Ｊ＝７．６４２Ｈｚ，２Ｈ）　２．３０－２．３９（ｍ，２Ｈ）．

【０５２２】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体３（２００ｍｇ、４１７．０４ｕｍｏｌ、１当量）、中間体４（１４９．６５ｍｇ、６２５．５６ｕｍｏｌ、１．５当量）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２３０．５５ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、４当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物を１００℃で、Ｎ$_2$雰囲気下で、１８時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体５（３２０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６３８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．４３（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，１Ｈ）　８．１０（ｄ，Ｊ＝８．８０３Ｈｚ，２Ｈ）　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０１３，１．１０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．６４（ｄｄ，Ｊ＝３．７２９，１．１６１Ｈｚ，１Ｈ）　７．４６（ｄ，Ｊ＝８．８０３Ｈｚ，２Ｈ）　７．２３（ｓ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０７４，３．７２９Ｈｚ，１Ｈ）　７．１０（ｔ，Ｊ＝７．９４７Ｈｚ，１Ｈ）　６．６４－６．７７（ｍ，３Ｈ）　５．２１－５．３１（ｍ，１Ｈ）　３．９２－４．０２（ｍ，２Ｈ）　３．８０－３．９１（ｍ，２Ｈ）　３．３４－３．３５（ｍ，１Ｈ）　３．０６－３．１９（ｍ，１Ｈ）　２．６５－２．７２（ｍ，２Ｈ）　２．３５－２．４４（ｍ，２Ｈ）　０．８６（ｓ，９Ｈ）　０．０４－０．０８（ｍ，６Ｈ）．

【０５２３】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中の中間体５（３００ｍｇ、４７０．３１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、９０℃に加熱し、次いで、ＮＨ$_4$Ｃｌ（１２５．７９ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、５当量）、Ｆｅ（１３１．３２ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体６（４００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６０８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２４】

ＴＨＦ（８ｍＬ）中の中間体６（４００ｍｇ、６５８．００ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、水性ＨＣｌ（２Ｍ、２３９．２７ｕＬ、７．２７ｅ$^{-1}$当量）を２０℃でゆっくりと加え、１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体７（２２０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

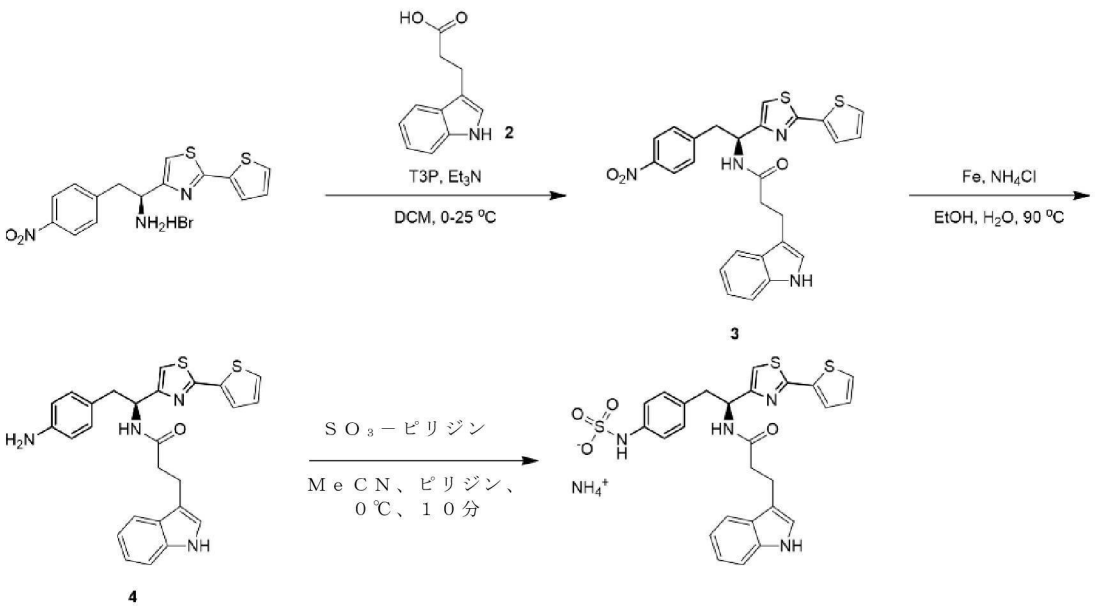
【０５２５】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体７（２２０ｍｇ、４４５．６７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯ$_3$－ピリジン（１０６．４０ｍｇ、６６８．５０ｕｍｏｌ、１．５当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～５０％、１０分）によって精製して、化合物８２（１２．０ｍｇ、５．５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５７２．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．２７（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０７４，１．０３９Ｈｚ，１Ｈ）　７．５８－７．６８（ｍ，２Ｈ）　７．０２－７．１９（ｍ，７Ｈ）　６．８１－６．９４（ｍ，４Ｈ）　６．６７－６．７８（ｍ，３Ｈ）　５．０２－５．１４（ｍ，１Ｈ）　４．８３（ｔ，Ｊ＝５．５６３Ｈｚ，１Ｈ）　３．８６－４．０１（ｍ，２Ｈ）　３．６８（ｑ，Ｊ＝５．３８０Ｈｚ，２Ｈ）　３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，５．８６９Ｈｚ，１Ｈ）　２．８３（ｄｄ，Ｊ＝１３．８１６，８．５５９Ｈｚ，１Ｈ）　２．６９－２．７８（ｍ，２Ｈ）　２．３４－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０５２６】

化合物８３の合成

【化１２０】




ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（２５０ｍｇ、６０６．３２ｕｍｏｌ、１当量）、中間体２（１２６．１９ｍｇ、６６６．９５ｕｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（３６８．１２ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ、５０６．３６ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５７８．７６ｍｇ、９０９．４８ｕｍｏｌ、５４０．９０ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を加え、次いで、それを、２

５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（４０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、ジクロロメタン（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１０．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）　８．４３（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，２Ｈ）　７．７２（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．６５（ｄ，Ｊ＝３．５５Ｈｚ，１Ｈ）　７．４１－７．５３（ｍ，３Ｈ）　７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，１Ｈ）　７．２２（ｓ，１Ｈ）　７．１７（ｔ，Ｊ＝４．３４Ｈｚ，１Ｈ）　７．０２－７．０８（ｍ，２Ｈ）　６．９３－６．９９（ｍ，１Ｈ）　５．２４－５．３３（ｍ，１Ｈ）　３．３４－３．３９（ｍ，１Ｈ）　３．０８－３．１８（ｍ，１Ｈ）　２．８１－２．８５（ｍ，２Ｈ）　２．４２－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０５２７】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３６０ｍｇ、７１６．２７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（１９６．３５ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（２００．００ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（３６３ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７３．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

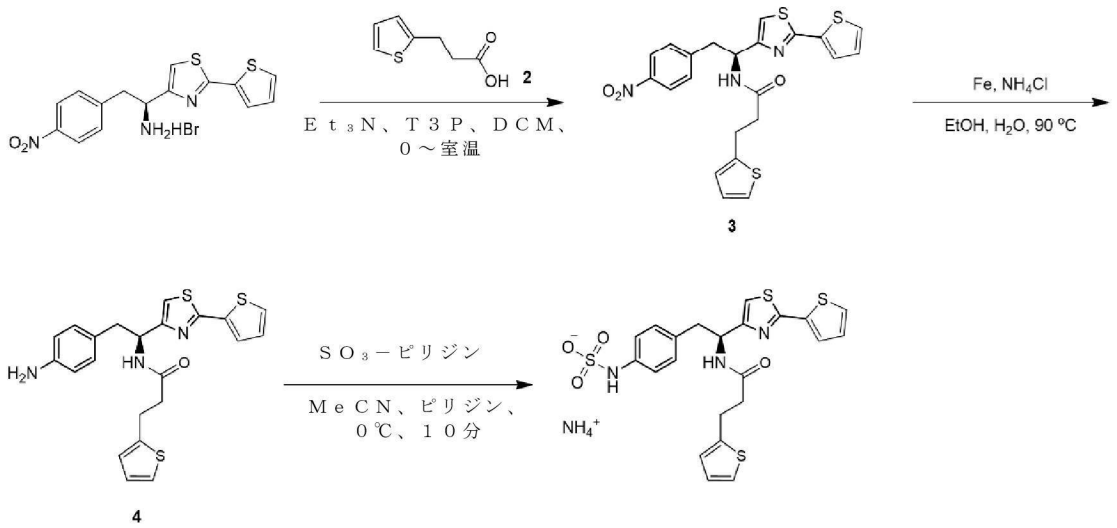
【０５２８】

ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びピリジン（２ｍＬ）中の中間体４（３６３ｍｇ、７６８．０５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３６６．７４ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製して、化合物８３（１０７．２ｍｇ、２５％）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５１．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１０．６６（ｂｒｓ，１Ｈ）　８．３２（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７９（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，１．０４Ｈｚ，１Ｈ）　７．６４（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　７．４７（ｄ，Ｊ＝７．７０Ｈｚ，１Ｈ）　７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，１Ｈ）　７．１４－７．２２（ｍ，３Ｈ）　７．０７－７．１３（ｍ，１Ｈ）　７．００－７．０７（ｍ，２Ｈ）　６．９５－６．９９（ｍ，５Ｈ）　６．９０－６．９４（ｍ，１Ｈ）　６．６７（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ）　５．０９－５．１８（ｍ，１Ｈ）　３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　２．７７－２．９４（ｍ，３Ｈ）　２．４２－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０５２９】

化合物８４の合成

【化１２１】




ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（０．３ｇ、７．７５ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１１３．６５ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（４６３．０１ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、４３２．７２ｕＬ、５０％純度、１当量）を、$N_2$下で、０℃で滴加し、反応物を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（０．３ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７０．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．５０（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　８．０７－８．１６（ｍ，２Ｈ）　７．７１－７．７５（ｍ，１Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．４９（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．３１（ｓ，１Ｈ）　７．２２（ｄｄ，Ｊ＝５．１４，１．２２Ｈｚ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．６７Ｈｚ，１Ｈ）　６．８３（ｄｄ，Ｊ＝５．１４，３．４２Ｈｚ，１Ｈ）　６．７２（ｄｄ，Ｊ＝３．４２，０．９８Ｈｚ，１Ｈ）　５．２０－５．３４（ｍ，１Ｈ）　３．３４－３．３８（ｍ，１Ｈ）　３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，９．３５Ｈｚ，１Ｈ）　２．９４（ｔ，Ｊ＝７．２７Ｈｚ，２Ｈ）　２．３７－２．４６（ｍ，２Ｈ）．

【０５３０】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（０．３ｇ、６３８．８４ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１７０．８６ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、１１１．６８ｕＬ、５当量）を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１７８．３８ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（４００ｍｇ、粗物）を産出し、緑色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５３１】

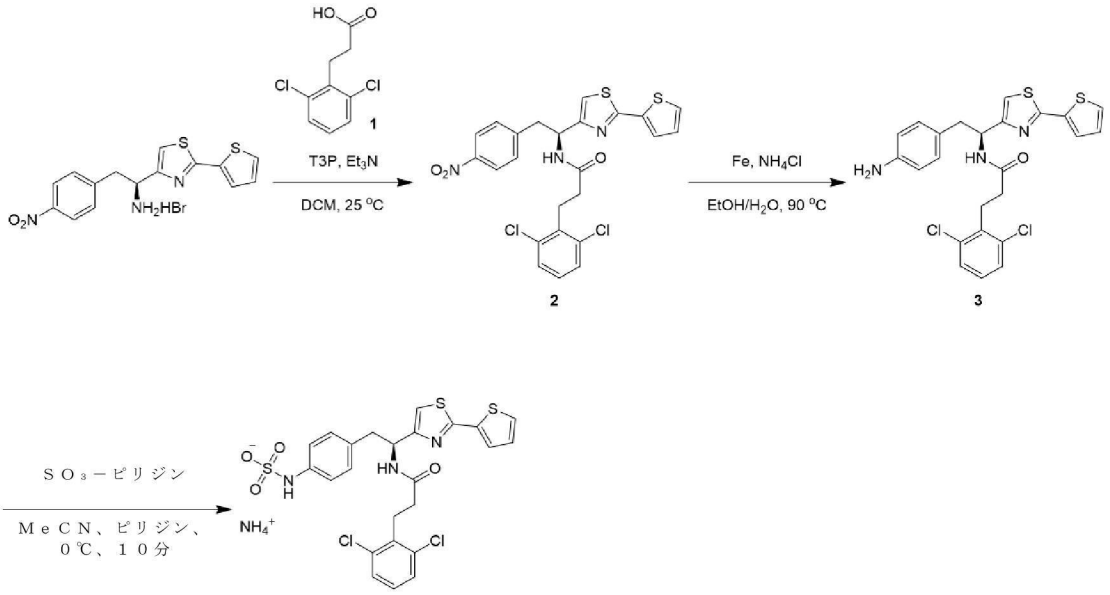
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（４００ｍｇ、９０９．８８ｕｍｏｌ、１当量）を０℃に冷却し、次いで、$SO_3$．ピリジン（３４９．７８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で加えた。次いで、混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳ、ＨＰＬＣ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～２５％、１１分）によって精製して、化合物８４（０．１１ｇ、２２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１８．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ

，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．３６（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．６０－７．６８（ｍ，２Ｈ）　７．２６（ｄ，Ｊ＝５．０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．１３－７．２１（ｍ，２Ｈ）　７．０７（ｓ，４Ｈ）　６．８３－６．９３（ｍ，５Ｈ）　６．７７（ｄ，Ｊ＝２．８１Ｈｚ，１Ｈ）　５．０２－５．１６（ｍ，１Ｈ）　３．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９，５．７５Ｈｚ，１Ｈ）　２．９７（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ）　２．８５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，８．６２Ｈｚ，１Ｈ）　２．４０－２．４６（ｍ，２Ｈ）．

【０５３２】

化合物８５の合成

【化１２２】







ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００．００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１５９．３９ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｅｔ$_3$Ｎ（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（６９４．５１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、６４９．０７ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（３８０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　７．４７－７．５３（ｍ，１Ｈ）　７．３９－７．４４（ｍ，１Ｈ）　７．１５－７．２６（ｍ，４Ｈ）　７．０７－７．１２（ｍ，１Ｈ）　６．９９－７．０５（ｍ，１Ｈ）　６．６９（ｓ，１Ｈ）　６．３３（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）　５．２８－５．３７（ｍ，１Ｈ）　３．３４－３．４０（ｍ，１Ｈ）　３．２２－３．２６（ｍ，２Ｈ）　３．０２－３．１２（ｍ，１Ｈ）　２．４４－２．５１（ｍ，２Ｈ）．

【０５３３】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（４ｍＬ）中の中間体２（３８０ｍｇ、７１３．６７ｕｍｏｌ、１当量）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（１９０．８８ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１９９．２７ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、５当量）を、Ｎ$_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（

３００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　５０２．１　（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

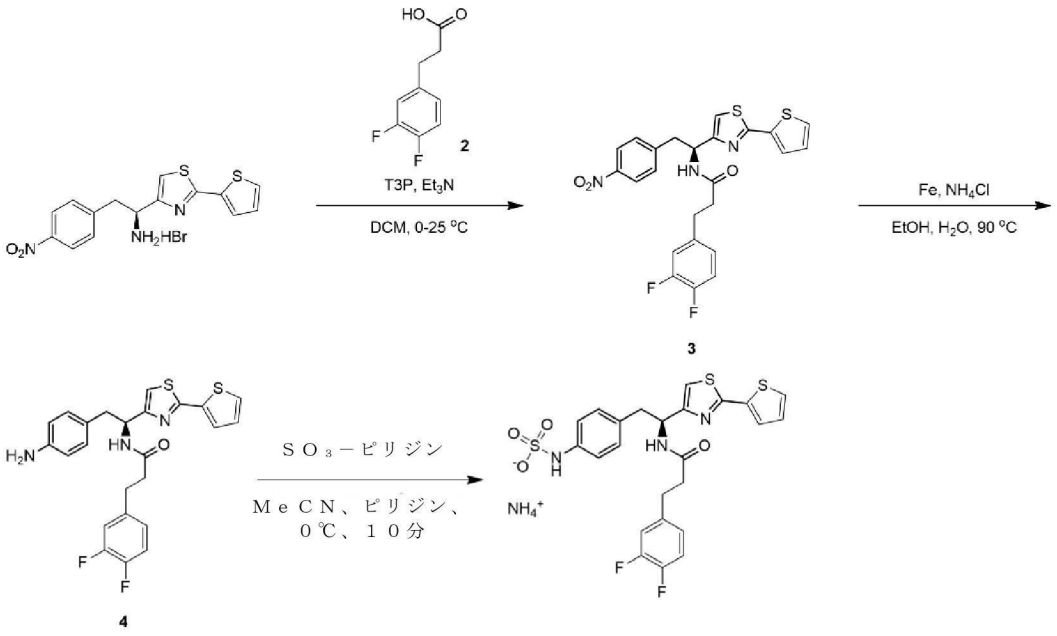
【０５３４】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（３００ｍｇ、５９７．０４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（２８５．０８ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～５０％、１０分）によって精製して、化合物８５（１８８．２ｍｇ、５１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５８０．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３３－８．４１（ｍ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６０－７．６６（ｍ，１Ｈ）　７．３９－７．４７（ｍ，２Ｈ）　７．２３－７．３１（ｍ，２Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１５－７．１８（ｍ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８３－６．９２（ｍ，３Ｈ）　６．４８（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，１Ｈ）　５．０２－５．１５（ｍ，１Ｈ）　２．９７－３．１０（ｍ，３Ｈ）　２．７８－２．９４（ｍ，１Ｈ）　２．２６－２．３８（ｍ，２Ｈ）．

【０５３５】

化合物８６の合成

【化１２３】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８　ｕｍｏｌ、１当量）、中間体２（１４８．９９ｍｇ、８００．３４　ｕｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（６９４．５１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、６４９．０７ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加し、反応物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（３０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３５０ｍｇ、粗

物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５００．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．４５（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　８．１０（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．６８－７．７５（ｍ，１Ｈ）　７．５９－７．６７（ｍ，１Ｈ）　７．４７（ｄ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，２Ｈ）　７．３０（ｓ，１Ｈ）　７．１１－７．２５（ｍ，３Ｈ）　６．８８－６．９７（ｍ，１Ｈ）　５．２０－５．３１（ｍ，１Ｈ）　３．３２－３．３６（ｍ，１Ｈ）　３．０７－３．１７（ｍ，１Ｈ）　２．７３（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ）　２．３４－２．４５（ｍ，２Ｈ）．

【０５３６】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）中の中間体３（３５０ｍｇ、７００．６３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１８５．１４ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１９５．６３ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ、５当量）を加え、反応物を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（３５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７０．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．３６（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，１Ｈ）　７．６７－７．７５（ｍ，１Ｈ）　７．６０－７．６５（ｍ，１Ｈ）　７．１３－７．２４（ｍ，３Ｈ）　６．８６－７．００（ｍ，２Ｈ）　６．８０（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，２Ｈ）　６．４２（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ）　４．９７－５．０９（ｍ，１Ｈ）　２．８８－３．０５（ｍ，３Ｈ）　２．７１－２．８２（ｍ，１Ｈ）　２．３６－２．４２（ｍ，２Ｈ）．

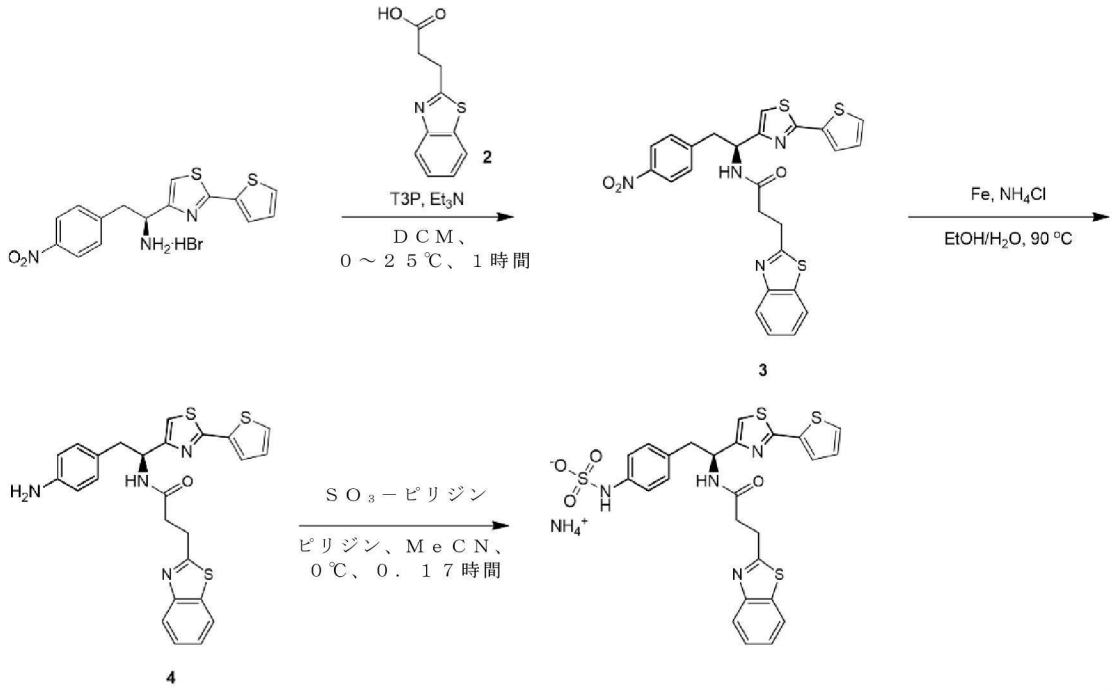
【０５３７】

ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びピリジン（１ｍＬ）中の中間体４（３５０ｍｇ、７４５．３６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_{3}$－ピリジン（３５５．９０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。反応物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_{2}$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製して、化合物８６（７７．２ｍｇ、１９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４７．９（Ｍ－Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．３０（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６４（ｄ，Ｊ＝３．４２Ｈｚ，１Ｈ）　７．２２－７．２９（ｍ，２Ｈ）　７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１４－７．１９（ｍ，１Ｈ）　７．０８（ｂｒｓ，１Ｈ），　６．８３－６．９８（ｍ，６Ｈ）　５．００－５．１５（ｍ，１Ｈ）　３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３，５．８１Ｈｚ，１Ｈ）　２．８３（ｄｄ，Ｊ＝１３．５７，８．６８Ｈｚ，１Ｈ）　２．７２－２．７７（ｍ，２Ｈ）　２３５－２．４４（ｍ，２Ｈ）．

【０５３８】

化合物８７の合成

【化１２４】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１５０．７９ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．０９ｍｍｏｌ、６４９．０７ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。次いで、混合物を、２５℃に温め、１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、水（３０ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体３（３２０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．６４（ｄ，Ｊ＝８．５５８Ｈｚ，１Ｈ）　８．０７（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，２Ｈ）　７．９２－７．９８（ｍ，１Ｈ）　７．８７（ｄ，Ｊ＝７．７０３Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０７４，１．０３９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６４（ｄｄ，Ｊ＝３．６６８，１．１００Ｈｚ，１Ｈ）　７．４２－７．５２（ｍ，３Ｈ）　７．３３－７．４０（ｍ，２Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１３，３．７９０Ｈｚ，１Ｈ）　５．２４－５．３０（ｍ，１Ｈ）　３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，９．４１４Ｈｚ，１Ｈ）　３．２６（ｔ，Ｊ＝７．１５３Ｈｚ，２Ｈ）　３．１６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，９．４１４Ｈｚ，１Ｈ）　２．６３－２．７８（ｍ，２Ｈ）．

【０５３９】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３２０ｍｇ、６１４．６２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（１６４．３９ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１７１．６２ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（３７０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５４０】

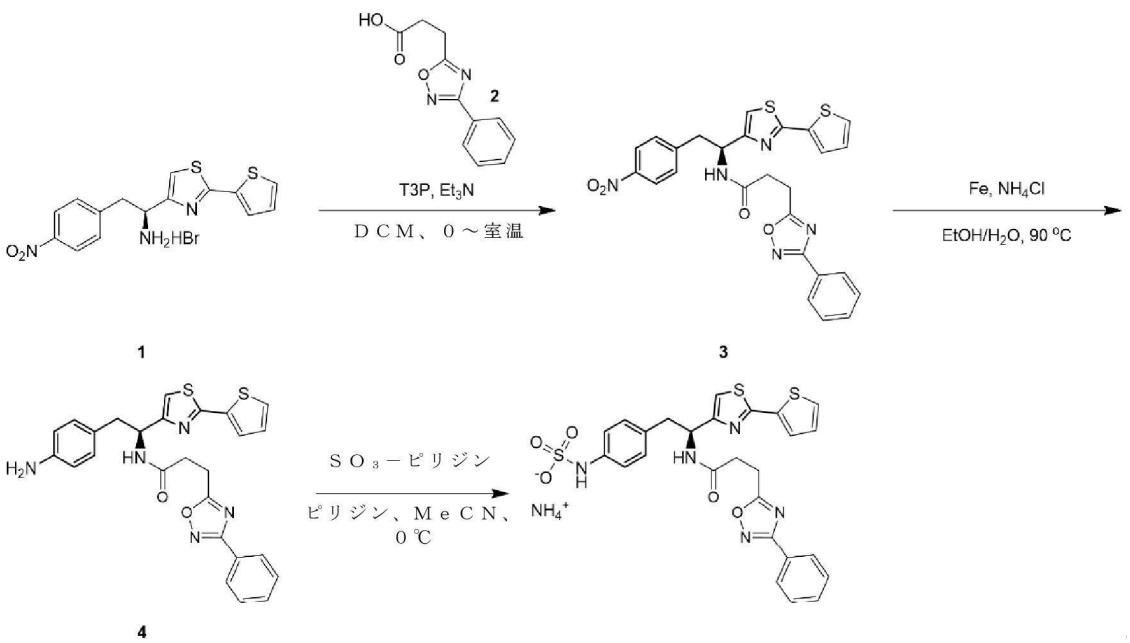
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（３７０ｍｇ、７５４．０８

ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯ$_3$－ピリジン（１８０．０３ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物をＮ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物８７（９３．３ｍｇ、２２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６８．９（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．４７（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ）　７．９７－８．０４（ｍ，１Ｈ）　７．９０（ｄ，Ｊ＝７．７０３Ｈｚ，１Ｈ）　７．７０（ｄｄ，Ｊ＝５．０７４，１．０３９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６７（ｓ，１Ｈ）　７．６３（ｄｄ，Ｊ＝３．６６８，１．１００Ｈｚ，１Ｈ）　７．４６－７．４８（ｍ，１Ｈ）　７．３４－７．４０（ｍ，１Ｈ）　７．２６（ｓ，１Ｈ）　７．０７－７．１７（ｍ，１Ｈ）　７．０７（ｓ，４Ｈ）　６．８４－６．９６（ｍ，４Ｈ）　５．０１－５．１５（ｍ，１Ｈ）　３．２６－３．３１（ｍ，２Ｈ）　３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５５，５．８０８Ｈｚ，１Ｈ）　２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５５，８．６２０Ｈｚ，１Ｈ）　２．６５－２．８０（ｍ，２Ｈ）．

【０５４１】

化合物８８の合成

【化１２５】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体１（０．３ｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１５８．７６ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（４６３．００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、４３２．７１ｕＬ、２当量）を０℃で滴加した。反応混合物を２５℃に温め、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（０．５ｇ、粗物）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．９７－８．０９（ｍ，４Ｈ）　７．４０－７．５３（ｍ，５Ｈ）　７．２０（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　７．１１（ｔ，Ｊ＝４．３４Ｈｚ，１Ｈ）　６．６６－６．７６（ｍ，２Ｈ）　５．３２－５．３９（ｍ，１Ｈ）　３．３３－３．４１（ｍ，１Ｈ）　３．２７－３．３１（ｍ，２Ｈ）　３．０２－３．０９（ｍ

，１Ｈ）　２．８０－２．８９（ｍ，２Ｈ）．

【０５４２】

ＥｔＯＨ（９ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中の中間体３（０．５ｇ、７５２．４４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２０１．２４ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、溶液を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２１０．１２ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（０．５ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．１（Ｍ＋$H^+$）．

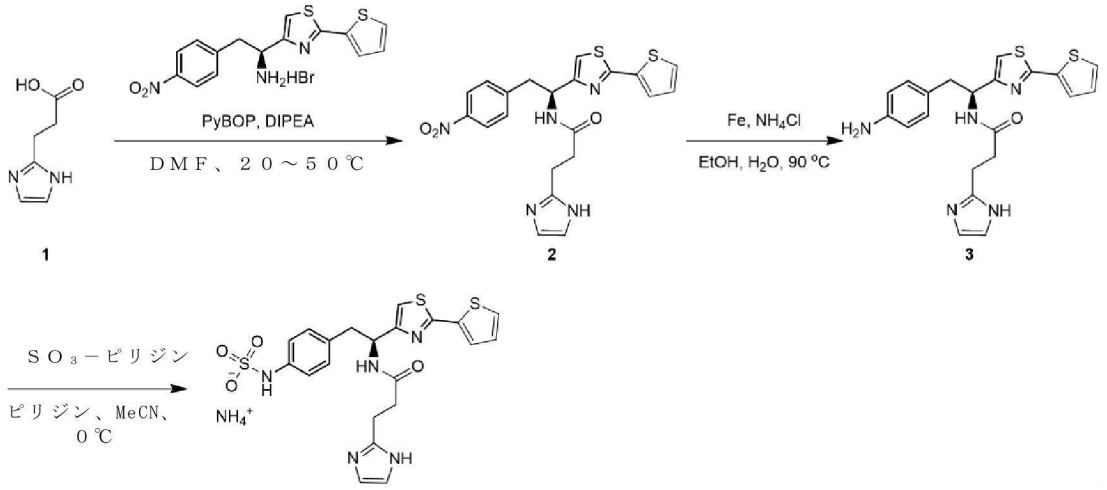
【０５４３】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（０．０６ｇ、１１９．６１ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（５７．１１ｍｇ、３５８．８４ｕｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～５０％、１０分）によって精製して、化合物８８（１８．４ｍｇ、２６％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５８０．０（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$＋$D_2O$）δ＝７．８６－７．９１（ｍ，２Ｈ）　７．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，０．９２Ｈｚ，１Ｈ）　７．４４－７．５６（ｍ，４Ｈ）　７．１８（ｓ，１Ｈ）　７．１２（ｄｄ，Ｊ＝４．９５，３．８５Ｈｚ，１Ｈ）　６．８４－６．９５（ｍ，４Ｈ）　４．９９－５．１０（ｍ，１Ｈ）　３．０１－３．２３（ｍ，３Ｈ）　２．８０－２．９０（ｍ，１Ｈ）　２．６０－２．７９（ｍ，２Ｈ）．

【０５４４】

化合物８９の合成

【化１２６】




無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体１（０．１ｇ、７１３．５７ｕｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（３６８．９０ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ、４９７．１７ｕＬ、４当量）を加え、次いで、（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（２９４．２２ｍｇ、７１３．５７ｕｍｏｌ、１当量）を加え、ＰｙＢＯＰ（４２７．０４ｍｇ、８２０．６１ｕｍｏｌ、１．１５当量）を加えた。反応物を、$N_2$雰囲気下で、２０℃で１時間、５０℃で更に１２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を２５℃で水（４０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×

１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（０．４ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５４．０（Ｍ＋$H^+$）．

【０５４５】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体２（０．３８ｇ、８３７．８６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２２４．０９ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２３３．９７ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００＊３０　５ｕ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、中間体３（０．１２ｇ、３４％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４２４．０（Ｍ＋$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１４．１９（ｂｒｓ，１Ｈ）　１０．３８（ｂｒｓ，２Ｈ）　８．７３（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．５１（ｓ，２Ｈ）　７．４１（ｓ，１Ｈ）　７．２５－７．３７（ｍ，４Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１，３．６７Ｈｚ，１Ｈ）　５．００－５．３０（ｍ，１Ｈ）　３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９，５．５０Ｈｚ，１Ｈ）　２．９６－３．０９（ｍ，３Ｈ）　２．６５－２．８０（ｍ，２Ｈ）．

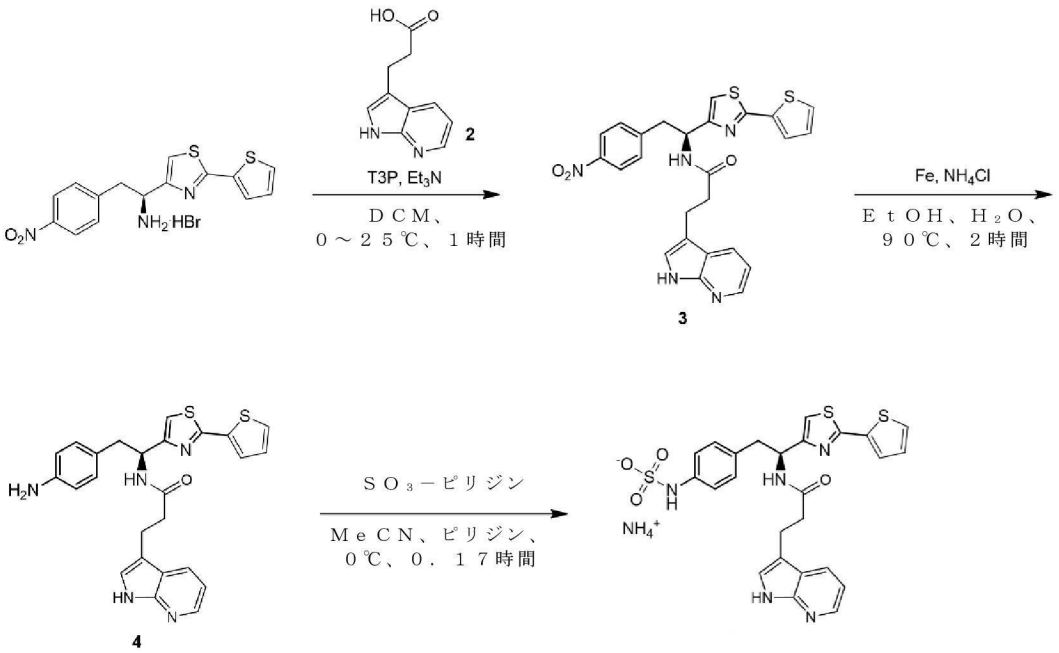
【０５４６】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体３（０．１２ｇ、２８３．３２ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（６７．６４ｍｇ、４２４．９８ｕｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物８９（５０．１ｍｇ、３３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝７．２０－７．２８（ｍ，２Ｈ）　６．９６－７．０２（ｍ，２Ｈ）　６．８８－６．９５（ｍ，４Ｈ）　６．８０－６．８７（ｍ，２Ｈ）　５．０５－５．２０（ｍ，１Ｈ）　２．９０－３．０５（ｍ，１Ｈ）　２．７７－２．８７（ｍ，２Ｈ）　２．６５－２．７７（ｍ，１Ｈ）　２．４０－２．５７（ｍ，２Ｈ）．

【０５４７】

化合物９０の合成

【化１２７】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１３８．３９ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．０９ｍｍｏｌ、６４９．０７ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。次いで、混合物を、２５℃に温め、１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体３（３６０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０４．２（$M+H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝１０．０１（ｓ，１Ｈ）　８．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．７０７，１．２８４Ｈｚ，１Ｈ）　７．９８（ｄ，Ｊ＝８．５５９Ｈｚ，２Ｈ）　７．９２（ｄｄ，Ｊ＝７．８２５，１．１００Ｈｚ，１Ｈ）　７．４５（ｄｄ，Ｊ＝３．６６８，０．９７８Ｈｚ，１Ｈ）　７．３７－７．４２（ｍ，１Ｈ）　７．０２－７．０９（ｍ，４Ｈ）　６．６１（ｓ，１Ｈ）　６．４５（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ）　５．３１－５．３８（ｍ，１Ｈ）　３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２０５，５．８６９Ｈｚ，１Ｈ）　３．０６－３．１７（ｍ，３Ｈ）　２．６０（ｔ，Ｊ＝７．２１４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５４８】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３６０．００ｍｇ、７１４．８６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（１９１．１９ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、５当量）を２５°Ｃで加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１９９．６１ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、９０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、中間体４（４１０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７４．１（$M+H^+$）．

【０５４９】

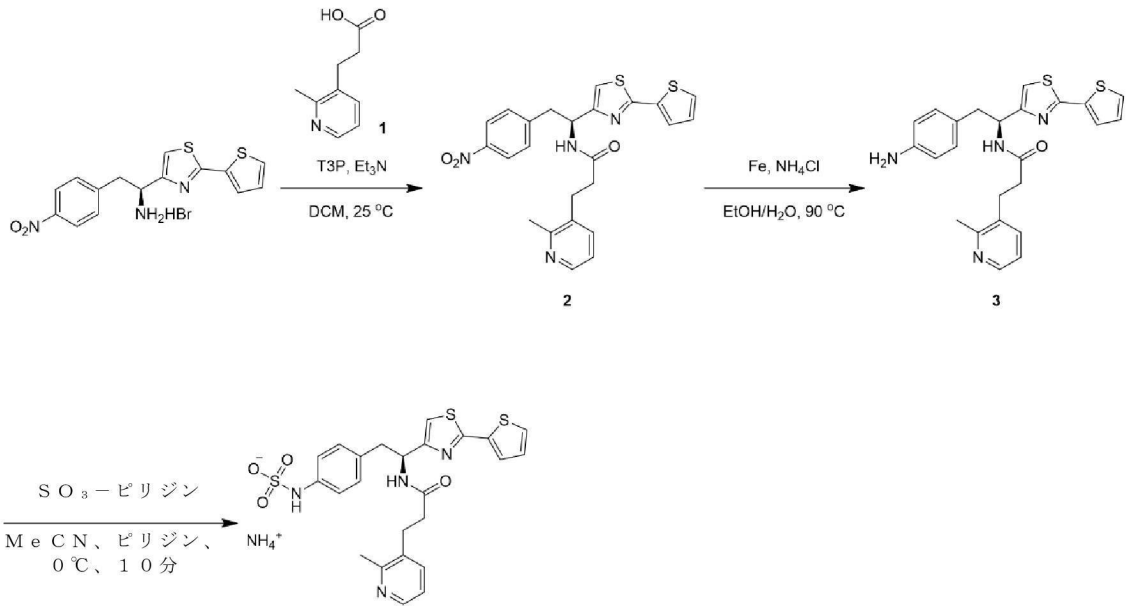
ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びピリジン（１ｍＬ）中の中間体４（４１０ｍｇ、８６５．６９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（４１３．３６ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモ

ニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製して、化合物９０（１３９．６ｍｇ、２９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝７．８０－７．９８（ｍ，２Ｈ）　７．５０－７．６２（ｍ，２Ｈ）　７．１１－７．２０（ｍ，１Ｈ）　７．０５（ｓ，１Ｈ）　６．９１－７．００（ｍ，３Ｈ）　６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３７９Ｈｚ，２Ｈ）　６．４７（ｓ，１Ｈ）　４．９１－５．０５（ｍ，１Ｈ）　２．９４－３．０１（ｍ，２Ｈ）　２．７４－２．９２（ｍ，２Ｈ）　２．４８－２．６０（ｍ２　Ｈ）．

【０５５０】

化合物９１の合成

【化１２８】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００．００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１２０．１９ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（６９４．５１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、６４９．０７ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（３４８ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝８．２６－８．３４（ｍ，１Ｈ）　８．０６（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　７．４８－７．５３（ｍ，１Ｈ）　７．４２－７．４６（ｍ，１Ｈ）　７．３６－７．４１（ｍ，１Ｈ）　７．１８（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ）　７．０８－７．１３（ｍ，１Ｈ）　６．９６－７．０２（ｍ，１Ｈ）　６．６７（ｓ，１Ｈ）　６．３６（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）　５．２９－５．３６（ｍ，１Ｈ）　３．２８－３．３６（ｍ，１Ｈ）　３．１５－３．２３（ｍ，１Ｈ）　２．９４－３．０１（ｍ，２Ｈ）　２．５５（ｓ，３Ｈ）　２．４７－２．５３（ｍ，２Ｈ）．

【０５５１】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体２（３４８ｍｇ、７２７．１４ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１９４．４８ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ、１２７．１１ｕＬ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２０３．０４ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３２６ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：δ＝８．１８（ｄｄ，Ｊ＝４．９６，１．４３Ｈｚ，１Ｈ）　７．５８（ｄｄ，Ｊ＝３．７５，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．５６（ｄ，Ｊ＝５．０７Ｈｚ，１Ｈ）　７．４８－７．５３（ｍ，１Ｈ）７．１０－７．１７（ｍ，２Ｈ）　７．０１（ｓ，１Ｈ）　６．９３（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ）　６．６５（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，２Ｈ）　５．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．７１，６．５０Ｈｚ，１Ｈ）　３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７８，６．２８Ｈｚ，１Ｈ）　２．８３－２．９５（ｍ，３Ｈ）　２．４３－２．５８（ｍ，５Ｈ）．

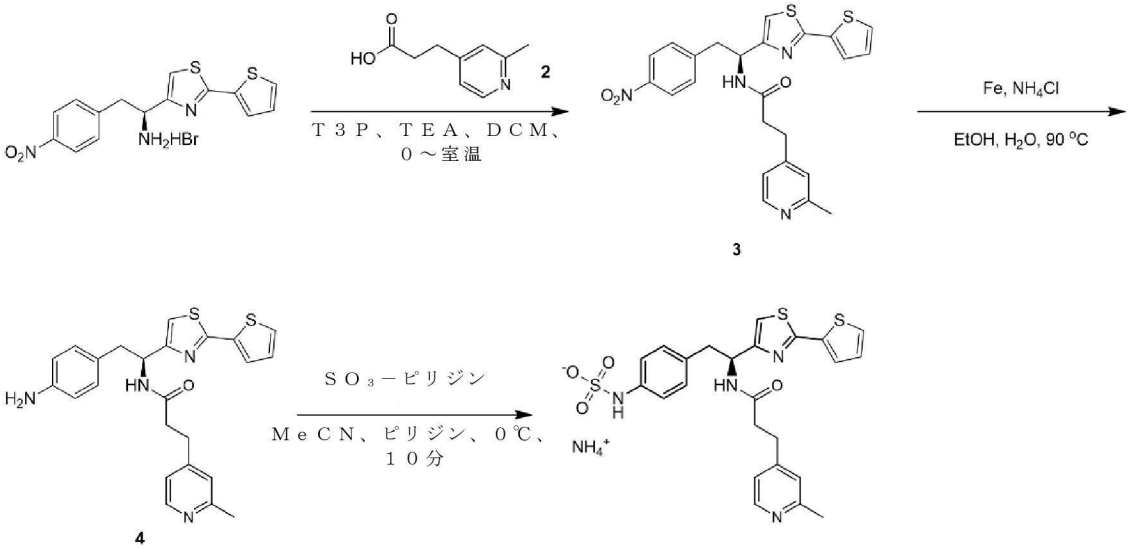
【０５５２】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（３２６ｍｇ、７２６．７０ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３４６．９９ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％　$NH_3H_2O$　１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製して、化合物９１（５４．１ｍｇ、１３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２７．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３３（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　８．２３－８．２８（ｍ，１Ｈ）　７．５７－７．８２（ｍ，３Ｈ）　７．４６（ｄ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，１Ｈ）　７．１２－７．２６（ｍ，４Ｈ）　７．１０（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８５－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０３－５．１３（ｍ，１Ｈ）　２．９９－３．０７（ｍ，１Ｈ）　２．７３－２．８６（ｍ，３Ｈ）　２．４４（ｓ，３Ｈ）　２．３７－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０５５３】

化合物９２の合成

【化１２９】




ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、８２０．０

４ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１２０．１９ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５２１．８４ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、４８７．７０ｕＬ、５０％純度、１当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（５ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体３（４９２．２ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７９．０（$M+H^+$）．

【０５５４】

ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中の中間体３（４９０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２７４．５８ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（２８５．８８ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（３１７ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体（ｓｏｌｉ）として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４９．２（$M+H^+$）．

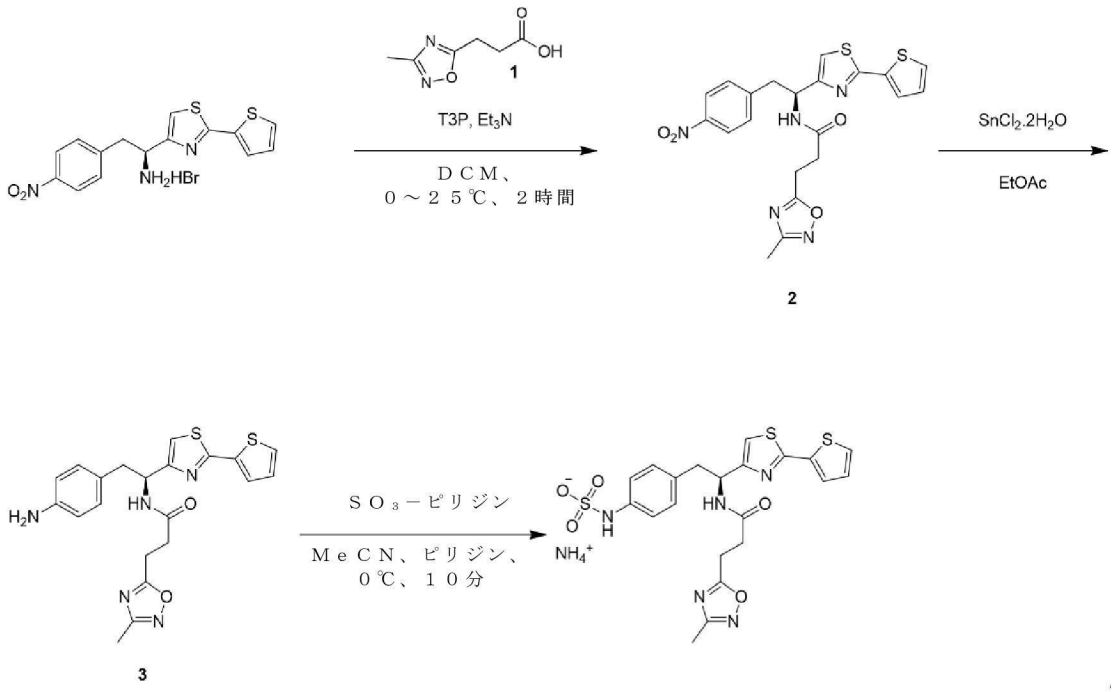
【０５５５】

ピリジン（１ｍＬ）及び$CH_3CN$（１ｍＬ）中の中間体４（３１０ｍｇ、６９１．０３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３２９．９６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、化合物９２（７０．６ｍｇ、１９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２７．０（$M-H^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$＋$D_2O$）δ＝８．４２（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　８．２７－８．３０（ｍ，１Ｈ）　７．６０－７．６５（ｍ，２Ｈ）　７．３０（ｓ，１Ｈ）　７．０８－７．２３（ｍ，３Ｈ）　６．８７－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０１－５．０７（ｍ，１Ｈ）　２．９９－３．０４（ｍ，１Ｈ）　２．７２－２．８９（ｍ，３Ｈ）　２．４５－２．５０（ｍ，５Ｈ）．

【０５５６】

化合物９３の合成

【化１３０】




ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素塩（４００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１６９．７７ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（３３０．０８ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、４５４．０３ｕＬ、３当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．０４ｇ、１．６３ｍｍｏｌ、９７０．００ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（１５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物をジクロロメタン（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（３７１ｍｇ、粗物）を白色固体として得た。

【０５５７】

ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の中間体２（３４１ｍｇ、７２６．２５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SnCl_2.2H_2O$（１．３１ｇ、５．８１ｍｍｏｌ、８当量）を加え、５０℃に加熱し、５０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を飽和セニエット塩（５０ｍＬ）に加え、次いで濾過し、濾過器を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体３（３００ｍｇ、粗物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４０．２（$M+H^+$）．

【０５５８】

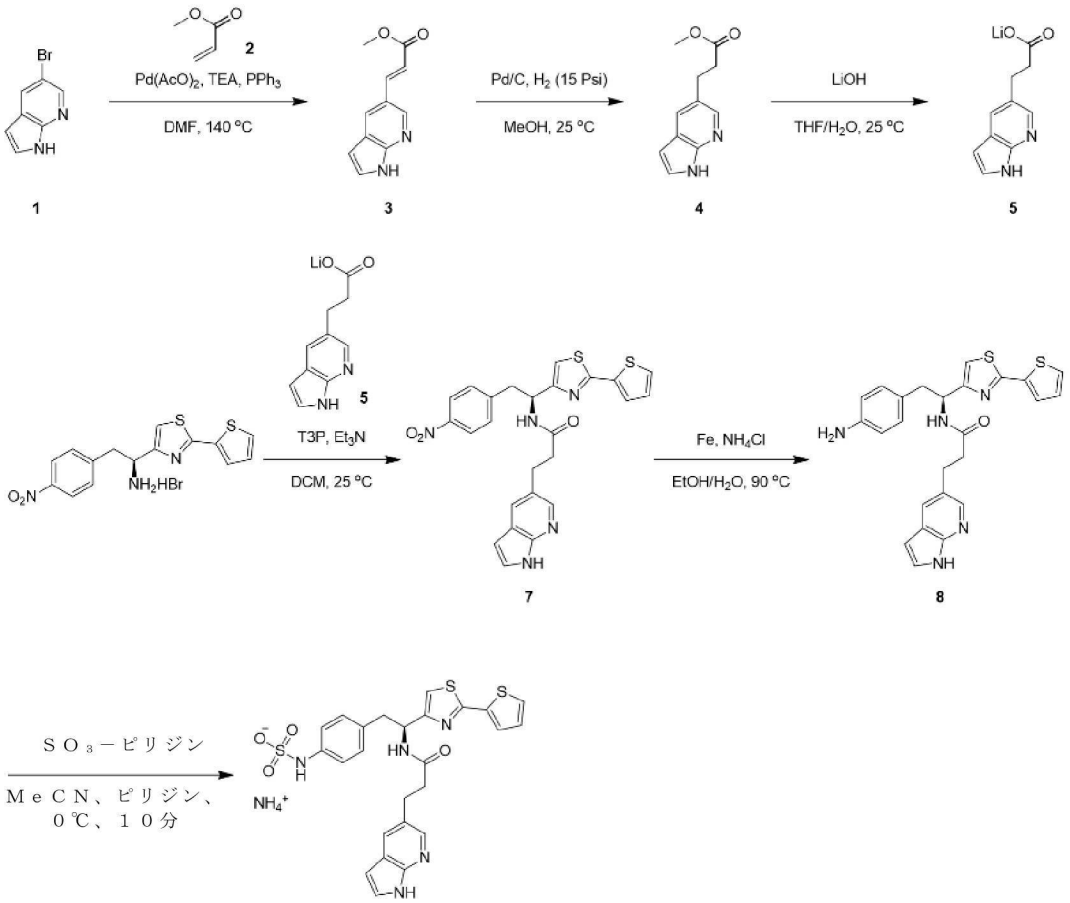
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（３００ｍｇ、６８２．５１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３２５．８９ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、１０分）によって精製して、化合物９３（１０４．３ｍｇ、２８％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１７．９（$M-H^+$），$^1H$－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４７（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄｄ，Ｊ＝

５．１３５，０．９７８Ｈｚ，１Ｈ）　７．６８（ｓ，１Ｈ）　７．６４（ｄｄ，Ｊ＝３．６６８，１．１００Ｈｚ，１Ｈ）　７．２９（ｓ，１Ｈ）　７．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．０１３，３．７９０Ｈｚ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，４Ｈ）　６．８５－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０１－５．１１（ｍ，１Ｈ）　２．９９－３．１０（ｍ，３Ｈ）　２．８６（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５５，８．３７５Ｈｚ，１Ｈ）　２．５８－２．６９（ｍ，２Ｈ）　２．２７（ｓ，３Ｈ）．

【０５５９】

化合物９４の合成

【化１３１】




ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の中間体１（４ｇ、２０．３０ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（６．９９ｇ、８１．２１ｍｍｏｌ、７．３１ｍＬ、４当量）の混合物に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１．１４ｇ、５．０８ｍｍｏｌ、０．２５当量）、ＰＰｈ$_3$（２．６６ｇ、１０．１５ｍｍｏｌ、０．５当量）及びＥｔ$_3$Ｎ（６．１６ｇ、６０．９０ｍｍｏｌ、８．４８ｍＬ、３当量）を加えた。次いで、混合物を１４０℃に加熱し、Ｎ$_2$雰囲気下で、１４０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～５：１）によって精製して、中間体３（１．３ｇ、３１％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２０３．３（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．８９（ｓ，１Ｈ）　８．５５（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ）　８．３７（ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ，１Ｈ）　７．８０（ｄ，Ｊ＝１６．０２Ｈｚ，１Ｈ）　７．４８－７．５７（ｍ，１Ｈ）　６．６８（ｄ，Ｊ＝１６．０２Ｈｚ，１Ｈ）　６．４５－６．５３（ｍ，１Ｈ）　３．７３（ｓ，３Ｈ）．

【０５６０】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（（１ｇ、８．４２ｍｍｏｌ、１０％純度、１．４２当量）の混合物に、中間体３（１．２ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、１当量）を２５℃で加えた。懸濁液を脱気し、$H_2$で数回パージした。次いで、混合物を、$H_2$（１５ｐｓｉ）下で、２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（８０５ｍｇ、粗物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２０５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６１】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）及び$H_2O$（５ｍＬ）中の中間体４（９８０ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（４５９．６８ｍｇ、１９．１９ｍｍｏｌ、４当量）を、$N_2$雰囲気下で加え、次いで２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体５（１．９ｇ、粗物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝１９１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６２】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体５（５７０．８０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、４当量）の混合物に、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体７（３６０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０４．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６３】

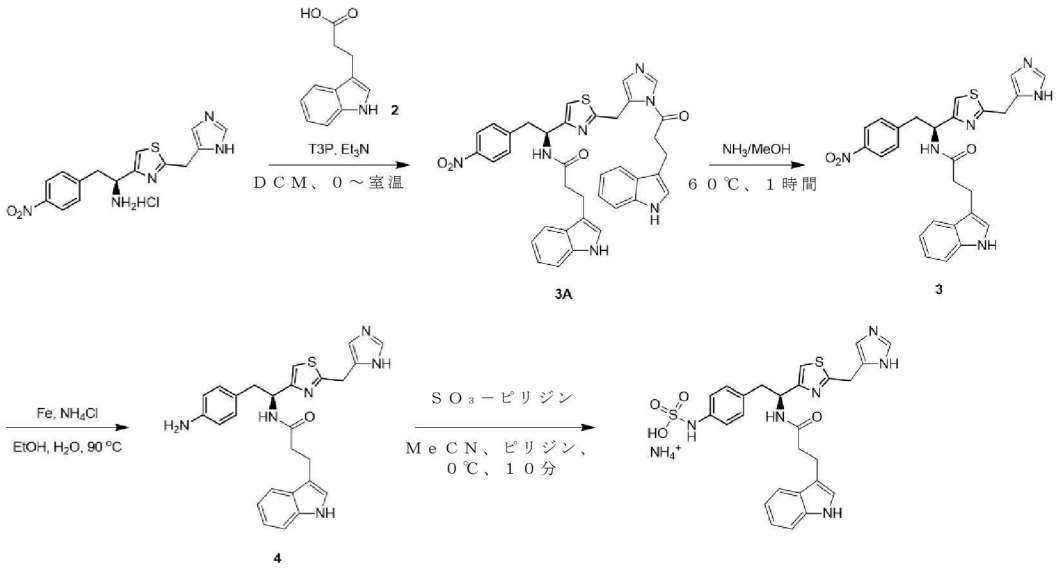
ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体２（３６０ｍｇ、７１４．８６ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１９１．１９ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１９９．６１ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体８（３３０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６４】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体８（３３０ｍｇ、６９６．７７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３３２．７０ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ２を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物９４（５２．３ｍｇ、１２％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５２．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１１．６１（ｓ，１Ｈ）　８．２８（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．９９－８．０８（ｍ，１Ｈ）　７．８０（ｓ，１Ｈ）　７．６７－７．７３（ｍ，１Ｈ）　７．５８－７．６５（ｍ，１Ｈ）　７．３９－７．４７（ｍ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１３－７．１９（ｍ，１Ｈ）　７．０９（ｓ，１Ｈ）　７．００（ｓ，１Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．８２－６．９３（ｍ，４Ｈ）　６．３１－６．４３（ｍ，１Ｈ）　５．０２－５．１３（ｍ，１Ｈ）　２．９９－３．０７（ｍ，１Ｈ）　２．７５－２．９０（ｍ，３Ｈ）　２．４１－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０５６５】

化合物９５の合成
【化１３２】




ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン臭化水素酸塩（５００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）、中間体２（２０６．８８ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（６６３．８４ｍｇ、６．５６ｍｍｏｌ、９１３．１２ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．０４ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、９７５．４０ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加し、次いで、それを２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体３Ａ（２６７ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６７２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６６】

中間体３Ａ（４９７ｍｇ、７３９．８４ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_3$／ＭｅＯＨ（７Ｍ、５ｍＬ）の混合物を、６０℃に加熱し、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を真空中で濃縮し、中間体３（４１９ｍｇ、粗物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０１．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６７】

ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中の中間体３（４６０ｍｇ、９１８．９５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、$NH_4Cl$（４８５．２３ｍｇ、９．１９ｍｍｏｌ、１０当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（５１３．１９ｍｇ、９．１９ｍｍｏｌ、１０当量）を加え、反応物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００＊３０　５ｕ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、中間体４（３０１ｍｇ、６７％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１０．８１（ｓ，１Ｈ）　９．１１（ｓ，１Ｈ）　８．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）　７．５９（ｓ，１Ｈ）　７．５０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）　７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）　７．２５－７．３０（ｍ，４Ｈ）　７．１５－７．１９（ｍ，１Ｈ）　７．０５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）　６．９１－７．０１（ｍ，２Ｈ）　５．１３－５．２３（ｍ，１Ｈ）　４．４９（ｓ，２Ｈ）　３．１７－３．２３（ｍ，１Ｈ）　２．８９－２．９８（ｍ，１Ｈ）　２．７９－２．８４（ｍ，２Ｈ）　２．４０－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

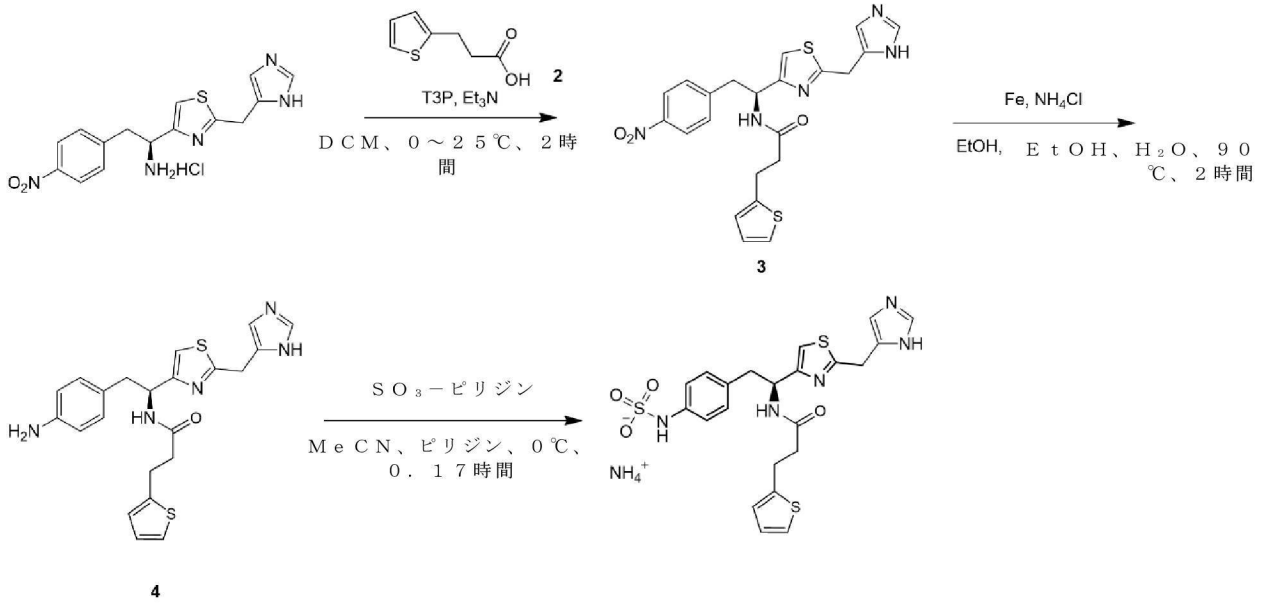
【０５６８】

ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びピリジン（２ｍＬ）中の中間体４（３０１ｍｇ、６３９．６３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３０５．４１ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物９５（３８．１ｍｇ、１１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４９．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１３．９０（ｂｒｓ，１Ｈ）　１０．７０（ｓ，１Ｈ）　８．６４（ｓ，１Ｈ）　８．２９（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，１Ｈ）　７．８６（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．４８（ｄ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，１Ｈ）　７．２９（ｄ，Ｊ＝７．９４Ｈｚ，１Ｈ）　７．２２（ｓ，１Ｈ）　７．１４（ｓ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ）　７．０３（ｔ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，１Ｈ）　６．９１－６．９７（ｍ，３Ｈ）　６．８６－６．９１（ｍ，２Ｈ）　６．７１（ｓ，１Ｈ）　５．０８－５．２１（ｍ，１Ｈ）　４．３７（ｓ，２Ｈ）　３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６７，５．７３Ｈｚ，１Ｈ）　２．７４－２．９５（ｍ，３Ｈ）　２．４１－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０５６９】

化合物９６の合成

【化１３３】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（２１３．４９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（８．２０ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．３７ｍｍｏｌ、８１２．８４ｕＬ、５０％純度、１当量）を滴加し、次いで、溶液を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、中間体３（５００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７０】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（０．５ｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２８６．００ｍｇ、５．３５ｍｍｏｌ、５当量）を加

え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（２９８．６２ｍｇ、５．３５ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（０．８ｇ、粗物）を産出し、褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

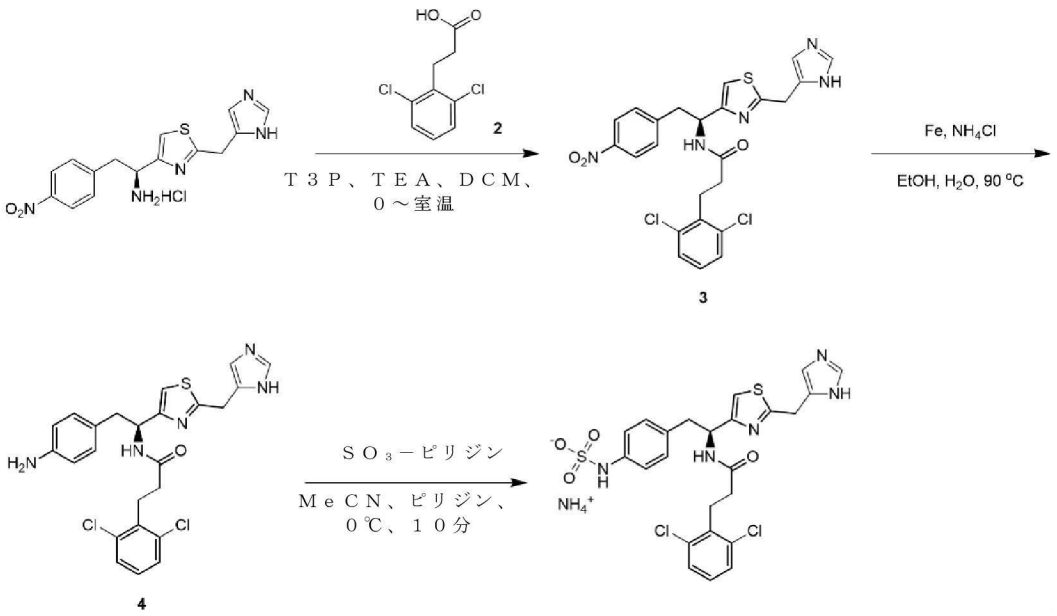
【０５７１】

ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びピリジン（２ｍＬ）中の中間体４（０．４ｇ、９１４．１２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（３５１．４０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～４０％、１０分）によって精製して、化合物９６（６１．４ｍｇ、１４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１６．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．６２（ｓ，１Ｈ）　８．３１（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．２８（ｄｄ，Ｊ＝５．１３５，１．１００Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１１－７．１７（ｍ，２Ｈ）　７．０８（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８６－６．９２（ｍ，３Ｈ）　６．７４－６．８４（ｍ，３Ｈ）　５．１２（ｑ，Ｊ＝７．４９９Ｈｚ，１Ｈ）　４．３５（ｓ，２Ｈ）　３．５８－３．５９（ｍ，１Ｈ）　２．９４－２．９９（ｍ，３Ｈ）　２．４３－２．４７（ｍ，２Ｈ）．

【０５７２】

化合物９７の合成

【化１３４】




ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１７９．６４ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５２１．８４ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、４８７．７０ｕＬ、５０％純度、１当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（３ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥さ

せ、真空中で濃縮して、中間体３（６１２ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７３】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中の中間体３（６００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２９５．８５ｍｇ、５．６６ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（３１５．８５ｍｇ、５．６６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、Ｎ２雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＵｎｉＳｉｌ １２０＊３０＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～４０％、１０分）によって精製して、中間体４（１６７．７ｍｇ、２５％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５００．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

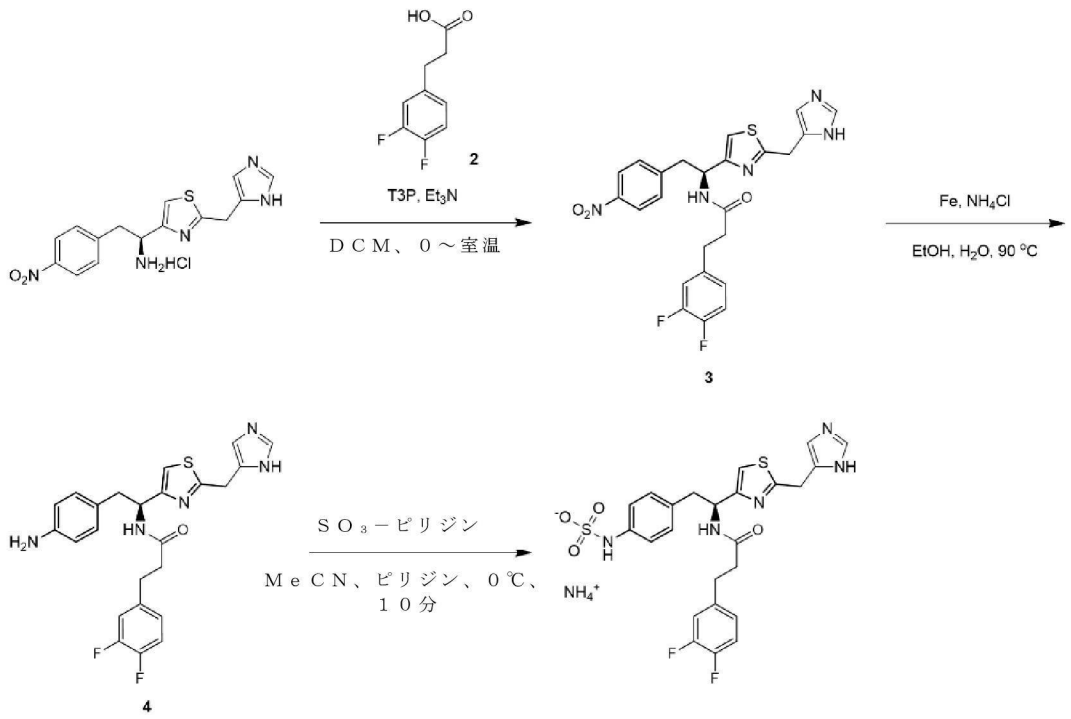
【０５７４】

ピリジン（１ｍＬ）及び$CH_3CN$（１ｍＬ）中の中間体４（１６０ｍｇ、３１９．７２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで$SO_3$－ピリジン（５０．８９ｍｇ、３１９．７２ｕｍｏｌ、１当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＵｎｉＳｉｌ １２０＊３０＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～４０％、１１分）によって精製して、化合物９７（３５．３ｍｇ、１８％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５７８．２（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１３．１９－１４．４６（ｍ，１Ｈ） ８．６９（ｓ，１Ｈ） ８．３５（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ） ７．７４（ｂｒｓ，１Ｈ） ７．４２－７．４６（ｍ，２Ｈ） ７．２２－７．３１（ｍ，２Ｈ） ７．１７－７．２２（ｍ，１Ｈ） ７．１３（ｓ，１Ｈ） ７．０４－７．１０（ｍ，１Ｈ） ６．９２－６．９８（ｍ，１Ｈ） ６．８５－６．９２（ｍ，２Ｈ） ６．７６－６．８３（ｍ，２Ｈ） ５．１０－５．１８（ｍ，１Ｈ） ４．３７（ｓ，２Ｈ） ３．００－３．０９（ｍ，２Ｈ） ２．９３－３．００（ｍ，１Ｈ） ２．８３－２．９２（ｍ，１Ｈ） ２．３０－２．３６（ｍ，２Ｈ）．

【０５７５】

化合物９８の合成

【化１３５】




ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１５２．６５ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５２１．８４ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、４８７．７０ｕＬ、５０％純度、１当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（１０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体３（４０６ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７６】

ＥｔＯＨ（８ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）中の中間体３（４０６ｍｇ、８１６．０５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（２１４．８６ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（２２７．８６ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（８２２．０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７７】

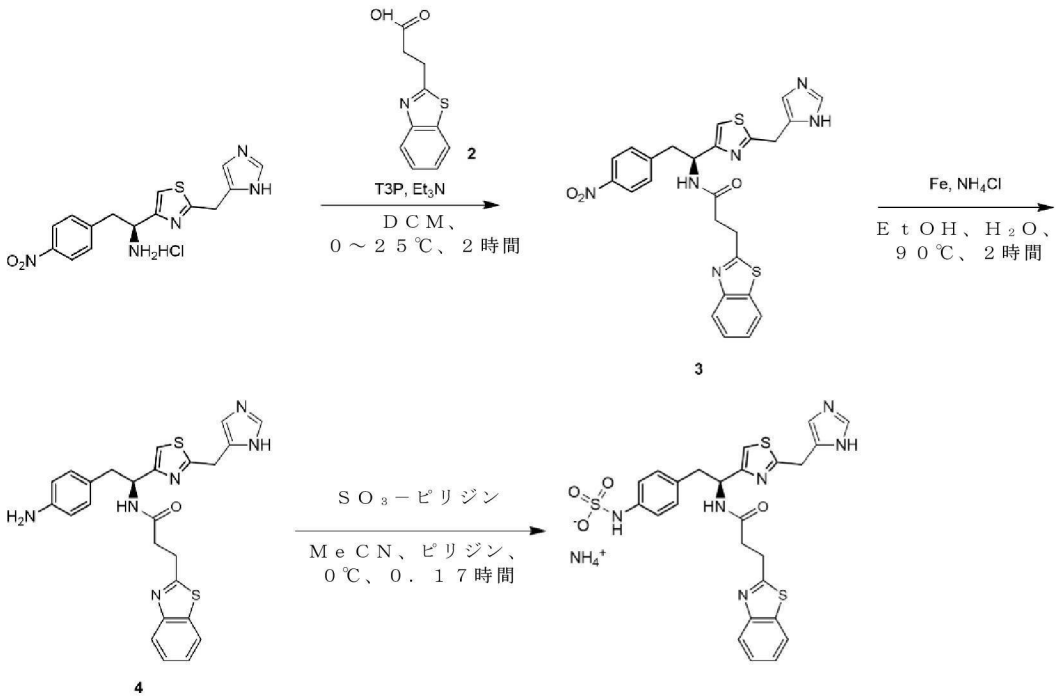
ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体４（８２２ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_3$－ピリジン（８３９．５０ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２０％、１０分）によって精製して、化合物９８（３２．９ｍｇ、３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４６．１（Ｍ－Ｈ$^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ

，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．６５（ｓ，１Ｈ）　８．２５（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ）　７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．２１－７．３４（ｍ，２Ｈ）　７．１７－７．２０（ｍ，１Ｈ）　７．０８－７．１５（ｍ，２Ｈ）　７．０７（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．９３－７．０３（ｍ，２Ｈ）　６．８４－６．９１（ｍ，２Ｈ）　６．７８（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　５．０２－５．１９（ｍ，１Ｈ）　４．３５（ｓ，２Ｈ）　２．９１－２．９６（ｍ，１Ｈ）　２．７０－２．８６（ｍ，３Ｈ）　２．３６－２．４１（ｍ，２Ｈ）．

【０５７８】

化合物９９の合成

【化１３６】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（５００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（２８３．２５ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（８．２０ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．３０ｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。次いで、混合物を、２５℃に温め、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（７５ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体３（７０５ｍｇ、粗物）を産出し、淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．５８（ｄ，Ｊ＝８．６８１Ｈｚ，１Ｈ）　８．０２－８．０９（ｍ，３Ｈ）　７．９８（ｄ，Ｊ＝７．８２５Ｈｚ，１Ｈ）　７．８３－７．９２（ｍ，２Ｈ）　７．４３－７．４９（ｍ，４Ｈ）　７．３５－７．４２（ｍ，２Ｈ）　５．１７－５．２８（ｍ，１Ｈ）　４．１４－４．３１（ｍ，２Ｈ）　３．６４－３．６９（ｍ，１Ｈ）　３．５０－３．５５（ｍ，１Ｈ）　３．２０－３．２９（ｍ，３Ｈ）　３．０６－３．１２（ｍ，１Ｈ）．

【０５７９】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（４ｍＬ）中の中間体３（７０５ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（３６３．５８ｍｇ、６．８０ｍｍｏｌ、２３７．６４ｕＬ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（３７９．５８ｍｇ、

６．８０ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００＊３０　５ｕ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、中間体４（２６０ｍｇ、３９％）を産出し、淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．４８（ｂｒｓ，１Ｈ）　９．１０（ｓ，１Ｈ）　８．６９（ｄ，Ｊ＝８．６００Ｈｚ，１Ｈ）　８．０４（ｄ，Ｊ＝７．７１７Ｈｚ，１Ｈ）　７．９０（ｄ，Ｊ＝７．９３８Ｈｚ，１Ｈ）　７．５６（ｓ，１Ｈ）　７．４５－７．５１（ｍ，１Ｈ）　７．３７－７．４２（ｍ，１Ｈ）　７．３１（ｓ，１Ｈ）　７．２８（ｓ，４Ｈ）　５．１２－５．２１（ｍ，１Ｈ）　４．４７（ｓ，２Ｈ）　３．１７－３．２８（ｍ，３Ｈ）　２．９５－３．００（ｍ，１Ｈ）　２．６０－２．７９（ｍ，２Ｈ）．

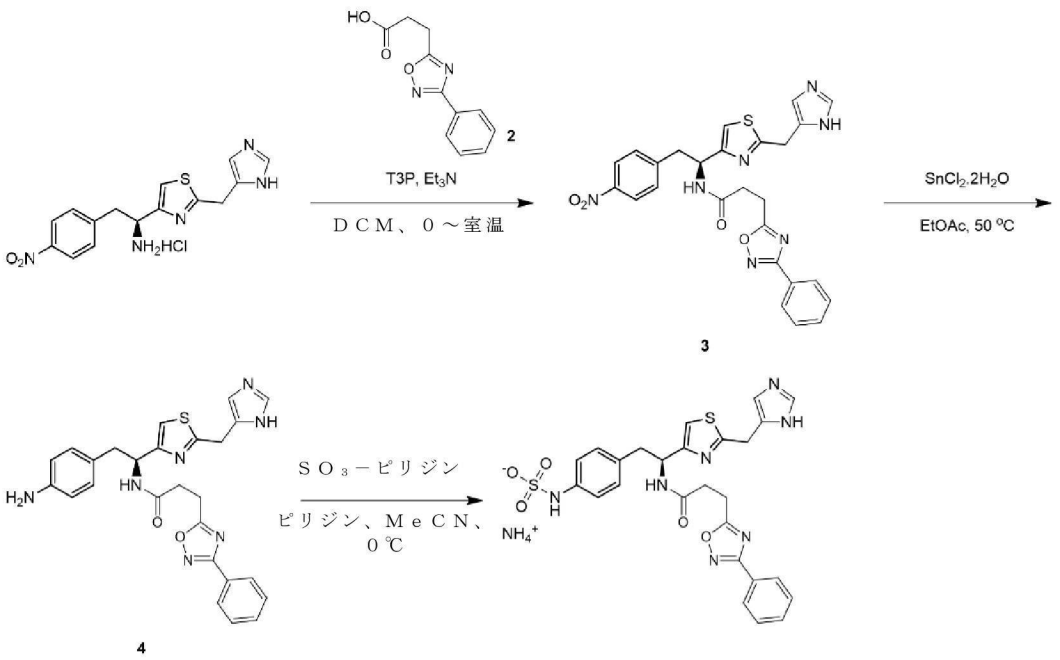
【０５８０】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（２６０ｍｇ、５３２．１０ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯ$_3$－ピリジン（１２７．０４ｍｇ、７９８．１６ｕｍｏｌ、１．５当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、化合物９９（１２６．４ｍｇ、４１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６７．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．５７（ｓ，１Ｈ）　８．４３（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，１Ｈ）　７．９９－８．０７（ｍ，１Ｈ）　７．９０（ｄ，Ｊ＝７．７０３Ｈｚ，１Ｈ）　７．７４－７．７５（ｍ，１Ｈ）　７．４５－７．４９（ｍ，１Ｈ）　７．３５－７．４２（ｍ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１２（ｓ，１Ｈ）　７．０９（ｂｒｓ，１Ｈ）６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８７－６．９２（ｍ，２Ｈ）　６．７８－６．８５（ｍ，２Ｈ）　５．１１（ｑ，Ｊ＝７．５８０Ｈｚ，１Ｈ）　４．３３（ｓ，２Ｈ）　３．２９（ｔ，Ｊ＝７．５１９Ｈｚ，２Ｈ）　２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３３，６．５４１Ｈｚ，１Ｈ）　２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，７．７０３Ｈｚ，１Ｈ）　２．６５－２．７９（ｍ２　Ｈ）．

【０５８１】

化合物１００の合成

【化１３７】




ＤＣＭ（７ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（２３８．５９ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（６６３．８４ｍｇ、６．５６ｍｍｏｌ、９１３．１２ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．３９ｇ、２．１９ｍｍｏｌ、１．３０ｍＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を氷水（４０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（０．６ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８２】

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の中間体３（０．６ｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１当量）及び$SnCl_2.2H_2O$（１．２８ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、５０℃に加熱した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を飽和セニエット塩（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：酢酸エチル＝１０：１）によって精製して、中間体４（０．０８ｇ、１３％）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５００．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４４（ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，１Ｈ）　７．９２－８．０１（ｍ，２Ｈ）　７．５１－７．６４（ｍ，４Ｈ）　７．１０（ｓ，１Ｈ）　６．９８（ｓ，１Ｈ）　６．８０（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ）　６．４２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ）　４．９２－５．０６（ｍ，１Ｈ）　４．１８（ｓ，２Ｈ）　３．０９－３．１５（ｍ，２Ｈ）　２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．５９，５．７０Ｈｚ，１Ｈ）　２．６３－２．８１（ｍ３　Ｈ）．

【０５８３】

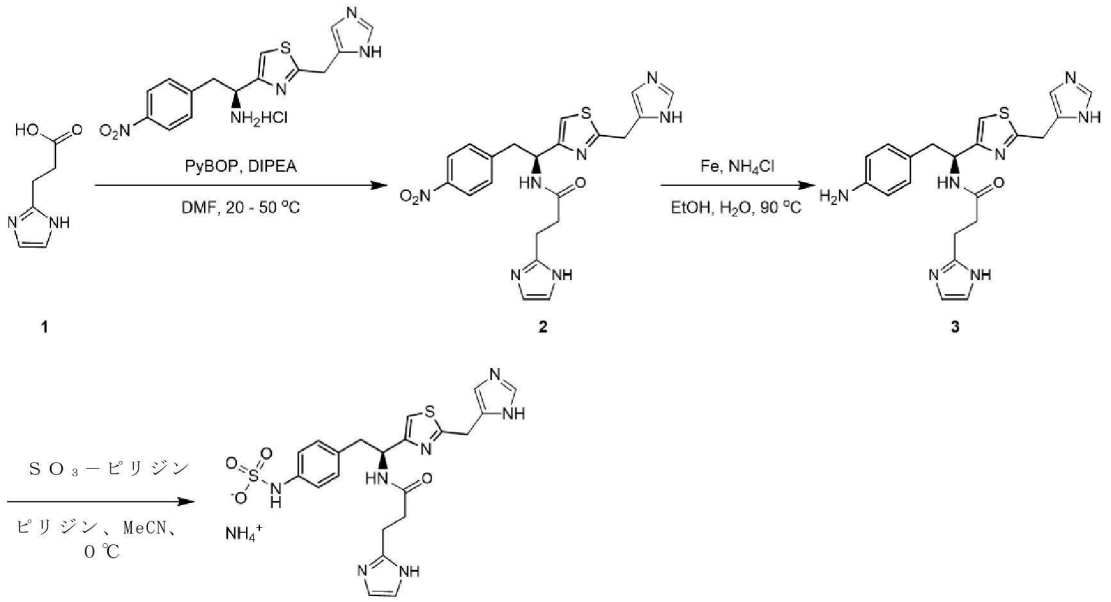
ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（０．０８ｇ、１６０．１３ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３８．２３ｍｇ、２４０．２０ｕｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した

。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）によって精製して、化合物１００（１７．６ｍｇ、１９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５７８．１（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．４５（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．９３－８．０２（ｍ，２Ｈ）　７．６２－７．７７（ｍ，２Ｈ）　７．５０－７．６０（ｍ，３Ｈ）　７．０９－７．１５（ｍ，１Ｈ）　６．８８－６．９５（ｍ，３Ｈ）　６．８１－６．８７（ｍ，２Ｈ）　４．９７－５．１２（ｍ，１Ｈ）　４．１０－４．３０（ｍ，２Ｈ）　３．１１－３．１７（ｍ，２Ｈ）　２．９９－３．０６（ｍ，１Ｈ）　２．７９－２．８６（ｍ，１Ｈ）　２．６７－２．７７（ｍ，２Ｈ）．

【０５８４】

化合物１０１の合成

【化１３８】




無水ＤＭＦ（５ｍＬ）中の中間体１（０．１ｇ、７１３．５７ｕｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＰｙＢＯＰ（４２７．０４ｍｇ、８２０．６１ｕｍｏｌ、１．１５当量）を加え、次いで、（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン臭化水素酸塩（３２６．３１ｍｇ、７１３．５７ｕｍｏｌ、１当量）を加え、ＤＩＰＥＡ（３６８．８９ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ、４９７．１６ｕＬ、４当量）を加えた。反応物を、２０℃で３時間撹拌し、$N_2$雰囲気下で、５０℃で更に１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、水（４０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（０．４ｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５２．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０５８５】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体２（０．４ｇ、８８５．９３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２３６．９４ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（２４７．４０ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体３（０．４ｇ、粗物）を産出し、緑色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４２２．１（Ｍ

＋Ｈ$^{+}$）．

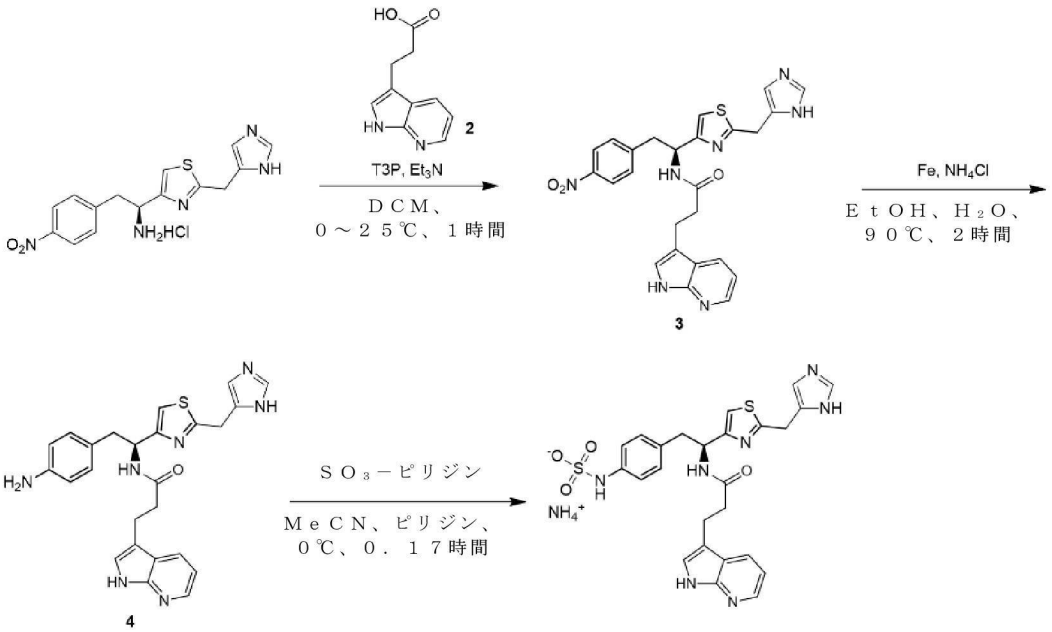
【０５８６】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（０．４ｇ、９４８．９５ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_{3}$－ピリジン（２２６．５５ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１．５当量）をバッチで加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を滴加し、混合物を、Ｎ$_{2}$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００＊３０　５ｕ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～１５％、１０分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、１０分）によって再精製して、化合物１０１（１３．６ｍｇ、３％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５００．０（Ｍ－Ｈ$^{+}$），$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ＝７．８７（ｓ，１Ｈ）　７．１６（ｓ，２Ｈ）　７．０７－７．１０（ｍ，１Ｈ）　７．０６（ｓ，１Ｈ）　７．００－７．０４（ｍ，４Ｈ）　５．１２－５．２２（ｍ，１Ｈ）　４．３０（ｓ，２Ｈ）　３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．８８，６．１７Ｈｚ，１Ｈ）　３．０１－３．０８（ｍ，２Ｈ）　２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，９．０５Ｈｚ，１Ｈ）　２．６２－２．７０（ｍ，２Ｈ）．

【０５８７】

化合物１０２の合成

【化１３９】




次いで、ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（４００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（２０７．９６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（６．５６ｍｍｏｌ、９１３．１２ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．６４ｍｍｏｌ、４８７．７０ｕＬ、１．５当量）を滴加した。次いで、混合物を、２５℃に温め、１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体３（３５０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５８８】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３５０ｍｇ、６９７．８２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１８６．６４ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１９４．８５ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（３１０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７２．３（Ｍ＋$H^+$）．

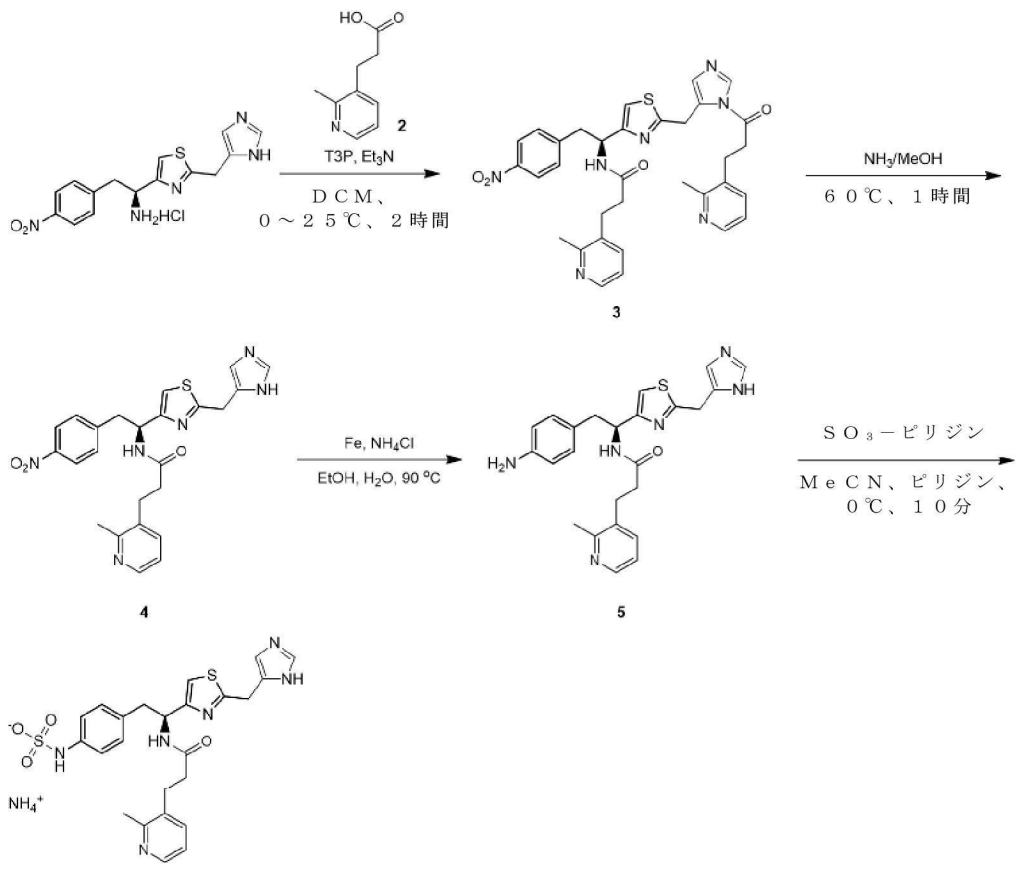
【０５８９】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（３１０ｍｇ、６５７．３７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（３１３．８９ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、化合物１０２（２８．８ｍｇ、４１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５０．０（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝１１．２５（ｓ，１Ｈ）　８．４６（ｓ，１Ｈ）　８．２６（ｄ，Ｊ＝８．５５９Ｈｚ，１Ｈ）　８．１５（ｄｄ，Ｊ＝４．６４６，１．５８９Ｈｚ，１Ｈ）　７．９１（ｄｄ，Ｊ＝７．８２５，１．４６７Ｈｚ，１Ｈ）　７．７８（ｓ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１４（ｓ，１Ｈ）　７．０９（ｓ，１Ｈ）　６．９５－７．０２（ｍ，２Ｈ）　６．８９－６．９４（ｍ，２Ｈ）　６．８１－６．８８（ｍ，２Ｈ）　５．０８－５．１６（ｍ，１Ｈ）　４．３３（ｓ，２Ｈ）　２．９５－３．００（ｍ，１Ｈ）　２．７５－２．９０（ｍ，３Ｈ）　２．４４－２．４８（ｍ，２Ｈ）．

【０５９０】

化合物１０３の合成

【化１４０】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（５００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（２２５．７７ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（８２９．８０ｍｇ、８．２０ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．３０ｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（７５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（５００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６２４．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５９１】

$NH_3$／ＭｅＯＨ（７Ｍ、２．３１ｍＬ、４０．３０当量）中の中間体３（５００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、２．６２当量）の溶液を６０℃に加熱し、$N_2$雰囲気下で、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を真空中で濃縮し、中間体４（６９０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７７．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５９２】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（３ｍＬ）中の中間体４（６９０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（３８７．２５ｍｇ、７．２４ｍｍｏｌ、２５３．１１ｕＬ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（４０４．２９ｍｇ、７．２４ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$

）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）によって精製して、中間体５（１８０ｍｇ、２８％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４７．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ＝１１．９２（ｂｒｓ，１Ｈ）８．１５－８．３４（ｍ，２Ｈ）　７．５３－７．６６（ｍ，１Ｈ）　７．３３（ｄ，Ｊ＝７．５８０Ｈｚ，１Ｈ）　６．９９－７．０９（ｍ，２Ｈ）　６．９６（ｓ，１Ｈ）　６．７９（ｄ，Ｊ＝８．０７０Ｈｚ，２Ｈ）　６．４２（ｄ，Ｊ＝７．９４８Ｈｚ，２Ｈ）　４．９３－５．０７（ｍ，１Ｈ）　４．８２（ｓ，２Ｈ）　２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３３，５．１９６Ｈｚ，１Ｈ）　２．７２－２．７６（ｍ，１Ｈ）　２．５１－２．５３（ｍ，２Ｈ）　２．４３（ｓ，３Ｈ）　２．３０－２．３５（ｍ，２Ｈ）．

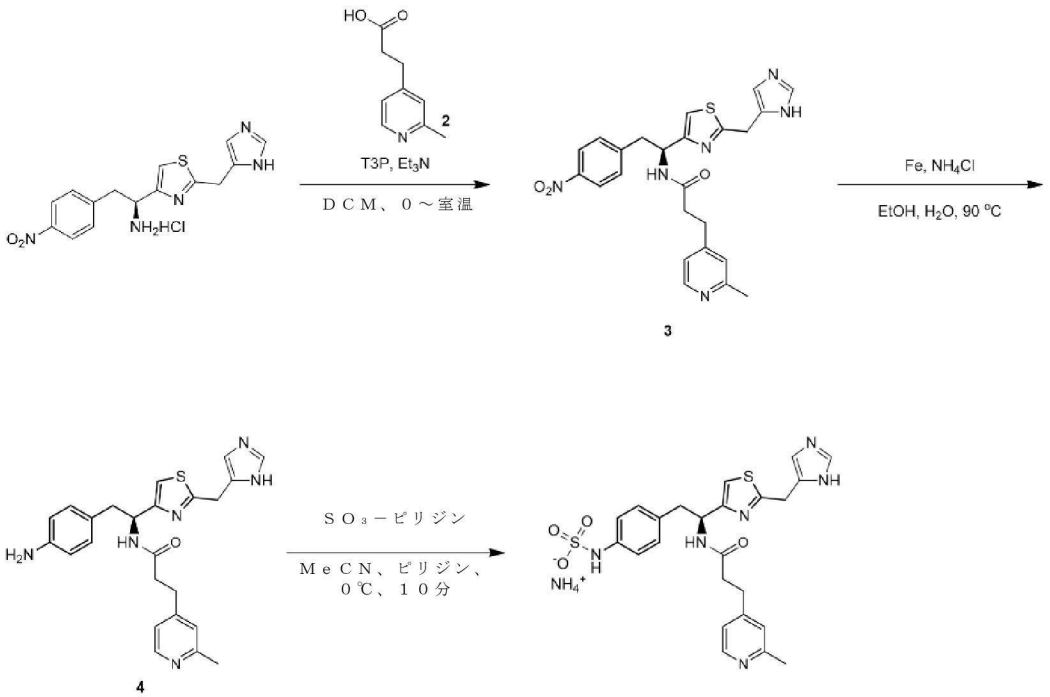
【０５９３】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体５（１８０ｍｇ、４０３．０８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_3$－ピリジン（１９２．４６ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、１０分）によって精製して、化合物１０３（４４．２ｍｇ、２０％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２５．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）：δ＝８．２２（ｄｄ，Ｊ＝５．３１８，１．５２８Ｈｚ，１Ｈ）　７．９９（ｄ，Ｊ＝０．９７８Ｈｚ，１Ｈ）　７．５７（ｄｄ，Ｊ＝７．８２５，１．３４５Ｈｚ，１Ｈ）　７．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．７０３，５．３８０Ｈｚ，１Ｈ）　７．０７（ｓ，１Ｈ）　６．９０－７．０２（ｍ，５Ｈ）　５．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．４３６，６．７２４Ｈｚ，１Ｈ）　４．２９（ｓ，２Ｈ）　３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９３８，６．４８０Ｈｚ，１Ｈ）　２．８３－２．９１（ｍ，３Ｈ）　２．４９－２．５７（ｍ，２Ｈ）　２．４３（ｓ，３Ｈ）．

【０５９４】

化合物１０４の合成

【化１４１】




ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル

）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（３００ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１３５．４６ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４９７．８８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、６８４．８４ｕＬ、６当量）を加え、次いで、溶液を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（５２１．８４ｍｇ、８２０．０４ｕｍｏｌ、４８７．７０ｕＬ、５０％純度、１当量）を０℃で滴加し、次いで、溶液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を水（３ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、中間体３（３２５．３ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７７．３（$M+H^+$）．

【０５９５】

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の中間体３（３２０ｍｇ、６７１．４９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１７５．２０ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ、５当量）を２５℃で加え、次いで、溶液を９０℃に温め、次いで、Ｆｅ（１８７．５０ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、混合物を、$N_2$雰囲気下で、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（６１２．７ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４７．１（$M+H^+$）．

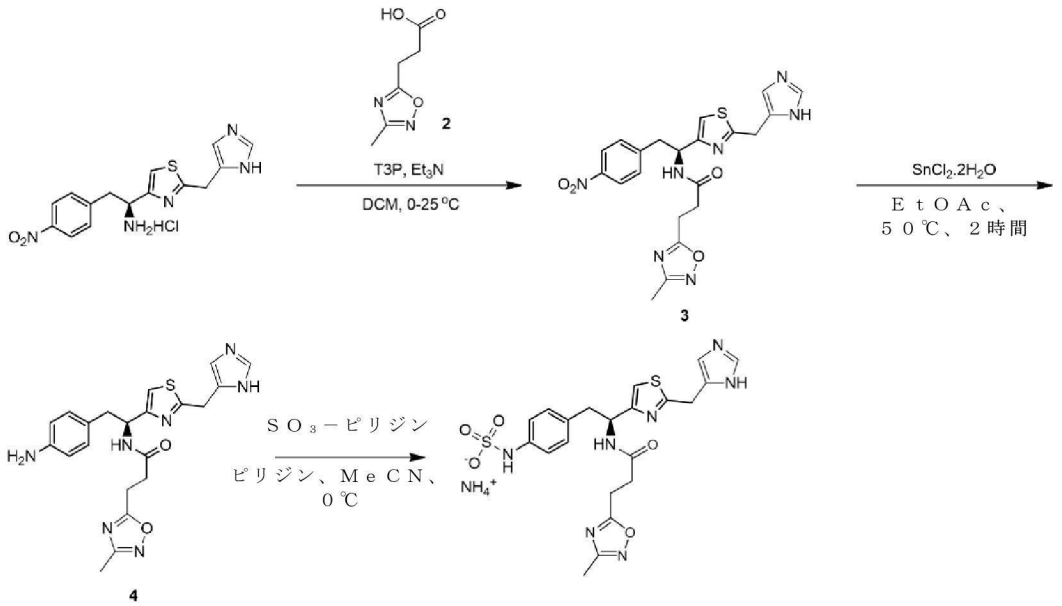
【０５９６】

ピリジン（２ｍＬ）及び$CH_3CN$（２ｍＬ）中の中間体４（６１０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（６５２．２４ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、反応混合物を０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２０％、１０分）によって精製して、化合物１０４（３８．７ｍｇ、５％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２５．１（$M-H^+$）．$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$＋$D_2O$）δ＝８．１６－８．４１（ｍ，２Ｈ）７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，２Ｈ）　７．０２－７．０４（ｍ，２Ｈ）　６．８５－６．９１（ｍ，２Ｈ）　６．７７－６．８４（ｍ，２Ｈ）　４．９７－５．１２（ｍ，１Ｈ）　４．３０（ｓ，２Ｈ）　２．９０－３．０１（ｍ，１Ｈ）　２．７１－２．８２（ｍ，３Ｈ）　２．３８－２．４４（ｍ，５Ｈ）．

【０５９７】

化合物１０５の合成

【化１４２】




ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン塩酸塩（０．５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（２１３．９１ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（８３１．７８ｍｇ、８．２２ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．７４ｇ、２．７４ｍｍｏｌ、１．６３ｍＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を、氷水（４０ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ジクロロメタン：メタノール＝１：０～１０：１）によって精製して、中間体３（０．２５ｇ、３９％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ４６８．０　（Ｍ＋$H^+$）．

【０５９８】

ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の中間体３（０．２３ｇ、４９１．９８ｕｍｏｌ、１当量）及び$SnCl_2.2H_2O$（５５５．０７ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、５当量）を５０℃に加熱し、５０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を飽和塩（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体４（０．０８ｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４３８．１（Ｍ＋$H^+$）．

【０５９９】

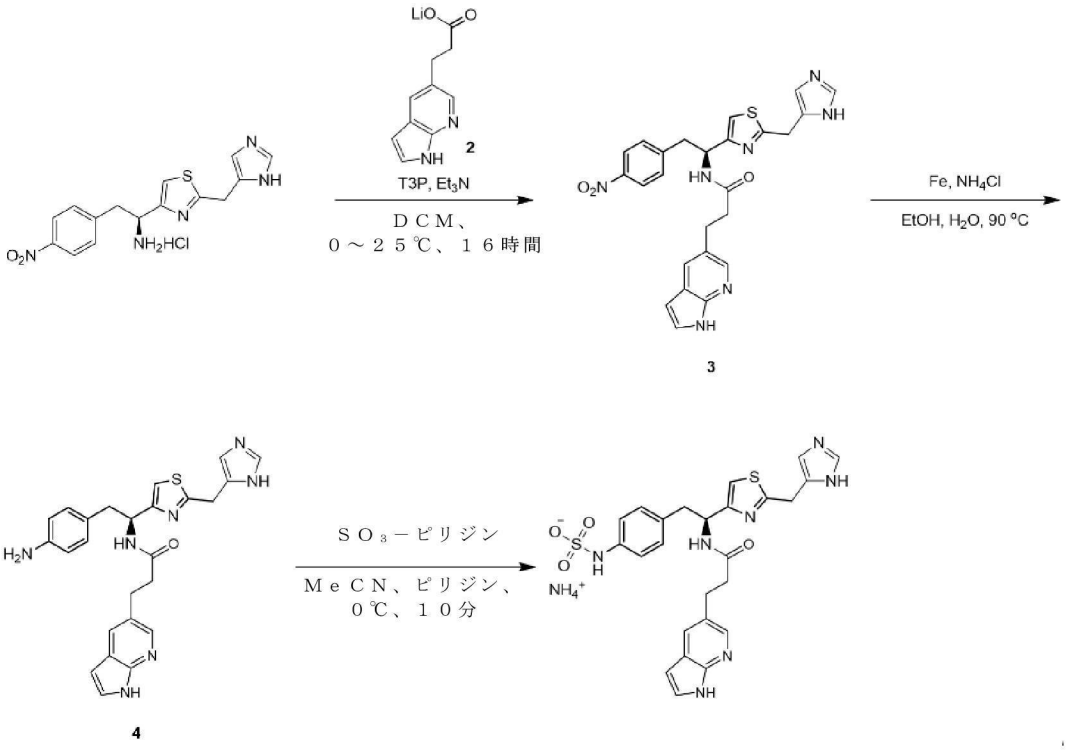
ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びピリジン（１ｍＬ）中の中間体４（０．０８ｇ、１８２．８５ｕｍｏｌ、１当量）の混合物を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（４３．６５ｍｇ、２７４．２８ｕｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を滴加し、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～１５％、１０分）によって精製して、化合物１０５（４０．２ｍｇ、４１％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１６．１（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，$D_2O$）δ＝７．７３（ｓ，１Ｈ）　７．０８（ｓ，１Ｈ

）　７．０１－７．０６（ｍ，４Ｈ）　７．０１（ｓ，１Ｈ）　５．１５－５．２１（ｍ，１Ｈ）　４．２７（ｓ，２Ｈ）　３．０６－３．１８（ｍ，３Ｈ）　２．９７－３．０６（ｍ，１Ｈ）　２．７０－２．７９（ｍ，２Ｈ）　２．２９（ｓ，３Ｈ）．

【０６００】

化合物１０６の合成

【化１４３】




ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チアゾール－４－イル）－２－（４－ニトロフェニル）エタンアミン臭化水素塩（４００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１．０７ｇ、５．４７ｍｍｏｌ、５当量）の混合物に、Ｅｔ$_3$Ｎ（６６３．８４ｍｇ、６．５６ｍｍｏｌ、９１３．１２ｕＬ、６当量）を加え、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．０４ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、９７５．４０ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（７５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（９００ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６０１】

ＥＴＯＨ（１２ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）中の中間体３（９００ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（４７９．９３ｍｇ、８．９７ｍｍｏｌ、３１３．６８ｕＬ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（５０１．０４ｍｇ、８．９７ｍｍｏｌ、５当量）。次いで、混合物を、９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０Ｍｍ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製して、中間体４（３０ｍｇ、４％）を産出し、淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．９２（ｓ，１Ｈ）　１１．４７（ｓ，１Ｈ）　８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５５８Ｈｚ，１Ｈ）　８．０３（ｄ，Ｊ＝２．０７８Ｈｚ，

１Ｈ）　７．６８　（ｄ，Ｊ＝１．８３４Ｈｚ，１Ｈ）　７．５９（ｓ，１Ｈ）　７．４０（ｄ，Ｊ＝３．１７９Ｈｚ，１Ｈ）　７．０１（ｓ，１Ｈ）　６．７５－６．８２（ｍ，３Ｈ）　６．４０（ｄ，Ｊ＝８．３１４Ｈｚ，２Ｈ）　６．３３（ｄ，Ｊ＝３．４２３Ｈｚ，１Ｈ）　４．９３－５．０３（ｍ，１Ｈ）　４．１５（ｓ，２Ｈ）　２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５５，５．４４１Ｈｚ，１Ｈ）　２．８２（ｔ，Ｊ＝７．５１９Ｈｚ，２Ｈ）　２．６８－２．７３（ｍ，１Ｈ）　２．３８－２．５０（ｍ，２Ｈ）．

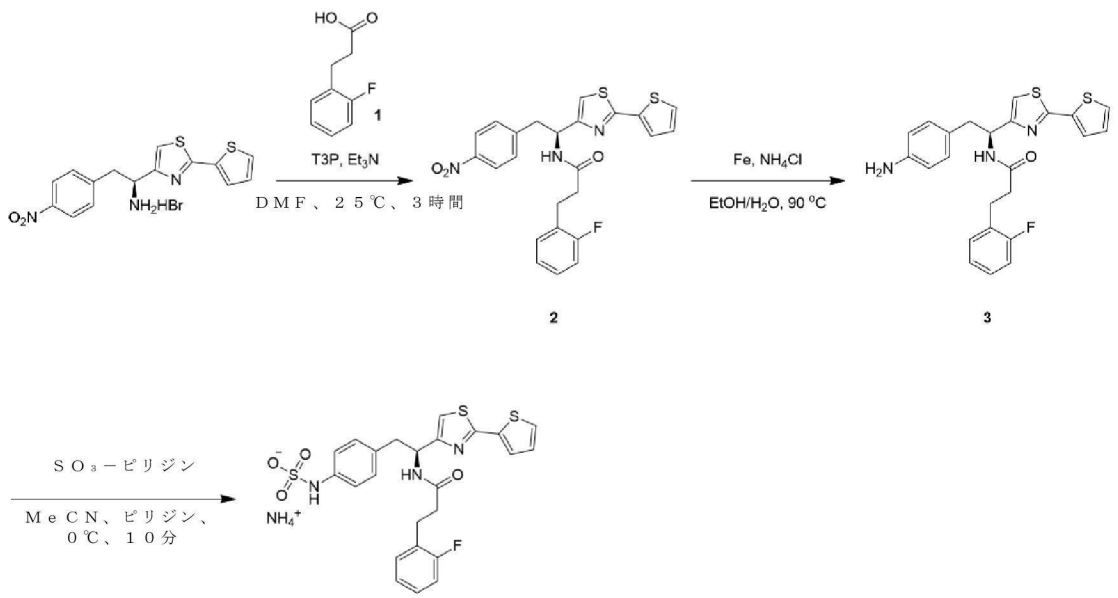
【０６０２】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体４（３０ｍｇ、６３．６２ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、ＳＯ$_3$－ピリジン（３０．３８ｍｇ、１９０．８５ｕｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、Ｎ$_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、１０分）によって精製して、化合物１０６（６．９ｍｇ、１９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５５０．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ＝８．２９（ｓ，１Ｈ）　７．９１（ｄ，Ｊ＝１．８３４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７６（ｄ，Ｊ＝１．７１２Ｈｚ，１Ｈ）　７．４０（ｄ，Ｊ＝３．５４６Ｈｚ，１Ｈ）　７．０３（ｓ，１Ｈ）　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　６．７３（ｄ，Ｊ＝８．４３６Ｈｚ，２Ｈ）　６．４８（ｓ，１Ｈ）　６．４３（ｄ，Ｊ＝３．５４６Ｈｚ，１Ｈ）　５．０３（ｔ，Ｊ＝７．２１４Ｈｚ，１Ｈ）　４．１２－４．２７（ｍ，２Ｈ）　２．８６－３．０５（ｍ，２Ｈ）　２．７６－２．８６（ｍ，２Ｈ）　２．５２－２．６３（ｍ，２Ｈ）．

【０６０３】

化合物１０７の合成

【化１４４】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１２２．３５ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｅｔ$_3$Ｎ（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６３ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、Ｎ$_2$雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニ

タリングし、混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（２６０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８２．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０６０４】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体２（２６０ｍｇ、５３９．９１ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１４３．１ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１５０．７７ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（２９４ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４５２．２（Ｍ＋$H^+$）．

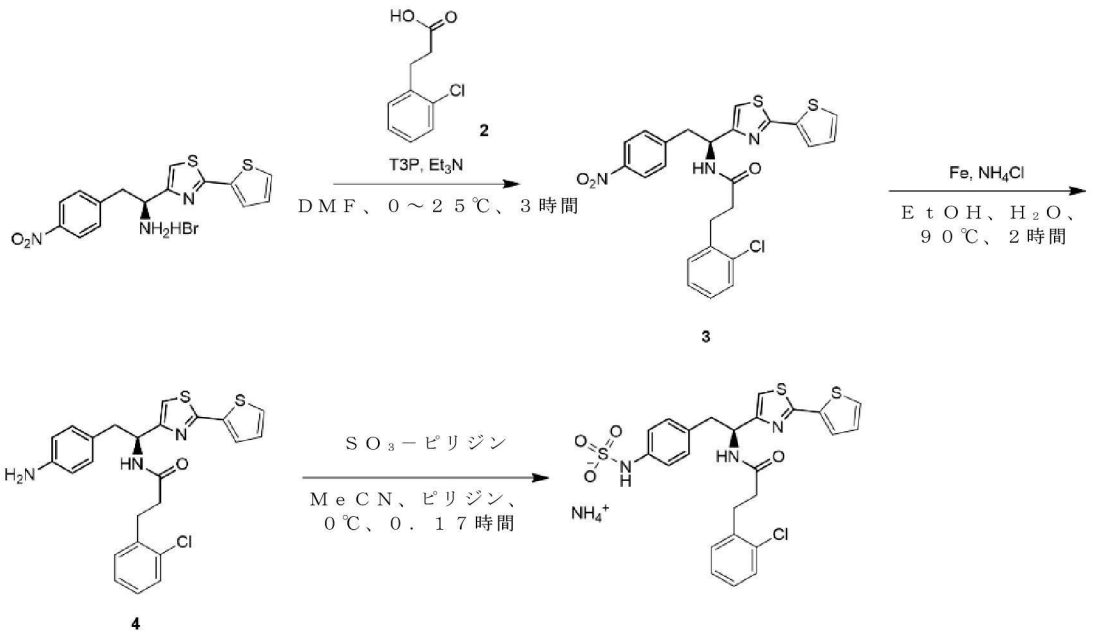
【０６０５】

ピリジン（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の中間体３（２９４ｍｇ、６５１．０５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３１０．８６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、３当量）を少しずつ加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製して、化合物１０７（８９．５ｍｇ、２４％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５３０．１（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６１－７．６６（ｍ，２Ｈ）　７．０３－７．２３（ｍ，９Ｈ）　６．８２－６．９１（ｍ，４Ｈ）　５．０５－５．１０（ｍ，１Ｈ）　３．０１－３．０６（ｍ，１Ｈ）　２．７６－２．８９（ｍ，３Ｈ）　２．３８－２．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０６０６】

化合物１０８の合成

【化１４５】




ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１３４．３３ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量

）の溶液に、$Et_3N$（４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６２ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、中間体３（３６０ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６０７】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体３（３６０ｍｇ、７２２．８７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（２０１．８６ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１９４．６３ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（４１９ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

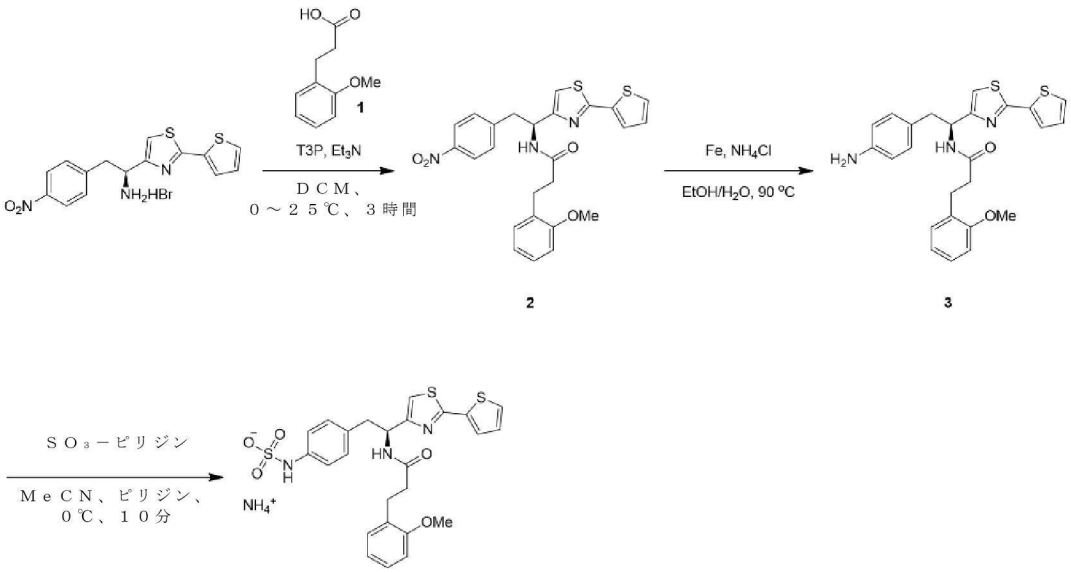
【０６０８】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びピリジン（１ｍＬ）中の中間体４（４１９ｍｇ、８９５．２４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（４２７．４６ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製して、化合物１０８（７９．７ｍｇ、１６％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４６．０（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３５（ｄ，Ｊ＝８．４３７Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄ，Ｊ＝５．０１３Ｈｚ，１Ｈ）　７．６４（ｄ，Ｊ＝３．５４６Ｈｚ，１Ｈ）　７．３４－７．４１（ｍ，１Ｈ）　７．１４－７．２５（ｍ，６Ｈ）　７．０８（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８３－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０２－５．１４（ｍ，１Ｈ）　３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６３３，５．８０８Ｈｚ，１Ｈ）　２．８１－２．９１（ｍ，３Ｈ）　２．４２（ｔ，Ｊ＝７．４５８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６０９】

化合物１０９の合成

【化１４６】



ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体１（１３１．１１ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の混合物に、$Et_3N$（４４１．７４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６２ｕＬ、６当量）を滴加し、０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（９２６．０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８６５．４３ｕＬ、５０％純度、２当量）を０℃で加え、次いで、混合物を２５℃に温め、$N_2$雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングした。混合物を氷水（２５ｍＬ）に注ぎ入れ、１０分間撹拌した。次いで、混合物を、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体２（２１８ｍｇ、粗物）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９４．２（Ｍ＋$H^+$）．

【０６１０】

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及び$H_2O$（４ｍＬ）中の中間体２（２１８ｍｇ、４４１．６６ｕｍｏｌ、１当量）及び$NH_4Cl$（１１７．１３ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を、９０℃に加熱し、次いで、Ｆｅ（１２３．３３ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、５当量）を、$N_2$下で、９０℃で加え、次いで、混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、溶液を濾過し、真空中で濃縮し、中間体３（３５３ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６４．２（Ｍ＋$H^+$）．

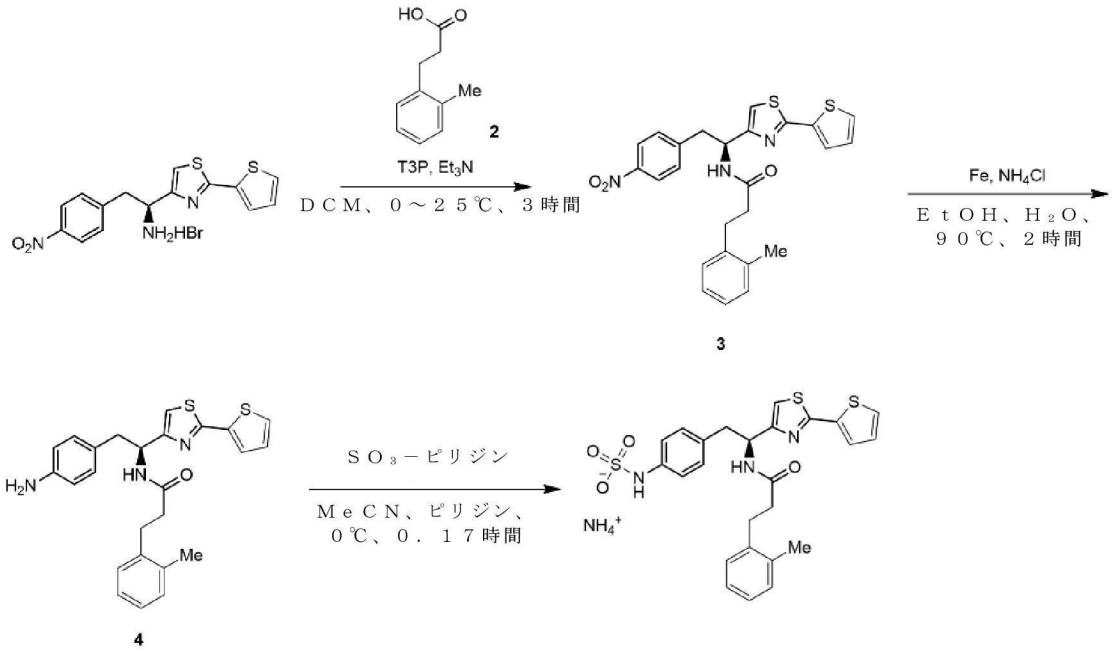
【０６１１】

ピリジン（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の中間体３（３５３ｍｇ、７６１．４１ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$SO_3$－ピリジン（３６３．５６ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、３当量）を加え、０℃で０．１７時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～５０％、１０分）によって精製して、化合物１０９（８０．２ｍｇ、１９％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５４２．１（Ｍ－$H^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．２４（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０７，１．０４Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄｄ，Ｊ＝３．６７，１．１０Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｓ，１Ｈ）　７．１２－７．１９（ｍ，３Ｈ）　７．０４－７．０９（ｍ，２Ｈ）　６．７７－６．９７（ｍ，７Ｈ）　５．０４－５．１２（ｍ，１Ｈ）　３．７７（ｓ，３Ｈ）　３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．７５，５．９３Ｈｚ，１Ｈ）　２．８５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８２，８．４４Ｈｚ，１Ｈ）　２．６８－２．７６（ｍ，２Ｈ）　２．２９－２．４１（ｍ，２Ｈ）．

【０６１２】

化合物１１０の合成

【化１４７】




ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－ニトロフェニル）－１－（２－チオフェン－２－イル）チアゾール－４－イル）エタンアミン臭化水素酸塩（３００ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）及び中間体２（１１９．４７ｍｇ、７２７．５８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Et_3N$（４．３７ｍｍｏｌ、６０７．６２ｕＬ、６当量）を加え、混合物を０℃に冷却し、次いで、Ｔ３Ｐ（１．０９ｍｍｏｌ、６４９．０７ｕＬ、５０％純度、１．５当量）を滴加した。混合物を、２５℃に温め、２５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製して、中間体３（７０ｍｇ、６３％）を産出し、黄色油として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４７８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６１３】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中の中間体３（２４５ｍｇ、５１２．９８ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NH_4Cl$（１４３．２５ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、次いで、溶液を９０℃に加熱し、Ｆｅ（１３８．０４ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、５当量）を混合物に加え、２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、中間体４（２６９ｍｇ、粗物）を産出し、黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

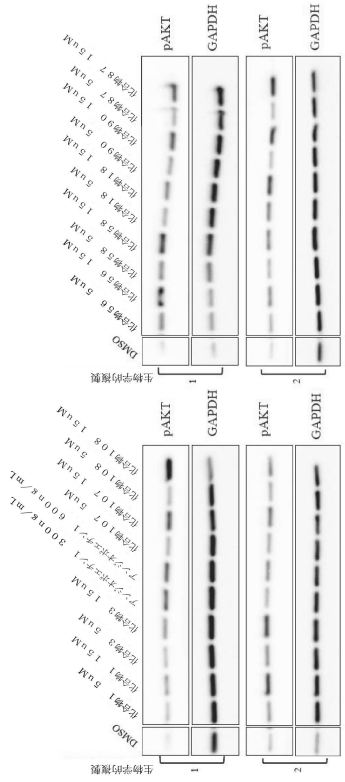
【０６１４】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びピリジン（１ｍＬ）中の中間体４（２６９ｍｇ、６００．９６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SO_3$－ピリジン（２８６．９５ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で加え、０．１７時間撹拌した。ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによって、反応が完了したらモニタリングし、７％の水酸化アンモニウム（１ｍＬ）を滴加し、次いで、混合物を、$N_2$を流すことによって乾燥させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕ；移動相：［水（０．０４％$NH_3H_2O$＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～５０％、１０分）によって精製して、化合物１１０（９４．６ｍｇ、２８％）を産出し、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５２６．１（Ｍ－Ｈ$^+$），$^1$Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ＝８．３０（ｄ，Ｊ＝８．５５８Ｈｚ，１Ｈ）　７．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０７４，１

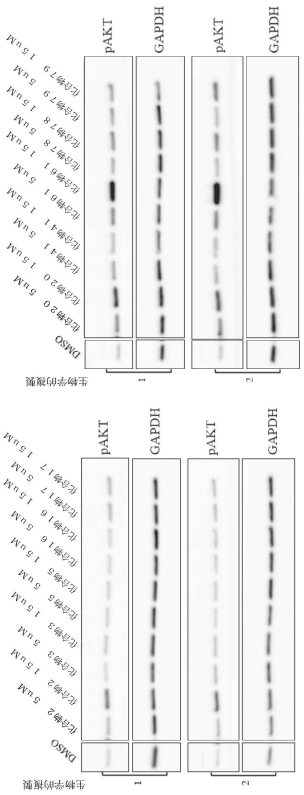
．０３９Ｈｚ，１Ｈ）　７．６３（ｄｄ，Ｊ＝３．６６８，１．１０１Ｈｚ，１Ｈ）　７．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）　７．１５－７．１７（ｍ，１Ｈ）　７．０４－７．１３（ｍ，６Ｈ）　６．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）　６．８２－６．９２（ｍ，４Ｈ）　５．０１－５．１４（ｍ，１Ｈ）　３．０５（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，５．８６９Ｈｚ，１Ｈ）　２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６９４，８．５５９Ｈｚ，１Ｈ）　２．６９－２．７８（ｍ，２Ｈ）　２．３３－２．４０（ｍ，２Ｈ）．

【図面】

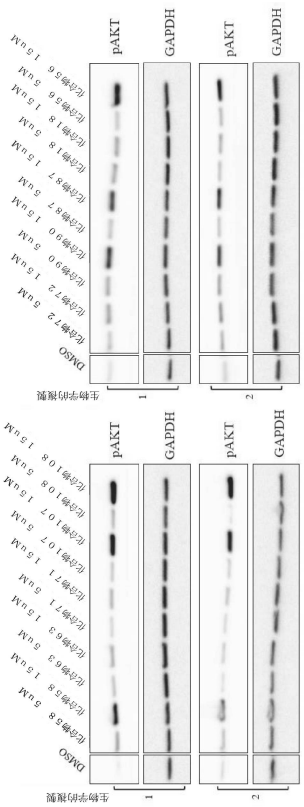
【図１】



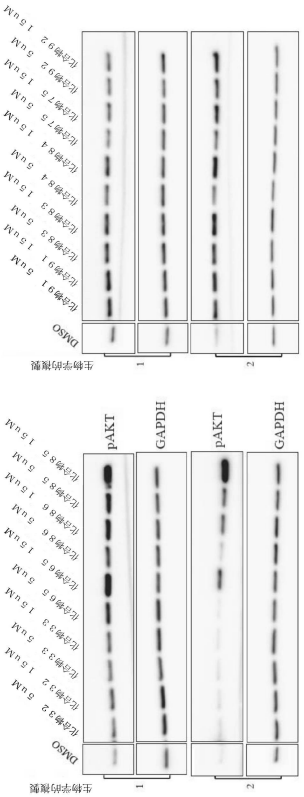

【図２】



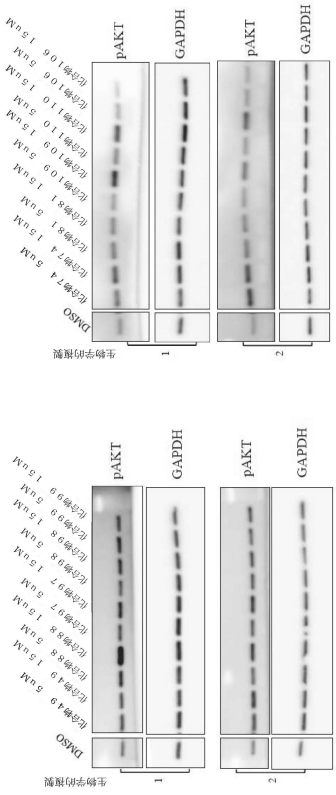
【図３】


pAKT
GAPDH
DMSO
生物学的複製
1
2

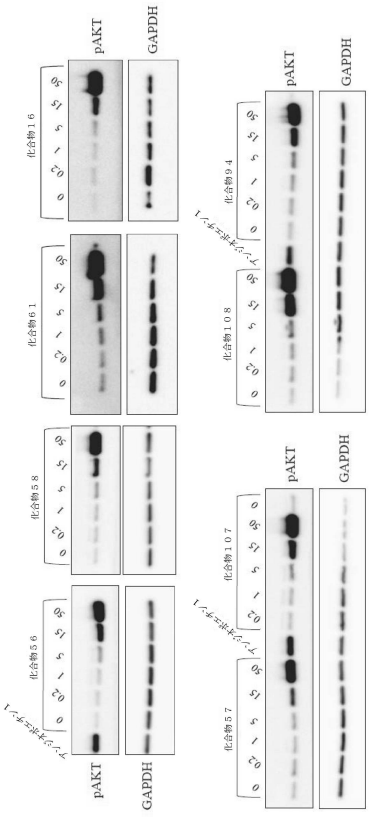
【図４】


pAKT
GAPDH
DMSO
生物学的複製
1
2

【図５】


pAKT
GAPDH
DMSO
生物学的複製
1
2

【図６】


pAKT
GAPDH

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 21/37714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 39/395; C07K 16/18; C12N 15/13 (2021.01)
CPC - A61P 13/12; C07K 16/22; C07K 16/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | US 2019/0076405 A1 (Aerpio Therapeutics, Inc.) 14 March 2019 (14.03.2019); para[0369] | 1-2 |
| A | US 2014/0179693 A1 (Shallwitz et al.) 26 June 2014 (26.06.2014); p17 | 1-2 |
| A | US 2014/0275103 A1 (Aerpio Therapeutics, Inc.) 18 September 2014 (18.09.2014); para[0376] | 1-2 |
| A | US 2008/0004267 A1 (Gray) 03 January 2008 (03.01.2008); entire document | 1-2 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 27 August 2021 | NOV 09 2021 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Kari Rodriquez<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 21/37714

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-49, 53-75, 79-148 and 150-156
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1(in part), and 2

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 21/37714

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-3, 50-52, 76-78 and 149 directed to a compound of Formula I in claim 1, a compound of Formula II in claim 50, a compound of Formula III in claim 76, or compounds in claim 149. The compound will be searched to the extent that it encompasses the compound of Formula I in claim 1, wherein R1 is the 1st moiety; wherein R2 is substituted or unsubstituted heteroaryl; n is an integer 0; R4 is substituted or unsubstituted C1-C6 linear alkyl; R5 is H; and each of X1, X2, and X3 is independently CH, with the proviso that X1, X2, and X3 are not simultaneously CH. It is believed that claims 1(in part), and 2 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be the compound of Formula I in claim 1, wherein R1 is the 2nd moiety; wherein R3 is substituted of unsubstituted heteroaryl; n is an integer 1; R4 is substituted of unsubstituted C1-C6 linear alkyl; R5 is substituted of unsubstituted C1-C6 linear alkyl; and each of X1, and X2 is independently CH; X3 is N, with the proviso that X1, X2, and X3 are not simultaneously CH (i.e., claims 1(in part), and 149(in part)).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula I in claim 1, Formula II in claim 50, Formula III in claim 76, or compounds in claim 149, containing the same, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound of Formula I in claim 1, a compound of Formula II in claim 50, a compound of Formula III in claim 76, or compounds in claim 149, containing the same.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2014/0179693 A1 to Shallwitz et al. (hereinafter 'Shallwitz'). Shallwitz discloses a compound of Formula III in claim 76, wherein R11 is unsubstituted heteroaryl; a is an integer 0; Y1-Y2 is a -CH2-CH2-; b is an integer 0; and R12 is unsubstituted aryl (para[0461] "Compound").

As said compound and compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

*Item 4 (contd.): claims 4-49, 53-75, 79-148 and 150-156 are determined unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ　9/08 (2006.01)* | | Ａ６１Ｐ | 9/08 | | |
| *Ａ６１Ｐ　9/00 (2006.01)* | | Ａ６１Ｐ | 9/00 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 417/14 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 417/14 | ＣＳＰ | |
| *Ｃ０７Ｄ 417/12 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 417/12 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 417/04 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 417/04 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 417/06 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 417/06 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 277/38 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 277/38 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 471/04 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 471/04 | １０４Ｚ | |
| *Ａ６１Ｋ 31/4439(2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/4439 | | |
| *Ａ６１Ｋ 31/427 (2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/427 | | |
| *Ａ６１Ｋ 31/501 (2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/501 | | |
| *Ａ６１Ｋ 31/426 (2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/426 | | |
| *Ａ６１Ｋ 31/506 (2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/506 | | |
| *Ａ６１Ｋ 31/437 (2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/437 | | |
| *Ａ６１Ｋ 31/428 (2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/428 | | |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ
６２９

Ｆターム（参考）　4C063　AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB09 CC62 CC92 DD03 DD06 DD12 DD25 DD62 EE01
4C065　AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK05 LL01 PP03 PP06 PP17
4C086　AA01 AA02 AA03 BC82 BC84 CB05 GA03 GA07 GA08 GA09 GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA39 ZA44 ZB26 ZC20