

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年3月12日 (2015.3.12)

【公表番号】特表2014-507414(P2014-507414A)

【公表日】平成26年3月27日 (2014.3.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-016

【出願番号】特願2013-549769(P2013-549769)

【国際特許分類】

C 0 7 D 205/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

C 0 7 D 409/06 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/41 (2006.01)

C 0 7 D 413/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/423 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/416 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4436 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 205/04 C S P

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/397

C 0 7 D 409/06

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/41

C 0 7 D 413/06

A 6 1 K 31/423

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4045  
C 0 7 D 403/06  
C 0 7 D 409/14  
A 6 1 K 31/4245  
A 6 1 K 31/416  
A 6 1 K 31/4155  
A 6 1 K 31/496  
C 0 7 D 405/14  
C 0 7 D 417/14  
A 6 1 K 31/428  
C 0 7 D 417/12  
A 6 1 K 31/4436

## 【手続補正書】

【提出日】平成27年1月21日(2015.1.21)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 9】

「チオアルコキシ」とは、 $R^{10}$ が、指定された数の炭素原子を伴うアルキル基である、基-S $R^{10}$ をいう。特定のチオアルコキシ基は、 $R^{10}$ が $C_1$ - $C_6$ アルキルであるものである。特定のチオアルコキシ基は、チオメトキシ、チオエトキシ、*n*-チオプロポキシ、チオイソプロポキシ、*n*-チオブトキシ、*tert*-チオブトキシ、*sec*-チオブトキシ、*n*-チオペントキシ、*n*-チオヘキソキシ、及び1,2-ジメチルチオブトキシである。特定のチオアルコキシ基は、低級チオアルコキシ、すなわち、1~6個の炭素原子である。更に特定のチオアルコキシ基は、1~4個の炭素原子を有する。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 7】

(工程c: ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-酢酸(中間体2))

EtOH/水(1/1)中のベンゾ[b]チオフェン-2-イル-アセトニトリル(1当量)の溶液へ、NaOHペレット(12当量)を添加した。該反応物を、80℃で4時間加熱し、その後20℃まで冷却し、この時点で濃HClを、pH=7に達するまで、慎重に添加した。該反応混合物を、減圧下で部分的に濃縮し、次に水とEtOAcの間で分配した。水層を、EtOAcにより3回抽出した。有機層を一緒にし、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、且つ減圧下で濃縮し、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-酢酸を得た。

【化 2 3】

 $^1H$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $CDCl_3$ ): 7.82 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.42-7.31 (2H, m), 7.24 (1H, s), 4.00 (2H, s).

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 1 2

【補正方法】変更

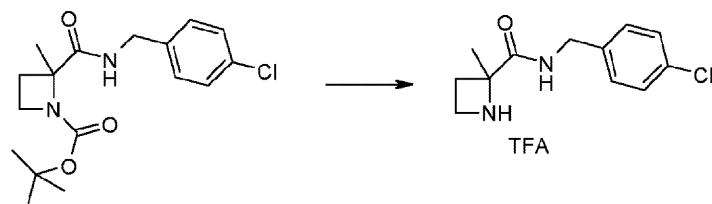
【補正の内容】

【0 2 1 2】

(方法B2：Boc脱保護)

(中間体28：2-メチル-アゼチジン-2-カルボン酸4-クロロ-ベンジルアミド，トリフルオロ酢酸塩の例証的合成)

【化53】



2-(4-クロロ-ベンジルカルバモイル)-2-メチル-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、中間体138を、TFA溶液(DCM中20%)に溶解し、該反応物を、20℃で15時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物を得、これをそれ自体更に精製することなく使用した。

【化54】

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  (ppm) (DMSO- $d_6$ ): 9.25 (1H, br s), 9.00 (1H, t), 7.41 (2H, d), 7.30 (2H, d), 4.35 (2H, d), 4.00-3.86 (1H, m), 3.70-3.59 (1H, m), 2.68-2.55 (1H, m), 2.46-2.35 (1H, m), 1.75 (3H, s)

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0268

【補正方法】変更

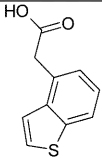
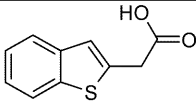
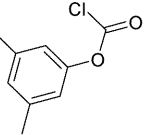
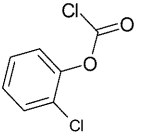
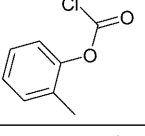
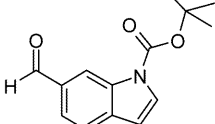
【補正の内容】

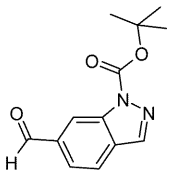
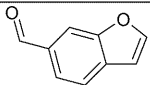
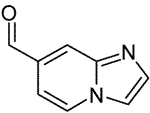
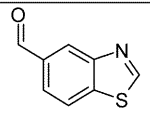
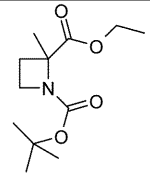
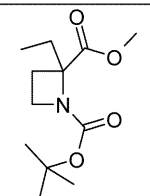
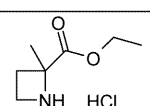
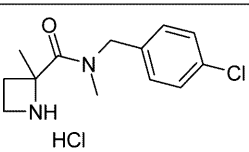
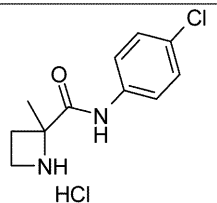
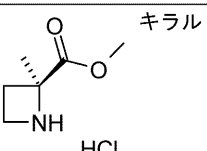
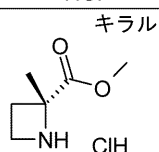
【0268】

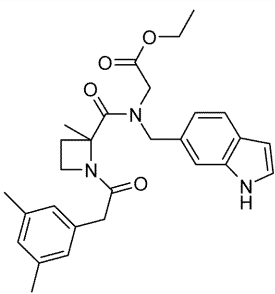
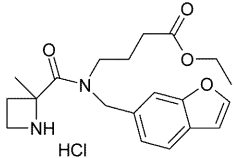
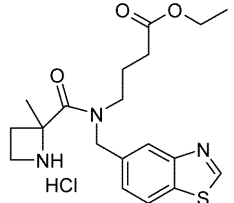
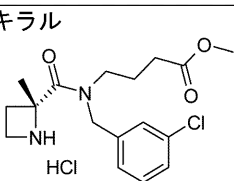
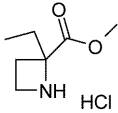
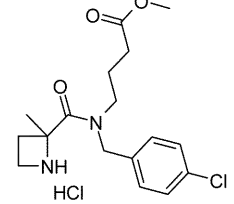
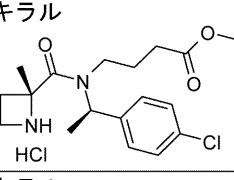
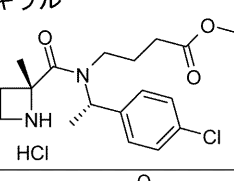
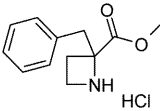
表1a：本発明の化合物の調製のための中間体の合成

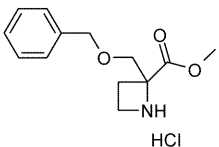
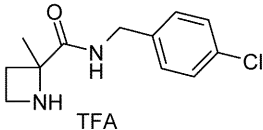
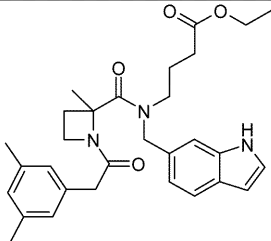
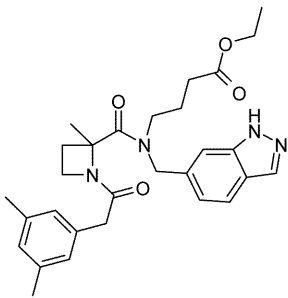
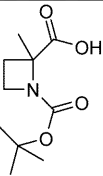
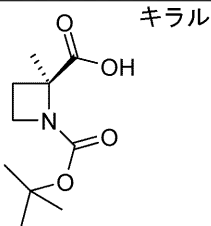
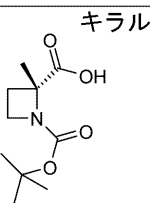
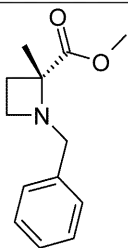
SM = 出発物質、Mtd = 方法、MS Mes ' d = 測定された質量

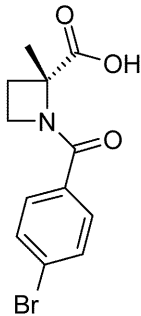
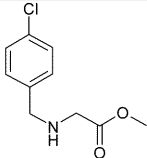
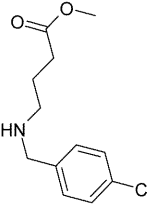
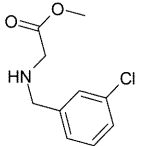
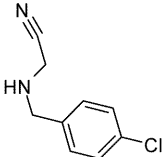
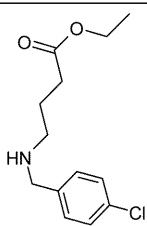
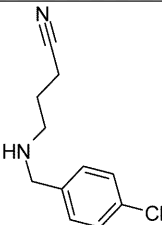
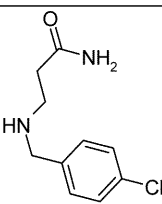
【表 2】

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		-	酸	192.2	NMR
2		-	酸		NMR
3		-	クロロギ酸	184.6	NMR
4		-	クロロギ酸	191.0	N/A
5		-	クロロギ酸	170.6	N/A
6		1H-インドール-6-カルバルデヒド	アルデヒド	245.3	246.1 (M+1)

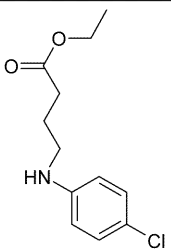
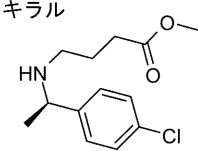
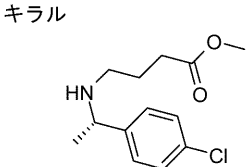
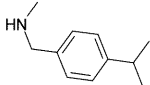
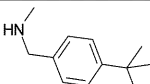
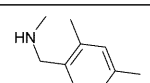
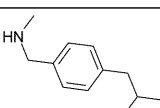
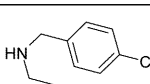
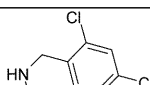
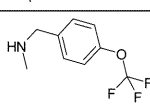
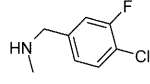
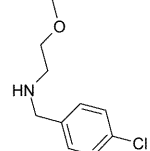
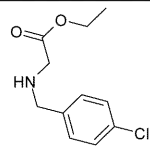
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
7		1H-インダゾール-6-カルバルデヒド	アルデヒド	246.3	191.0 (M-55)
8		ベンゾフラン-6-カルボン酸メチルエステル	アルデヒド	146.1	147.1 (M+1)
9		-	アルデヒド	146.1	NMR
10		-	アルデヒド	163.2	164.1 (M+1)
11		ベンジルアミン、2-ブロモ-プロピオン酸エチルエステル、クロロアセトアルデヒド及び Boc <sub>2</sub> O	A	243.3	266.2 (M+23)
12		ベンジルアミン、2-ブロモ-酪酸メチルエステル、クロロアセトアルデヒド及び Boc <sub>2</sub> O	A	243.3	NMR
13		中間体 11	B1	143.2	NMR
14		中間体 139	B1	252.7	NMR
15		中間体 140	B1	224.7	NMR
16		中間体 142	B1	129.2	N/A
17		中間体 143	B1	129.2	NMR

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
18		中間体 147	B1	475.6	476.1 (M+1)
19		中間体 165	B1	358.4	359.4 (M+1)
20		中間体 169	B1	375.5	376.4 (M+1)
21	キラル 	中間体 175	B1	338.89	339.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
22		中間体 12	B1	143.2	NMR
23		中間体 181	B1	338.8	N/A
24	キラル 	中間体 182	B1	352.9	353.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
25	キラル 	中間体 183	B1	352.9	353.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
26		中間体 188	B1	205.3	206.2 (M+1)

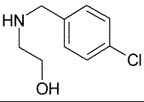
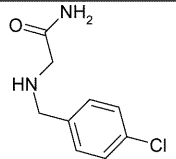
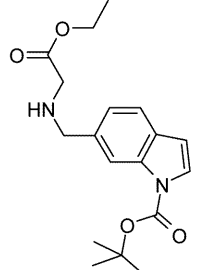
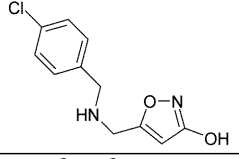
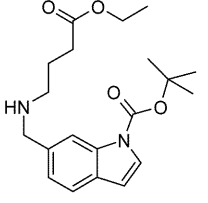
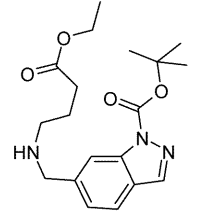
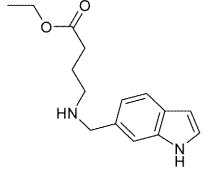
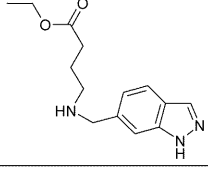
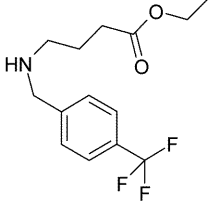
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
27		中間体 189	B1	235.3	NMR
28		中間体 138	B2	238.7	NMR
29		中間体 149	B2	503.6	504.2 (M+1)
30		中間体 151	B2	504.6	505.1 (M+1)
31		中間体 11	C	215.2	N/A
32		中間体 31	D	215.2	N/A
33		中間体 31	D	215.2	N/A
34		中間体 33	D	219.3	NMR

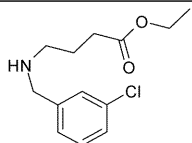
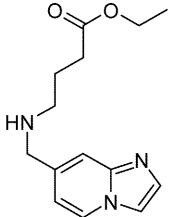
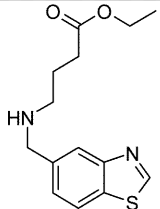
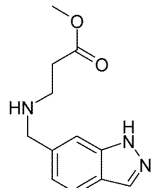
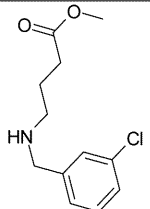
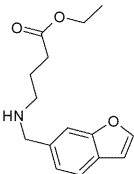
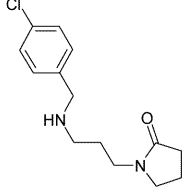
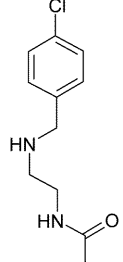
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
35		中間体 33	D	298.1	NMR
36		4-クロロベンジルアミン及びプロモ-酢酸メチルエステル	E1	213.7	NMR
37		4-プロモ-酪酸メチルエステル及び4-クロロベンジルアミン	E1	241.7	242.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
38		プロモ-酢酸メチルエステル及び3-クロロベンジルアミン	E1	213.6	NMR
39		プロモ-アセトニトリル及び4-クロロベンジルアミン	E1	180.6	NMR
40		4-プロモ-酪酸エチルエステル及び4-クロロベンジルアミン	E1	255.7	NMR
41		4-プロモ-ブチロニトリル及び4-クロロベンジルアミン	E1	208.7	209.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
42		3-プロモ-プロピオンアミド及び4-クロロベンジルアミン	E1	212.7	213.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

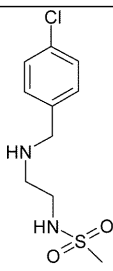
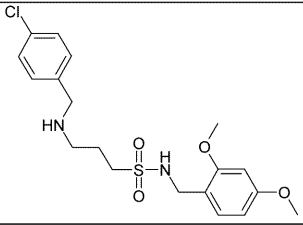
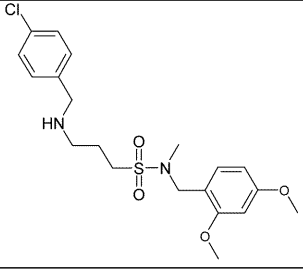
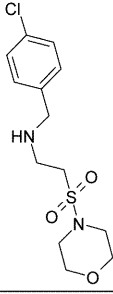
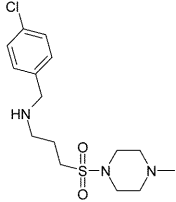
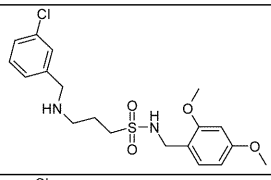
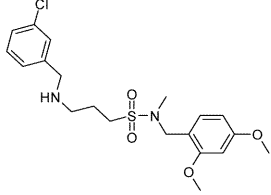


中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
43		4-ブromo-酪酸エチル エステル(4 当量)、 K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 当量)及び 4-ク ロロ-アニリン	E2	241.7	242.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
44	キラル 	(R)-1-(4-クロロ-フェニ ル)-エチルアミン及び 4-ブromo-酪酸メチル エステル	E2	255.7	256.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
45	キラル 	(S)-1-(4-クロロ-フェニ ル)-エチルアミン及び 4-ブromo-酪酸メチル エステル	E2	255.7	256.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
46		メチルアミン及び 4-イ ソプロピル-ベンズア ルデヒド	E3		N/A
47		メチルアミン及び 4- tert-ブチル-ベンズア ルデヒド	E3		N/A
48		メチルアミン及び 2,4- ジメチル-ベンズアル デヒド	E3		N/A
49		メチルアミン及び 4-イ ソ-ブチル-ベンズアル デヒド	E3		N/A
50		エチルアミン(H <sub>2</sub> O 中 70%)及び 4-クロロ-ベ ンズアルデヒド	E3		NMR
51		メチルアミン及び 2,4- ジクロロ-ベンズアル デヒド	E3		N/A
52		メチルアミン及び 4-ト リフルオロメトキシ- ベンズアルデヒド	E3		N/A
54		メチルアミン及び 4-ク ロロ-3-フルオロ-ベン ズアルデヒド	E3		N/A
55		2-メトキシエチルアミ ン及び 4-クロロベンズ アルデヒド	E4	199.9	NMR
56		グリシンエチルエステ ル塩酸塩及び 4-クロロ ベンズアルデヒド	E4	227.7	228.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
57		3-アミノプロピオニ トリル及び4-クロロ ベンズアルデヒド	E4	194.7	195.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
58		グリシンエチルエス テル塩酸塩及び1H-イン ダゾール-6-カルバル デヒド	E4	233.3	234.1 (M+1)
59		$\beta$ -アラニンメチルエ ステル塩酸塩及び3-ク ロロベンズアルデヒド	E4	227.7	NMR
60		グリシンエチルエス テル塩酸塩及び3-メチル ベンズアルデヒド	E4	207.3	208.5 (M+1)
61		$\beta$ -アラニンメチルエ ステル塩酸塩及び4-ク ロロベンズアルデヒド	E5	227.7	NMR
62		3-アミノプロパン-1-オ ール及び4-クロロ-ベ ンズアルデヒド	E5	199.7	N/A
63		1-アミノプロパン-2- オール及び4-クロロ- ベンズアルデヒド	E5	199.7	200.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
64		D-アラニンメチルエス テル塩酸塩及び4-クロ ロ-ベンズアルデヒド	E5	227.7	NMR
65		シクロプロピルアミン 及び4-クロロベンズア ルデヒド	E6	181.7	N/A
66		L-アラニンメチルエス テル塩酸塩及び4-クロ ロ-ベンズアルデヒド	E5	227.7	N/A

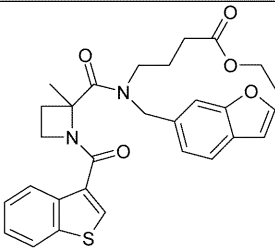
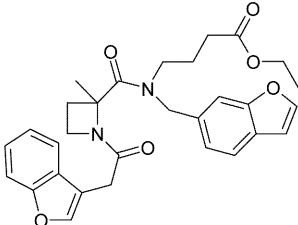
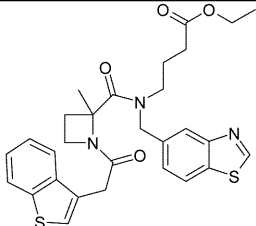
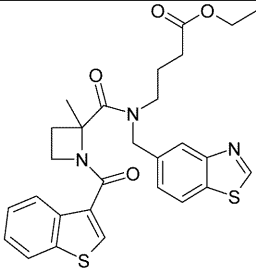
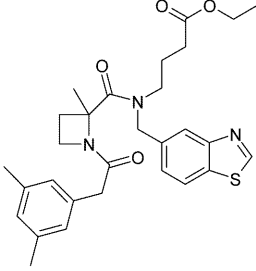
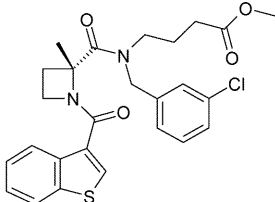
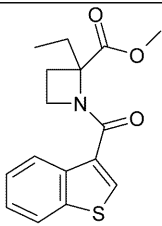
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
67		エタノールアミン及び 4-クロロベンズアルデ ヒド	E6	185.7	NMR
68		2-アミノ-アセトアミ ド及び4-クロロ-ベン ズアルデヒド	E6	198.6	199.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
69		中間体 6 及びグリシン エチルエステル塩酸塩	E6	332.4	NMR
70		ムッシモール及び 4-クロロ-ベンズ アルデヒド	E6	238.7	239.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
71		中間体 6 及び 4-アミノ -酪酸エチルエステル 塩酸塩	E7	360.5	361.1 (M+1)
72		中間体 7 及び 4-アミノ -酪酸エチルエステル 塩酸塩	E7	361.4	362.1 (M+1)
73		4-アミノ-酪酸エチル エステル塩酸塩及び 1H-インドール-6-カル バルデヒド	E7	260.3	261.3 (M+1)
74		4-アミノ-酪酸エチル エステル塩酸塩及び 1H-インダゾール-6- カルバルデヒド	E7	261.3	262.3 (M+1)
75		4-アミノ-酪酸エチル エステル塩酸塩及び 4-トリフルオロメチ ル-ベンズアルデヒド	E7	289.3	290.3 (M+1)

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
76		4-アミノ-酪酸エチル エステル塩酸塩及び 3- クロロ-ベンズアルデ ヒド	E7	255.7	256.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
77		4-アミノ-酪酸エチル エステル塩酸塩 及び中間体 9	E7	261.3	262.4 (M+1)
78		中間体 10 及び 4-アミ ノ-酪酸エチルエステ ル塩酸塩	E7	278.4	279.3 (M+1)
79		□-アラニンメチルエ ステル塩酸塩及び 1H- インダゾール-6-カル バルデヒド	E7	233.3	234.3 (M+1)
80		4-アミノ-酪酸エチル エステル塩酸塩及び 3- クロロ-ベンズアルデ ヒド	E7	241.7	242.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
82		4-アミノ-酪酸エチル エステル塩酸塩及び中 間体 8	E8	261.3	262.3 (M+1)
83		1-(3-アミノ-プロピル)- ピロリジン-2-オン及 び 4-クロロ-ベンズア ルデヒド	E8	266.8	267.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
84		(2-アミノ-エチル)-カ ルバミン酸 tert-ブチル エステル、塩化アセチ ル及び 4-クロロ-ベン ズアルデヒド	E9	226.7	NMR

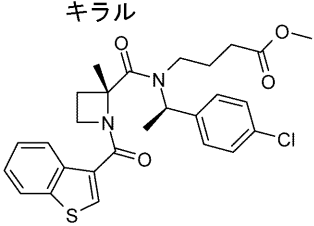
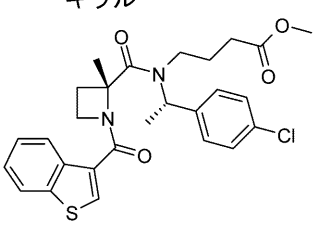
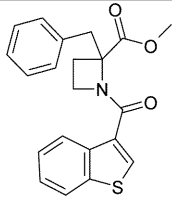
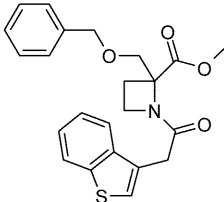
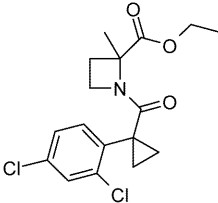
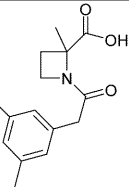
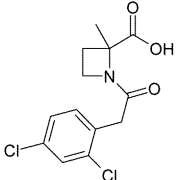
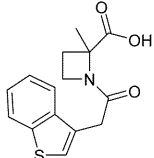
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
85		(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、メタンスルホニルクロリド及び4-クロロベンズアルデヒド	E9	262.8	263.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
86		3-クロロ-プロパンスルホニルクロリド、2,4-ジメトキシ-ベンジルアミン及び4-クロロベンジルアミン	E10	412.9	413.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
87		3-クロロ-プロパンスルホニルクロリド、(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-メチル-アミン及び4-クロロベンジルアミン	E10	427.0	427.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
88		2-クロロ-エタンスルホニルクロリド、モルホリン及び4-クロロベンジルアミン	E10	318.8	319.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
89		3-クロロ-プロパンスルホニルクロリド、1-メチル-ピペラジン及び4-クロロベンジルアミン	E10	345.9	346.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
90		3-クロロ-プロパンスルホニルクロリド、2,4-ジメトキシ-ベンジルアミン及び3-クロロベンジルアミン	E10	412.9	413.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
91		3-クロロ-プロパンスルホニルクロリド、(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-メチル-アミン及び3-クロロベンジルアミン	E10	427.0	427.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

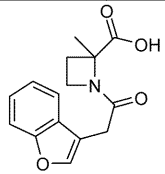
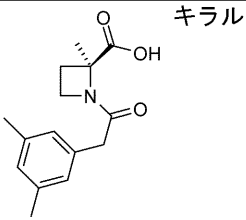
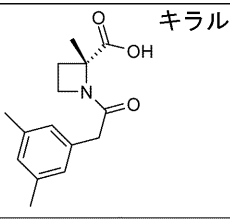
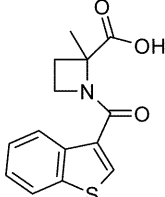
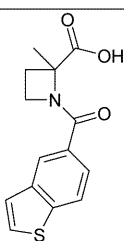
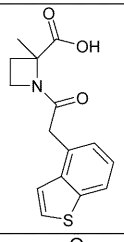
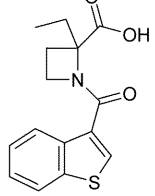
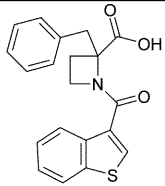
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
92		2-クロロ-エタンスルホニルクロリド、2,4-ジメトキシ-ベンジルアミン及び4-クロロベンジルアミン	E10	398.9	399.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
93		2-クロロ-エタンスルホニルクロリド、(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-メチル-アミン及び4-クロロベンジルアミン	E10	412.9	413.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
94		中間体 13 及び(3,5-ジメチル-フェニル)-酢酸	F	289.4	290.0 (M+1)
95		中間体 13 及び(2,4-ジクロロ-フェニル)-酢酸	F	330.2	330.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
96		中間体 13 及びベンゾ[b]チオフェン-3-イル-酢酸	F	317.4	318.0 (M+1)
97		中間体 13 及びベンゾフラン-3-イル-酢酸	F	301.3	302.0 (M+1)
98		中間体 16 及び(3,5-ジメチル-フェニル)-酢酸	F	275.3	276.0 (M+1)
99		中間体 17 及び(3,5-ジメチル-フェニル)-酢酸	F	275.3	276.1 (M+1)

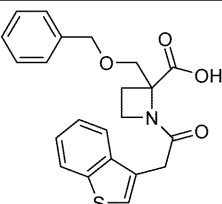
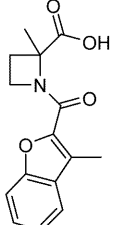
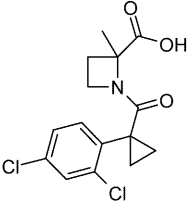
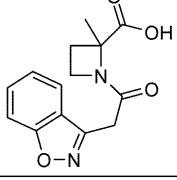
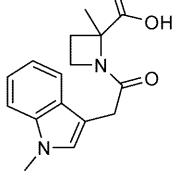
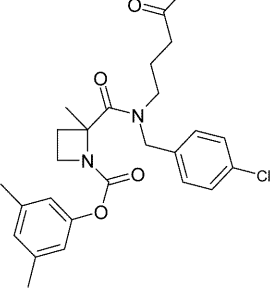
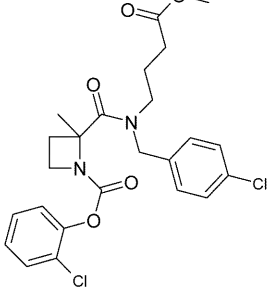
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
100		中間体 13 及びベンゾ [b]チオフェン-3-カル ボン酸	F	303.4	304.0 (M+1)
101		中間体 13 及びベンゾ [b]チオフェン-5-カル ボン酸	F	303.4	304.2 (M+1)
102		中間体 13 及び中間体 1	F	317.4	318.2 (M+1)
103		中間体 14 及び(4-ヨ ド-フェニル)-酢酸	F	496.8	497.3 (M+1)
104		中間体 13 及びベンゾ [d]イソオキサゾール- 3-イル-酢酸	F	302.3	303.5 (M+1)
105		中間体 13 及び(1-メ チル-1H-インドール-3- イル)-酢酸	F	314.4	314.9 (M+1)
106		中間体 19 及び(3,5-ジ メチル-フェニル)-酢酸	F	504.6	505.5 (M+1)

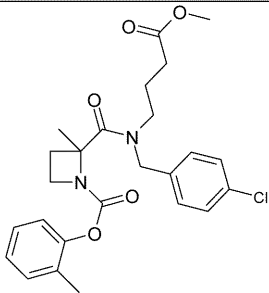
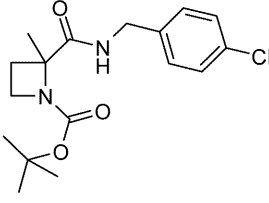
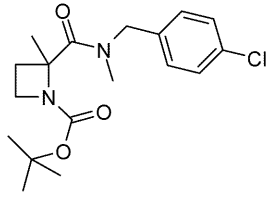
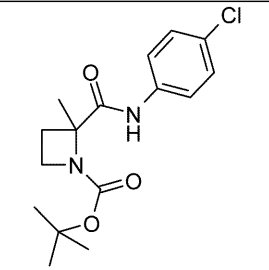
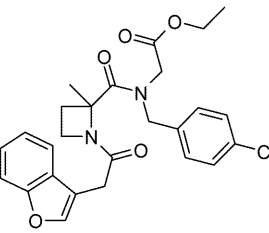
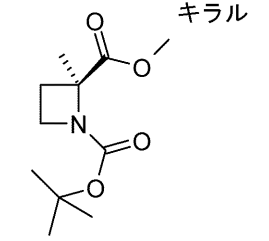
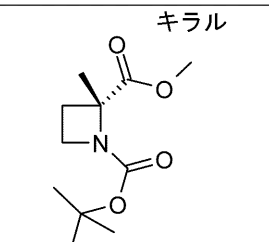
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
107		中間体 19 及びベンゾ [b]チオフェン-3-カル ボン酸	F	518.6	519.4 (M+1)
108		中間体 19 及びベンゾ フラン-3-酢酸	F	516.6	517.5 (M+1)
109		中間体 20 及びベンゾ [b]チオフェン-3-酢酸	F	549.7	550.4 (M+1)
110		中間体 20 及びベンゾ [b]チオフェン-3-カル ボン酸	F	535.7	536.5 (M+1)
111		中間体 20 及び(3,5-ジメ チル-フェニル)-酢酸	F	521.7	522.5 (M+1)
112	キラル 	中間体 21 及びベンゾ [b]チオフェン-3-カル ボン酸	F	499.0	499.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
113		中間体 22 及びベンゾ [b]チオフェン-3-カル ボン酸	F	303.4	304.3 (M+1)

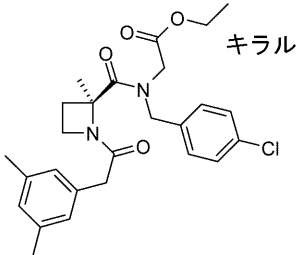
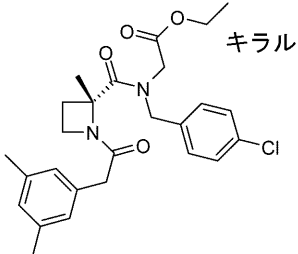
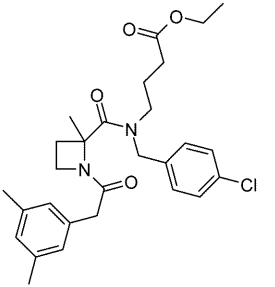
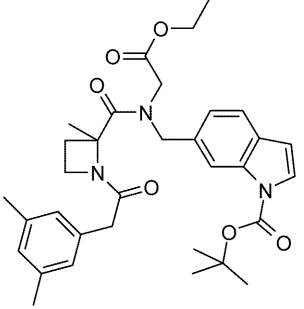
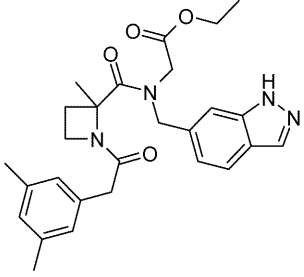
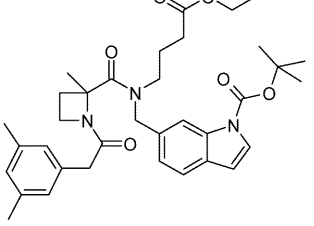


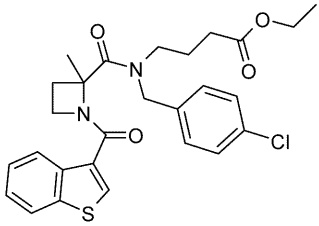
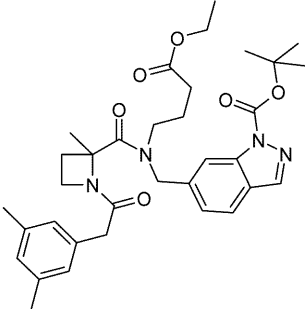
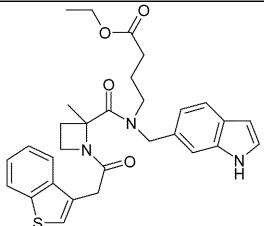
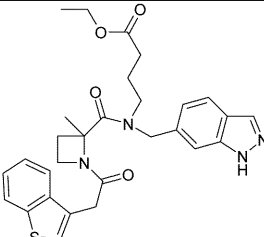
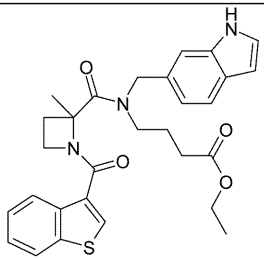
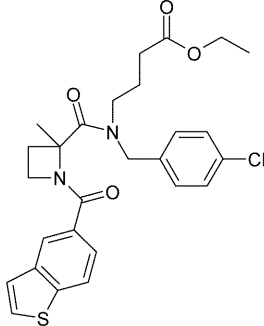
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
114	キラル 	中間体 24 及びベンゾ [b]チオフェン-3-カル ボン酸	F	513.1	513.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
115	キラル 	中間体 25 及びベンゾ [b]チオフェン-3-カル ボン酸	F	513.1	NMR
116		中間体 26 及びベンゾ [b]チオフェン-3-カル ボン酸	F	365.4	366.2 (M+1)
117		中間体 27 及びベンゾ [b]チオフェン-3-酢酸	F	409.5	410.4 (M+1)
118		中間体 13 及び 1-(2,4- ジクロロ-フェニル)シ クロプロパンカルボン 酸	F	356.2	356.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
119		中間体 94	G	261.3	262.0 (M+1)
120		中間体 95	G	302.2	302.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
121		中間体 96	G	289.3	NMR

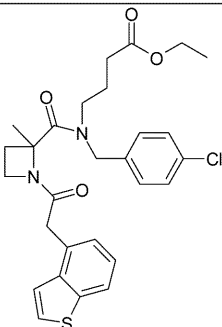
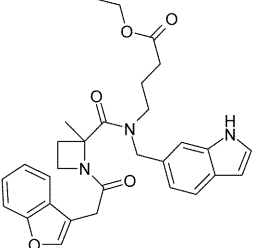
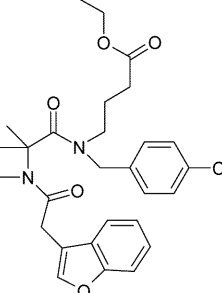
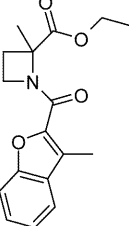
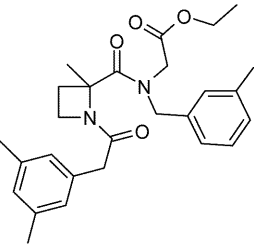
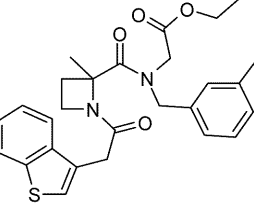
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
122		中間体 97	G	273.3	274.1 (M+1)
123		中間体 98	G	261.3	262.0
124		中間体 99	G	261.3	N/A
125		中間体 100	G	275.3	NMR
126		中間体 101	G	275.3	276.2 (M+1)
127		中間体 102	G	289.4	290.2 (M+1)
128		中間体 113	G	289.4	290.3 (M+1)
129		中間体 116	G	351.4	352.2 (M+1)

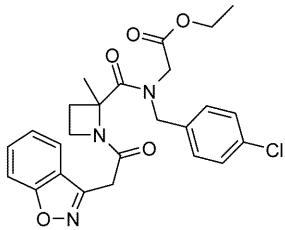
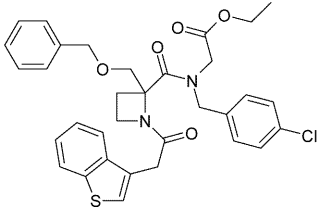
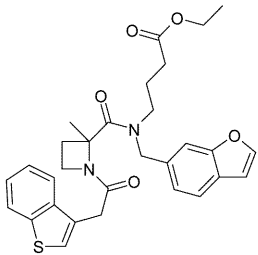
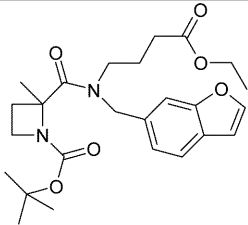
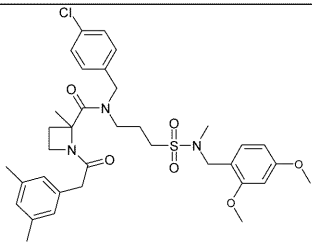
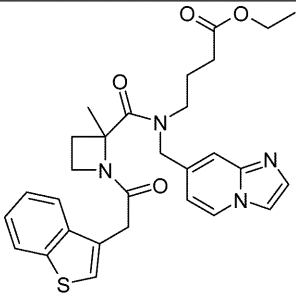
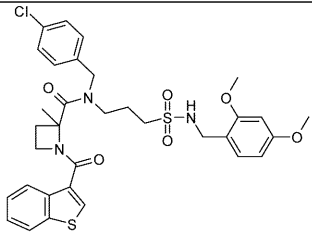
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
130		中間体 117	G	395.5	396.2 (M+1)
131		中間体 159	G	273.3	296.1 (M+23)
132		中間体 118	G	328.2	327.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
133		中間体 104	G	274.3	275.1 (M+1)
134		中間体 105	G	286.3	287.1 (M+1)
135		中間体 3 及び中間体 23	H	487.0	487.7 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
136		中間体 4 及び中間体 23	H	507.4	507.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
137		中間体 5 及び中間体 23	H	473.0	473.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
138		中間体 31 及び 4-クロ ロ-ベンジルアミン	I1	338.8	NMR
139		中間体 31 及び(4-クロ ロ-ベンジル)-メチルー アミン	I1	352.8	NMR
140		中間体 31 及び 4-クロ ロ-アニリン	I1	324.8	N/A
141		中間体 56 及び中間体 122	I3	483.0	483.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
142		中間体 32 及び MeOH	I3	229.3	N/A
143		中間体 33 及び MeOH	I3	229.3	NMR

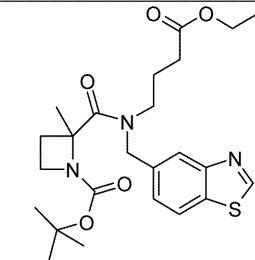
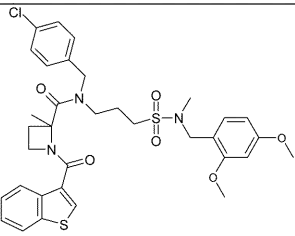
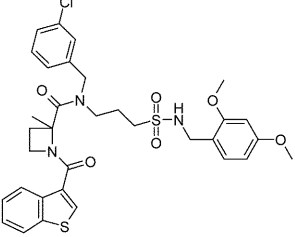
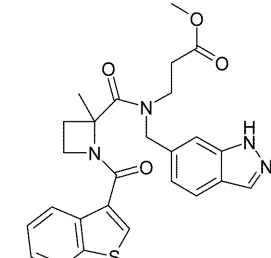
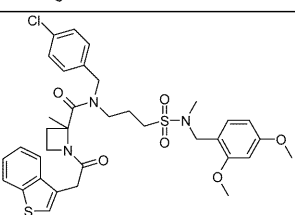
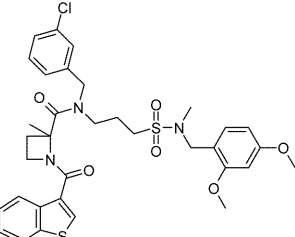
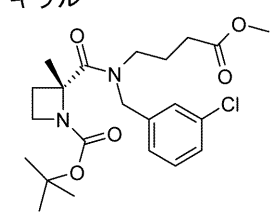
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
144		中間体 56 及び中間体 123	I3	471.0	470.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
145		中間体 56 及び中間体 124	I3	471.0	470.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
146		中間体 40 及び中間体 119	I3	499.1	498.6 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
147		中間体 69 及び中間体 119	I3	575.7	576.2 (M+1)
148		中間体 58 及び中間体 119	I3	476.6	477.1 (M+1)
149		中間体 71 及び中間体 119	I3	603.8	604.2 (M+1)

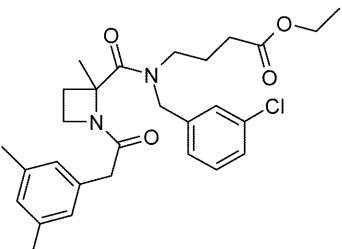
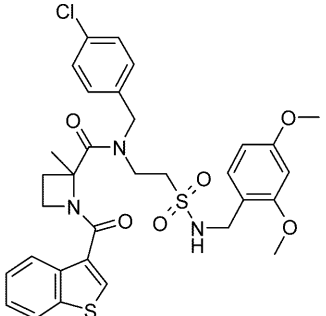
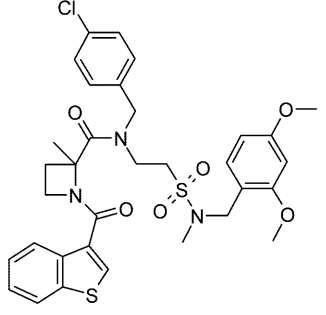
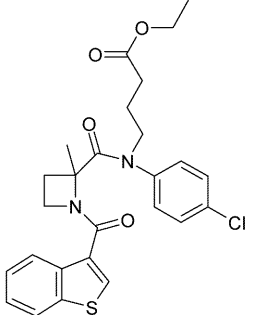
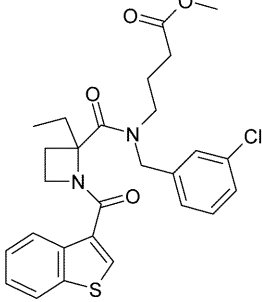
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
150		中間体 40 及び中間体 125	I3	513.1	513.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
151		中間体 72 及び中間体 119	I3	604.7	605.1 (M+1)
152		中間体 73 及び中間体 121	I3	531.7	532.4 (M+1)
153		中間体 74 及び中間体 121	I3	532.7	533.4 (M+1)
154		中間体 73 及び中間体 125	I3	517.6	518.4 (M+1)
155		中間体 40 及び中間体 126	I3	513.1	513.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

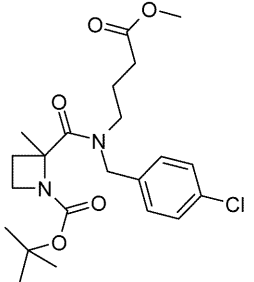
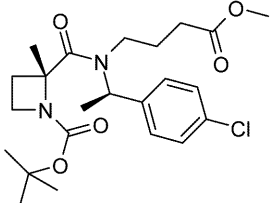
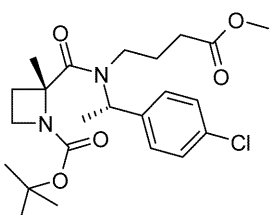
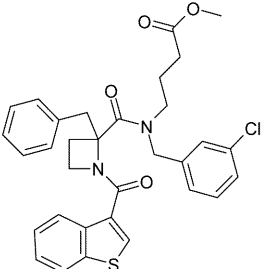
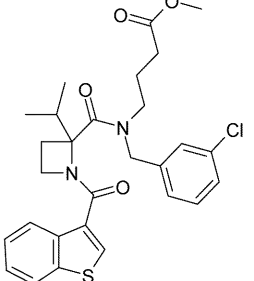
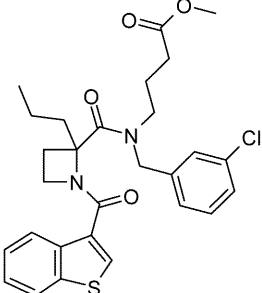
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
156		中間体 40 及び中間体 127	I3	527.1	527.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
157		中間体 73 及び中間体 122	I3	515.6	516.5 (M+1)
158		中間体 40 及び中間体 122	F	511.0	511.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
159		中間体 13 及び 3-メチ ルベンゾフラン-2-カ ルボン酸	I3	301.3	324.1 (M+23)
160		中間体 60 及び中間体 119	I3	450.6	451.1 (M+1)
161		中間体 60 及び中間体 121	I3	478.6	479.3 (M+1)

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
162		中間体 133 及び中間体 56	I3	484.0	483.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
163		中間体 56 及び中間体 130	I3	605.2	605.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
164		中間体 82 及び中間体 121	I4	532.7	533.4 (M+1)
165		中間体 31 及び中間体 82	I4	458.6	459.4 (M+1)
166		中間体 87 及び中間体 119	I4	670.3	670.6 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
167		中間体 77 及び中間体 121	I4	532.7	533.5 (M+1)
168		中間体 86 及び中間体 125	I4	670.2	670.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)



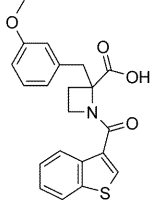
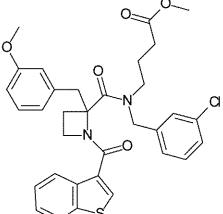
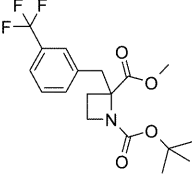
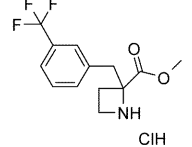
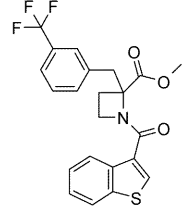
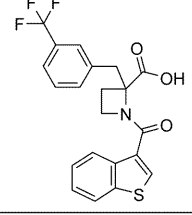
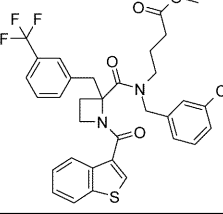
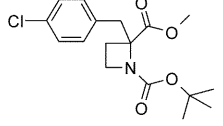
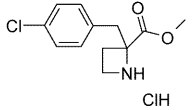
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
169		中間体 31 及び中間体 78	I4	475.6	476.5 (M+1)
170		中間体 87 及び中間体 125	I4	684.3	684.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
171		中間体 90 及び中間体 125	I4	670.2	670.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
172		中間体 79 及び中間体 125	I4	490.6	491.5 (M+1)
173		中間体 87 及び中間体 121	I4	698.3	698.6 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
174		中間体 91 及び中間体 125	I4	683.3	684.6 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
175	キラル 	中間体 33 及び中間体 80	I4	439.0	439.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

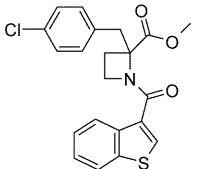
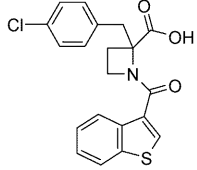
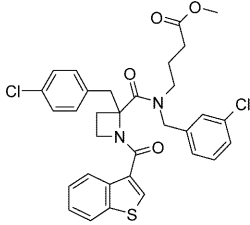
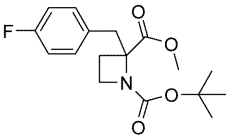
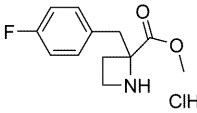
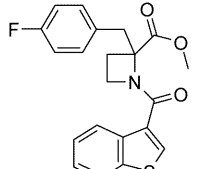
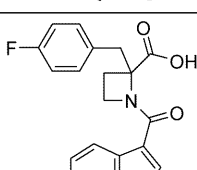
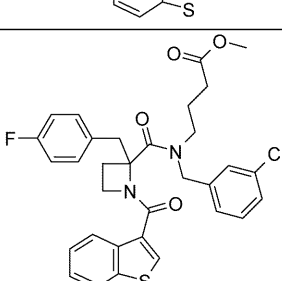
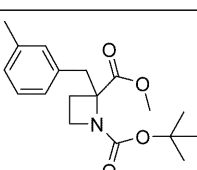
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
176		中間体 76 及び中間体 119	I4	499.0	499.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
177		中間体 92 及び中間体 125	I4	656.3	656.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
178		中間体 93 及び中間体 125	I4	670.2	670.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
179		中間体 43 及び中間体 125	I4	499.0	499.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
180		中間体 80 及び中間体 128	I4	513.1	513.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

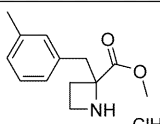
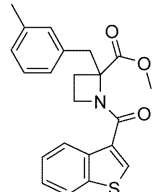
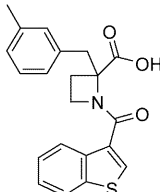
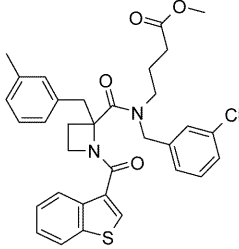
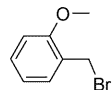
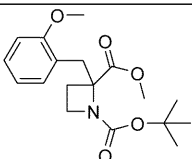
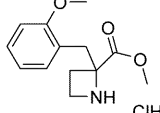
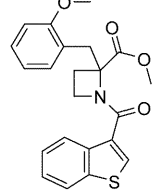
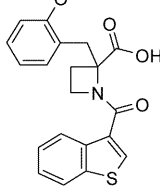
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
181		中間体 31 及び中間体 37	I4	439.0	439.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
182	キラル 	中間体 33 及び中間体 44	I4	453.0	453.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
183	キラル 	中間体 33 及び中間体 45	I4	453.0	453.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
184		中間体 80 及び中間体 129	I4	575.1	575.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
185		中間体 80 及び中間体 193	I4	527.1	527.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
186		中間体 80 及び中間体 194	I4	527.1	527.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
187		中間体 195 及び中間体 125	I4	656.2	656.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
188		臭化ベンジル	S	305.4	328.3 (M+23)
189		クロロメトキシメチル-ベンゼン	S	335.4	358.2 (M+23)
190		臭化アリル	S	255.3	278.3 (M+23)
191		中間体 163	T	515.0	514.8 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
192		中間体 197	V	317.4	318.0 (M+1)
193		中間体 196	G	303.4	304.3 (M+1)
194		中間体 192	G	303.4	304.0 (M+1)

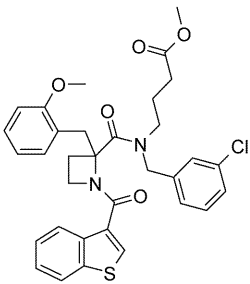
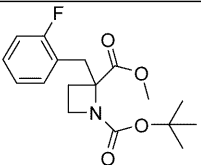
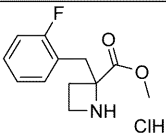
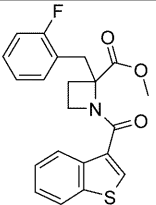
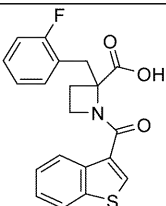
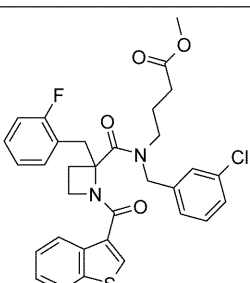
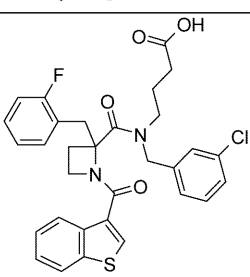
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
195		3-クロロプロパンスルホニルクロリド、2,4-ジメトキシベンジルアミン及び4-クロロアニリン	E10	398.9	399.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
196		中間体 198 及びベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	F	331.4	332.3 (M+1)
197		中間体 199 及びベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	F	315.4	316.2 (M+1)
198		中間体 200	B1	171.2	N/A
199		中間体 190	B1	155.2	N/A
200		ベンジルアミン、2-ブロモ-3-メチル酪酸エチルエステル、クロロアセトアルデヒド及びBoc <sub>2</sub> O	A	271.6	N/A
201		3-メトキシベンジルプロミド	S	335.4	NMR
202		中間体 201	B1	235.3	N/A
203		中間体 202 及び 3-チオフェンカルボン酸	I1	396.5	396.1 (M+1)

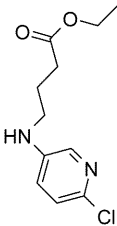
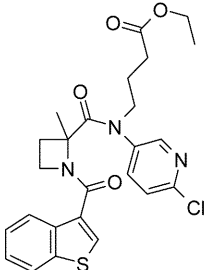
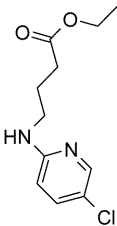
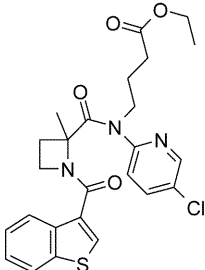
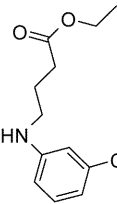
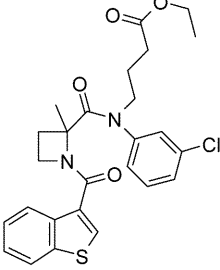
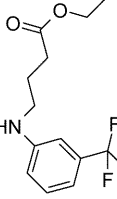
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
204		中間体 203	J	381.5	382.1 (M+1)
205		中間体 204 及び中間体 80	I4	605.2	N/A
206		3-トリフルオロメチルベンジルブロミド	S	373.4	NMR
207		中間体 206	B1	273.3	N/A
208		中間体 207 及び 3-チオフエンカルボン酸	I1	433.5	434.1 (M+1)
209		中間体 208	J	419.4	420.1 (M+1)
210		中間体 209 及び中間体 80	I4	643.1	N/A
211		4-クロロベンジルブロミド	S	339.8	NMR
212		中間体 211	B1	239.7	N/A

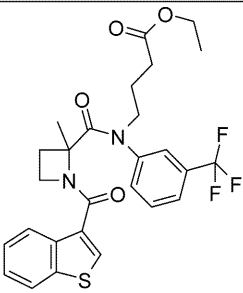
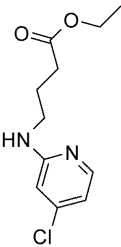
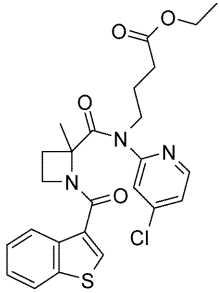
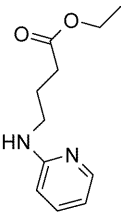
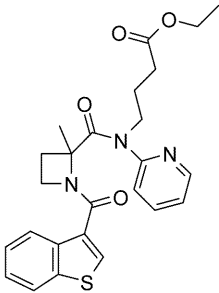
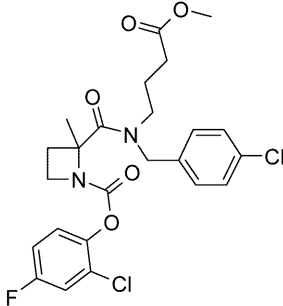
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
213		中間体 212 及び 3-チオ フェンカルボン酸	F	399.9	400.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
214		中間体 213	G	385.9	386.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
215		中間体 214 及び中間体 80	I4	609.6	609.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
216		4-フルオロベンジルブ ロミド	S	323.4	NMR
217		中間体 216	B1	223.3	N/A
218		中間体 217 及び 3-チオ フェンカルボン酸	F	383.4	384.0 (M+1)
219		中間体 218	G	369.4	370.0 (M+1)
220		中間体 219 及び中間体 80	I4	593.1	N/A
221		3-メチルベンジルブ ロミド	S	319.4	NMR

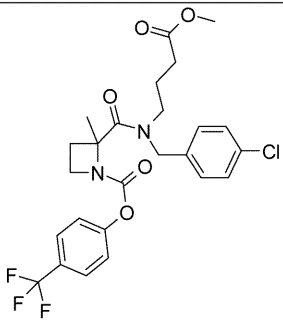
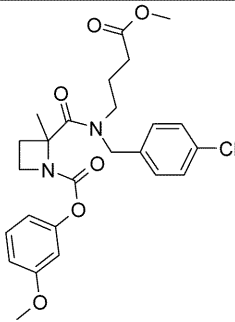
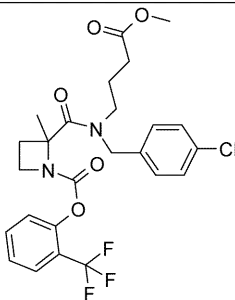
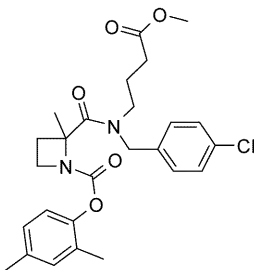
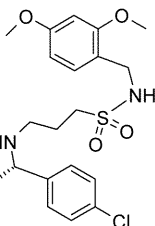
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
222		中間体 220	B1	219.3	N/A
223		中間体 221 及び 3-チオフェンカルボン酸	F	379.5	380.5 (M+1)
224		中間体 223	G	365.5	366.1 (M+1)
225		中間体 224 及び 中間体 80	I4	589.2	N/A
226		2-メトキシベンジルアルコール Schering 社の特許 US5892 039 (1999)		201.1	NMR
227		中間体 226	S	335.4	NMR
228		中間体 227	B1	239.7	N/A
229		中間体 228 及び 3-チオフェンカルボン酸	F	395.5	396.1 (M+1)
230		中間体 229	G	381.5	382.1 (M+1)

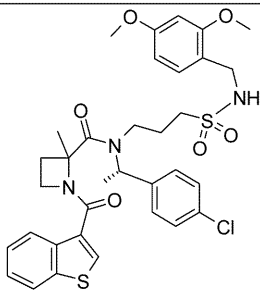
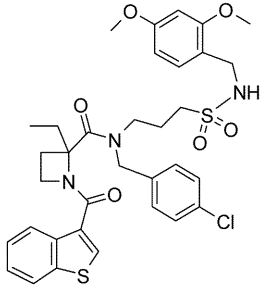
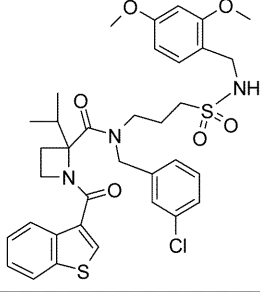
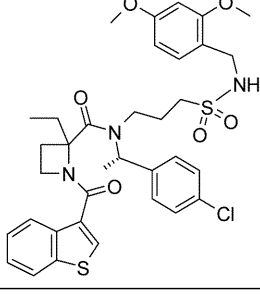
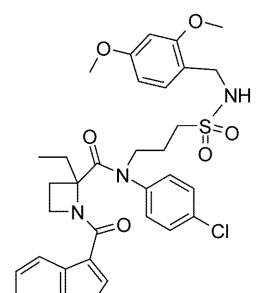


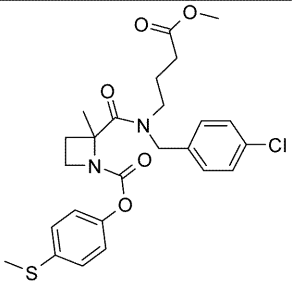
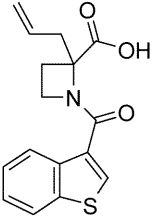
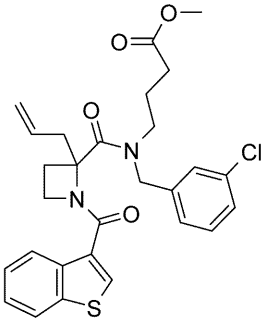
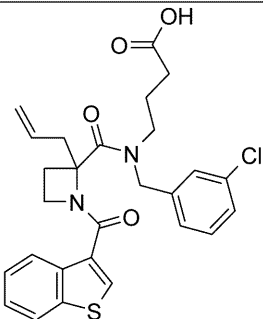
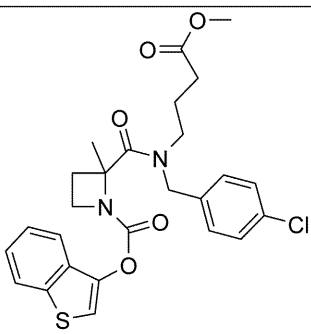
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
231		中間体 230	I4	605.2	605.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
232		2-フルオロベンジルブ ロミド	S	323.4	NMR
233		中間体 232	B1	223.3	N/A
234		中間体 233 及び 3-チオ フェンカルボン酸	F	383.4	384.1 (M+1)
235		中間体 234	G	369.4	N/A
236		中間体 235	I4	593.1	N/A
237		中間体 236	J	579.1	579.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

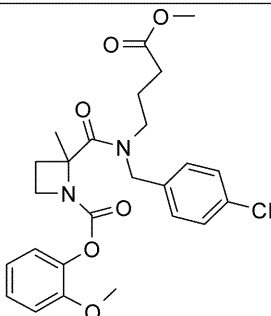
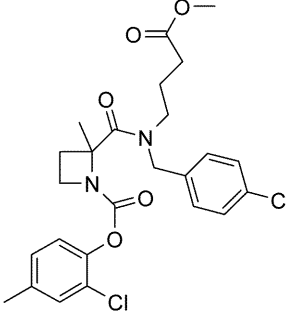
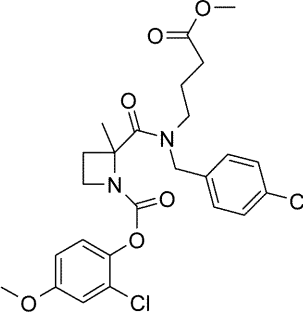
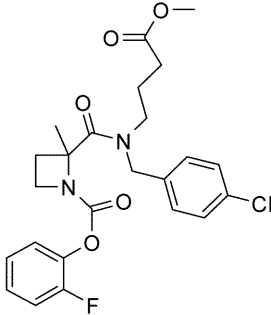
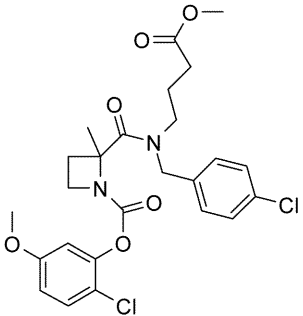
中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
238		5-アミノ-2-クロロピリジン及び4-ブロモ酪酸エチル	E11	242.7	N/A
239		中間体 238 及び中間体 125	I4	500.0	500.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
240		2-アミノ-5-クロロピリジン及び4-ブロモ酪酸エチル	E11	242.7	N/A
241		中間体 240 及び中間体 125	I4	500.0	500.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
242		3-クロロアニリン及び4-ブロモ酪酸エチル	E2	241.7	242.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
243		中間体 242 及び中間体 125	I4	499.0	499.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
244		3-トリフルオロメチルアニリン及び4-ブロモ酪酸エチル	E11	275.3	N/A

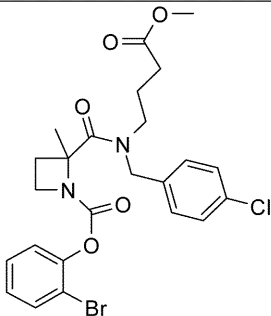
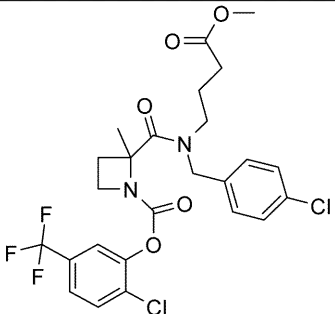
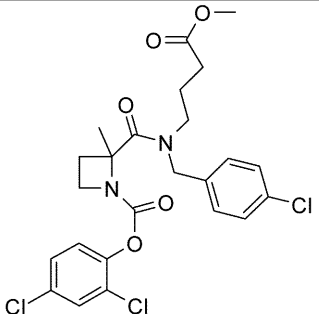
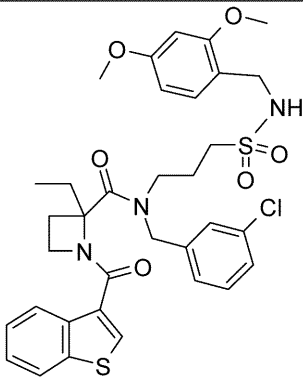
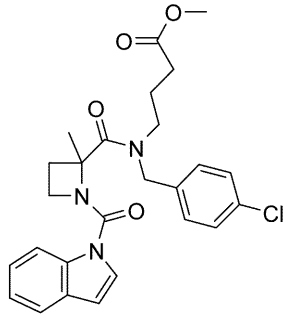
中間体	構 造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
245		中間体 244 及び中間体 125	I4	532.6	N/A
246		4-クロロ-2-アミノピリジン及び4-ブロモ酪酸エチル	E11 ( $\mu$ W 加熱)	242.7	NMR
247		中間体 246 及び中間体 125	I4	500.0	500.4 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
248		4-アミノピリジン及び4-ブロモ酪酸エチル	E11	208.3	209.4 (M+1)
249		中間体 248 及び中間体 125	I4	465.6	466.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
250		中間体 23 及び 2-クロロ-4-フルオロフェノール	Z	511.4	511.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
251		中間体 23 及び 4-トリ フルオロメチル-フェ ノール	Z	526.9	527.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
252		中間体 23 及び 3-メト キシ-フェノール	Z	489.0	489.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
253		中間体 23 及び 2-トリ フルオロメチル-フェ ノール	Z (DIPEA の代わ りに DMAP 及び TEA)	526.9	527.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
254		中間体 23 及び 2,4-ジメ チル-フェノール	Z (DIPEA の代わ りに DMAP 及び TEA)	487.0	487.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
255		3-クロロ-プロパンス ルホニルクロリド、 2,4-ジメトキシ-ベンジ ルアミン及び(S)-1-(4- クロロ-フェニル)-エチ ルアミン	E10	427.0	NMR

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
256		中間体 125 及び中間体 255	I4	684.3	684.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
257		中間体 128 及び中間体 86	I4	684.3	684.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
258		中間体 193 及び中間体 90	I4	698.3	698.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
259		中間体 128 及び中間体 255	I4	698.3	698.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
260		中間体 128 及び中間体 195	I4	670.2	670.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
261		中間体 23 及び 4-メチルスルファニルフェノール	Z	505.0	505.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
262		中間体 197	G	301.4	302.0 (M+1)
263		中間体 262 及び 中間体 80	I4	525.1	525.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
264		中間体 263	J	511.0	511.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
265		中間体 23 及び ベンゾ[b]チオフェン-3-オール	Z	515.0	515.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
266		中間体 23 及び 2-メトキシ-フェノール	Z	489.0	489.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
267		中間体 23 及び 2-クロロ-4-メチル-フェノール	Z	507.4	507.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
268		中間体 23 及び 2-クロロ-4-メトキシ-フェノール	Z	523.4	523.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
269		中間体 23 及び 2-フルオロ-フェノール	Z	476.9	477.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
270		中間体 23 及び 2-クロロ-5-メトキシ-フェノール	Z	523.4	523.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

中間体	構造	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
271		中間体 23 及び 2-ブromo-フェノール	Z	537.8	539.0 (M+1)
272		中間体 23 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェノール	Z	561.4	561.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
273		中間体 23 及び 2,4-ジクロロ-フェノール	Z	527.8	529.0 (M+1)
274		中間体 128 及び 中間体 90	I4	684.3	684.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
275		中間体 23 及び インドール	AA	482.0	NA