

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-501691

(P2008-501691A)

(43) 公表日 平成20年1月24日(2008.1.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 235/06 (2006.01)	C O 7 C 235/06 C S P	4 C O 2 2
C07D 409/12 (2006.01)	C O 7 D 409/12	4 C O 2 3
A61K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	4 C O 3 3
C07D 333/20 (2006.01)	C O 7 D 333/20	4 C O 3 4
A61K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C O 3 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 833 頁) 最終頁に続く		

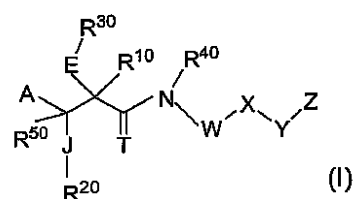
(21) 出願番号	特願2007-515501 (P2007-515501)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成17年6月1日(2005.6.1)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月19日(2007.1.19)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/019131		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02005/121130		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開日	平成17年12月22日(2005.12.22)		ッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	60/576, 153	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成16年6月2日(2004.6.2)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学化合物および炎症性疾患を処置するためにその化学化合物を含む薬学的組成物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体に関し、これらは、MMP、ADAM、TACE、TNF- α 、またはそれらの任意の組み合わせにより媒介される疾患または病気の治療に有用であり得る。その多くの実施態様では、本発明は、TACEの阻害剤、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせの産生の阻害剤としての新規種類の化合物、このような化合物を調製する方法、1種またはそれ以上のこのような化合物を含有する医薬組成物、1種またはそれ以上のこのような化合物を含有する医薬処方調製する方法、およびこのような化合物または医薬組成物を使用してTACE、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせに関連した1種またはそれ以上の疾患を治療、予防、阻止または軽減する方法を提供する。

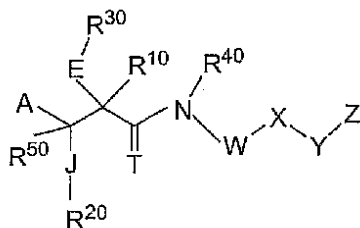


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】

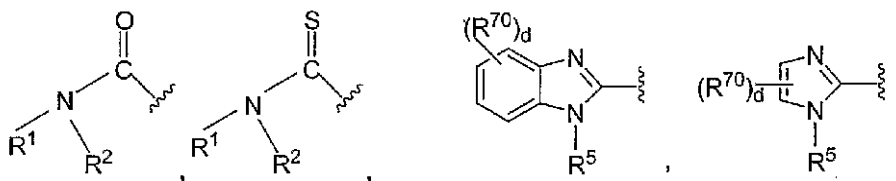


式 (I)

10

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物であって、ここで：Aは、以下からなる群から選択される：

【化 2】



20

および $-CO_2R^1$ ；

dは、0～4である；

Jは、O、Sおよび NR^5 からなる群から選択される；

Eは、以下からなる群から選択される：O、Sおよび NR^5 ；

Tは、OまたはSである；

R^1 および R^2 は、同一または異なり、各々は、別個に、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択される；あるいは、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、4員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルと縮合され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールおよび4員～8員複素環の各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される；

R^{10} は、H、アルキル、およびフルオロアルキルからなる群から選択される；

R^{20} は、H、アルキル、およびフルオロアルキルからなる群から選択される；

R^{30} は、Hまたはアルキルであるか、あるいは、 R^{30} および R^{40} は、 R^{40} が式 I に結合して示されているNと一緒にあって、結合されて、4員～7員複素環を形成し、ここで、該複素環は、非置換であるか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換されており、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される；

R^{40} は、Hまたはアルキルである；

R^{50} は、Hまたはアルキルである；

Wは、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、nは、0～5または共有結合であるか、あるいは、2個の R^{13} 基は、縮合されて、3員～8員シクロアルキルを形成でき、ここで、該3員～8員シクロアルキルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下

50

の R^6 部分からなる群から選択される；

Xは、存在していないか存在しており、もし存在しているなら、Xは、共有結合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される；

Yは、存在していないか存在しており、もし存在しているなら、Yは、共有結合、 $-[C(R^6)_2]_n-$ （ここで、nは、1または2である）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO_v-$ （ここで、vは、1～2である）、 $-SO_n(CR^6_2)_p-$ （ここで、nは、1または2であり、そしてpは、1～4である）、 $-O(CR^6_2)_q-$ または $-(CR^6_2)_qO-$ （ここで、qは、1～4である）、 $-N(R^7)S(O)_n-$ または $-S(O)_nN(R^7)-$ （ここで、nは、1または2である）、および $-N(R^7)C(O)-$ または $-C(O)N(R^7)-$ からなる群から選択される； 10

Zは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルと縮合される；ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される； 20

R^5 は、水素、アルキル、およびアルキルアリールからなる群から選択される；

各 R^6 は、同一または異なり、そして別個に、水素、ハロゲン、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)_qR^{15}$ （ここで、qは、1～2である）、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシル、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルからなる群から選択される；

各 R^7 は、同一または異なり、そして別個に、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルからなる群から選択され、ここで、該アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される； 30

R^{13} は、同一または異なり、そして別個に、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルキルアミノ、およびアルキルカルボニルからなる群から選択される；

R^{14} は、アルキルである；

各 R^{70} は、指示されたHに対する置換基であり、同一または異なり、そして別個に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)_qN(R^{15})(R^{16})$ （ここで、qは、1～2である）、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-アルキル-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2N(R^{16})(R^{15})$ 、 $-N(R^{17})S(O)N(R^{16})(R^{15})$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{16})(R^{15})$ 、 $-CH_2-N(R^{17})C(O)N(R^{16})(R^{15})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、および $-S(O)_qR^{15}$ （ここで、qは、1～2である）からなる群から選択される；ここで 40 50

、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルケニルおよびアルキニルの各々は、非置換であるか、または1個～5個の基で置換されており、別個に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ ；および $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ からなる群から選択される；そして

各 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、別個に、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合して示されているNと一緒にあって、結合されて、4員～8員複素環を形成し、ここで、該4員～8員シクロアルキルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{75} 部分からなる群から選択される；

各 R^{75} は、別個に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルケニルおよびアルキニルの各々は、非置換であるか、または1個～5個の基で置換されており、該基は、別個に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{S}(\text{O})\text{R}^{19}$ からなる群から選択される；そして

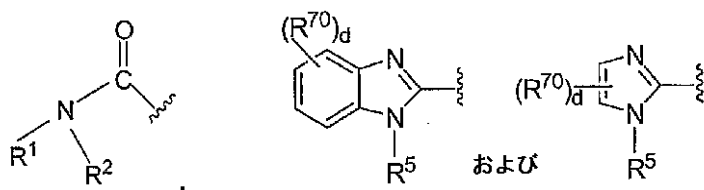
各 R^{19} は、別個に、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される、

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項2】

Aが、以下からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：

【化3】



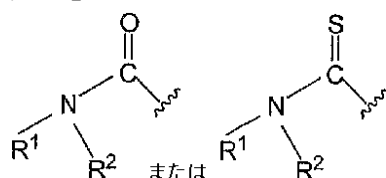
ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、4員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、 R^{70} で置換されているか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、4員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される、

化合物。

【請求項3】

Aが、以下である、請求項1に記載の化合物：

【化4】



10

20

30

40

50

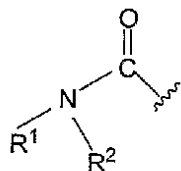
ここで、 R^1 および R^2 は、同一または異なり、各々は、別個に、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択される；ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキルおよびヘテロアリールは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{7-0} 部分の群からなる群から選択される、化合物。

【請求項 4】

A が、以下である、請求項 3 に記載の化合物：

【化 5】

10

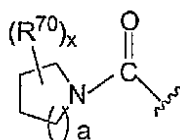


【請求項 5】

A が、以下である、請求項 2 に記載の化合物：

【化 6】

20



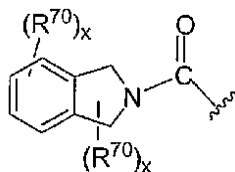
ここで、 a は、0～4である；そして
 x は、0～4である、
 化合物。

【請求項 6】

A が、以下である、請求項 2 に記載の化合物：

【化 7】

30

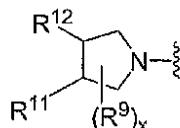


ここで、各 x は、別個に、0～4である、
 化合物。

【請求項 7】

環が、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして該環が、以下である、請求項 2 に記載の化合物 40
 :

【化 8】



ここで、
 各 R^9 は、指示されたHに対する置換基であり、そして同一または異なり得、各々は、
 別個に、 $-OH$ 、 $-OR^{1-4}$ 、 $-C(O)OR^{1-5}$ 、 $-C(O)N(R^{1-5})(R^{1-6})$ 50

、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{7-0} 部分の群から選択される；

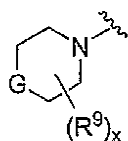
R^{1-1} および R^{1-2} は、各 R^{1-1} および R^{1-2} が結合して示されている炭素と一緒にあって、縮合ヘテロアリールまたは集合シクロアルキルであり、ここで、該縮合ヘテロアリールおよび縮合シクロアルキルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{7-0} 部分の群から選択される；そして

x は、0～4 であり、ここで、 x は、1 より大きく、各 R^9 部分は、同一または異なり、各部分は、別個に、 R^9 部分の群から選択される、化合物。

【請求項 8】

環が、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして該環が、以下である、請求項 2 に記載の化合物：

【化 9】



ここで、

各 R^9 は、指示された H に対する置換基であり、そして同一または異なり得、各々は、別個に、 $-OH$ 、 $-OR^{1-4}$ 、 $-C(O)OR^{1-5}$ 、 $-C(O)N(R^{1-5})(R^{1-6})$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{7-0} 部分の群から選択される；

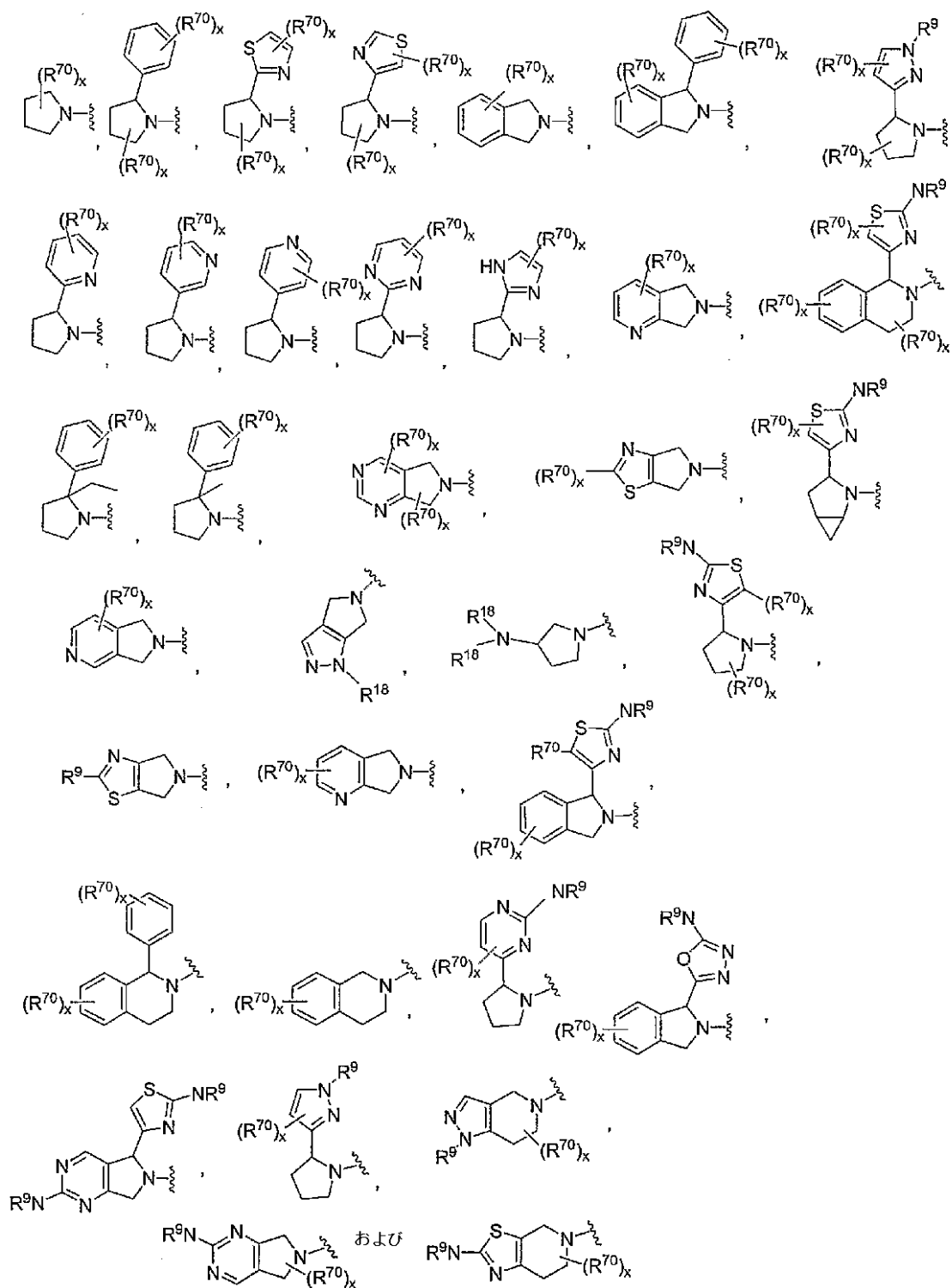
x は、0～4 であり、そして x が 1 より大きいとき、各 R^9 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^9 部分の群から選択される；そして

G は、 CH_2 、 NR^7 、 O 、 S 、または SO_2 からなる群から選択される、化合物。

【請求項 9】

環が、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして該環が、以下である、請求項 2 に記載の化合物：

【化 10】



10

20

30

40

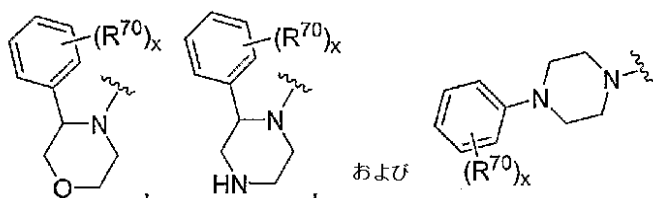
ここで、

x は、0～4であり、そして x が 1 より大きいとき、各 R^{70} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；そして
各 R^{18} は、同一または異なり、そして別個に、Hまたはアルキルである、
化合物。

【請求項 10】

環が、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして該環が、以下からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物：

【化 1 1】



ここで、

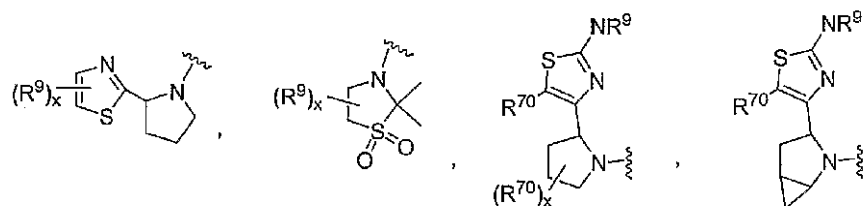
x は、0～4 であり、そして x が 1 より大きいとき、各 R^{7 0} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、R^{7 0} 部分の群からなる群から選択される、化合物。

10

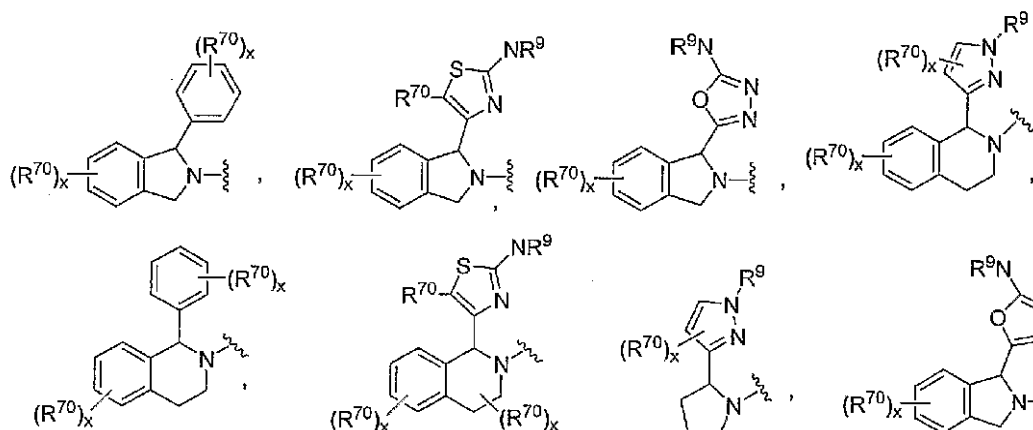
【請求項 1 1】

環が、 $-N R^1 R^2$ から形成され、そして以下である、請求項 2 に記載の化合物：

【化 1 2】

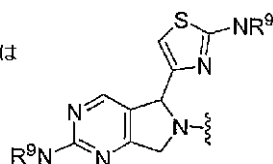


20



30

または



ここで、

各 R^9 は、指示された H に対する置換基であり、そして同一または異なり得、各々は、別個に、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；そして

40

x は、0～4 であり、そして x が 1 より大きいとき、各 R⁹ 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、R⁹ 部分の群から選択される、化合物。

【請求項 1 2】

J が、0 である、請求項 2 に記載の化合物。

50

【請求項 13】

E が、O である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^{10} が、H またはアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{20} が、H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{30} が、H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{40} が、H である、請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 18】

R^{50} が、H である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{13} が、H またはアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{13} が、H または $-CH_3$ である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^1 および R^2 が、 R^1 および R^2 が結合して示されている N と一緒になって、4 員～6 員複素環を表わし、該複素環が、前記 N を含む 1 個～3 個のヘテロ原子を有し、該複素環が、必要に応じて、 R^{70} で置換されており、ここで、 R^{70} が、アリールである、請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 22】

Y が、共有結合または $-[C(R^6)_2]_n-$ であり、ここで、n が、1～2 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 23】

Y が、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(OH)-$ 、 $-C(O)-$ および $-O-$ からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 24】

Y が、共有結合または $-CH_2-$ である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

Y が、共有結合である、請求項 24 に記載の化合物。

30

【請求項 26】

W が、 $-(CR^{13})_n-$ であり、ここで、n が、1～5 であり、そして各 R^{13} が、H、またはアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 27】

W が、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ および $-CH_2CH_2-$ からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 28】

W が、 $-CH_2-$ または $-C(H)(CH_3)-$ である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

X が、アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

40

【請求項 30】

X が、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

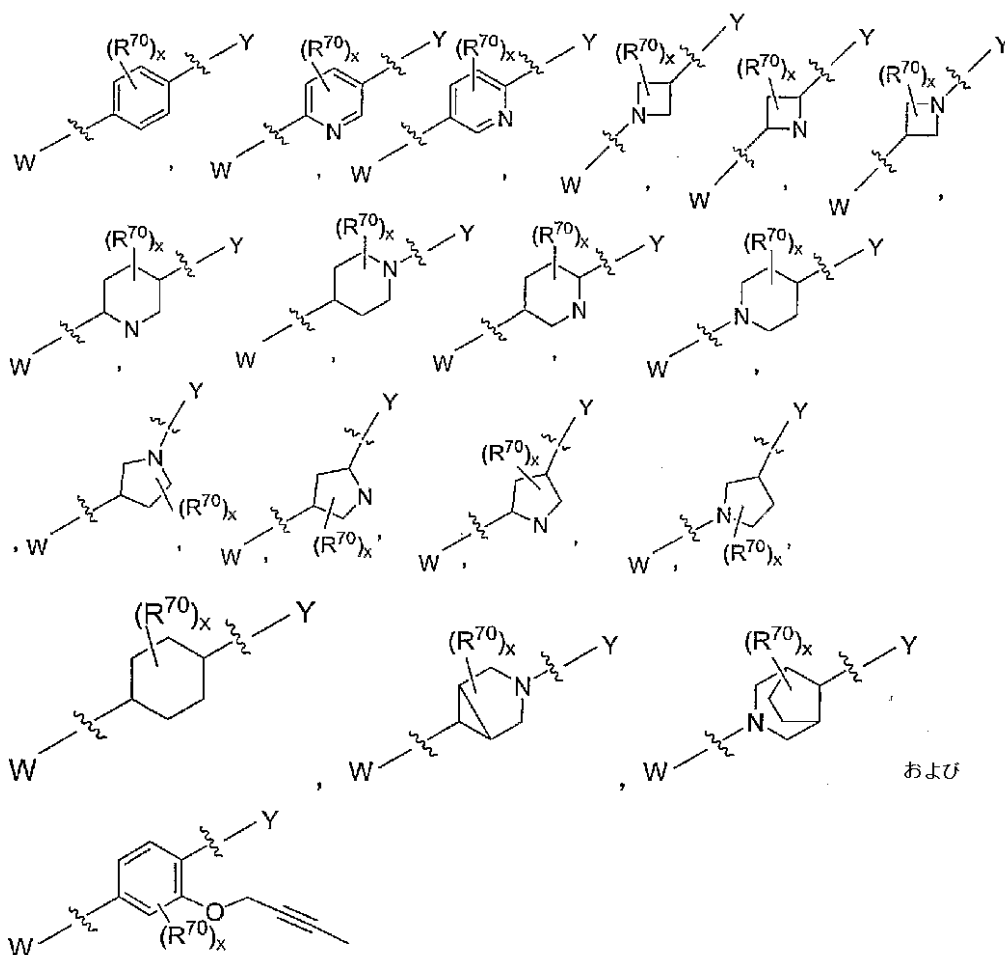
X が、フェニル、ピペリジニルおよびピリジニルからなる群から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

50

Xが、以下からなる群から選択される、請求項29に記載の化合物：

【化13】



10

20

ここで、

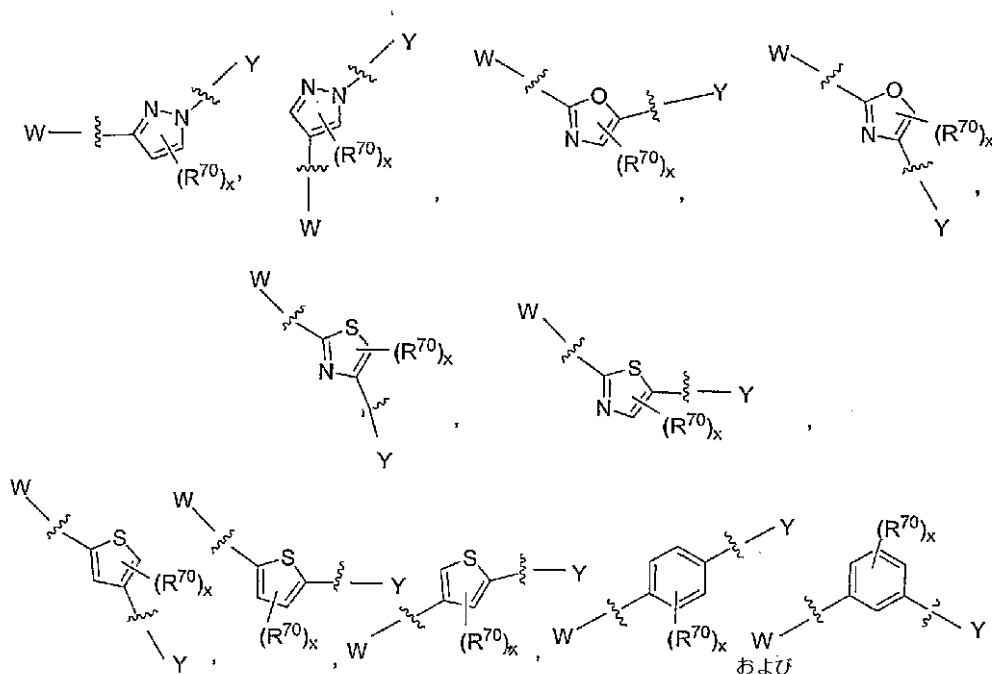
xは、0～4であり、ここで、xは、1より大きく、各 R^{70} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される、化合物。

30

【請求項33】

Xが、以下からなる群から選択される、請求項29に記載の化合物：

【化 1 4】



10

ここで、

x は、0～4であり、そして x が 1 より大きいとき、各 R⁷⁰ 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、R⁷⁰ 部分の群からなる群から選択される、化合物。

【請求項 3 4】

Z が、H、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

Z が、H、フェニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびテトラジニルからなる群から選択され、ここで、該フェニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびテトラジニルが、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分が、別個に、R⁷⁰ 部分からなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の化合物。

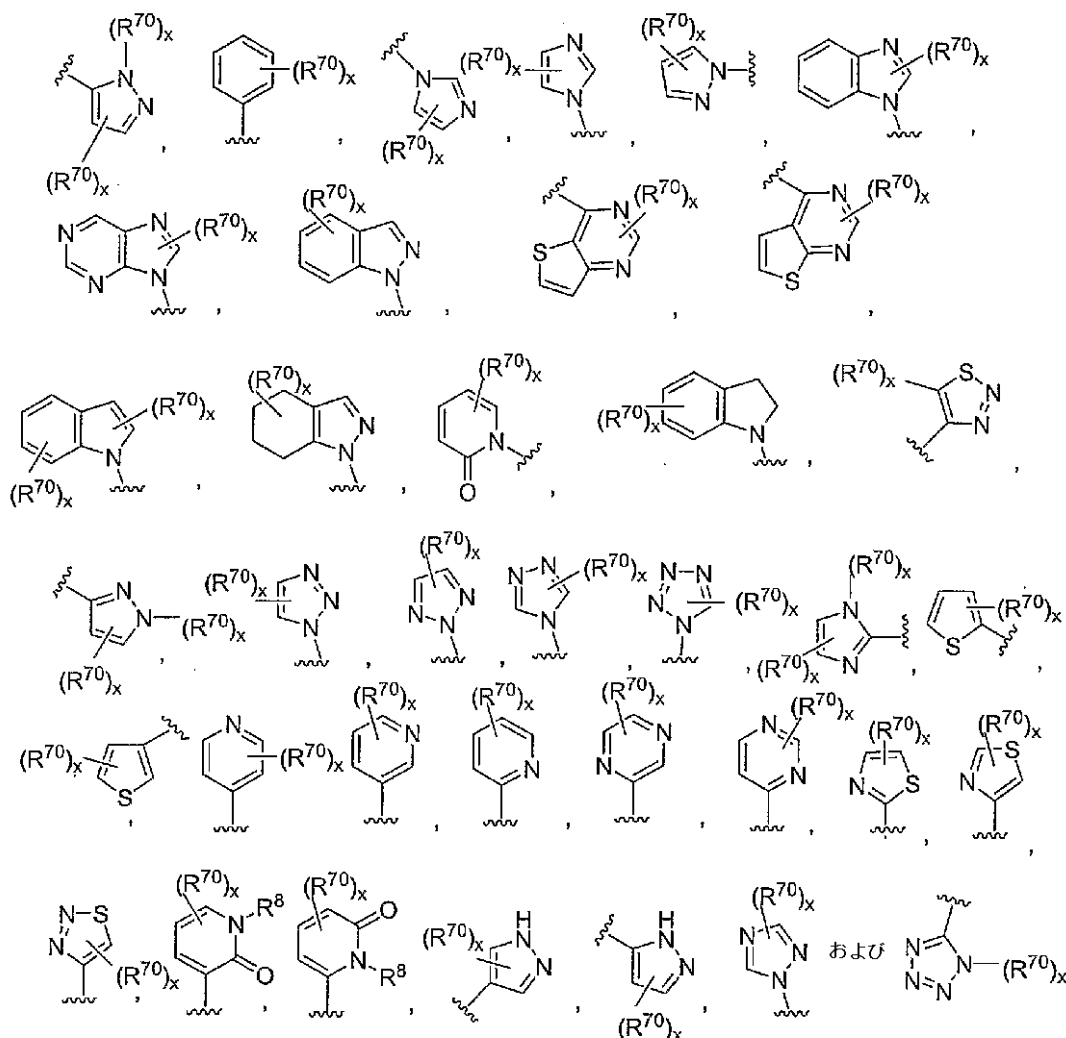
【請求項 3 6】

Z が、以下からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の化合物：

20

30

【化 15】



10

20

30

40

50

ここで、

x は、0～4であり、そしてxが1より大きいとき、各 R^{70} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される、化合物。

【請求項 37】

Zが、フェニルである、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 38】

前記フェニルが、少なくとも1個の置換基で置換されており、該置換基が、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

Zが、チエニルである、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 40】

前記チエニルが、少なくとも1個の置換基で置換されており、該置換基が、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

Zが、ピラゾリルである、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 42】

前記ピラゾリルが、少なくとも 1 個の置換基で置換されており、該置換基が、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

Z が、ピリジニルである、請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

前記ピリジニルが、少なくとも 1 個の置換基で置換されており、該置換基が、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の化合物。

10

【請求項 4 5】

Z が、イミダゾリルである、請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

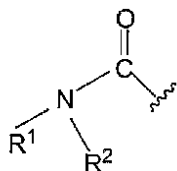
前記イミダゾリルが、少なくとも 1 個の置換基で置換されており、該置換基が、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

A が、以下である、請求項 2 に記載の化合物：

20

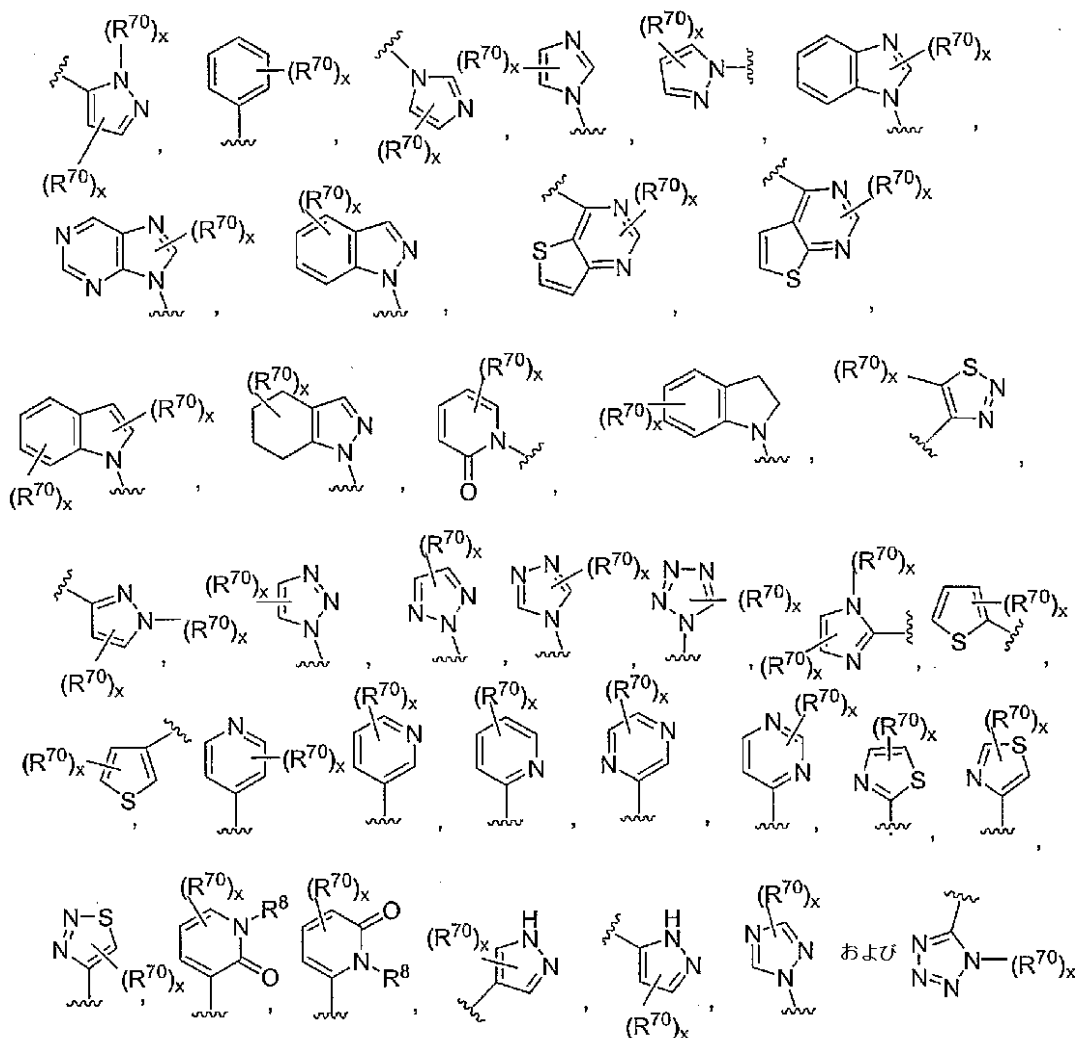
【化 1 6】



ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されている N と一緒になって、4 員～8 員複素環を表わし、該複素環は、該 N を含む 1 個～3 個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、1 個またはそれ以上の R^{70} で置換されているか、または必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、該 4 員～8 員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；E、J および T は、同一であり、そして O である； R^{10} は、H またはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、同一であり、そして H である；W は、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、n は、0～5 である；X は、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択される；Y は、共有結合、 $-[C(R^6)_2]_n-$ (ここで、n は、1～2 である)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-NR^1-$ からなる群から選択される；そして Z は、以下からなる群から選択される：

30

【化 1 7】



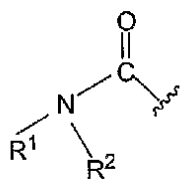
10

20

30

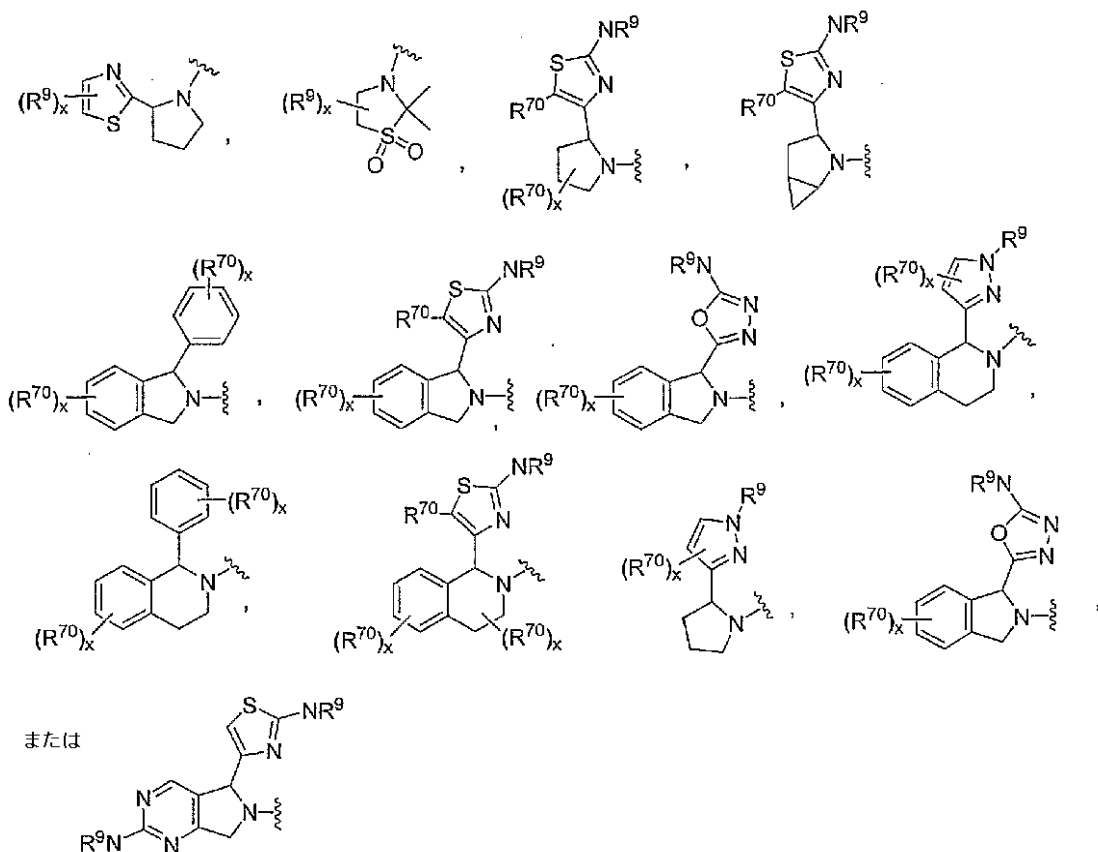
【請求項 4 8】

【化 1 8】



の前記 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ が、以下である、請求項 4 7 に記載の化合物：

【化 19】



10

20

30

40

50

ここで、

各 R^9 は、指示されたHに対する置換基であり、そして同一または異なり得、各々は、別個に、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；そして

x は、0～4であり、そして x が1より大きいとき、各 R^9 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^9 部分の群から選択される、化合物。

【請求項49】

X が、フェニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、およびピラゾリルからなる群から選択される、請求項47に記載の化合物。

【請求項50】

X が、フェニル、ピペリジニル、チエニル、およびピリジニルからなる群から選択され、そして Y が、共有結合、 $-[C(R^6)_2]_n-$ (ここで、 n は、1～2である) および $-O-$ からなる群から選択される、請求項48に記載の化合物。

【請求項51】

X が、ピペリジニルであり、 Y が、共有結合であり、そして Z が、2個の置換基を有するアリールまたはヘテロアリールであり、該置換基が、同一または異なり得、各部分が、別個に、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシおよびアミノからなる群から選択される、請求項48に記載の化合物。

【請求項52】

W が、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)CH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ からなる群から選択され、

10

20

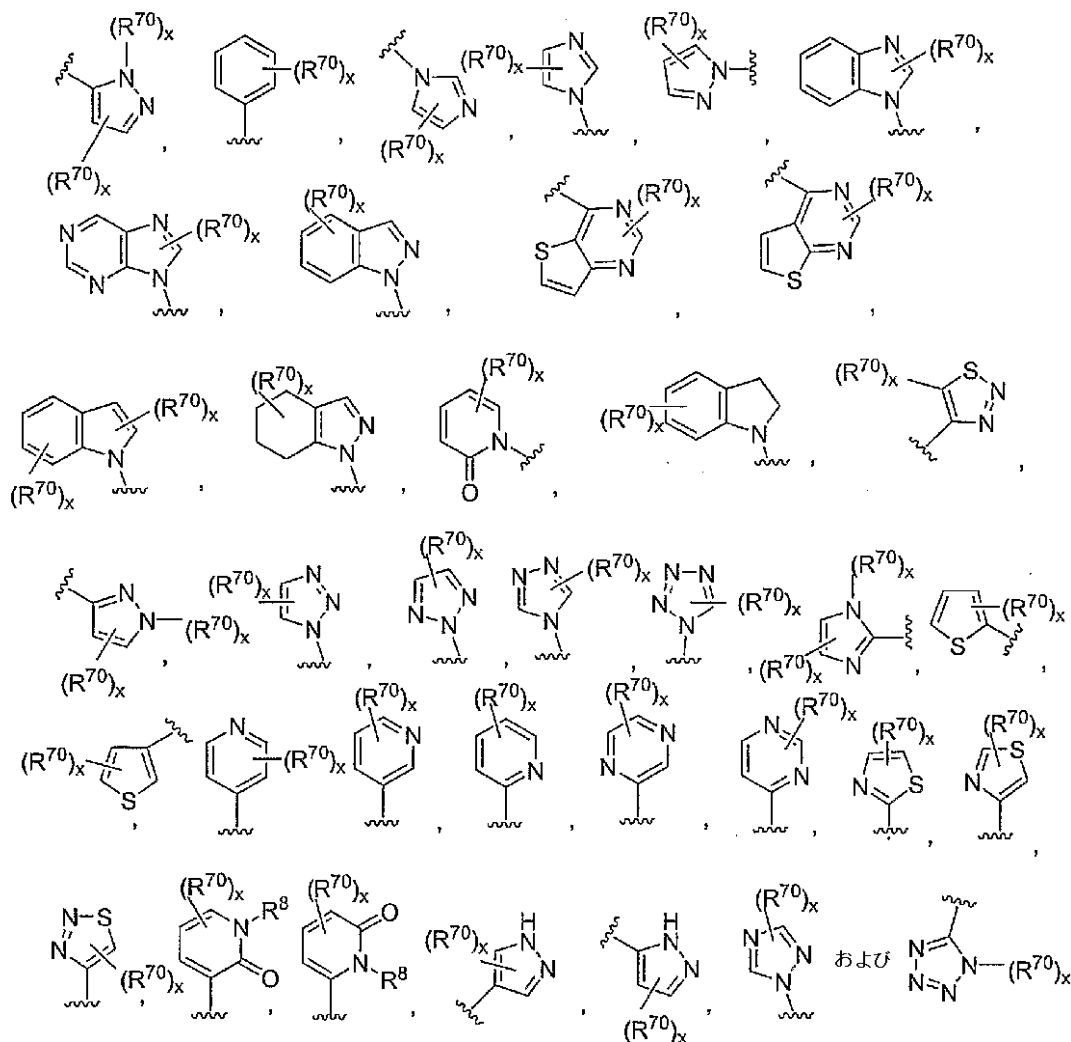
30

40

Chemical structures representing various substituted heterocyclic compounds, including pyrazoles, imidazoles, triazoles, tetrazoles, and fused ring systems, with substituents $(R^{70})_x$ and R^8 .

Xが、フェニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される；Yが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-NR^1-$ からなる群から選択される；そしてZが、以下からなる群から選択される、請求項47に記載の化合物：

【化 2 1】



10

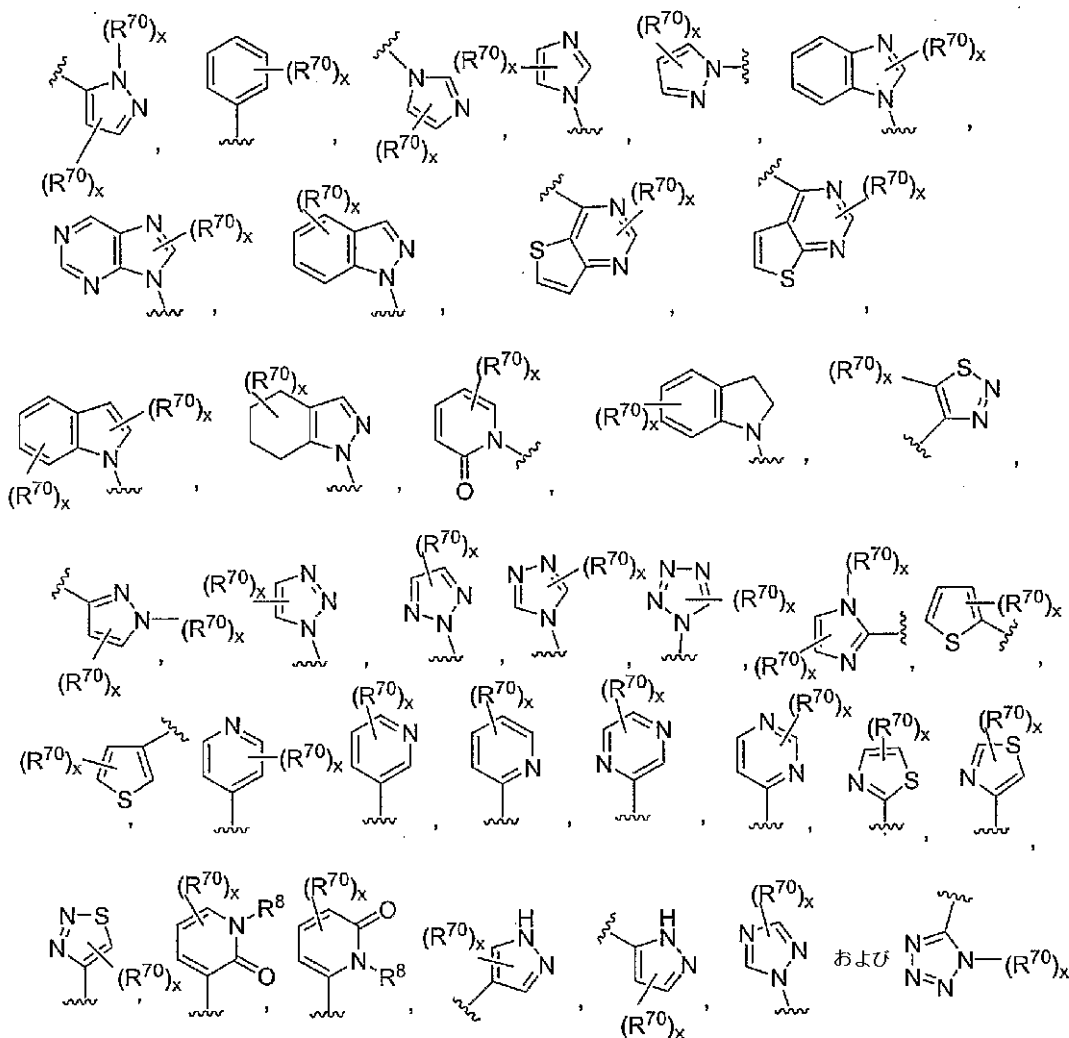
20

30

【請求項 5 6】

Wが、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、nが、1または2である；Xが、フェニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される；Yが、共有結合であり、そしてZが、以下からなる群から選択される、請求項47に記載の化合物：

【化 2 2】



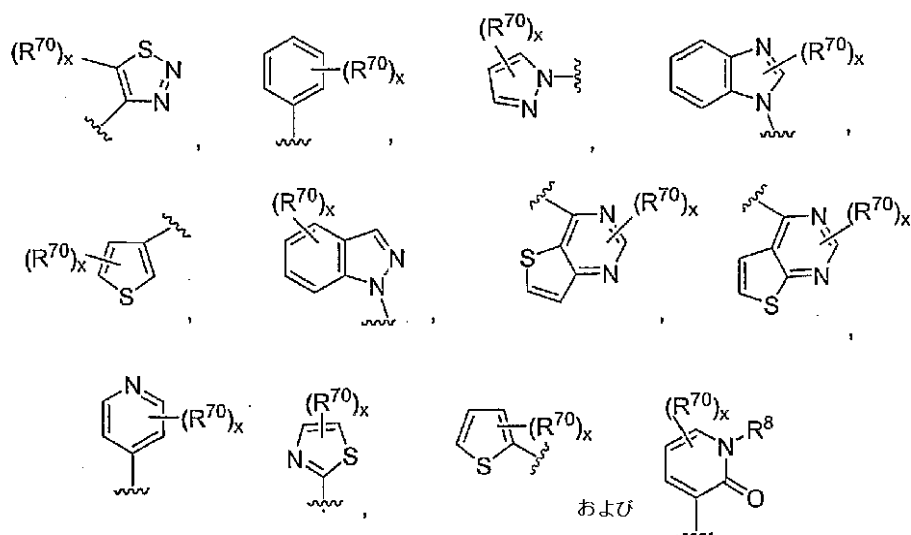
10

20

【請求項 57】

Zが、以下からなる群から選択される、請求項53に記載の化合物：

【化 2 3】

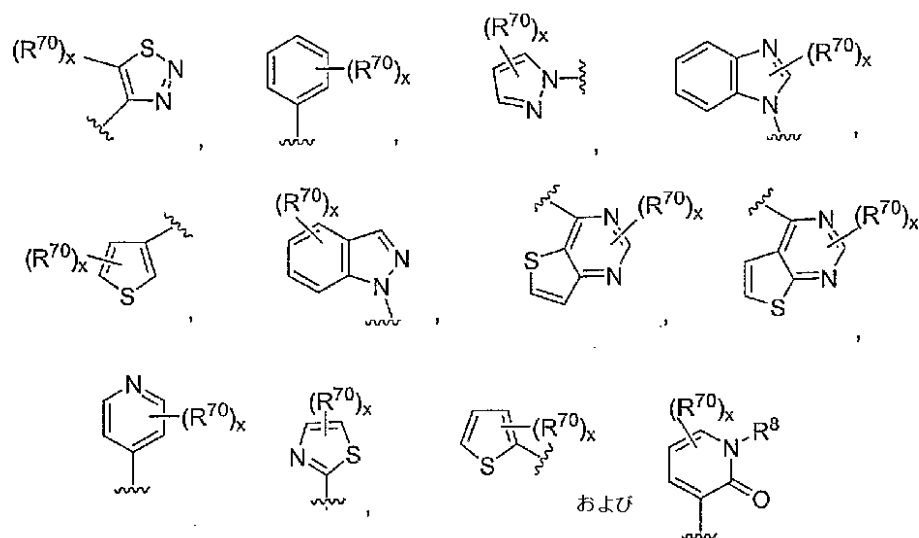


40

【請求項 58】

Zが、以下からなる群から選択される、請求項54に記載の化合物：

【化 2 4】

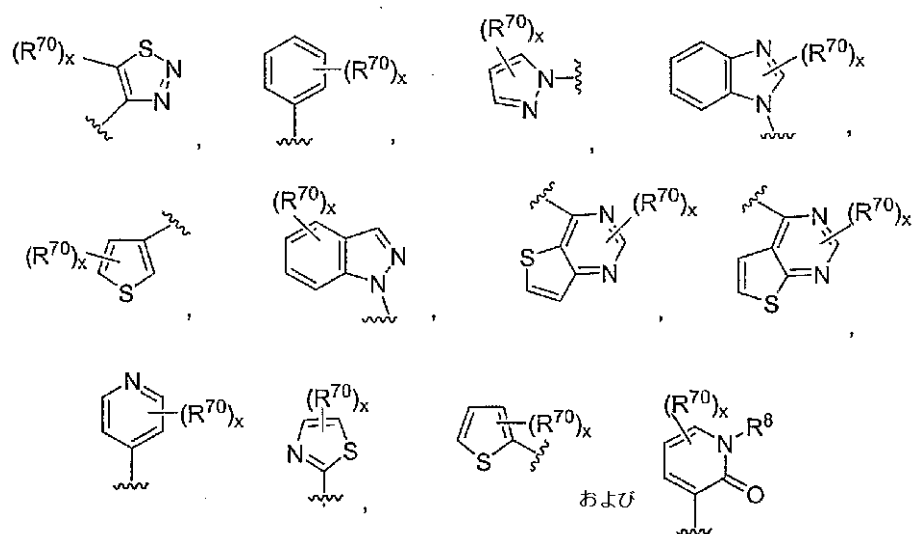


10

【請求項 5 9】

Z が、以下からなる群から選択される、請求項 5 5 に記載の化合物：

【化 2 5】



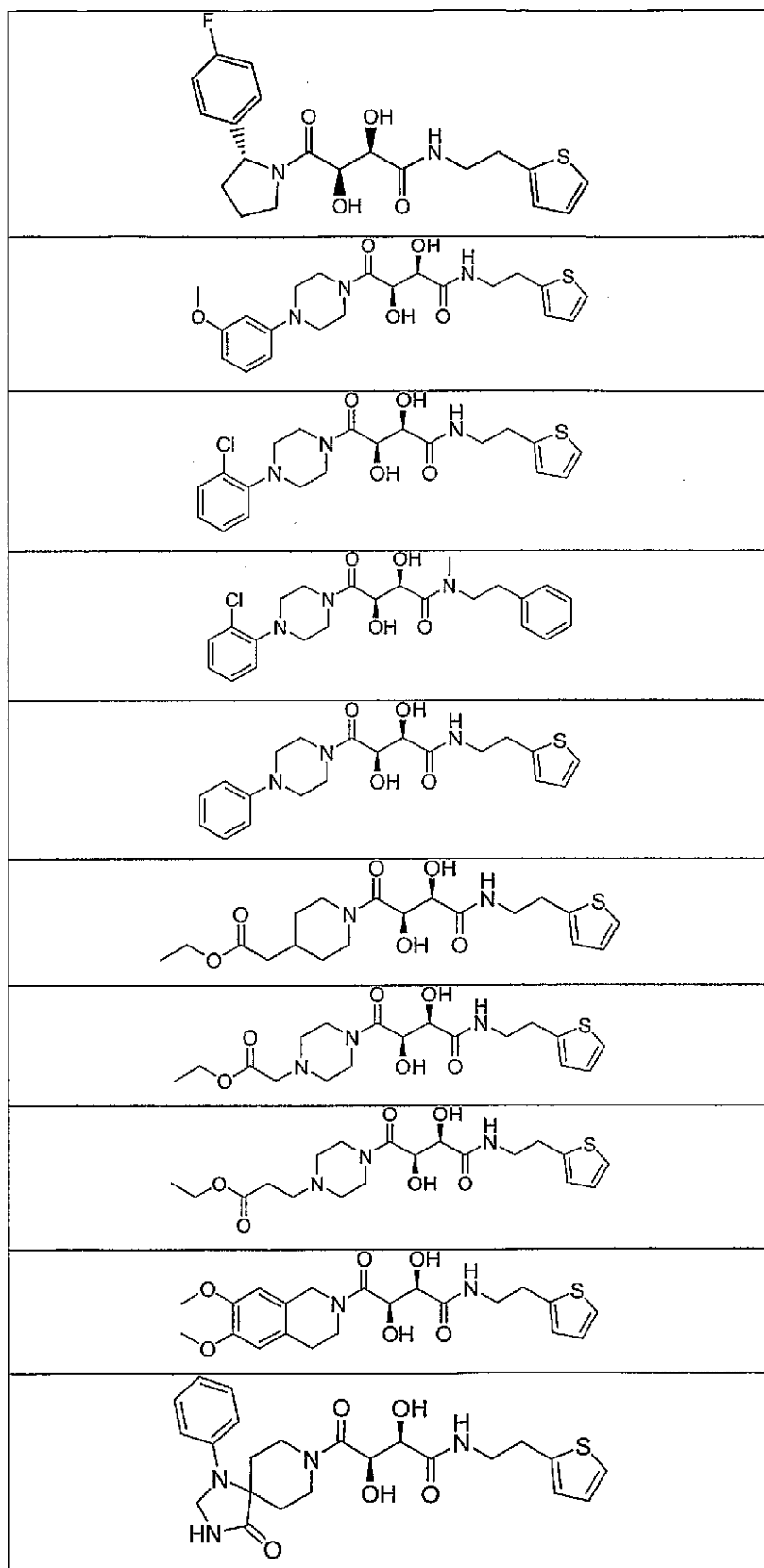
20

30

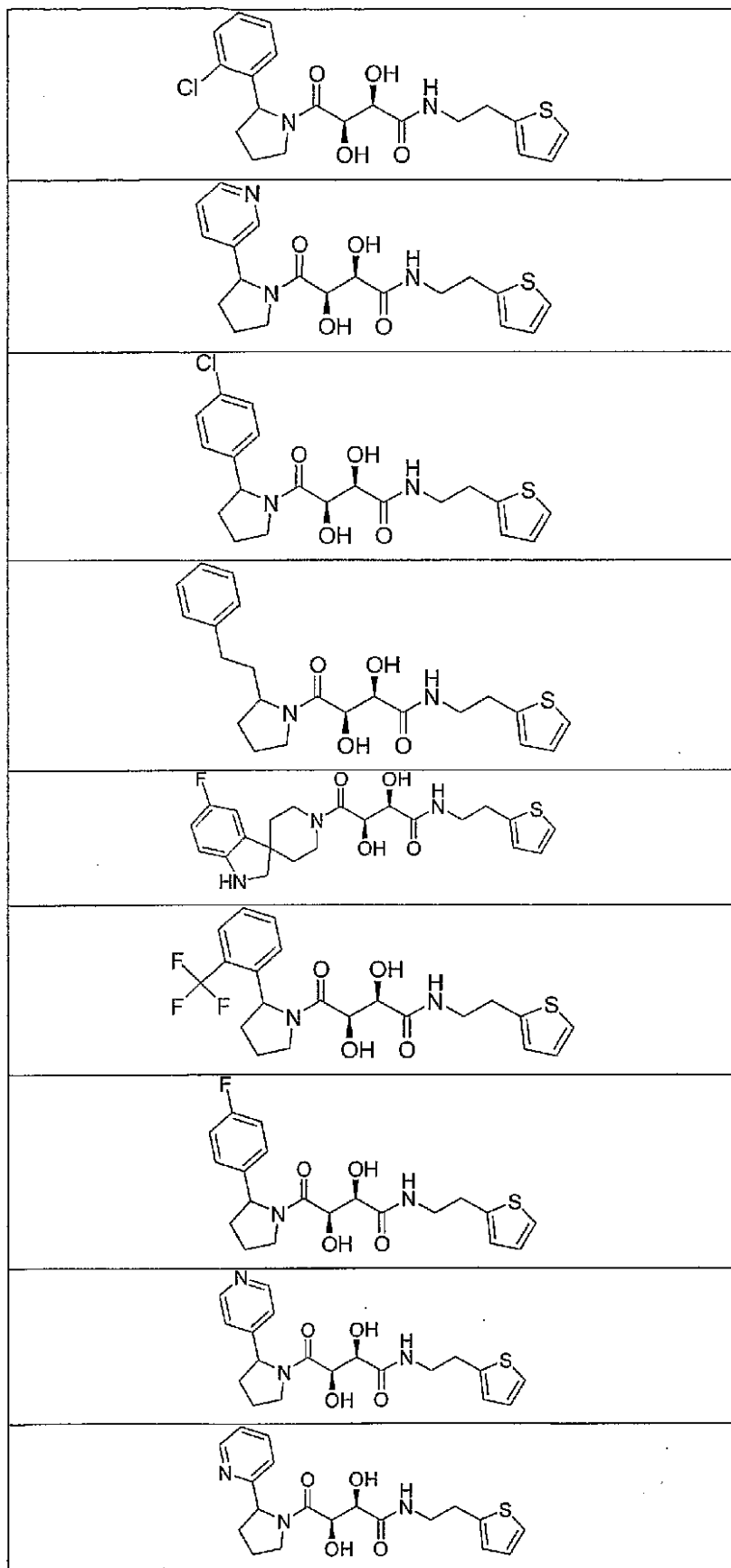
【請求項 6 0】

TACE、TNF- α 、MMPまたはそれらの組み合わせの阻害活性を示す化合物（該化合物の鏡像異性体、立体異性体および互変異性体を含めて）、および該化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物であって、該化合物は、以下で列挙された構造の化合物から選択される：

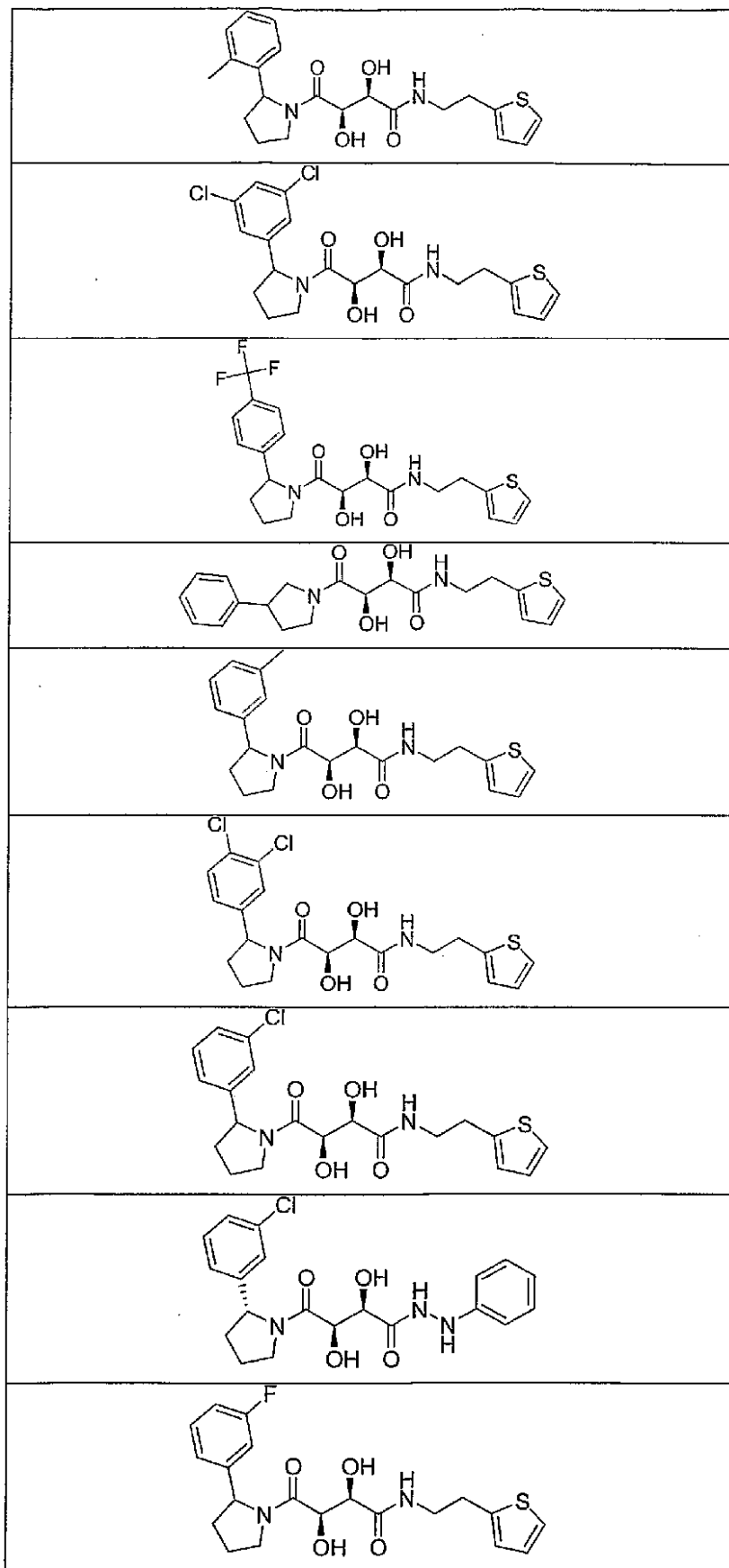
【化 2 6】



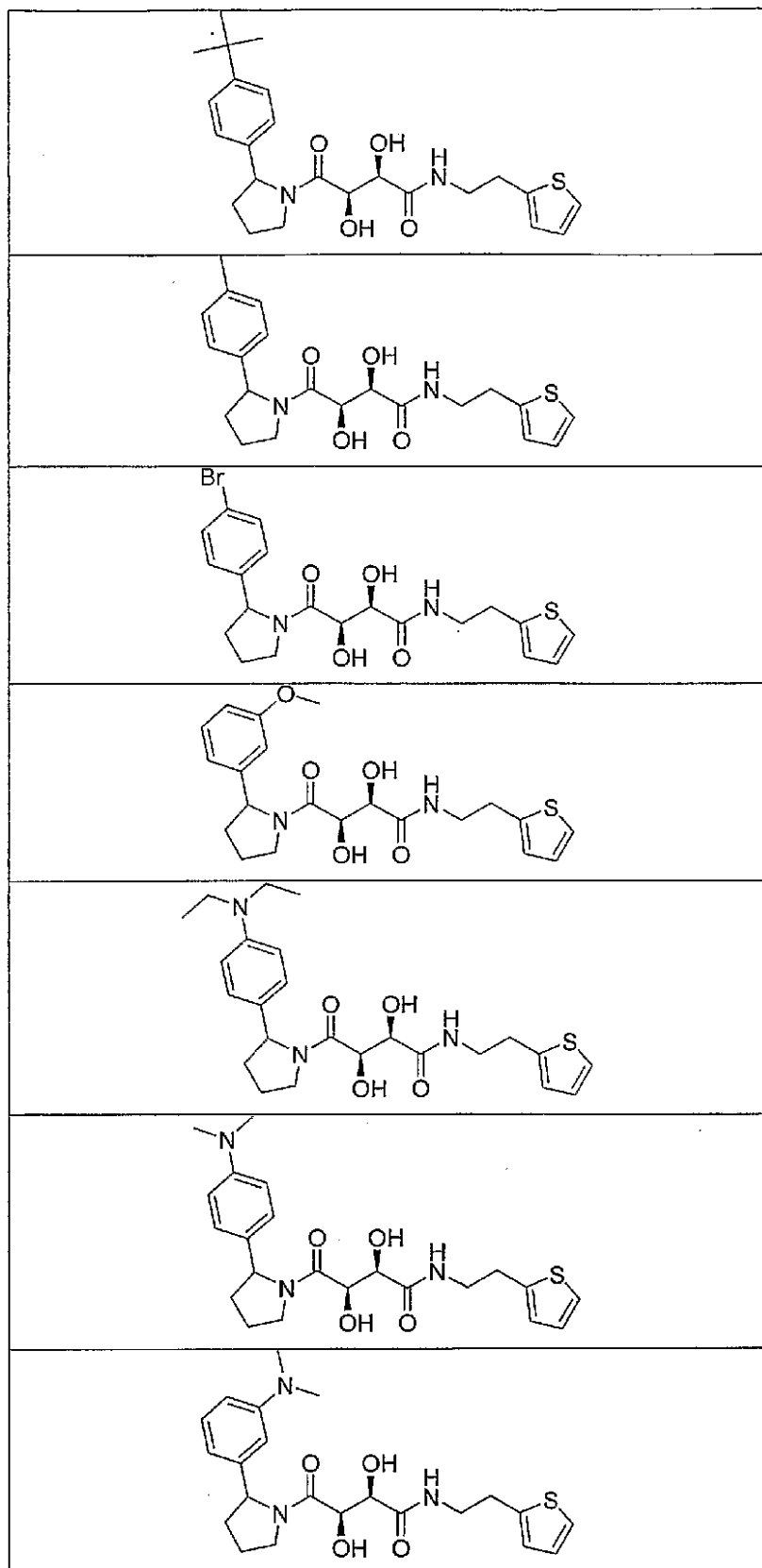
【化 2 7】



【化 2 8】



【化 2 9】



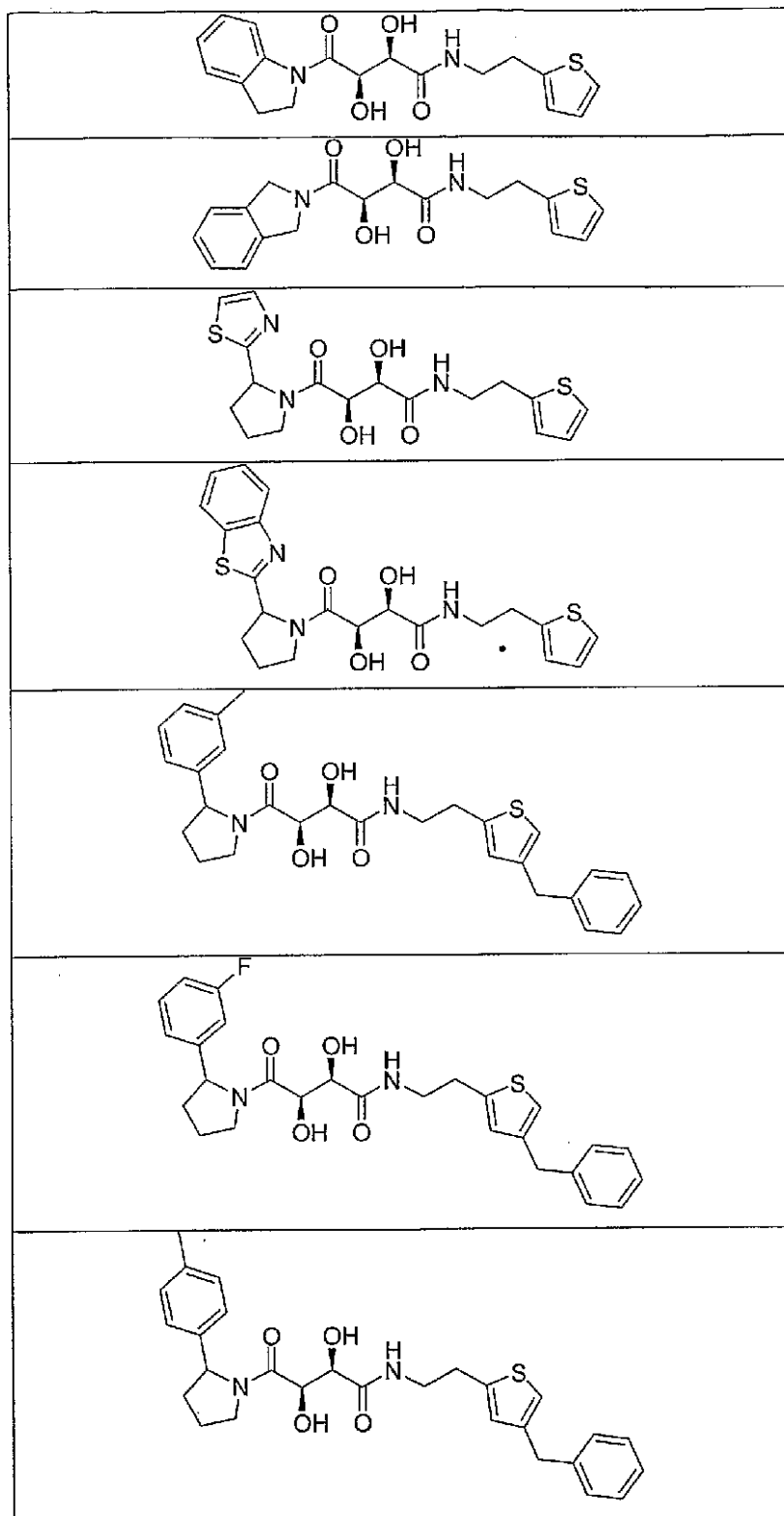
10

20

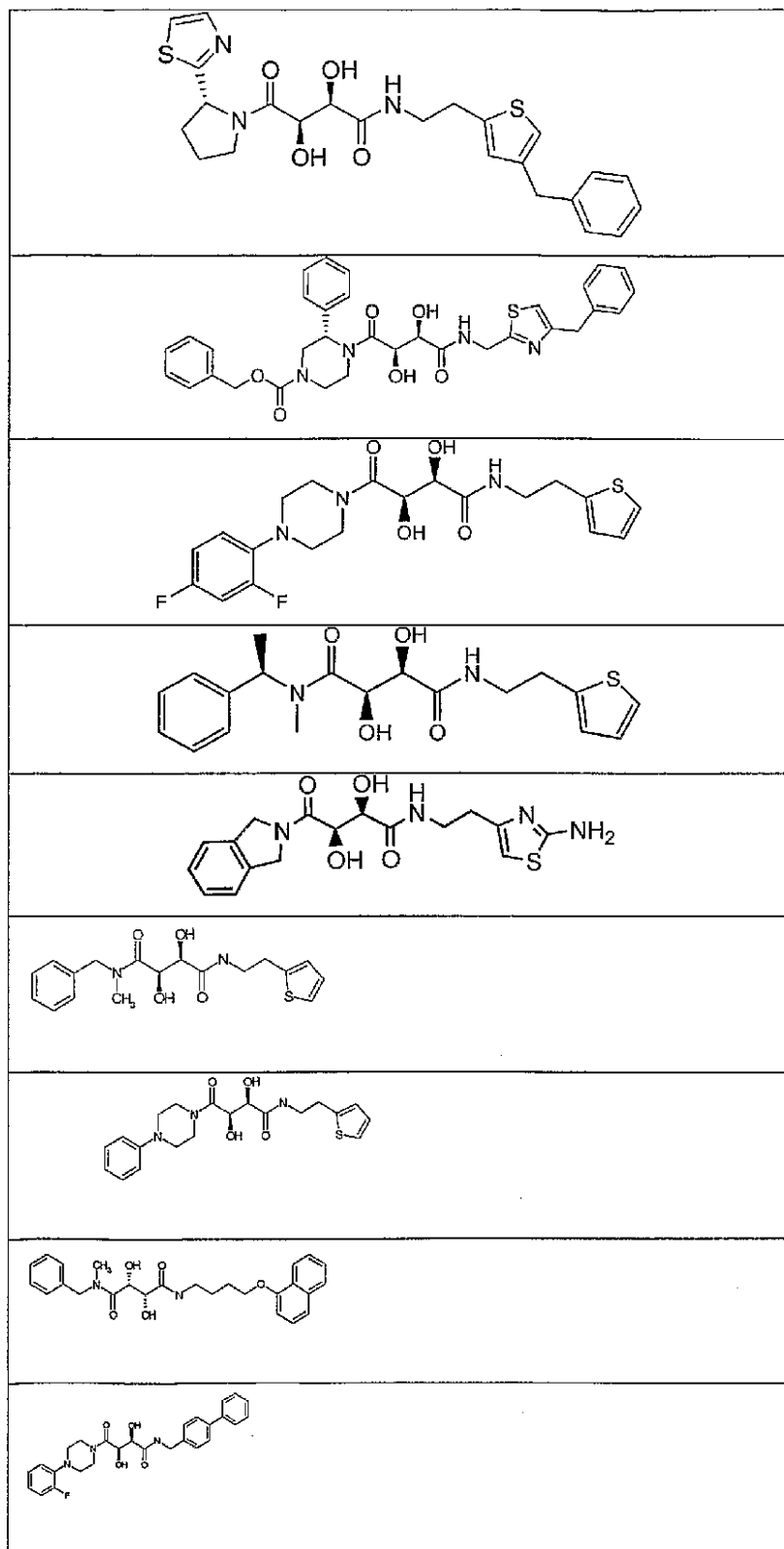
30

40

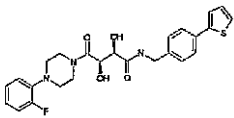
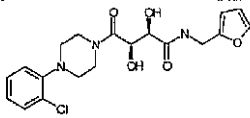
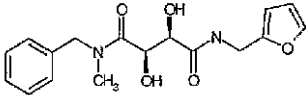
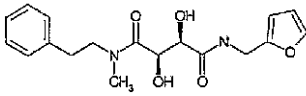
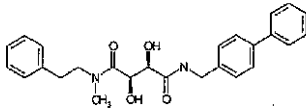
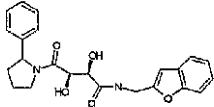
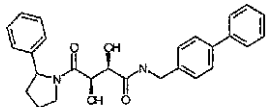
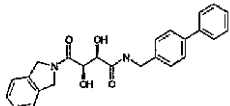
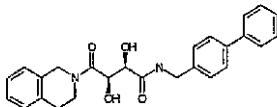
【化 30】



【化 3 1】



【化 3 2】

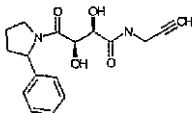
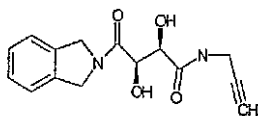
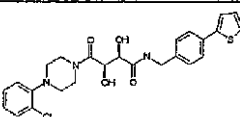
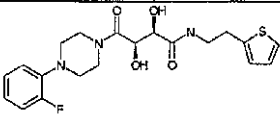
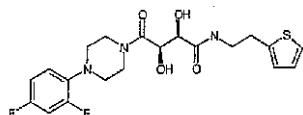
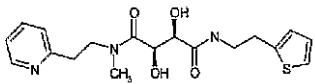
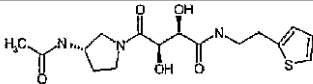
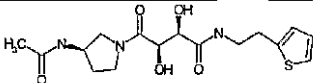
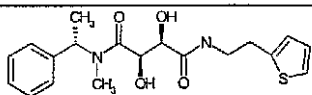
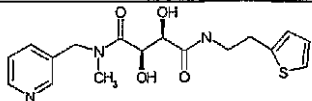










10

20

30

40

20

30

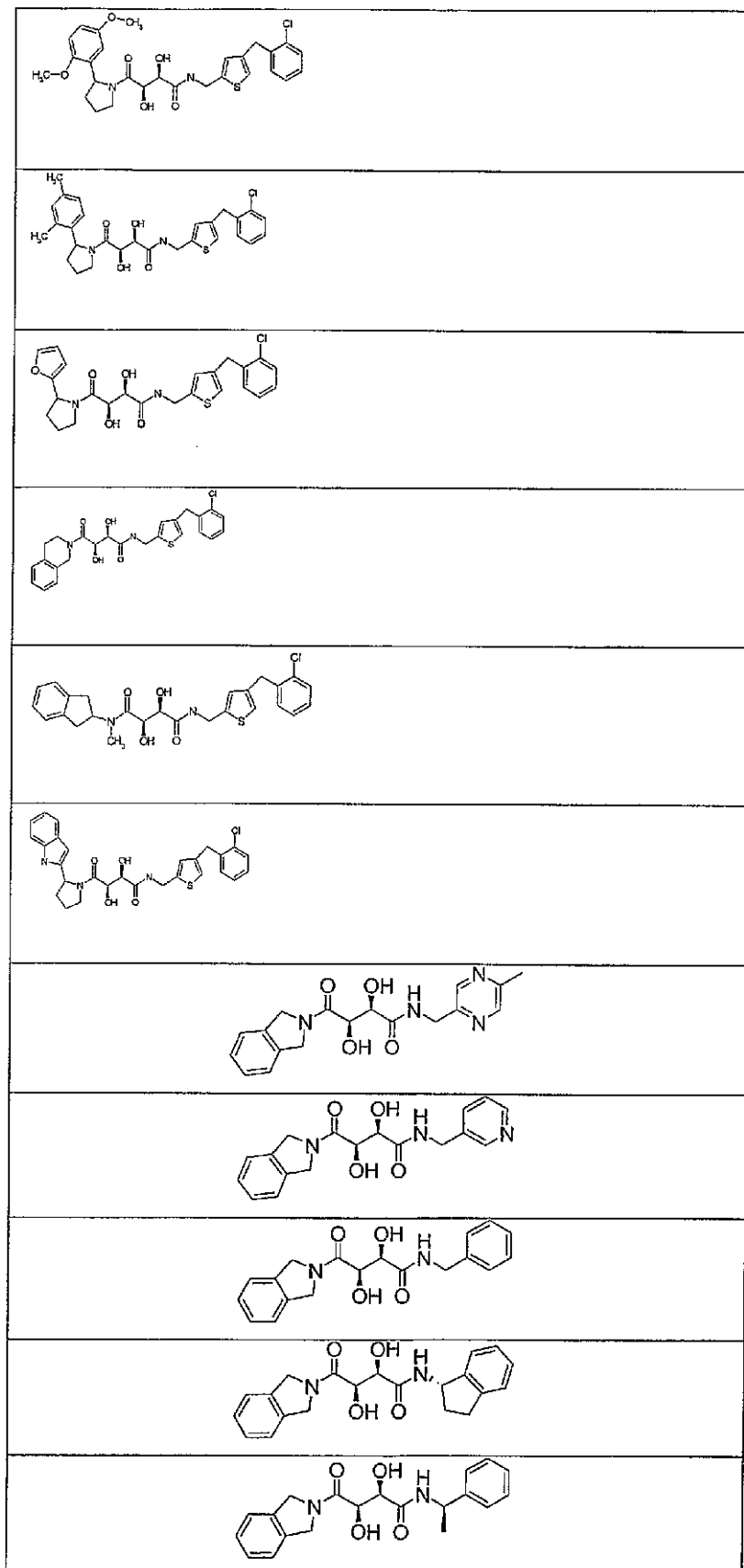
40

20

30

40

【化 3 5】



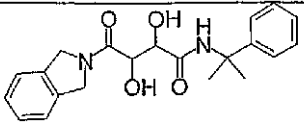
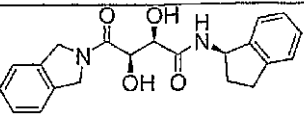
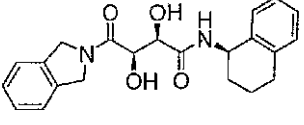
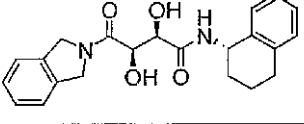
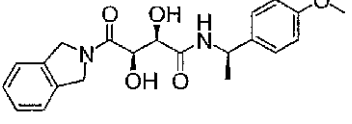
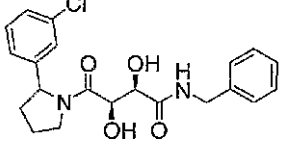
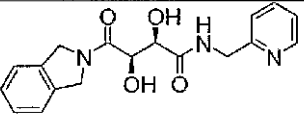
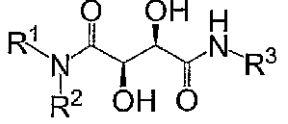
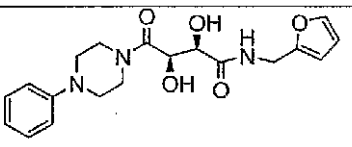
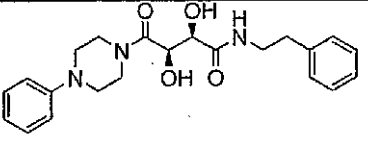
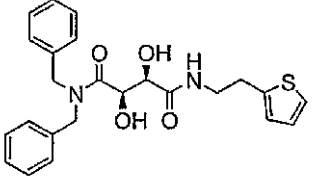
10

20

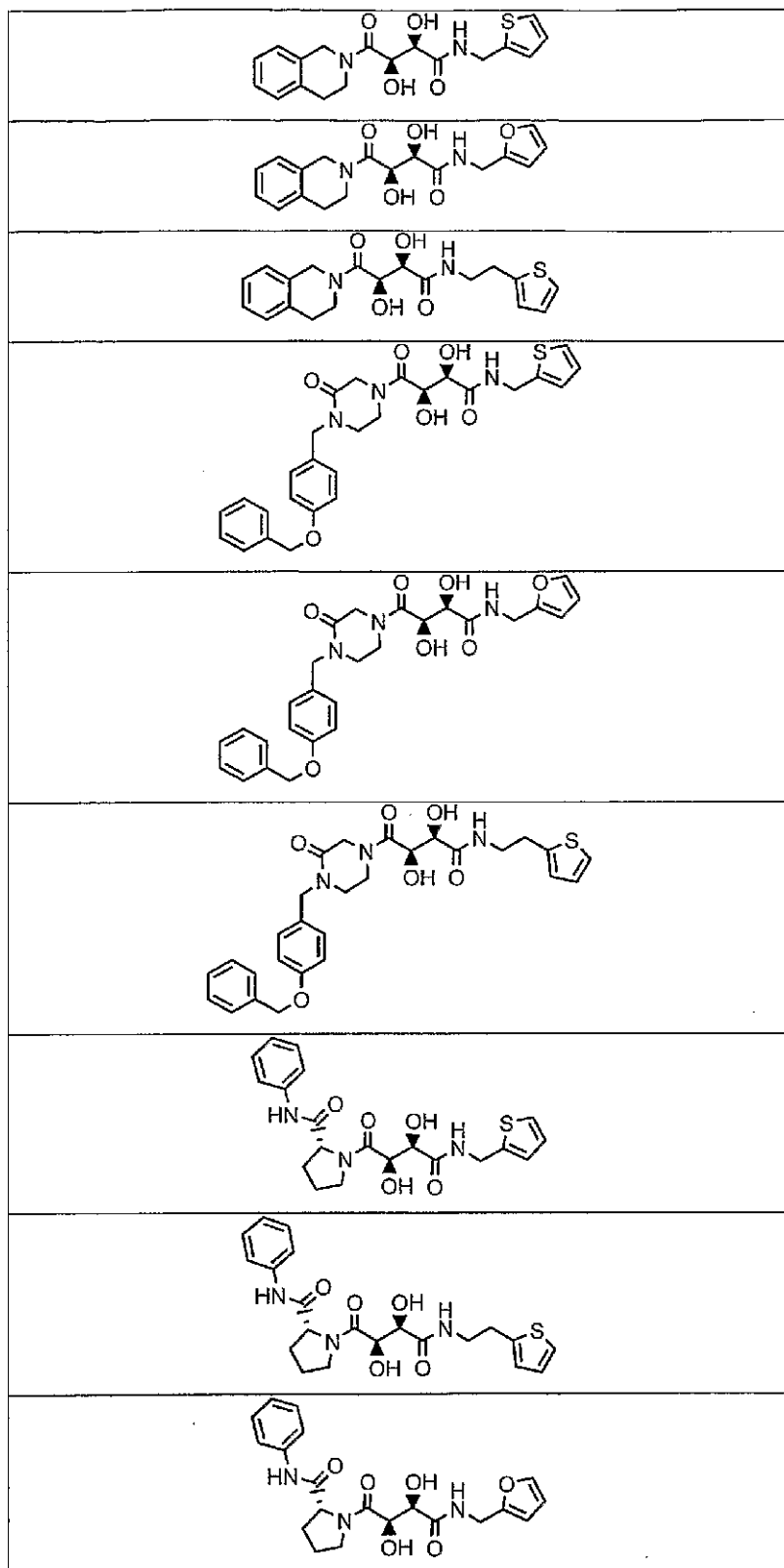
30

40

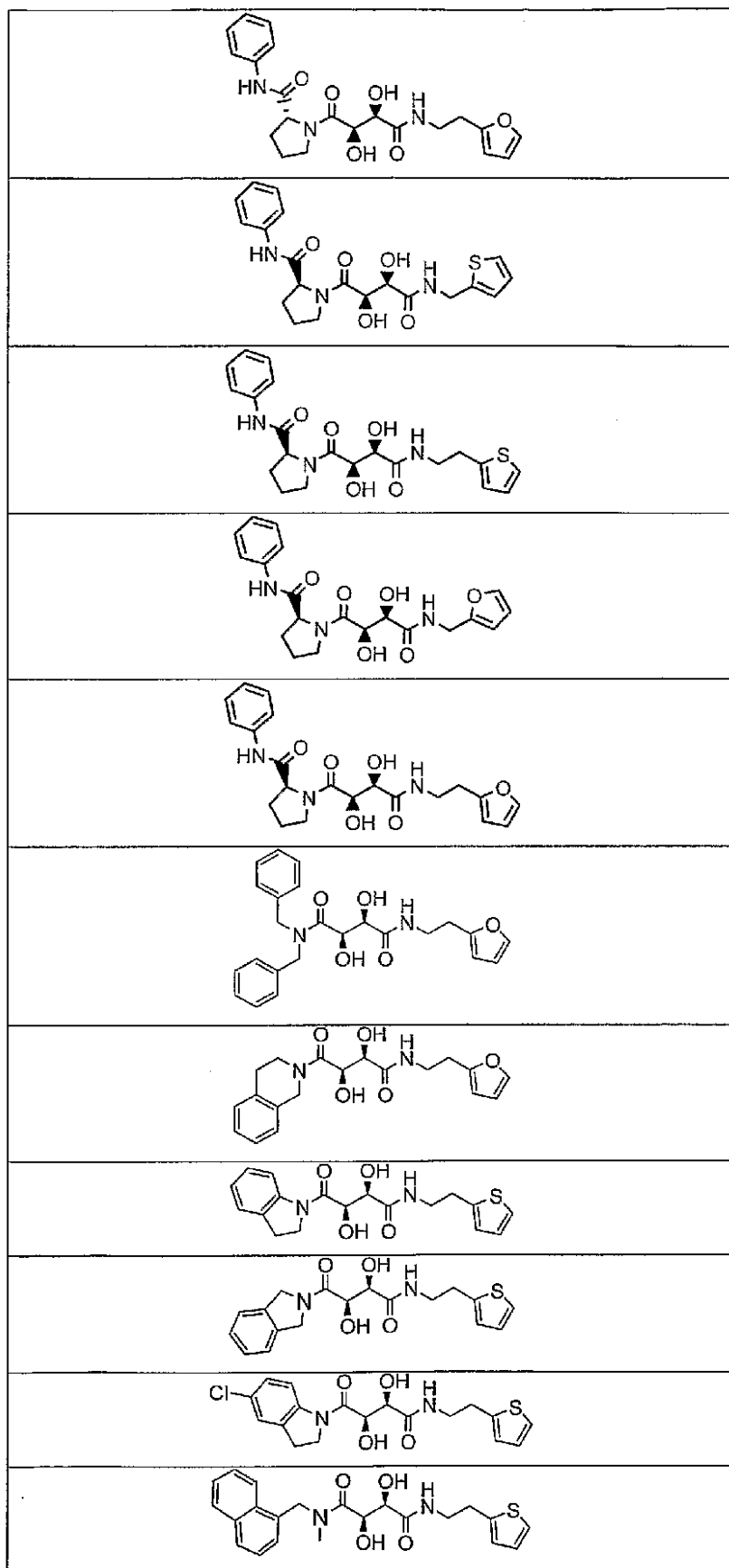
【化 3 6】

	
	
	10
	
	
	20
	
	30
	
	
	40

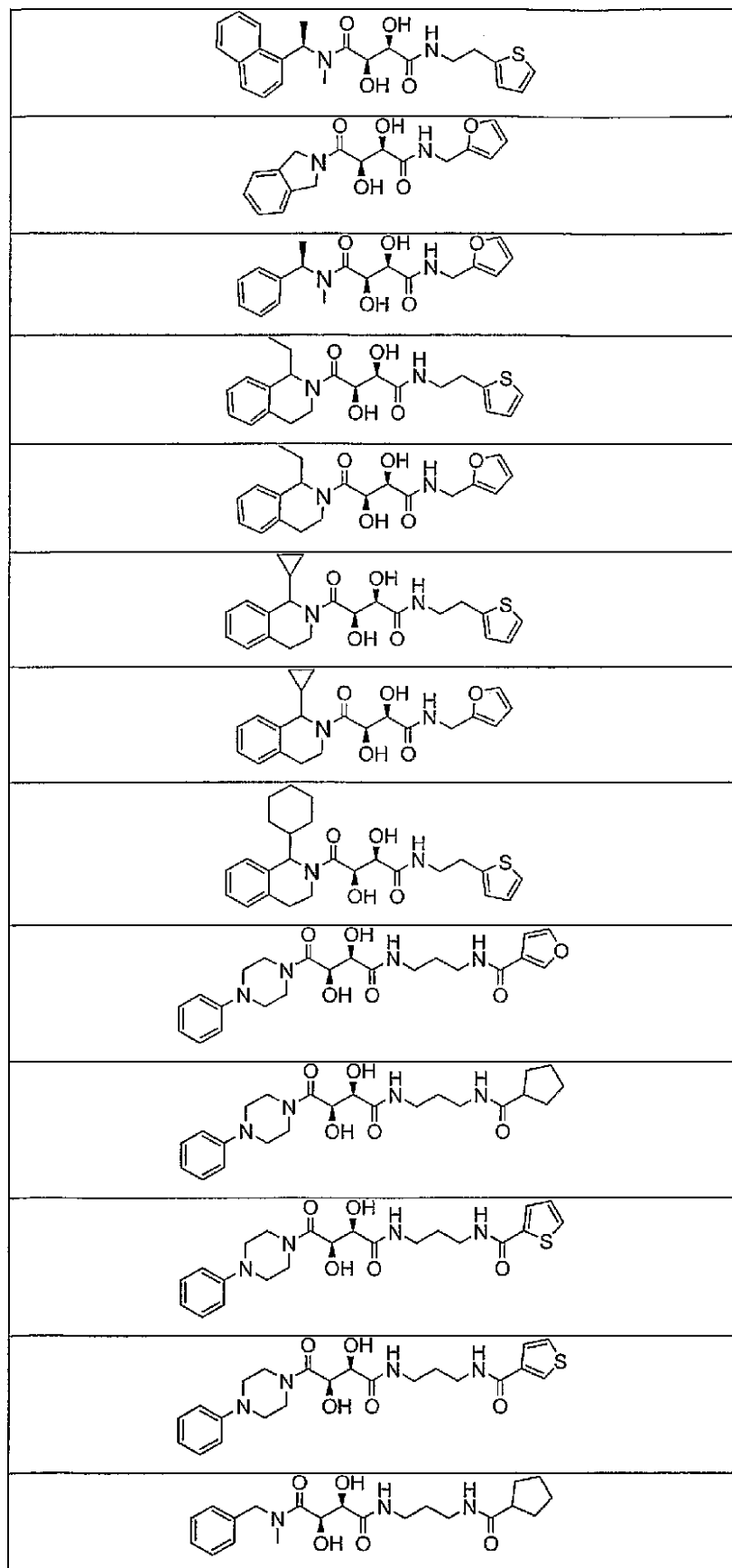
【化 3 7】



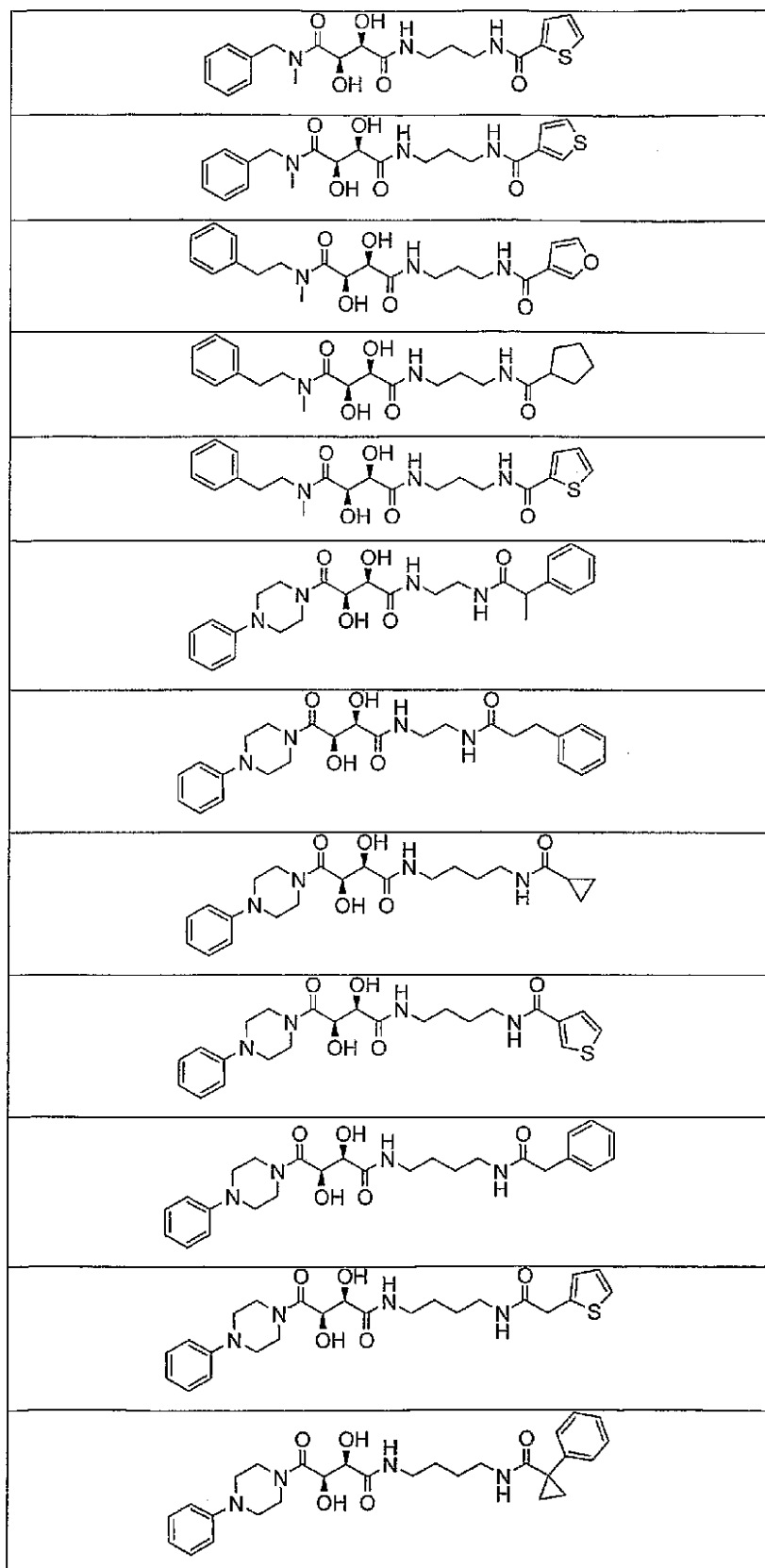
【化 3 8】



【化 3 9】



【化 4 0】



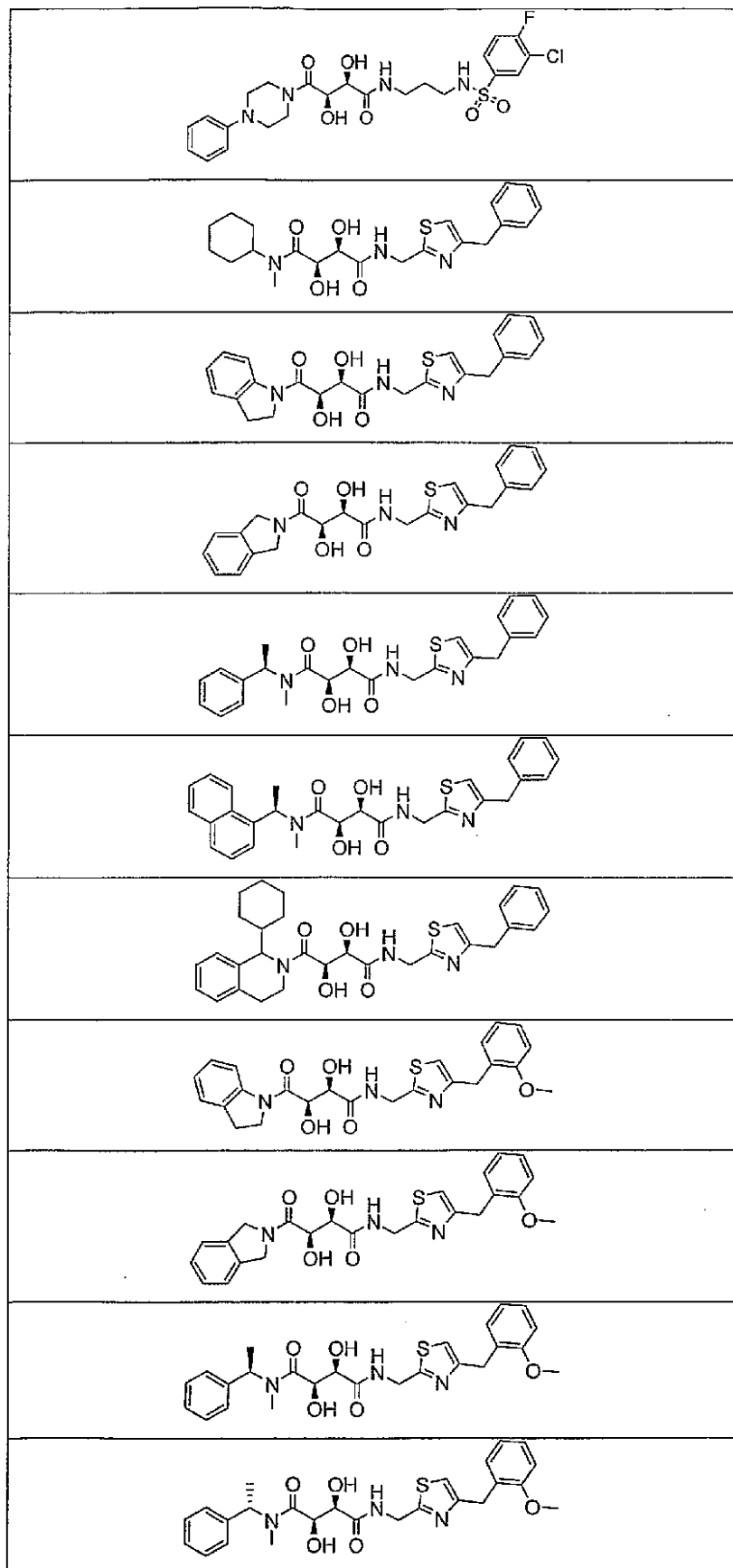
10

20

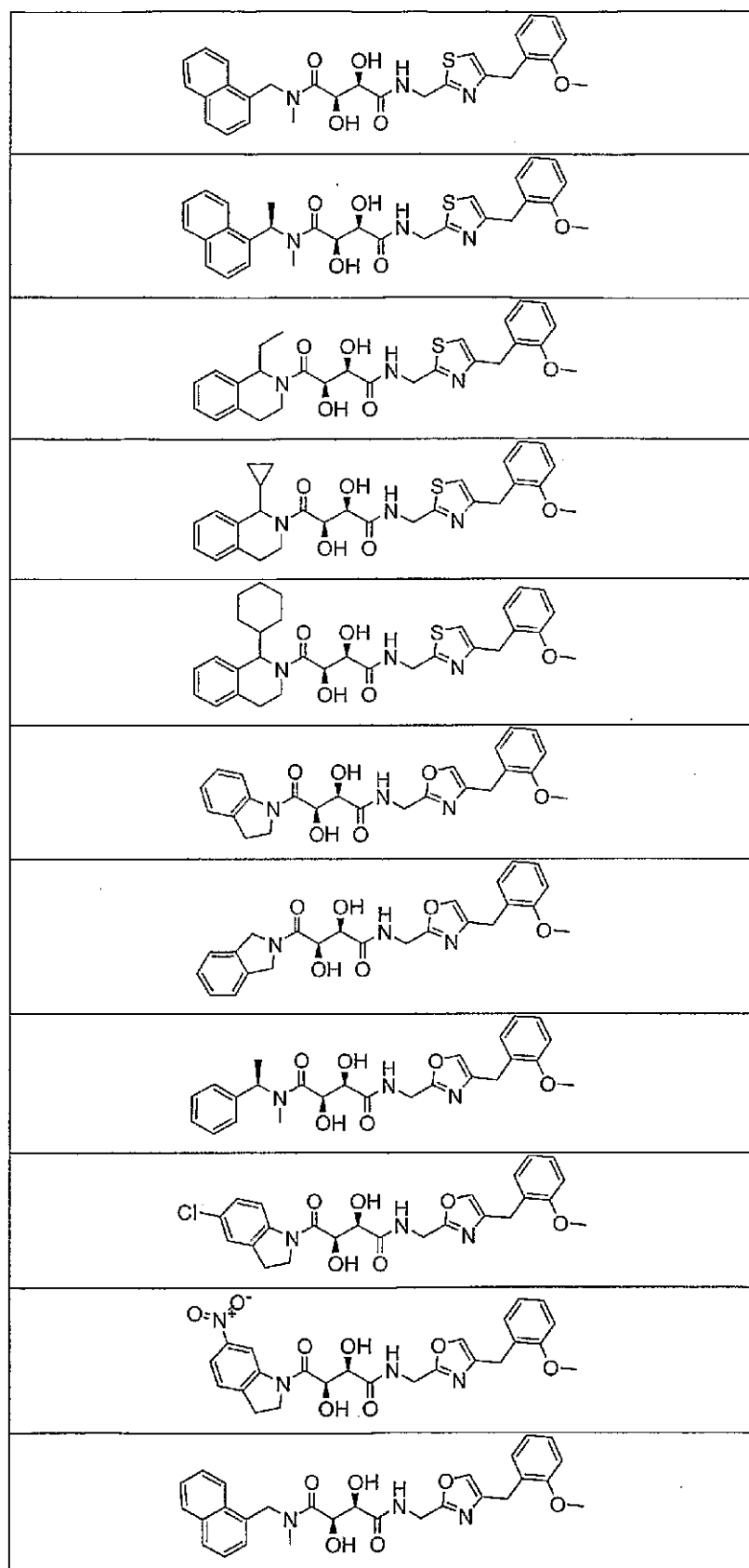
30

40

【化 4 1】



【化 4 2】



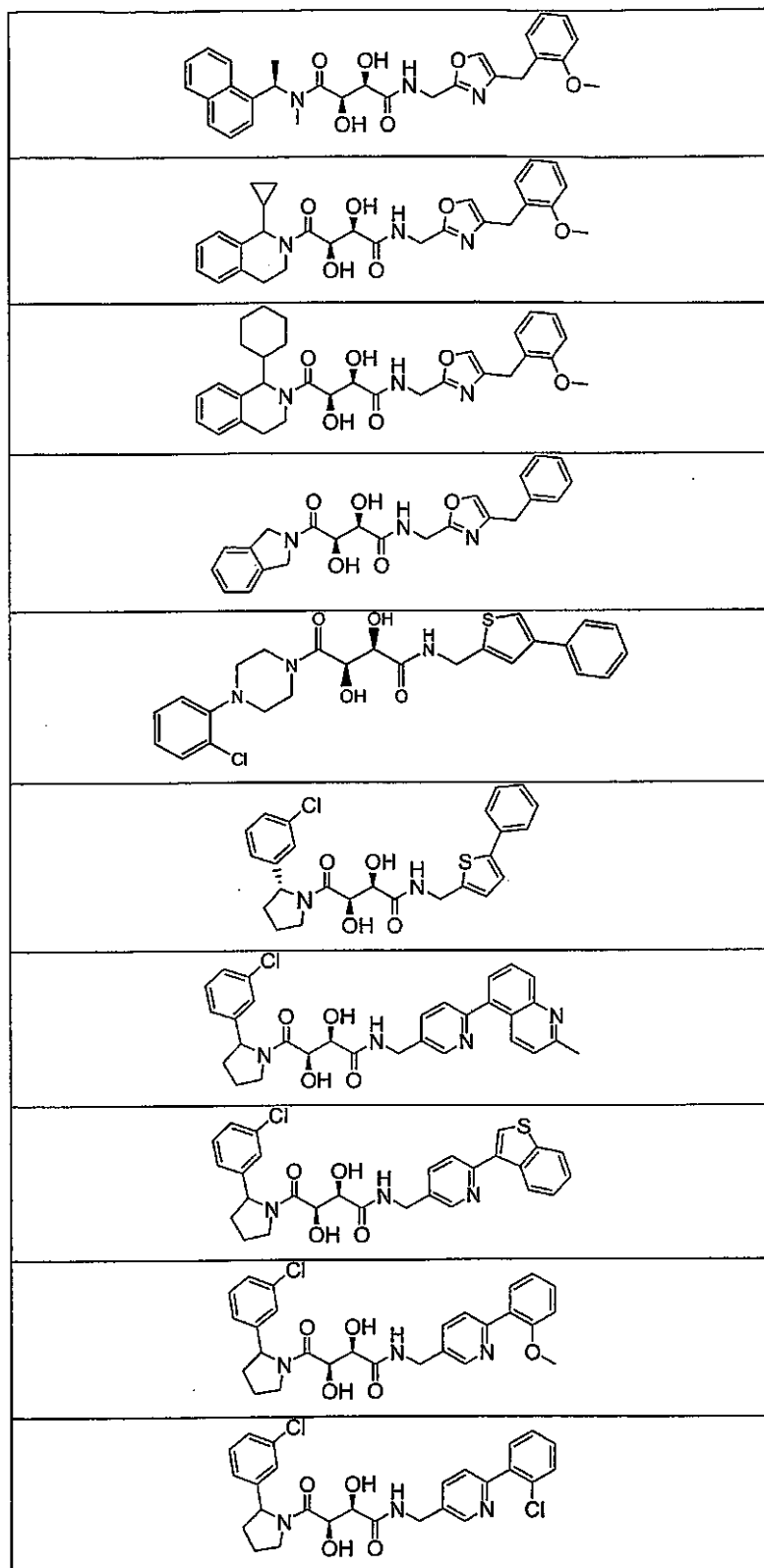
10

20

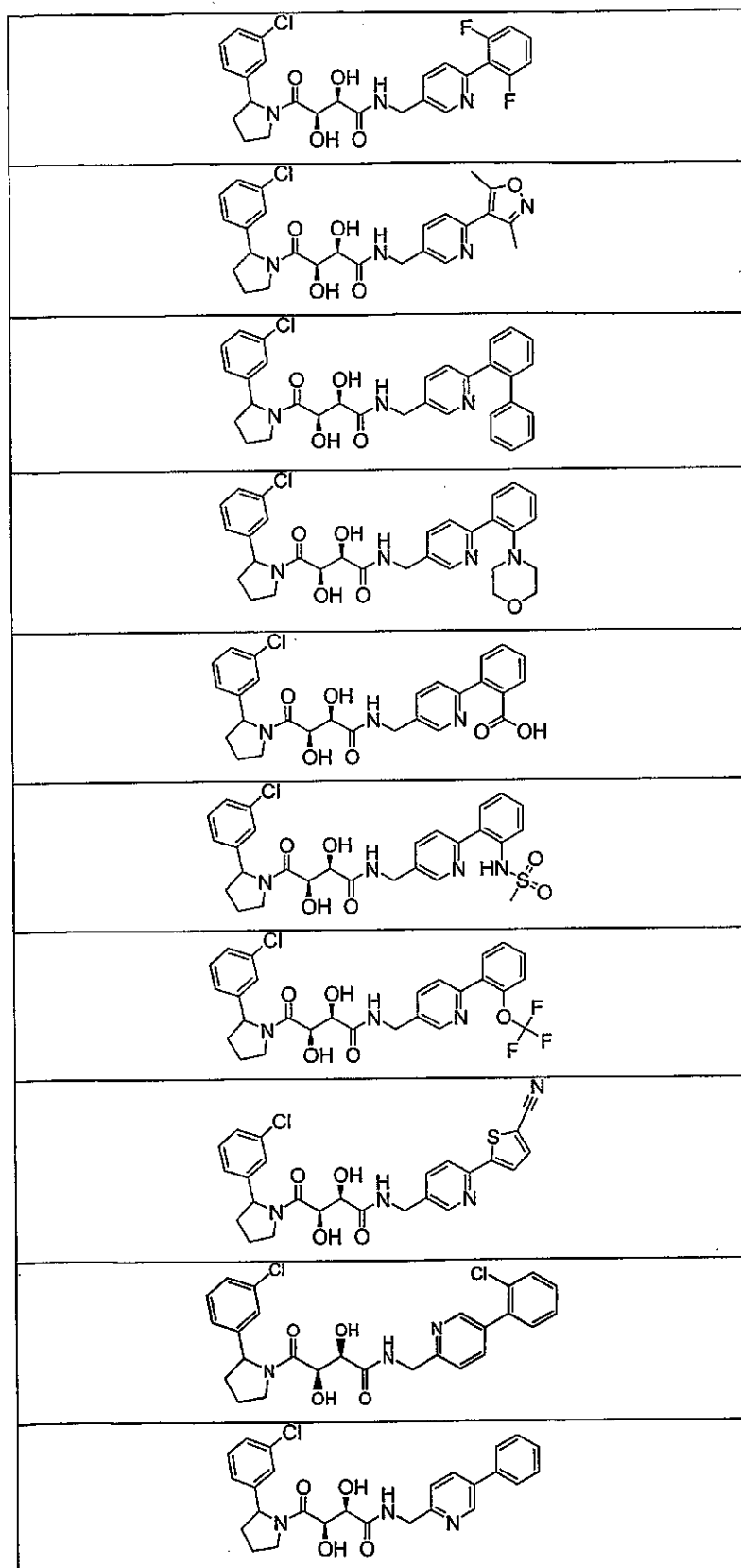
30

40

【化 4 3】



【化 4 4】



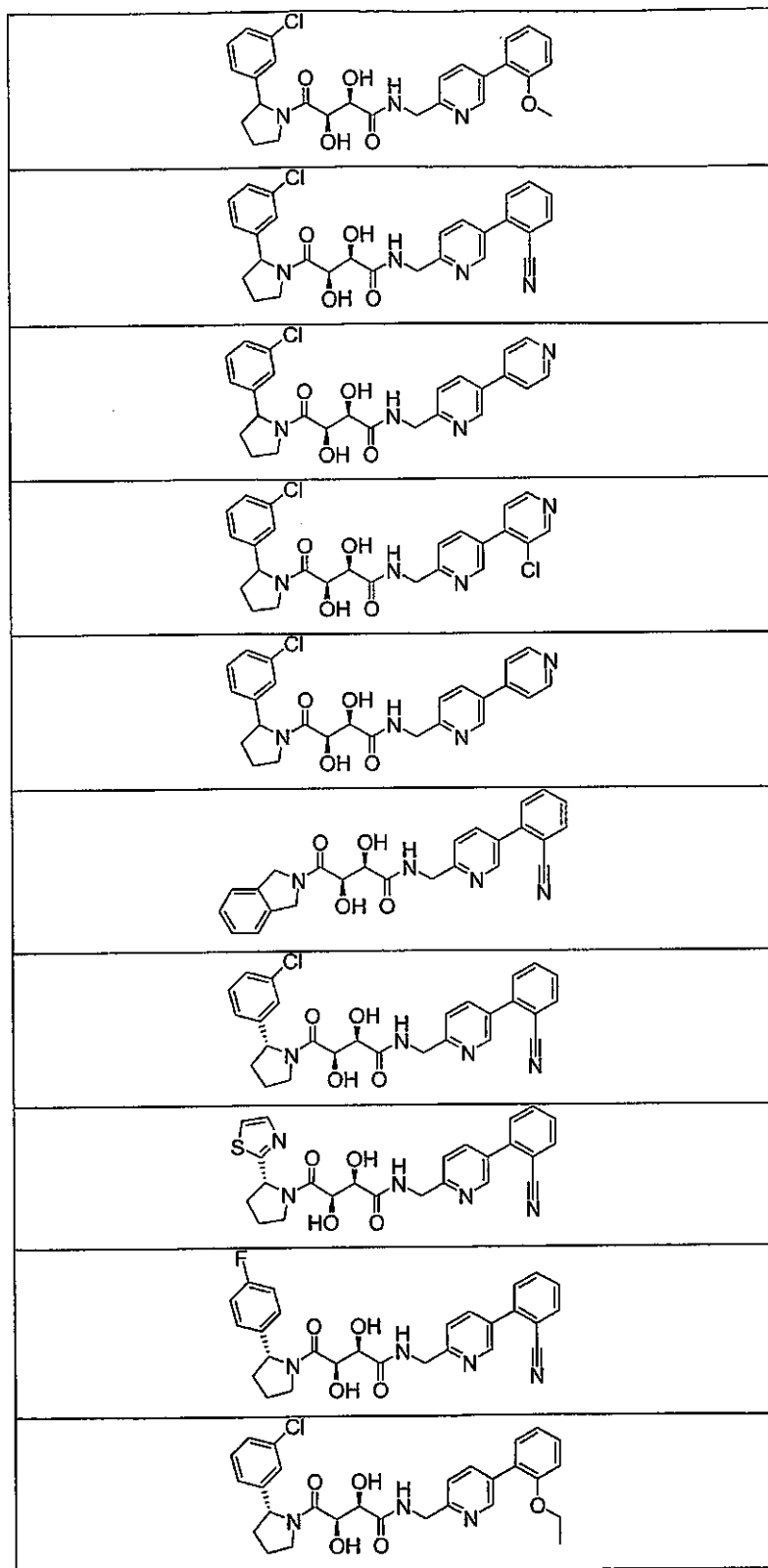
10

20

30

40

【化 4 5】



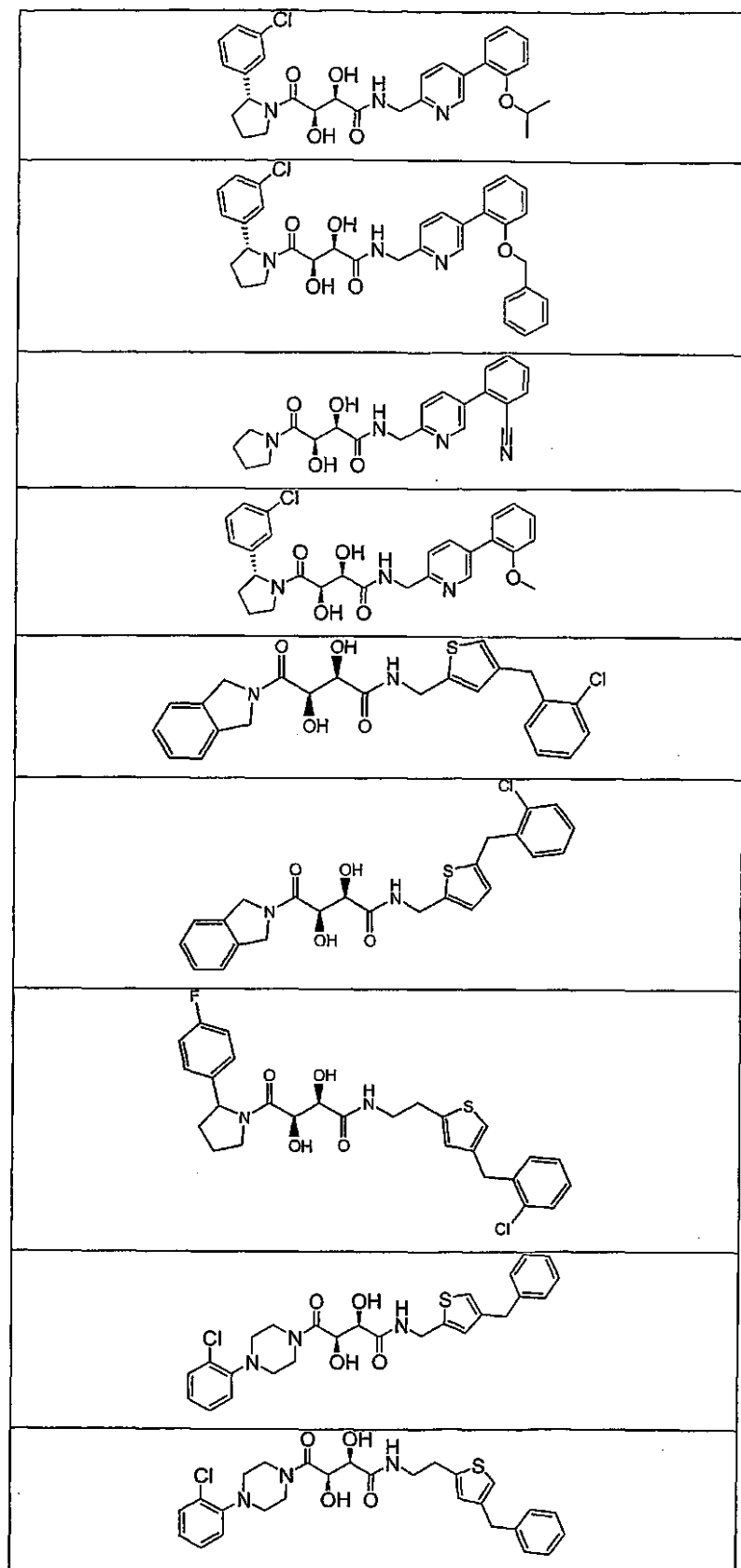
10

20

30

40

【化 4 6】



10

20

30

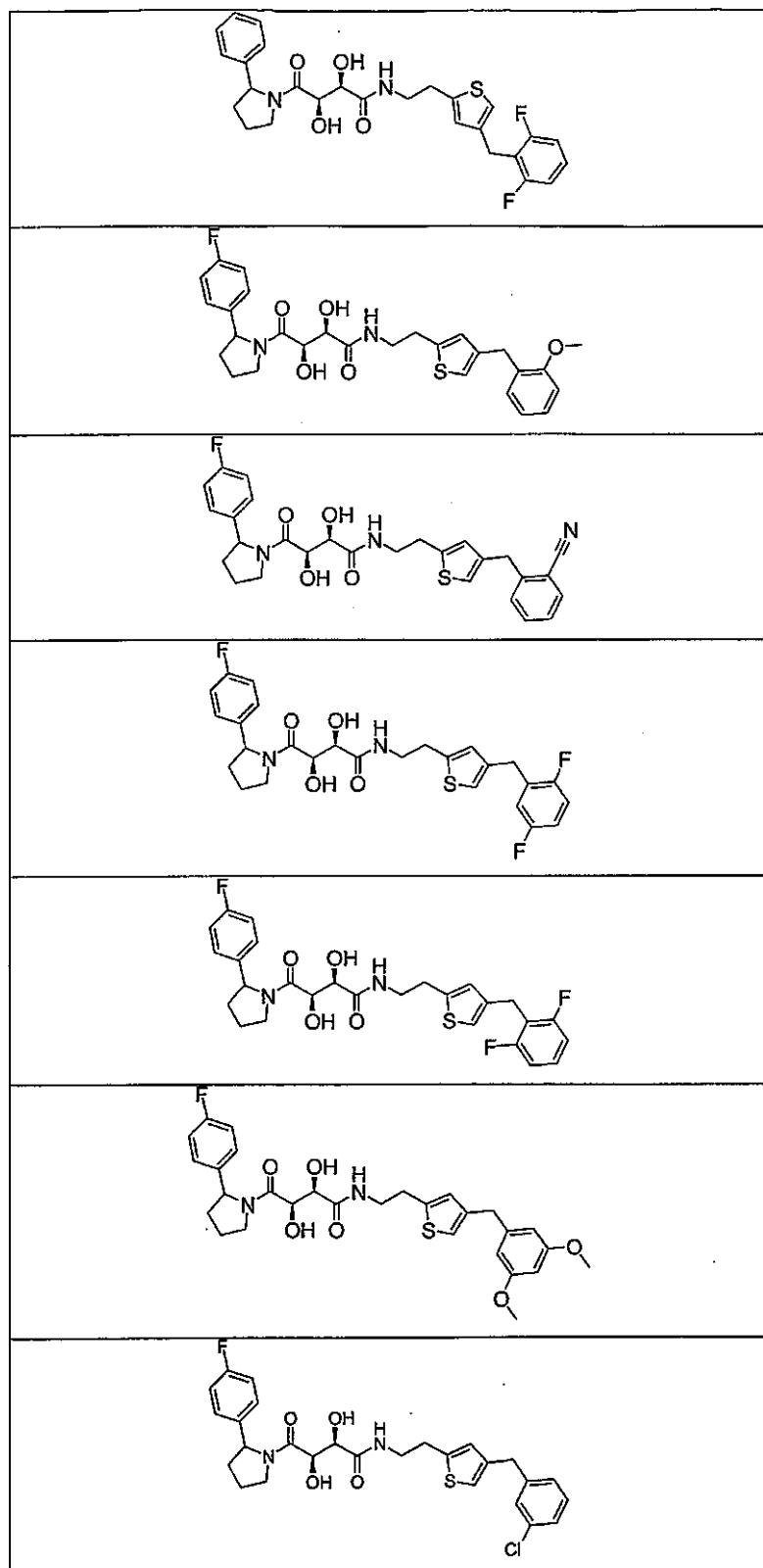
40

20

30

40

【化 4 8】



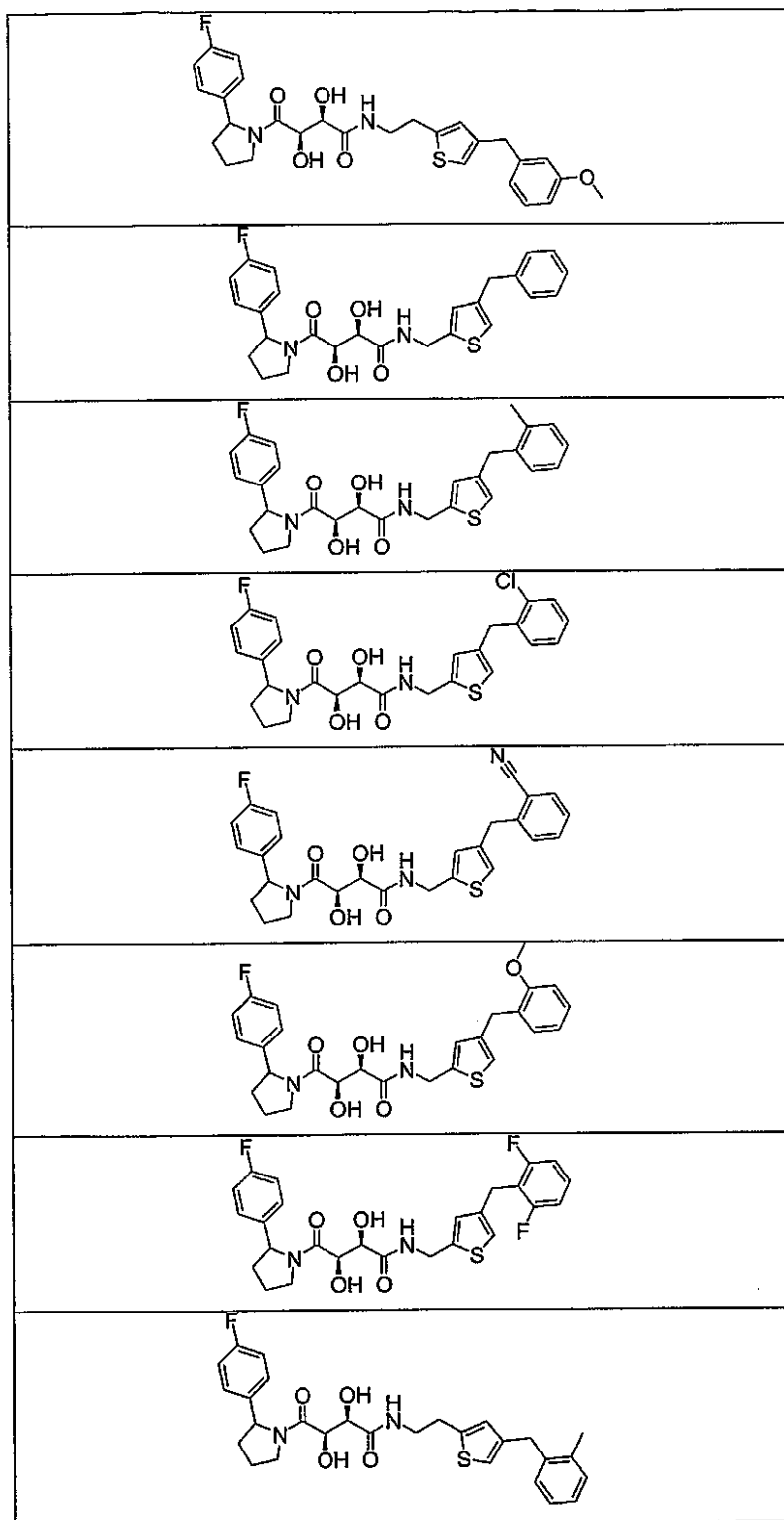
10

20

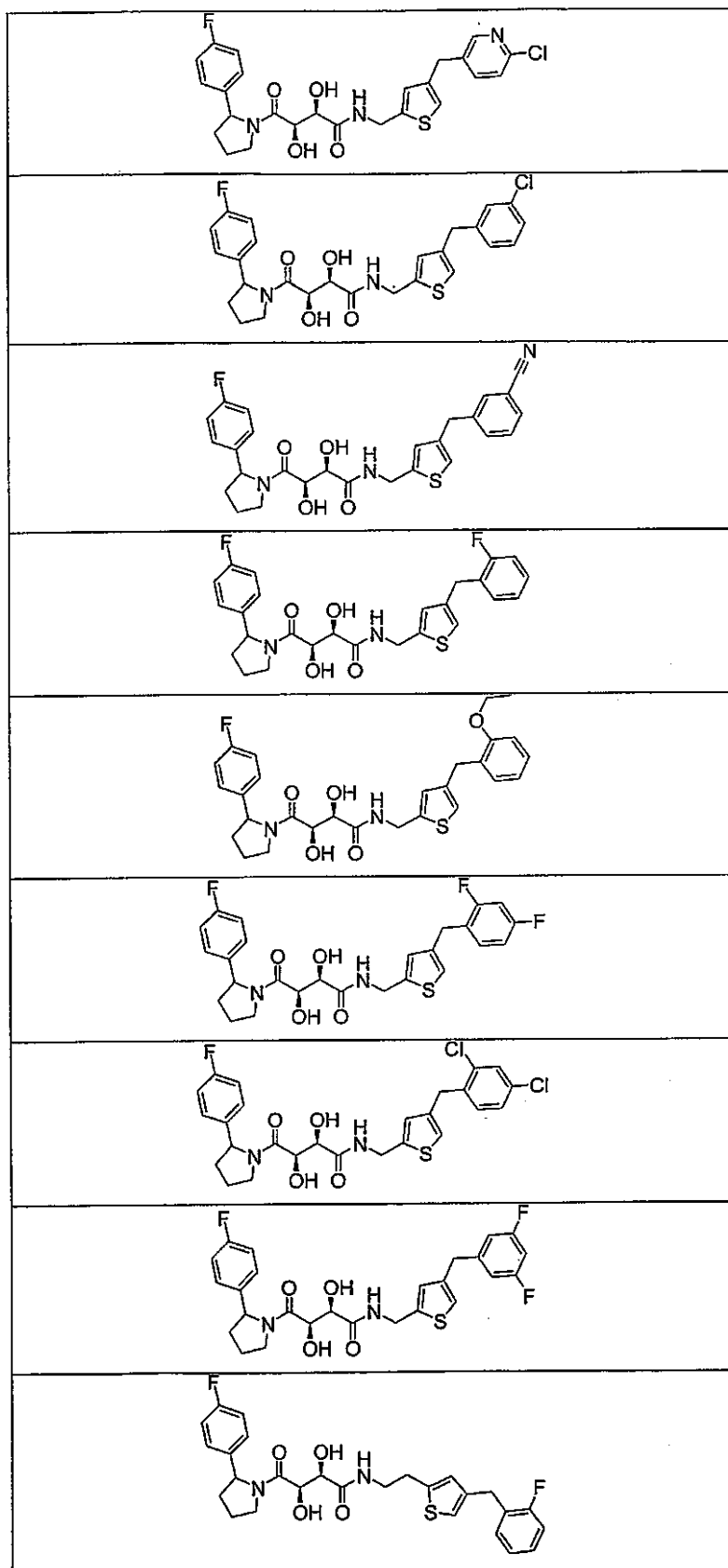
30

40

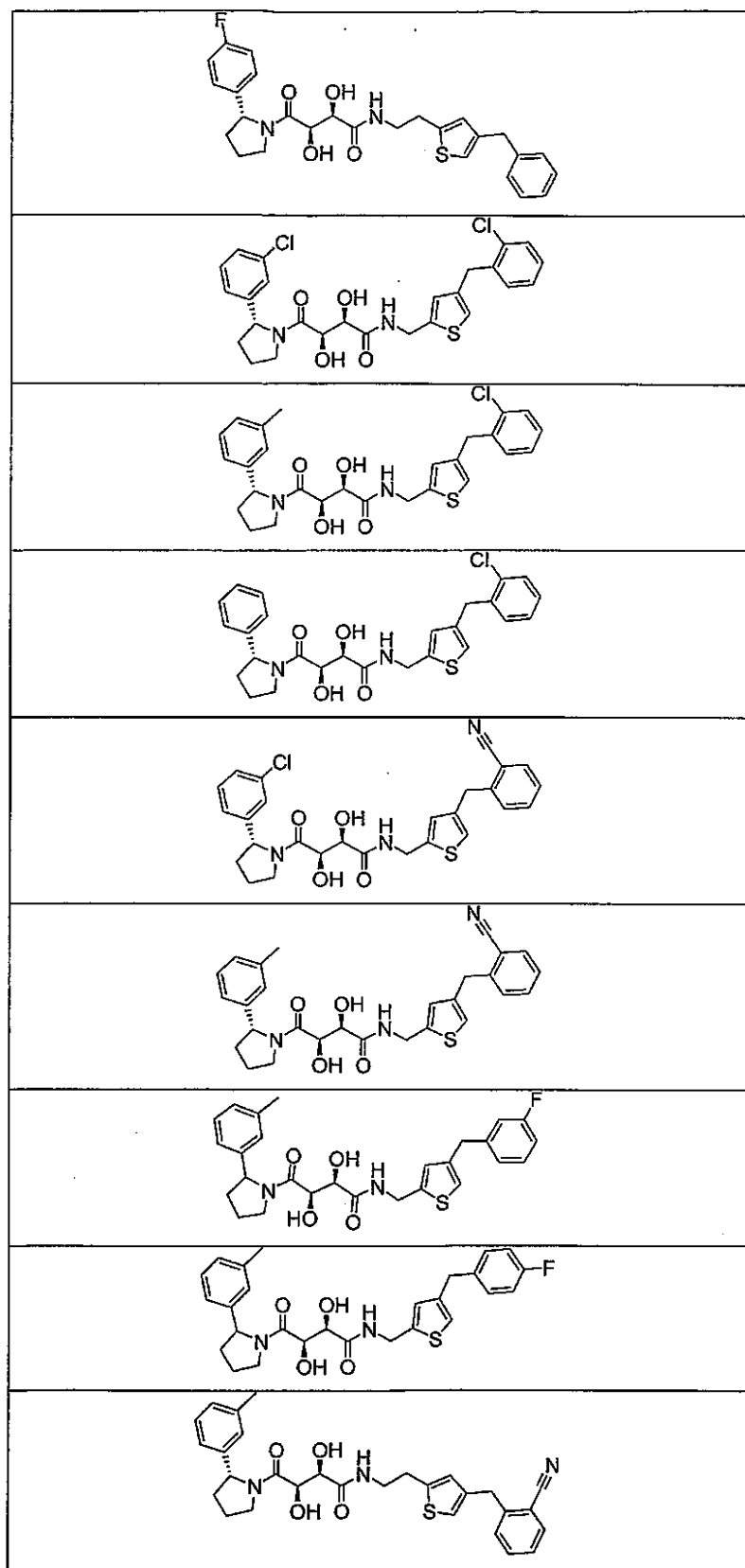
【化 4 9】



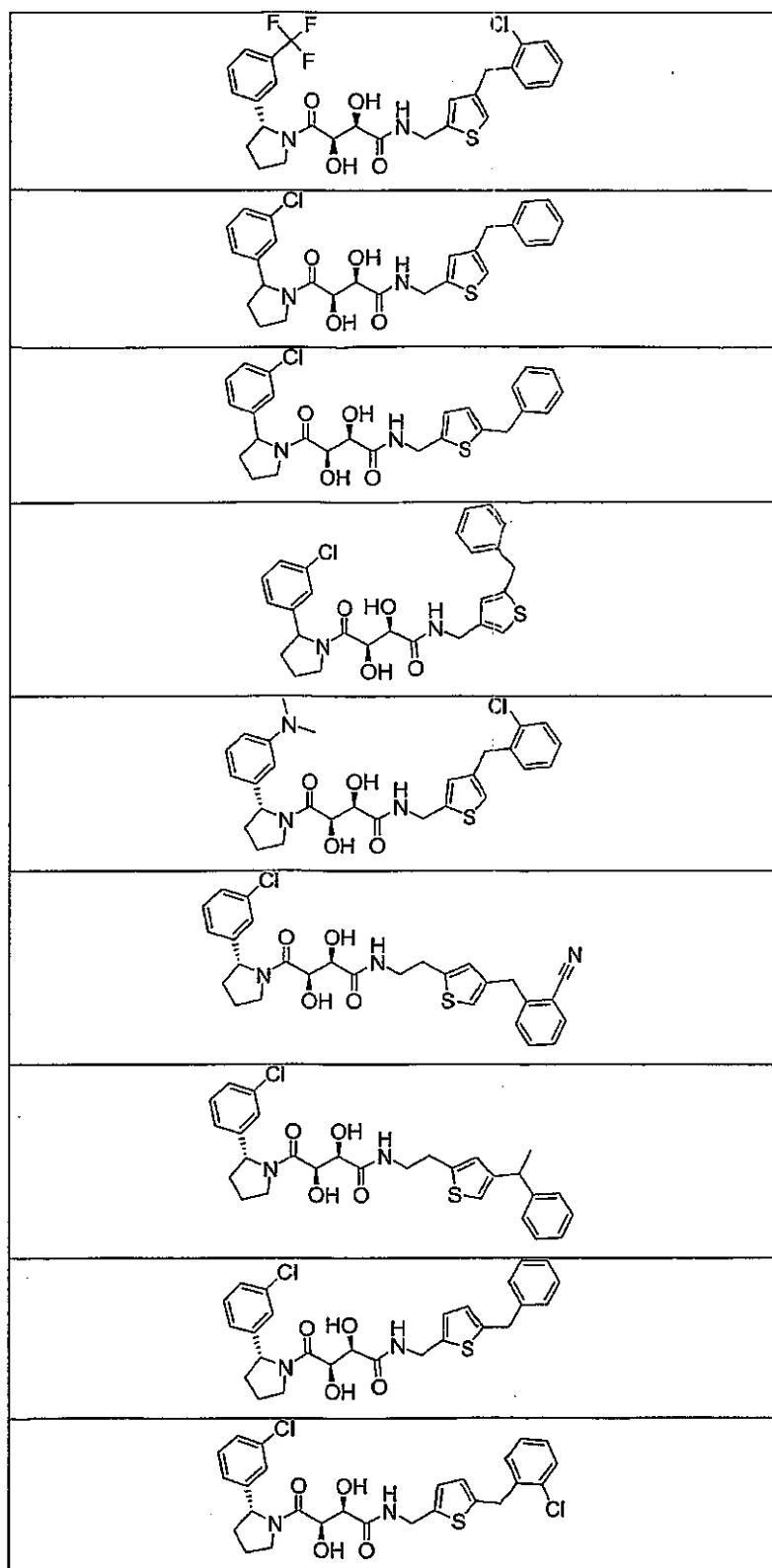
【化 5 0】



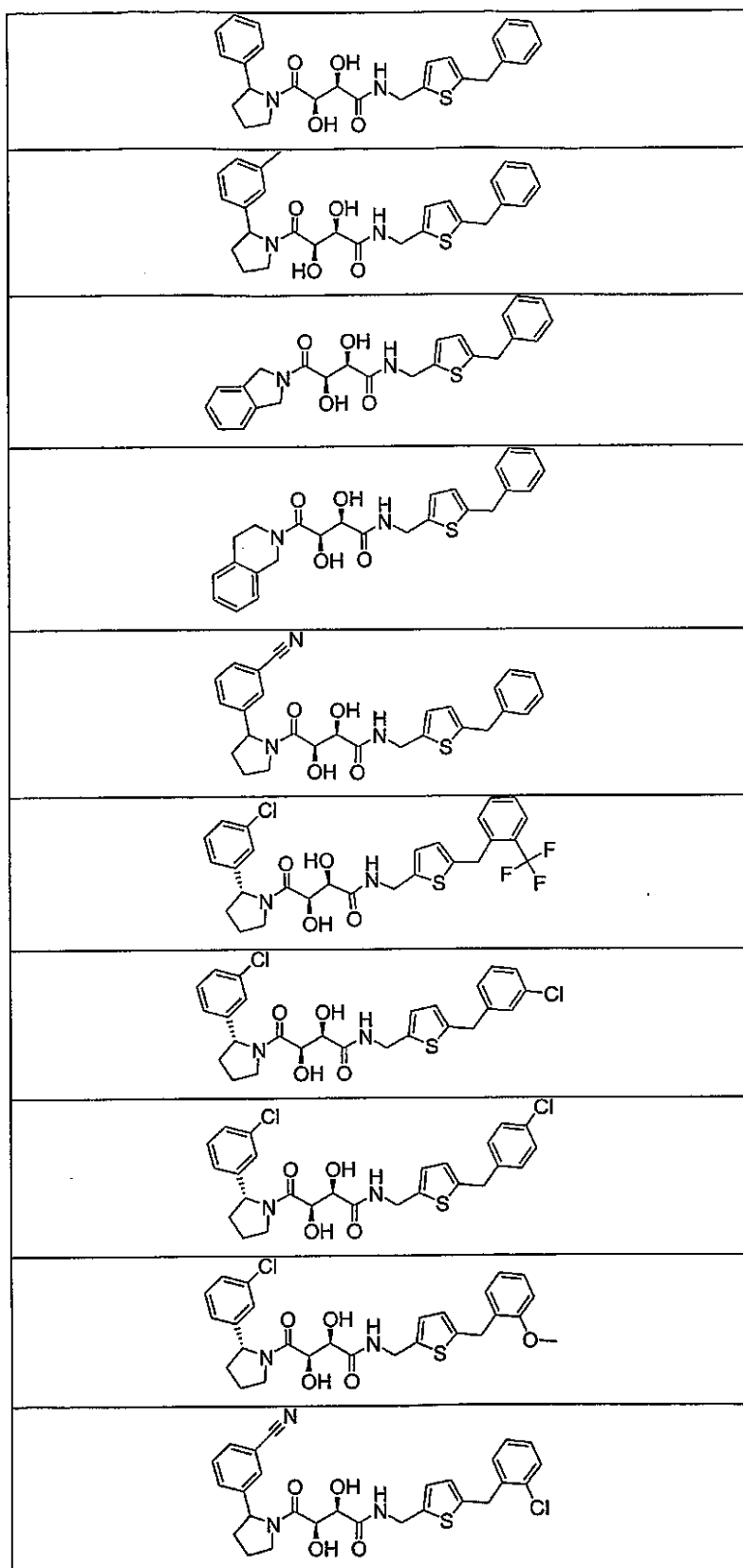
【化 5 1】



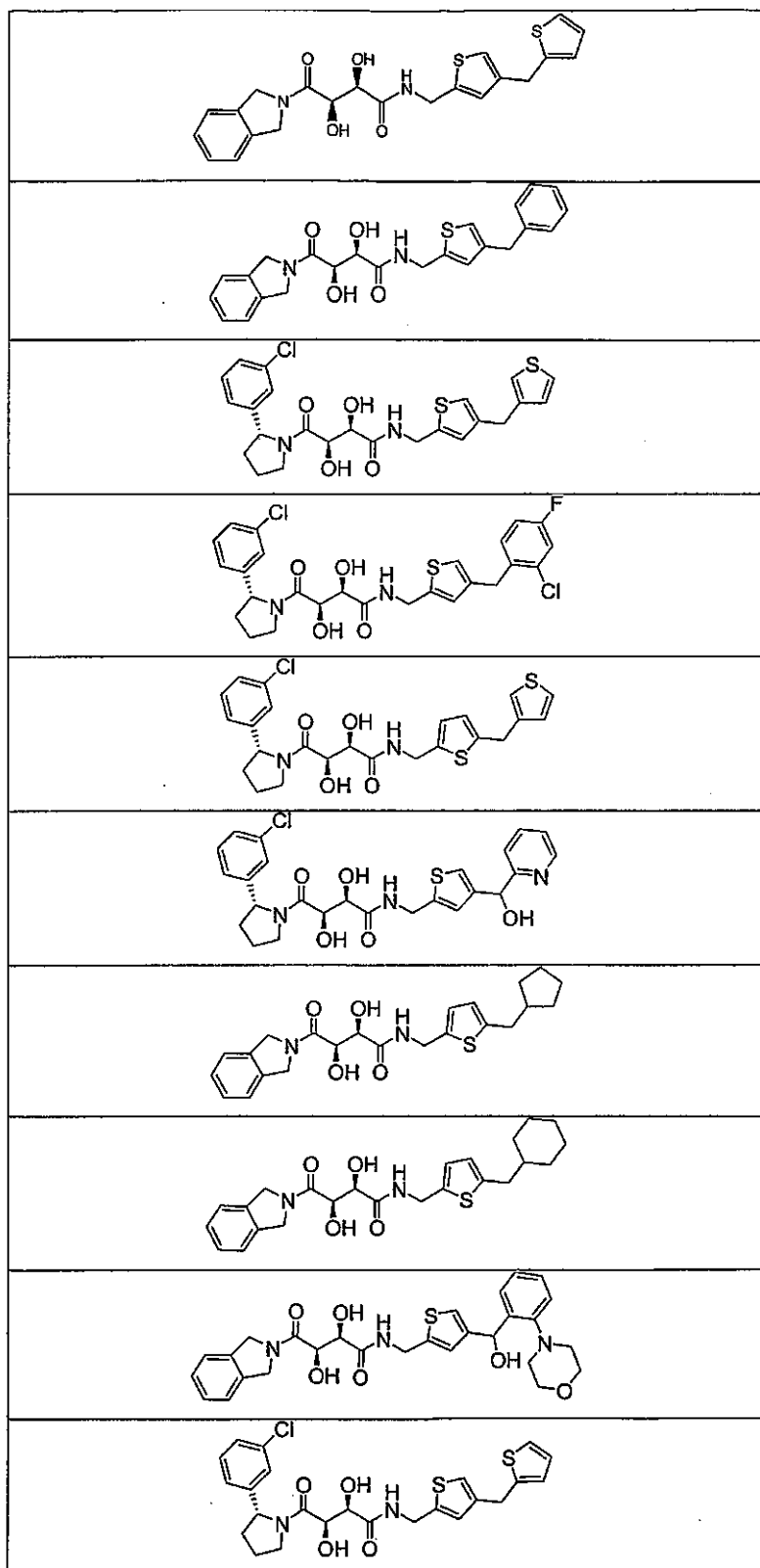
【化 5 2】



【化 5 3】



【化 5 4】



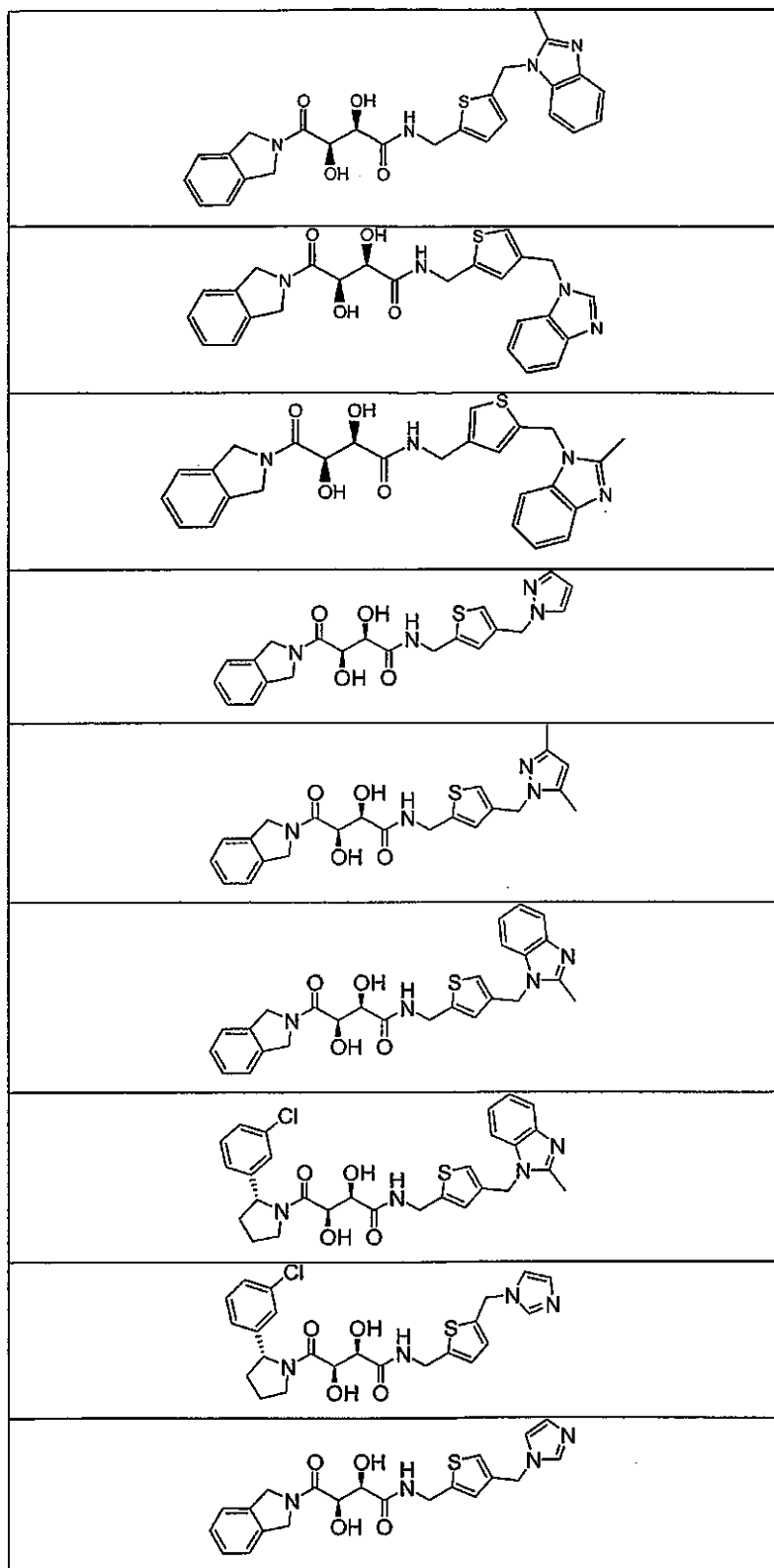
10

20

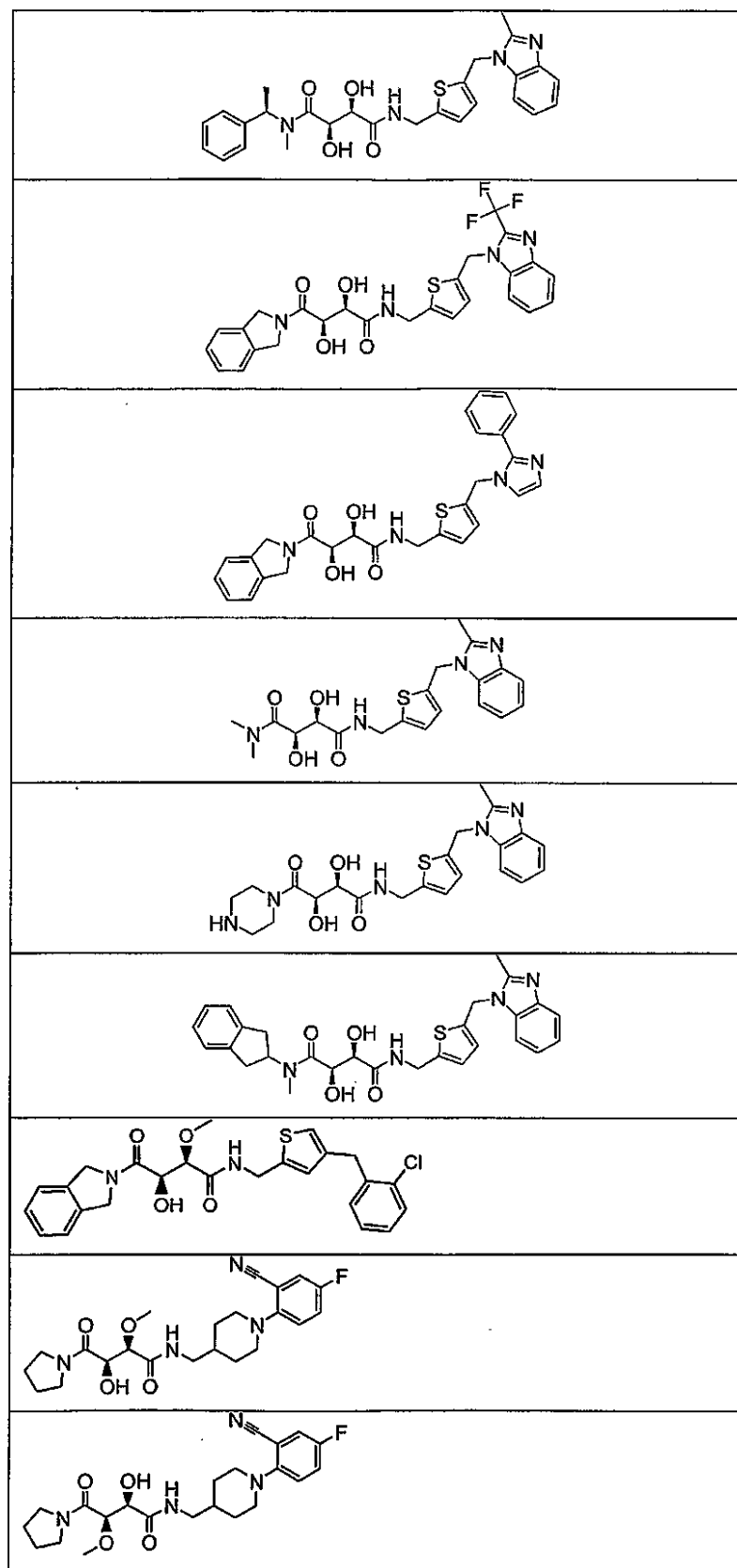
30

40

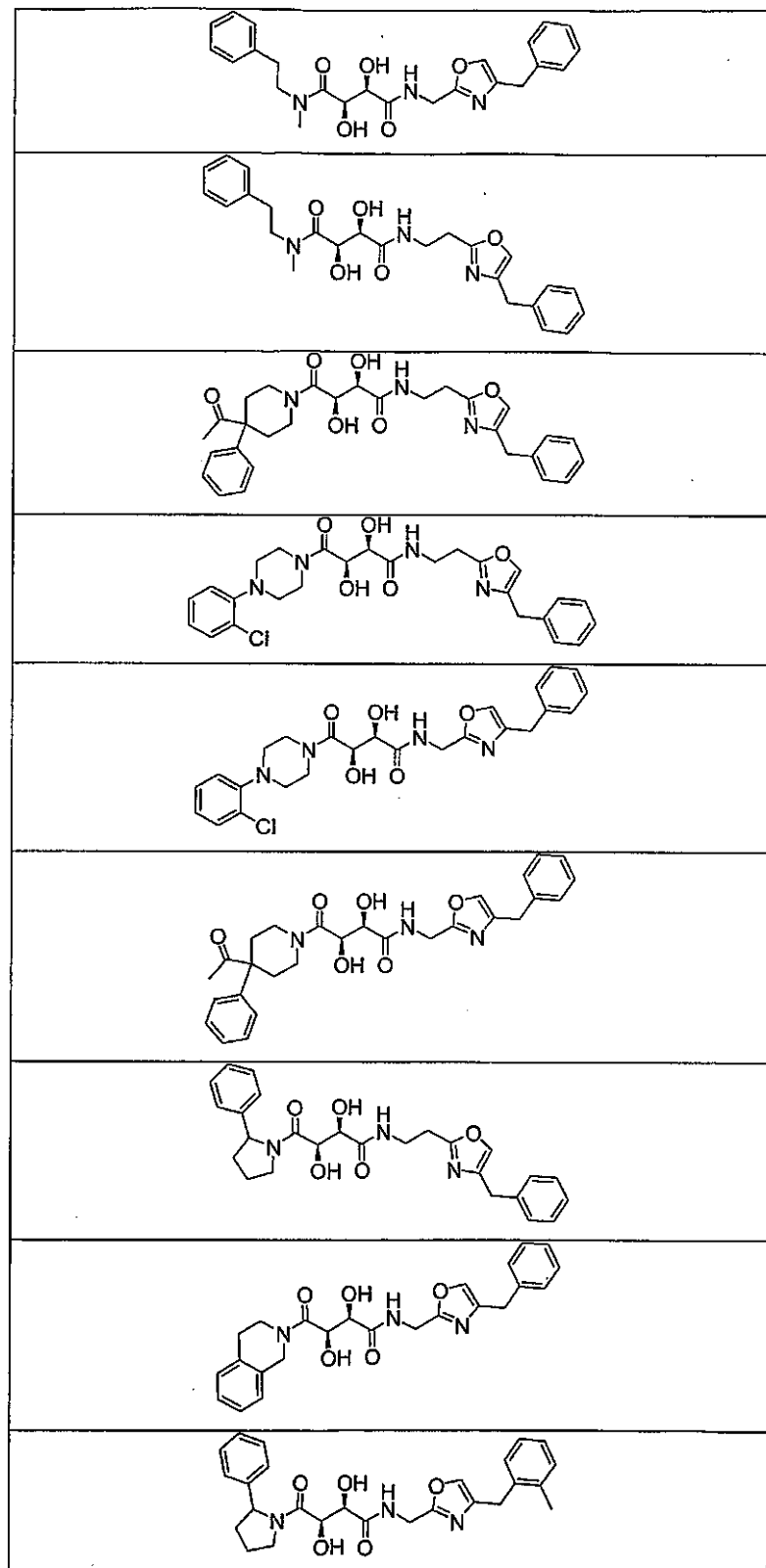
【化 5 5】



【化 5 6】



【化 5 7】



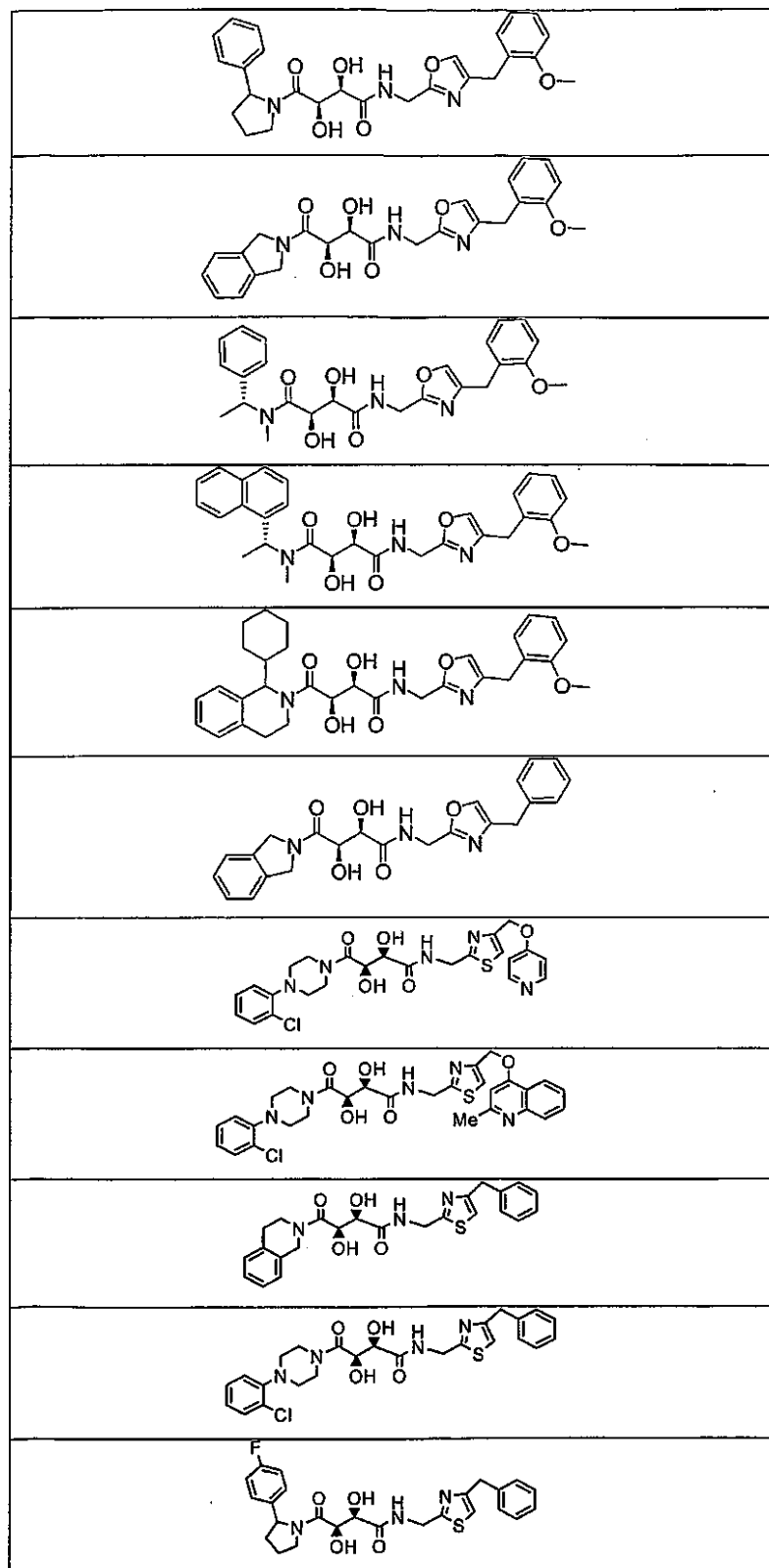
10

20

30

40

【化 5 8】



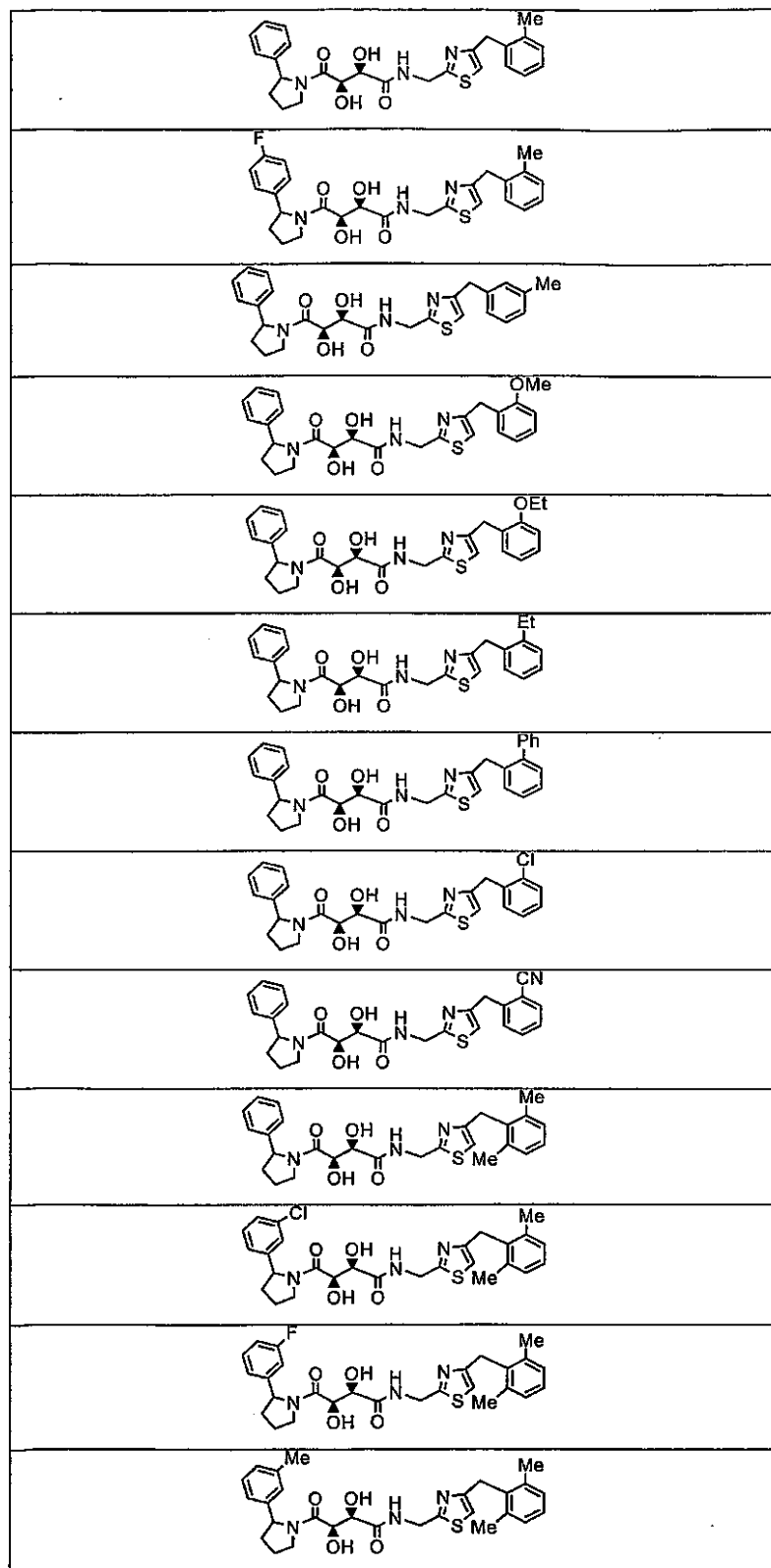
10

20

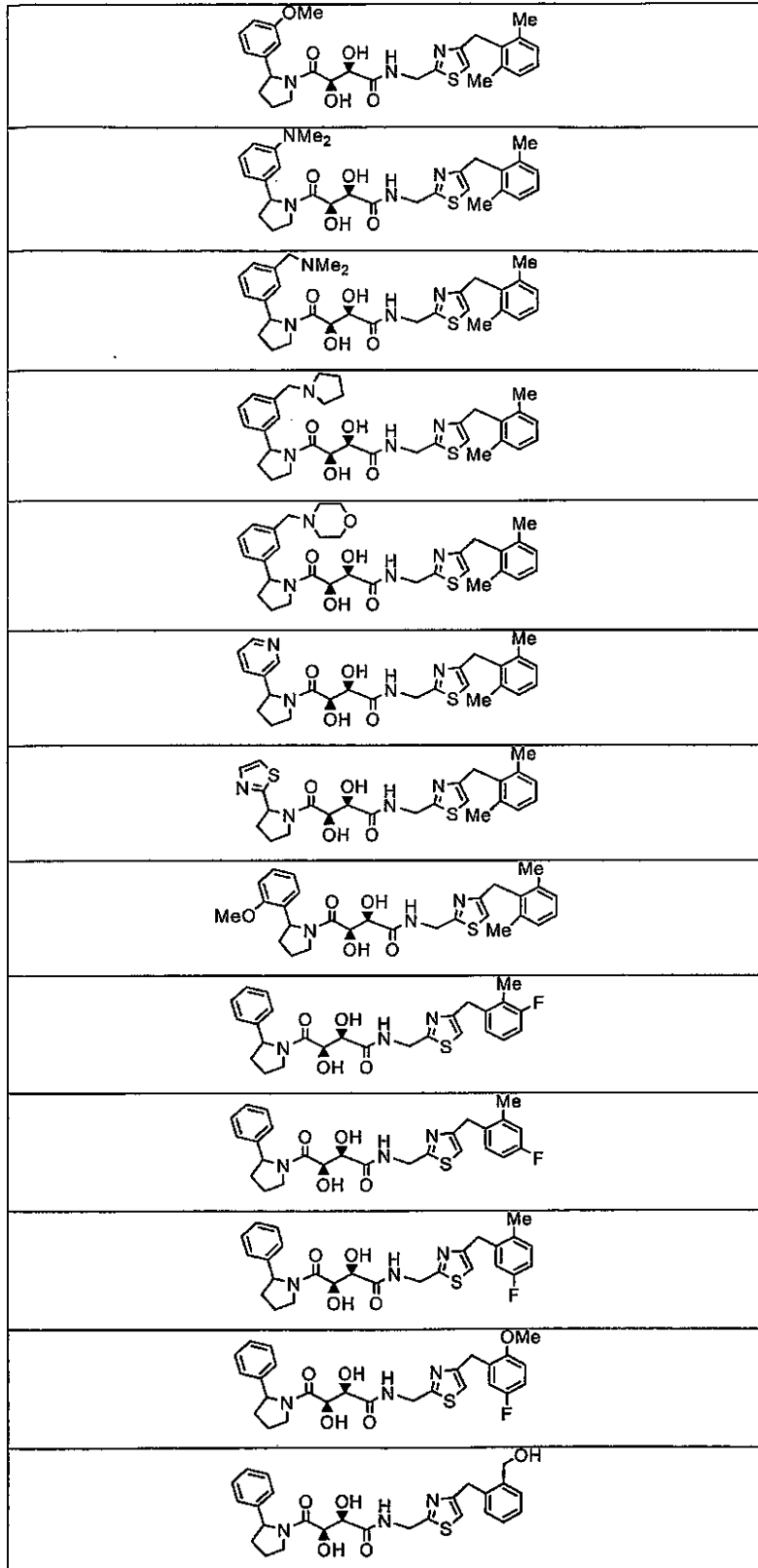
30

40

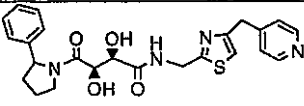
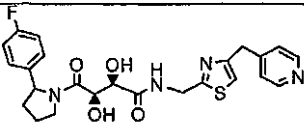
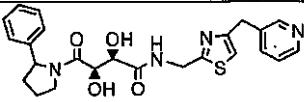
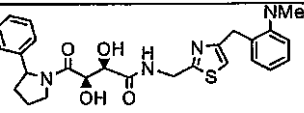
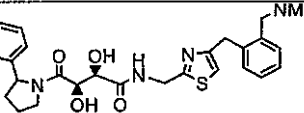
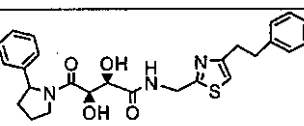
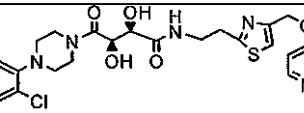
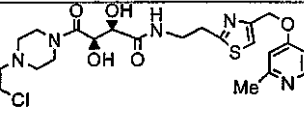
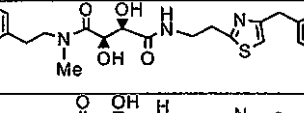
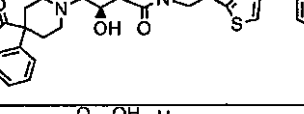
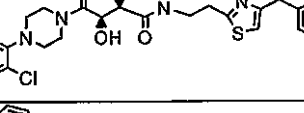
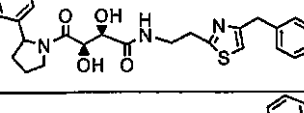
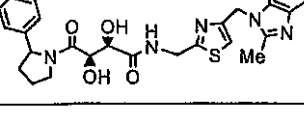
【化 5 9】



【化 6 0】



【化 6 1】

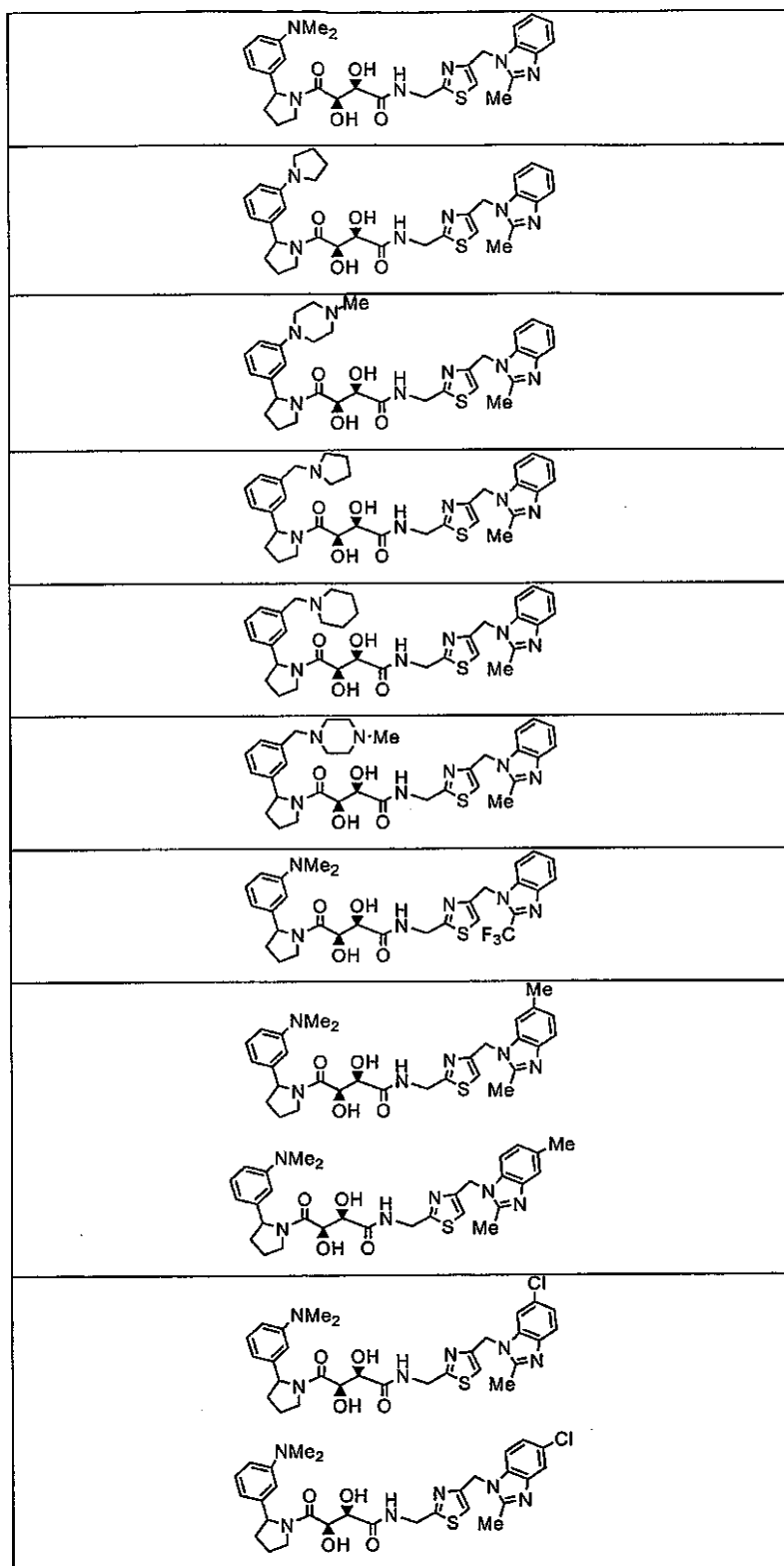
10

20

30

40

【化 6 2】



20

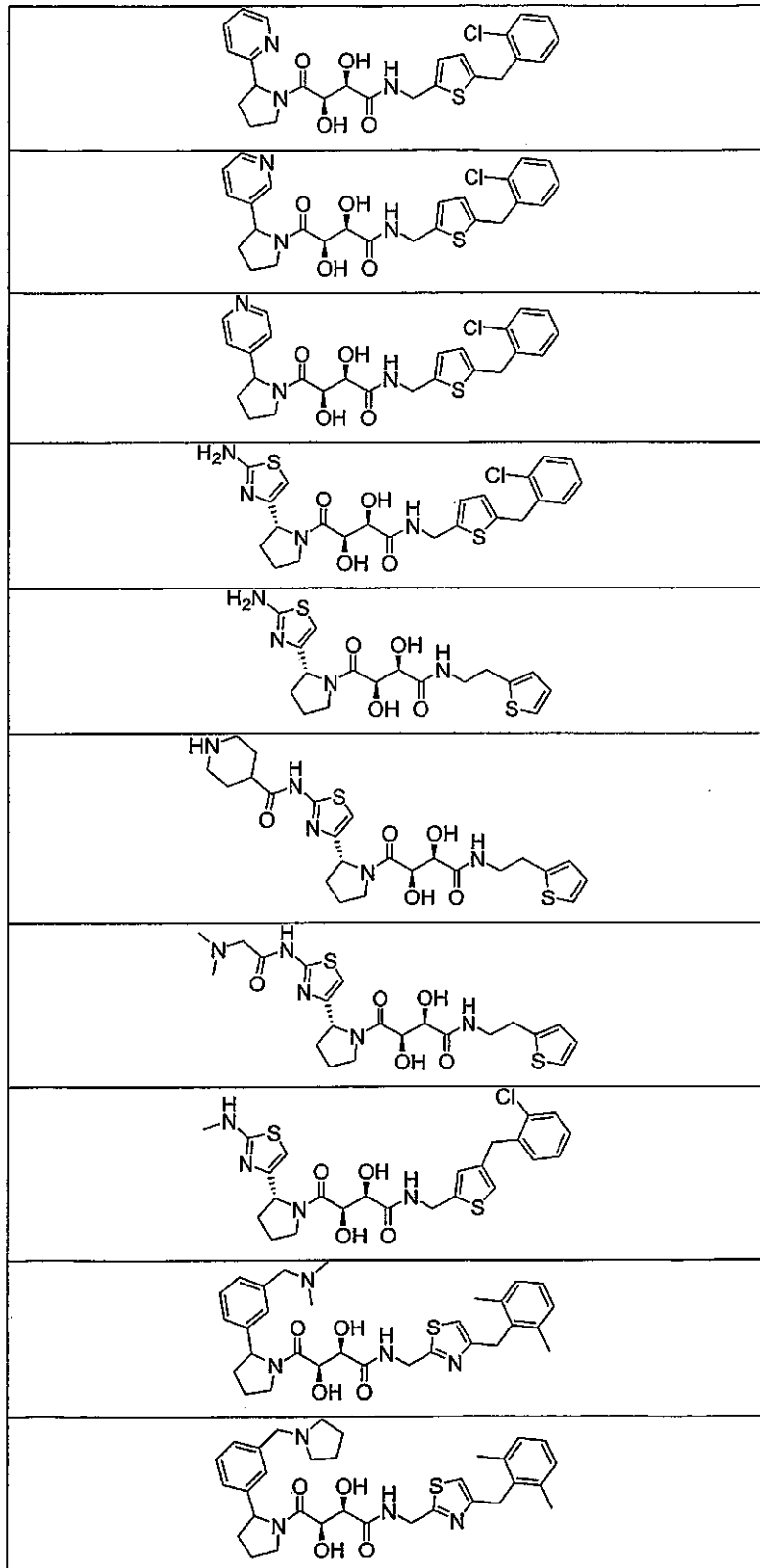
30

40

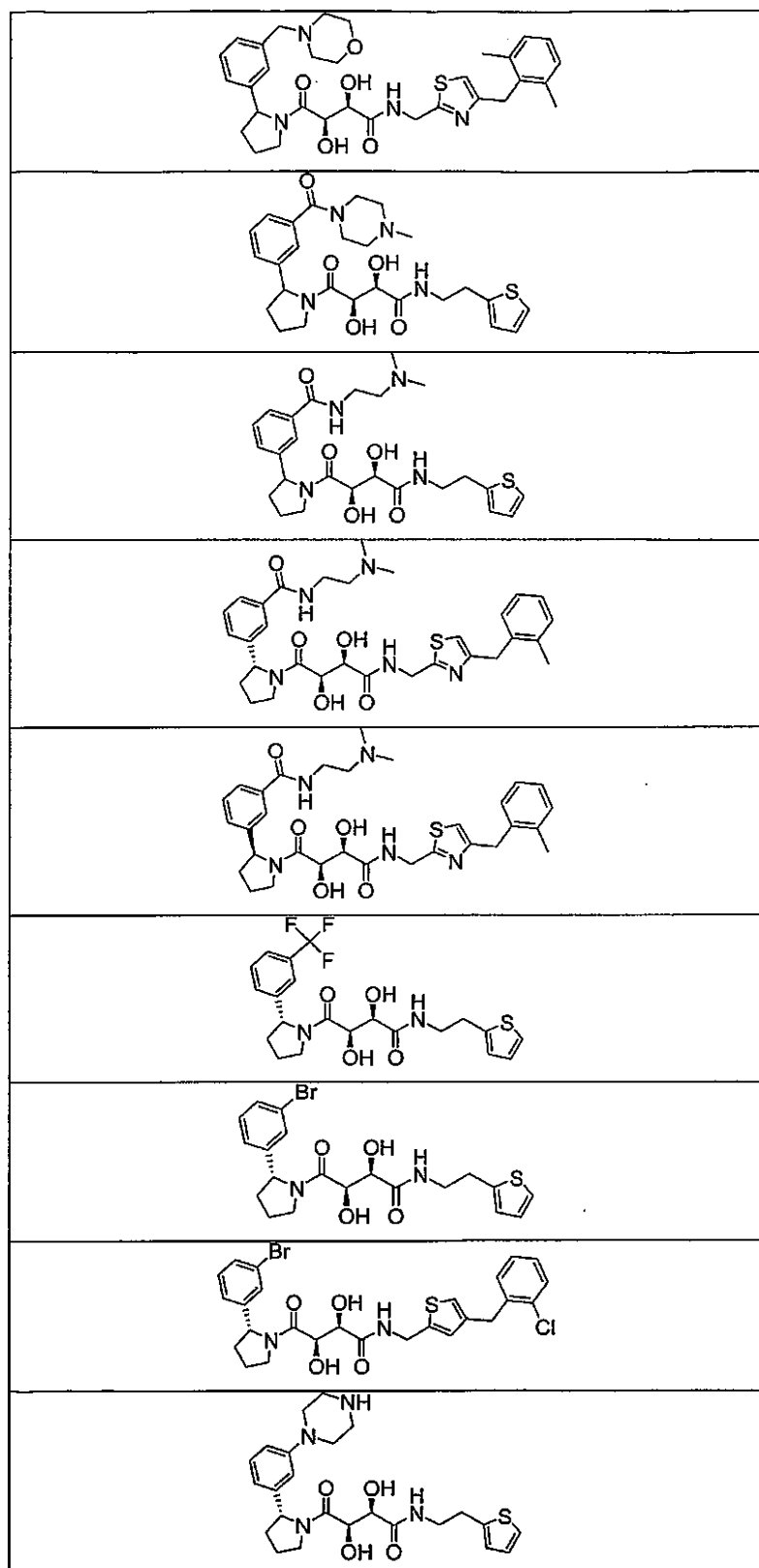
10



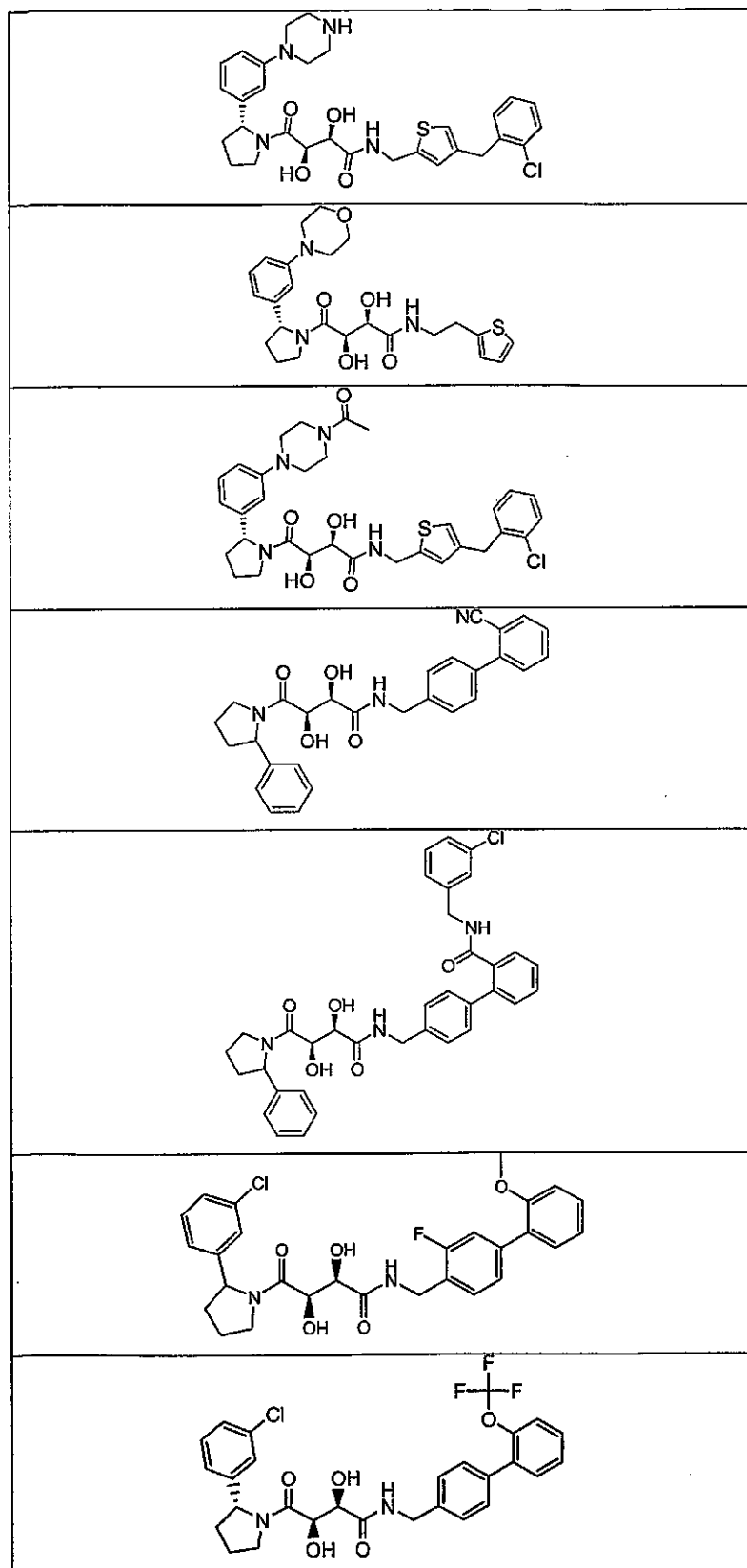
【化 6 5】



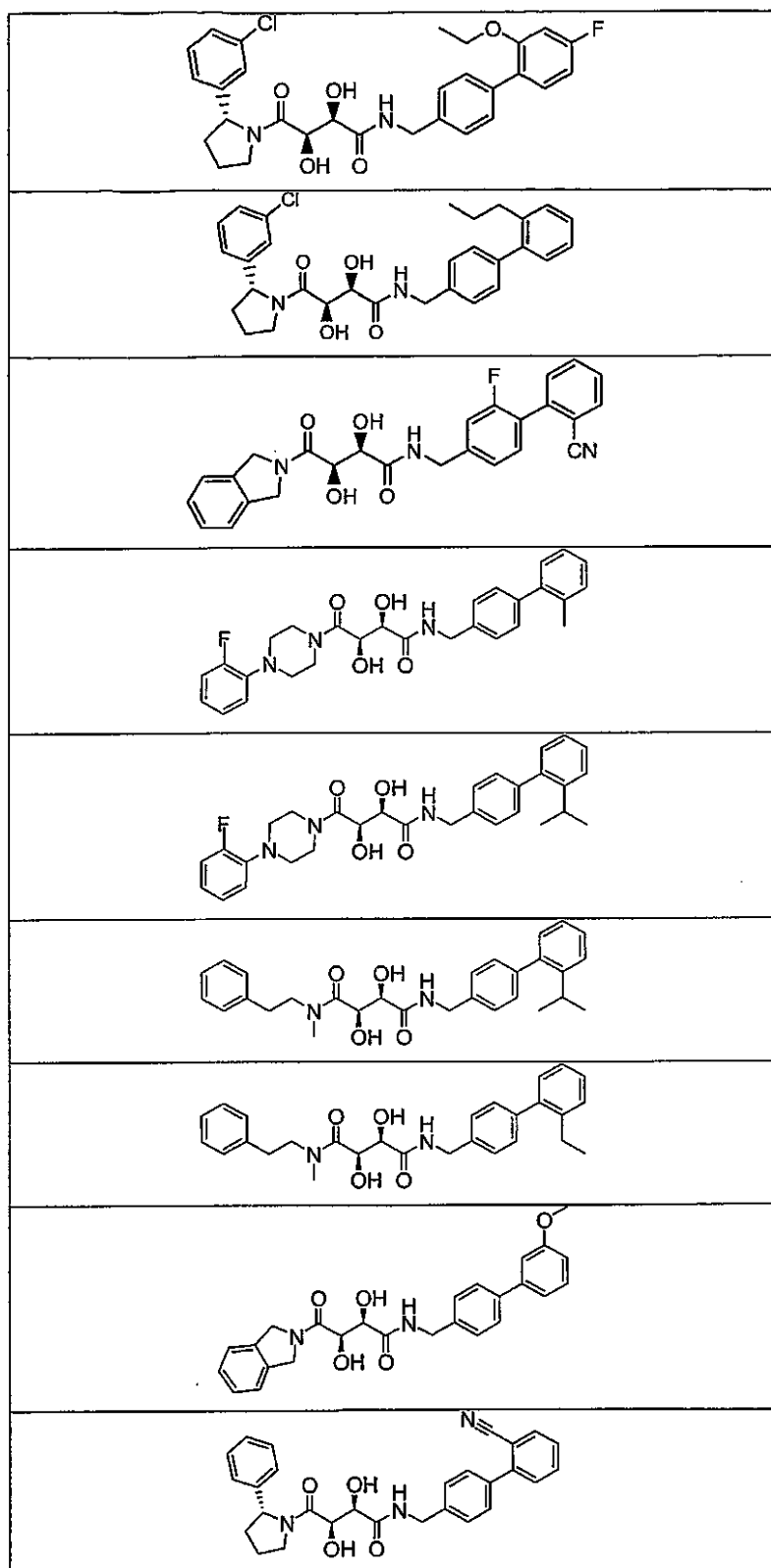
【化 6 6】



【化 6 7】



【化 6 8】



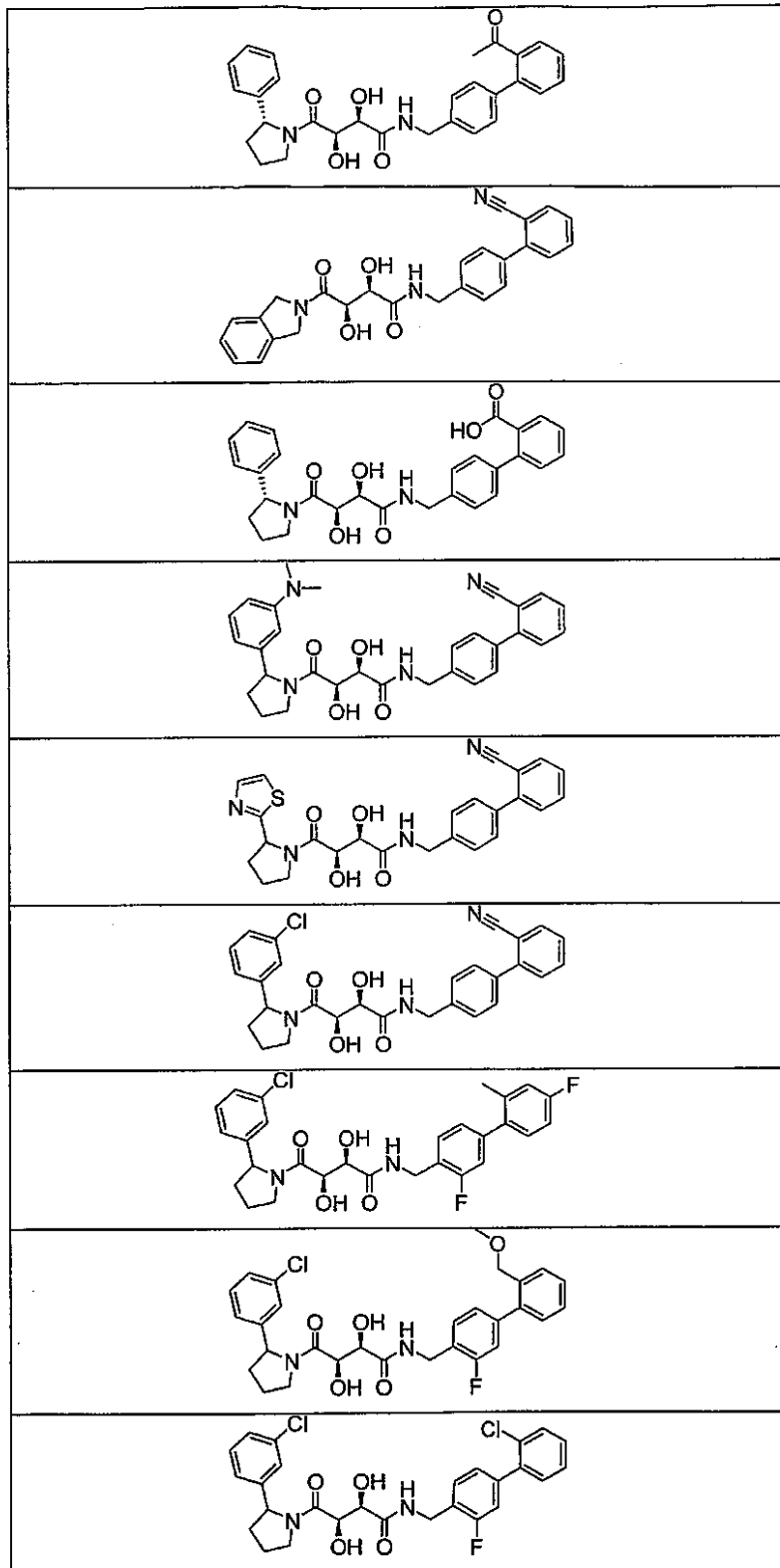
10

20

30

40

【化 6 9】



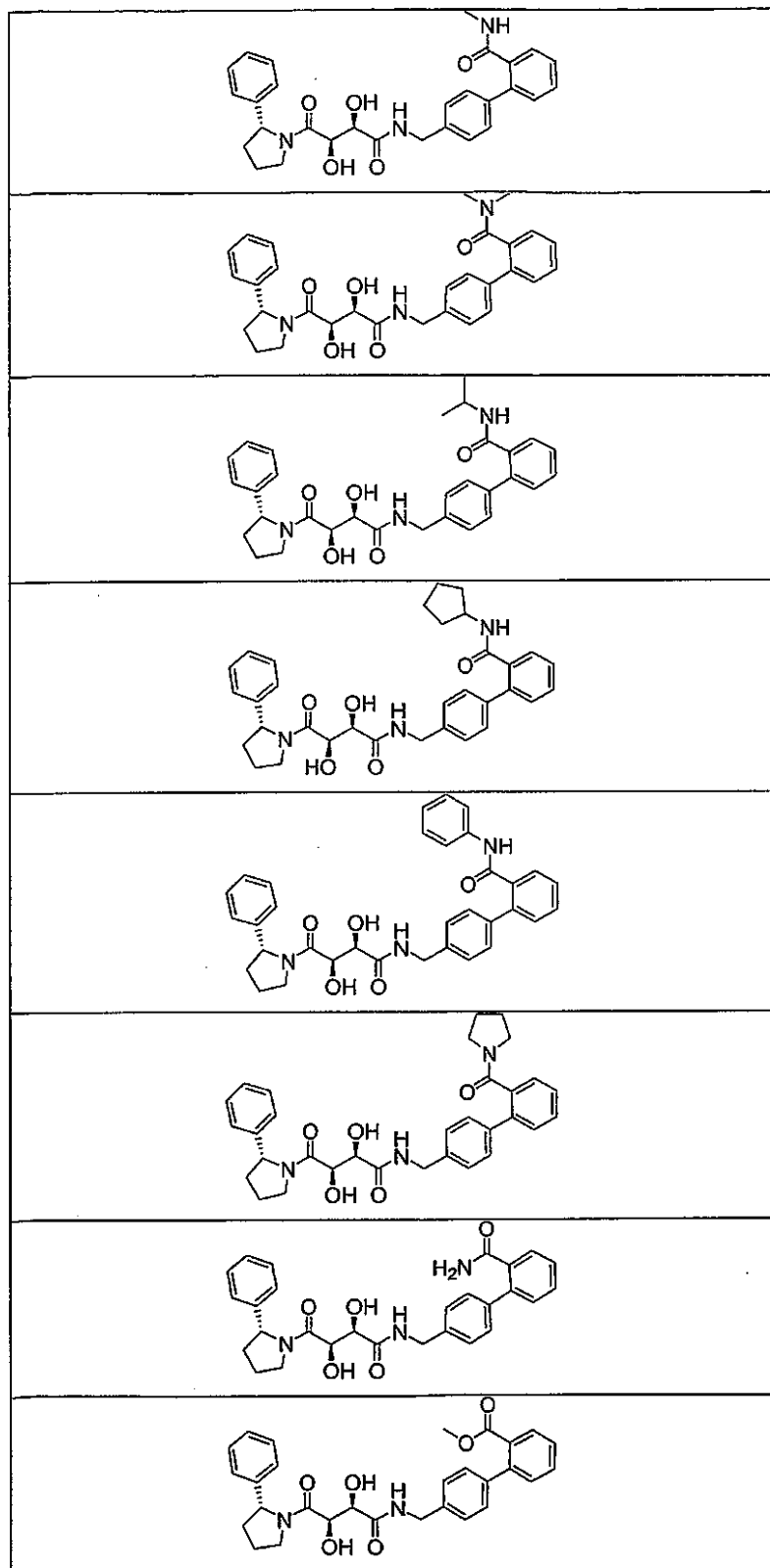
10

20

30

40

【化 7 0】



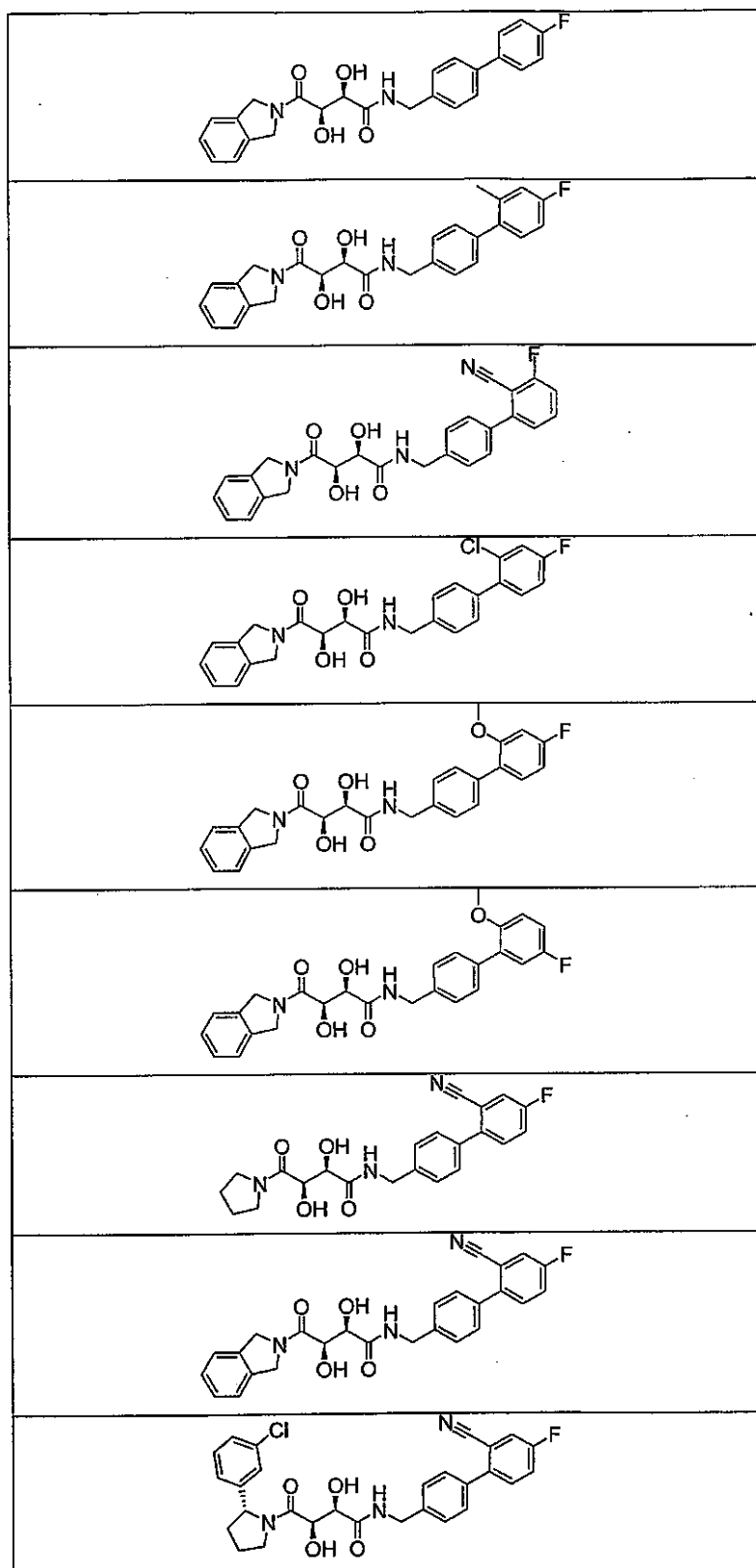
10

20

30

40

【化 7 1】



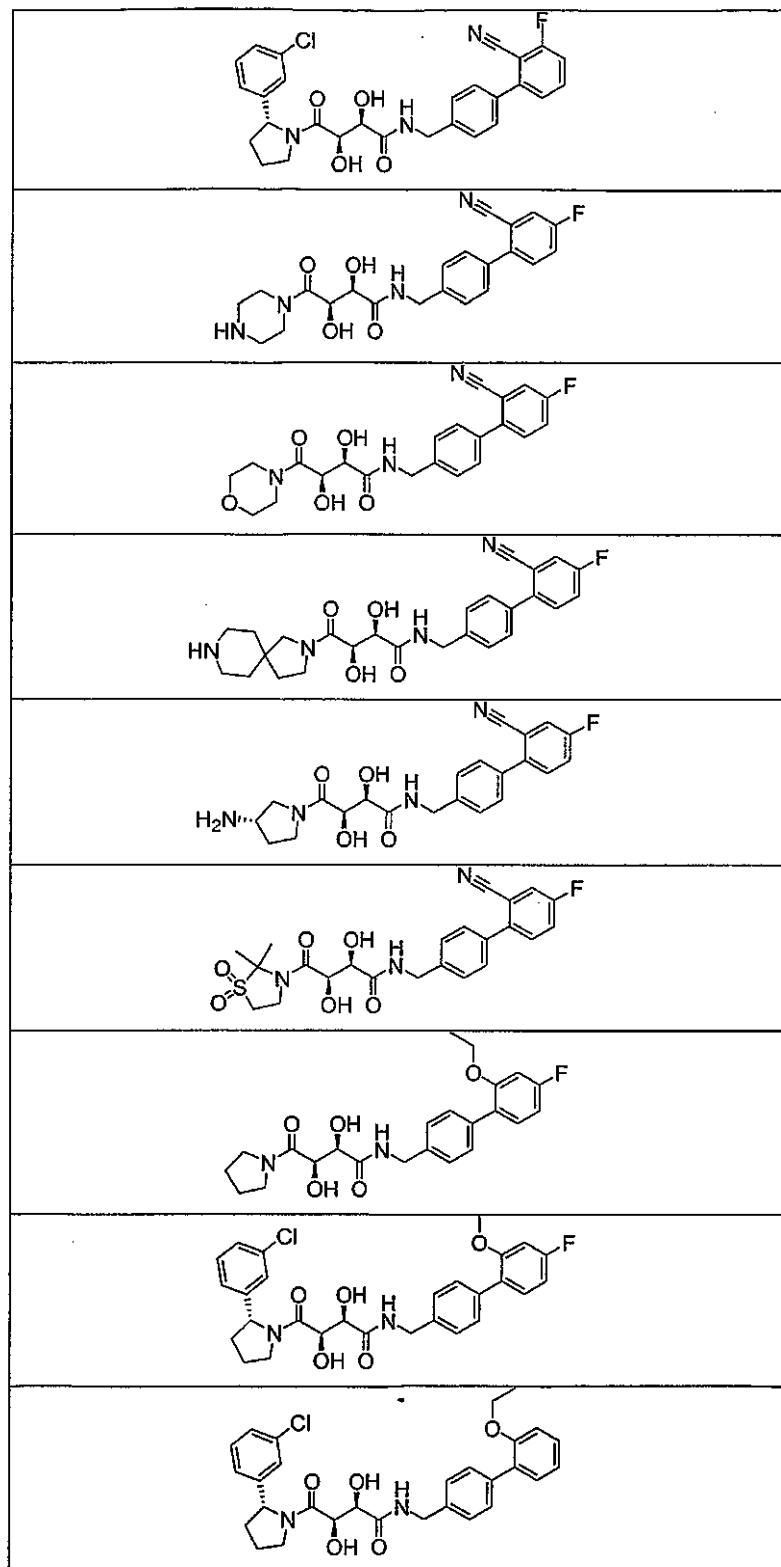
10

20

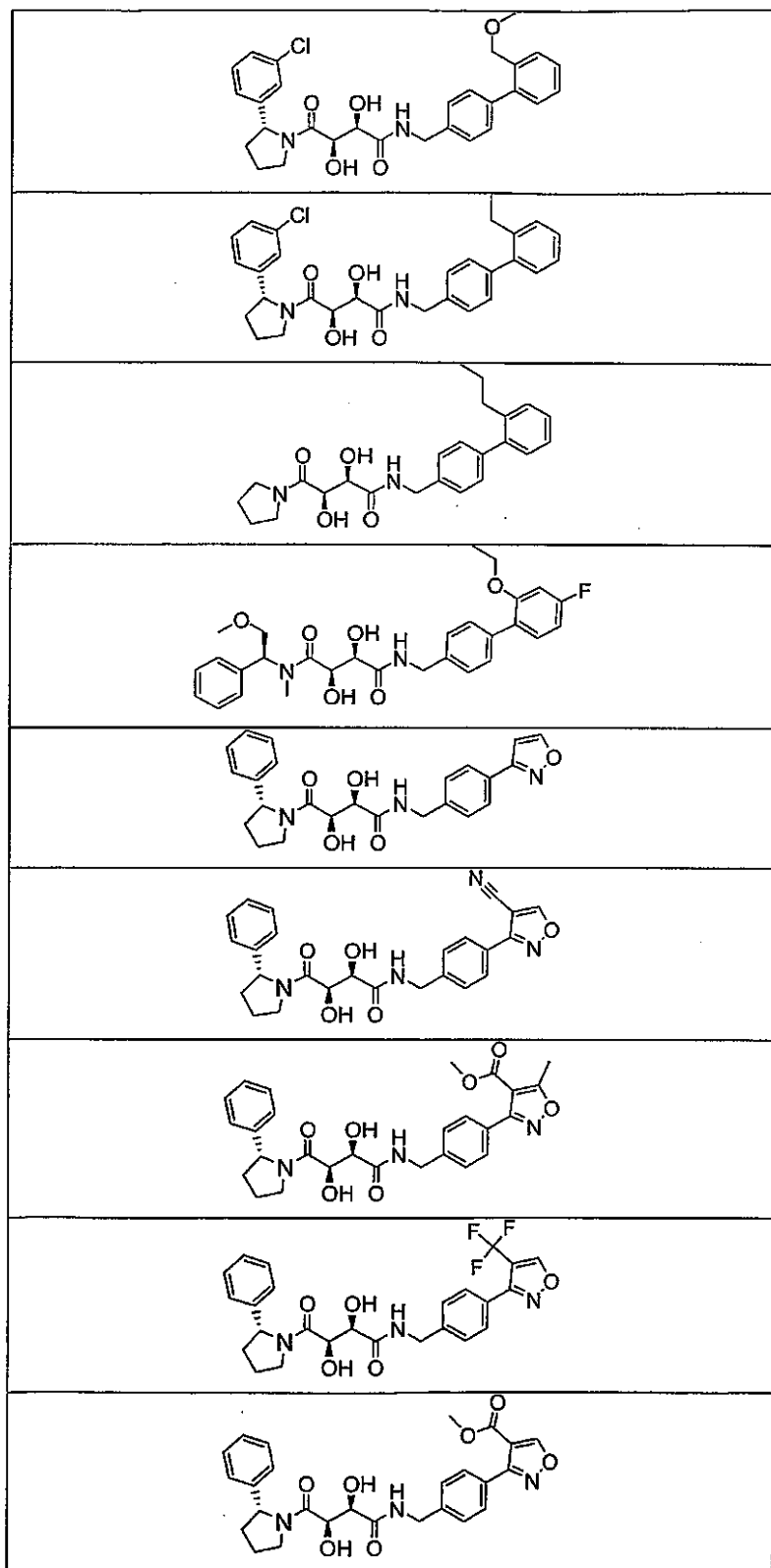
30

40

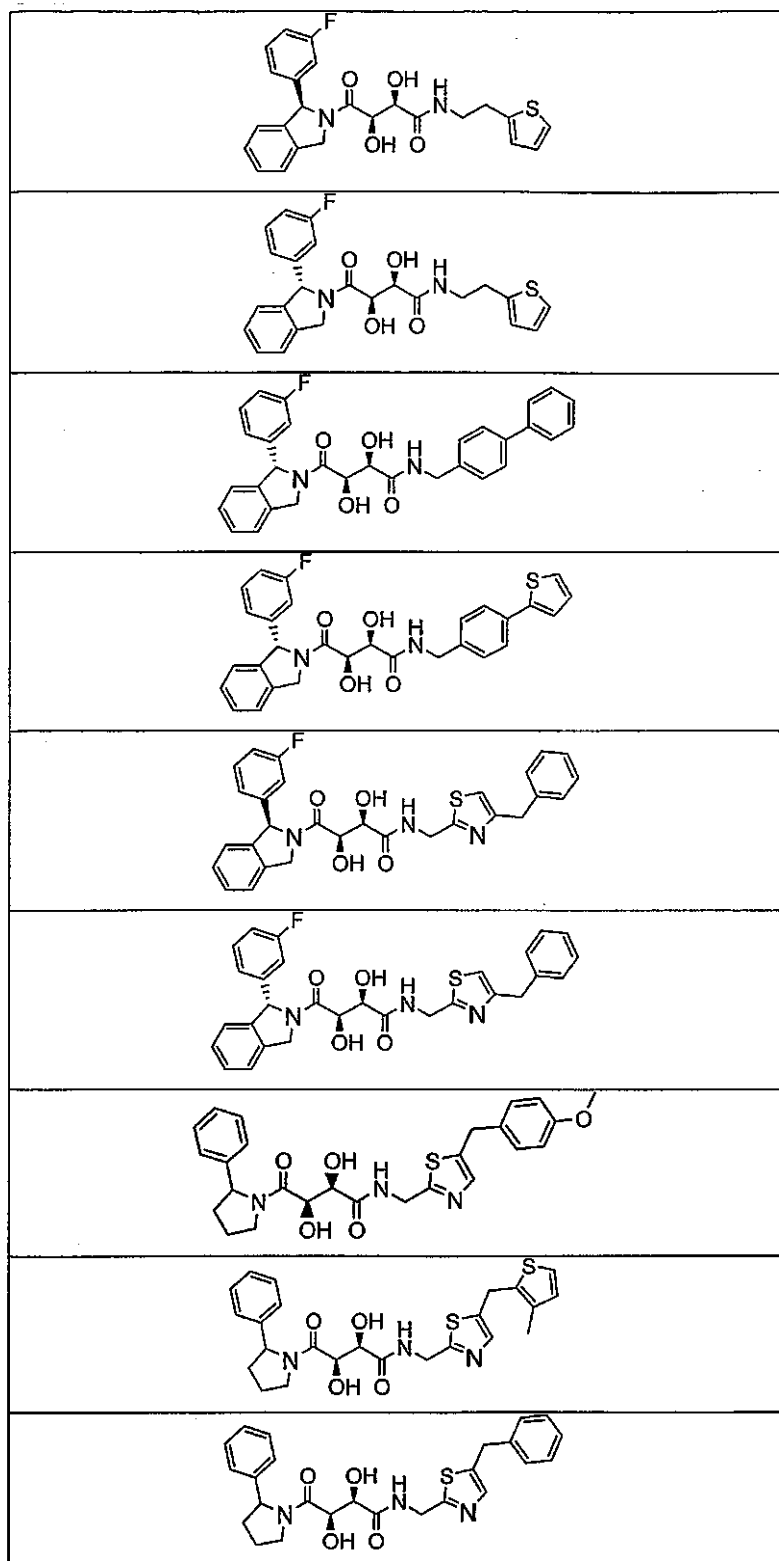
【化 7 2】



【化 7 3】



【化 7 4】



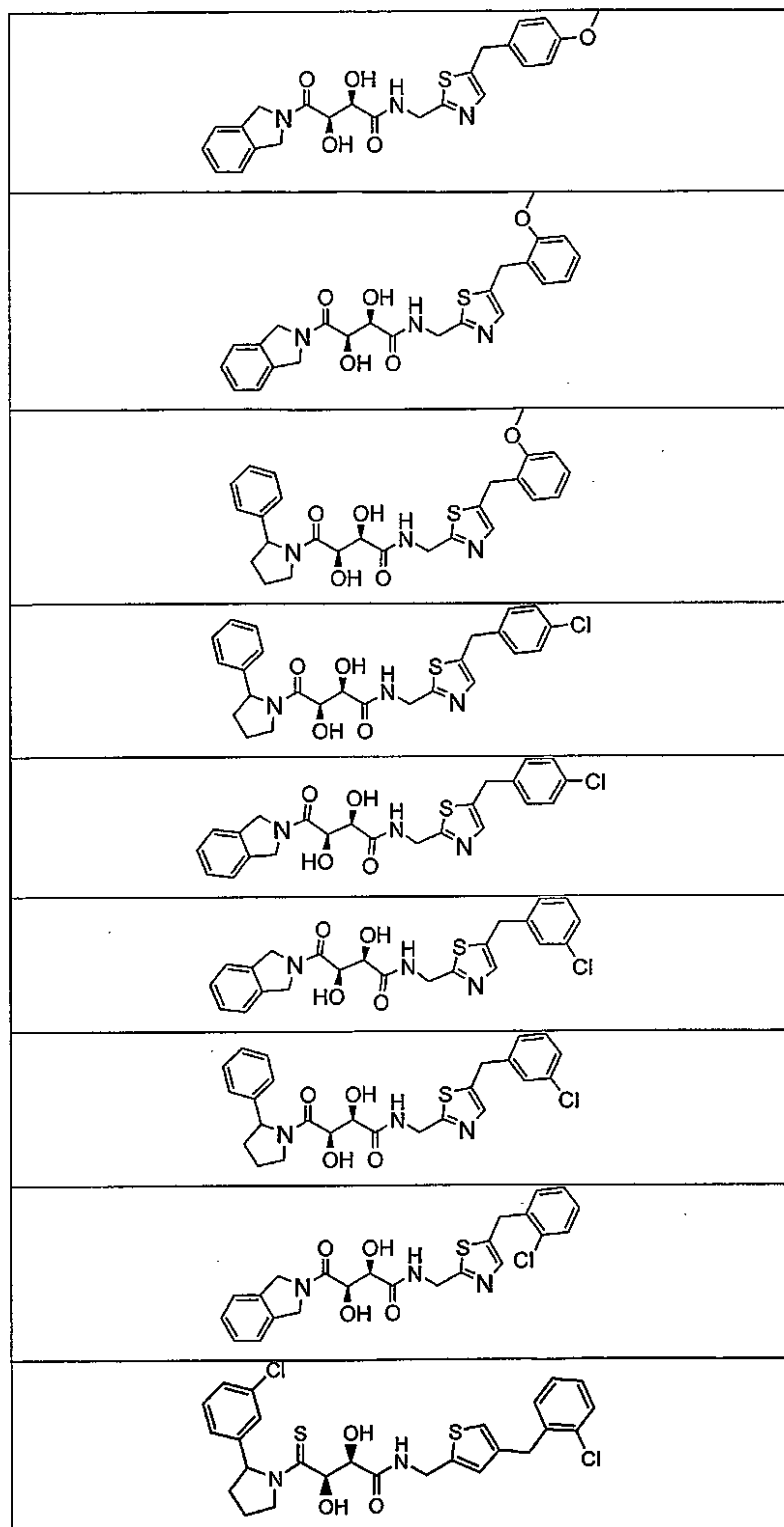
10

20

30

40

【化 7 5】



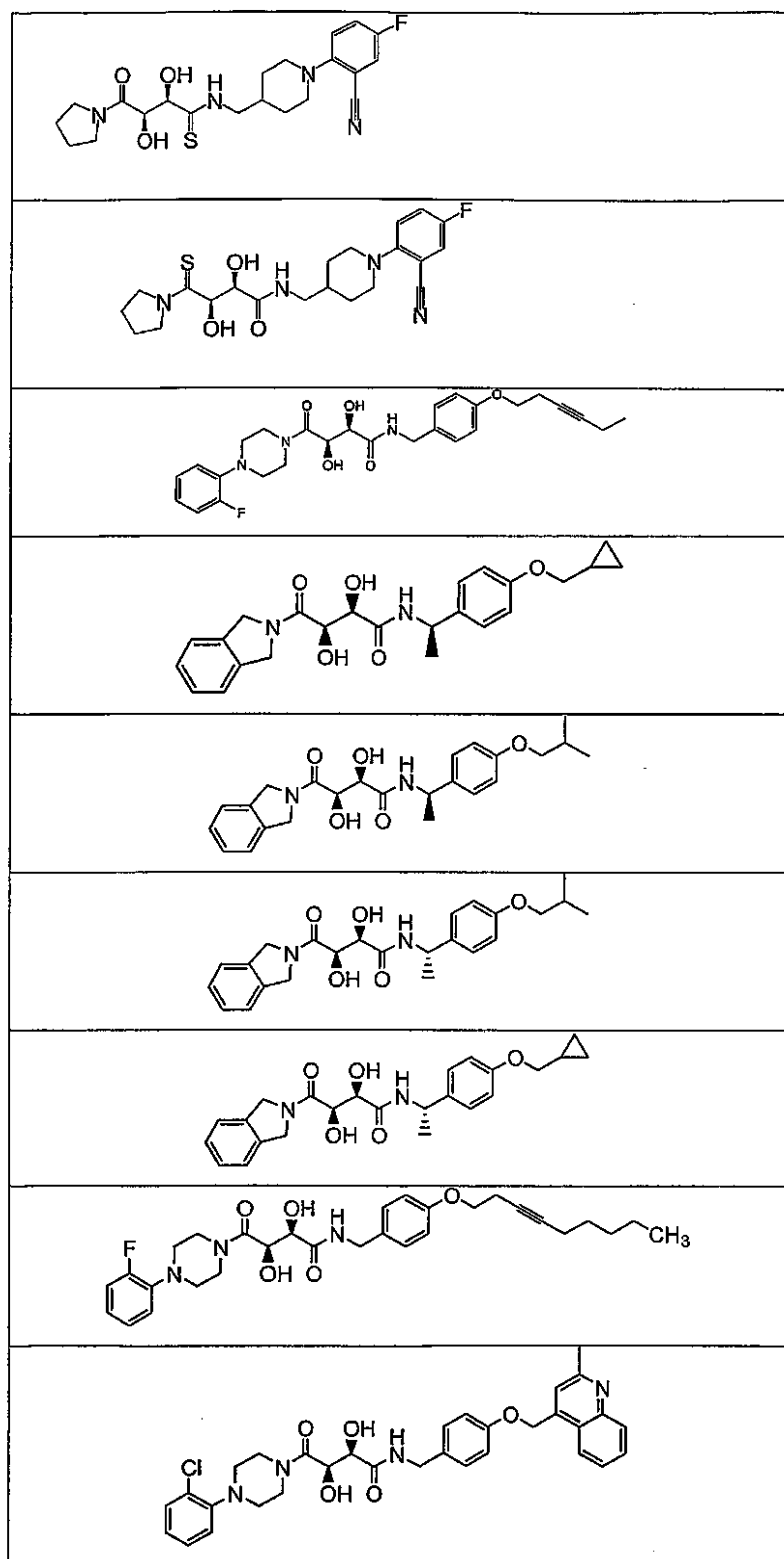
10

20

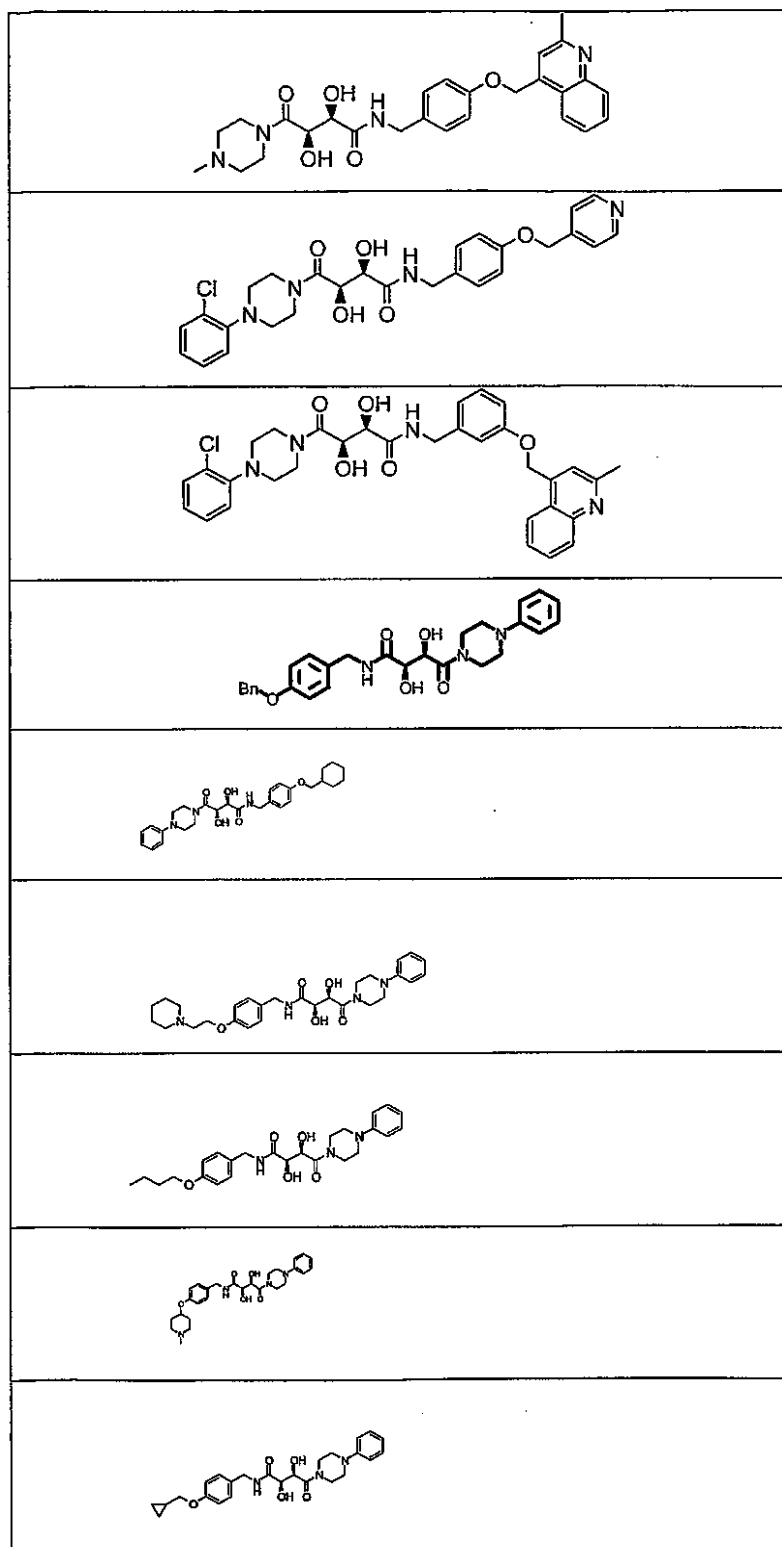
30

40

【化 7 6】



【化 7 7】



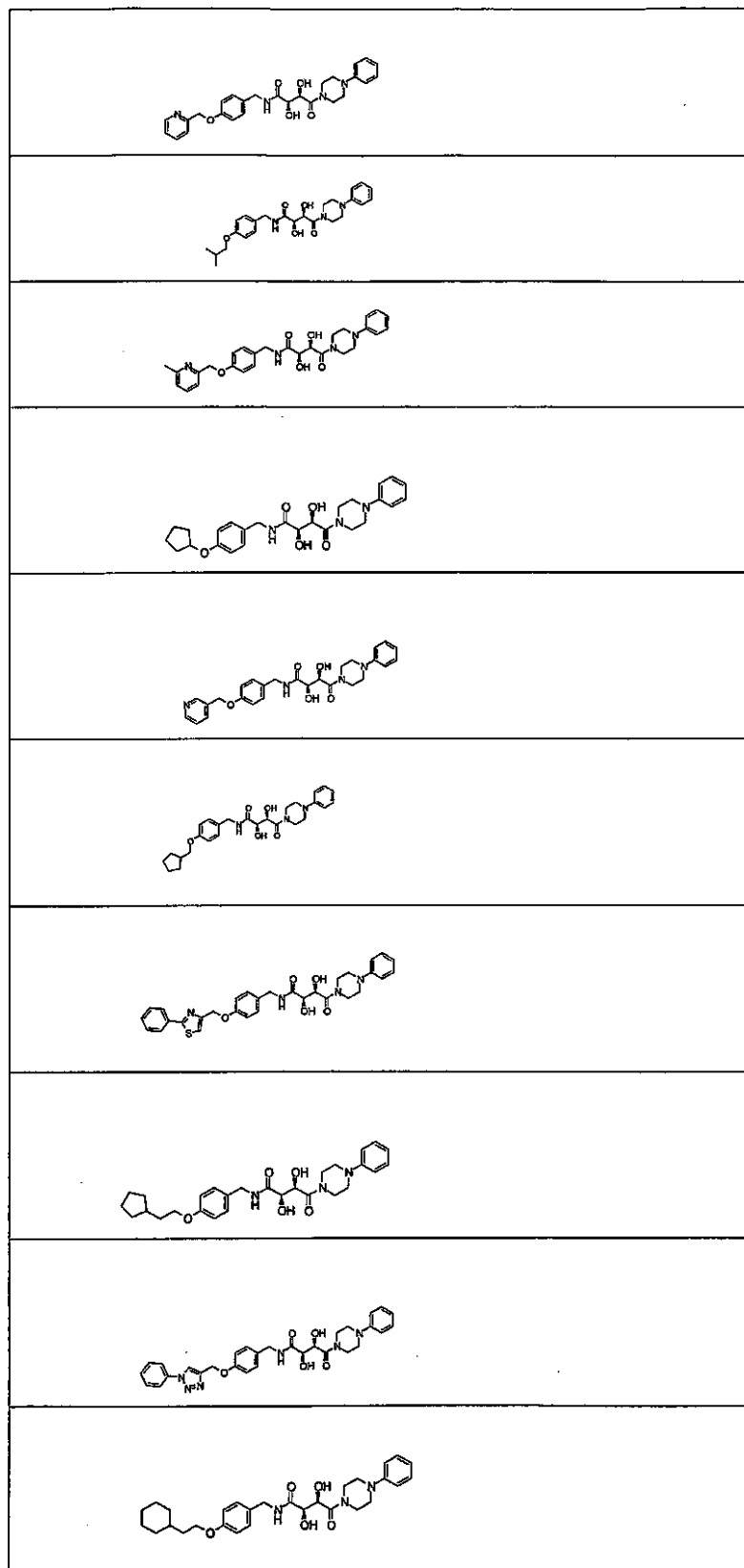
10

20

30

40

【化 7 8】



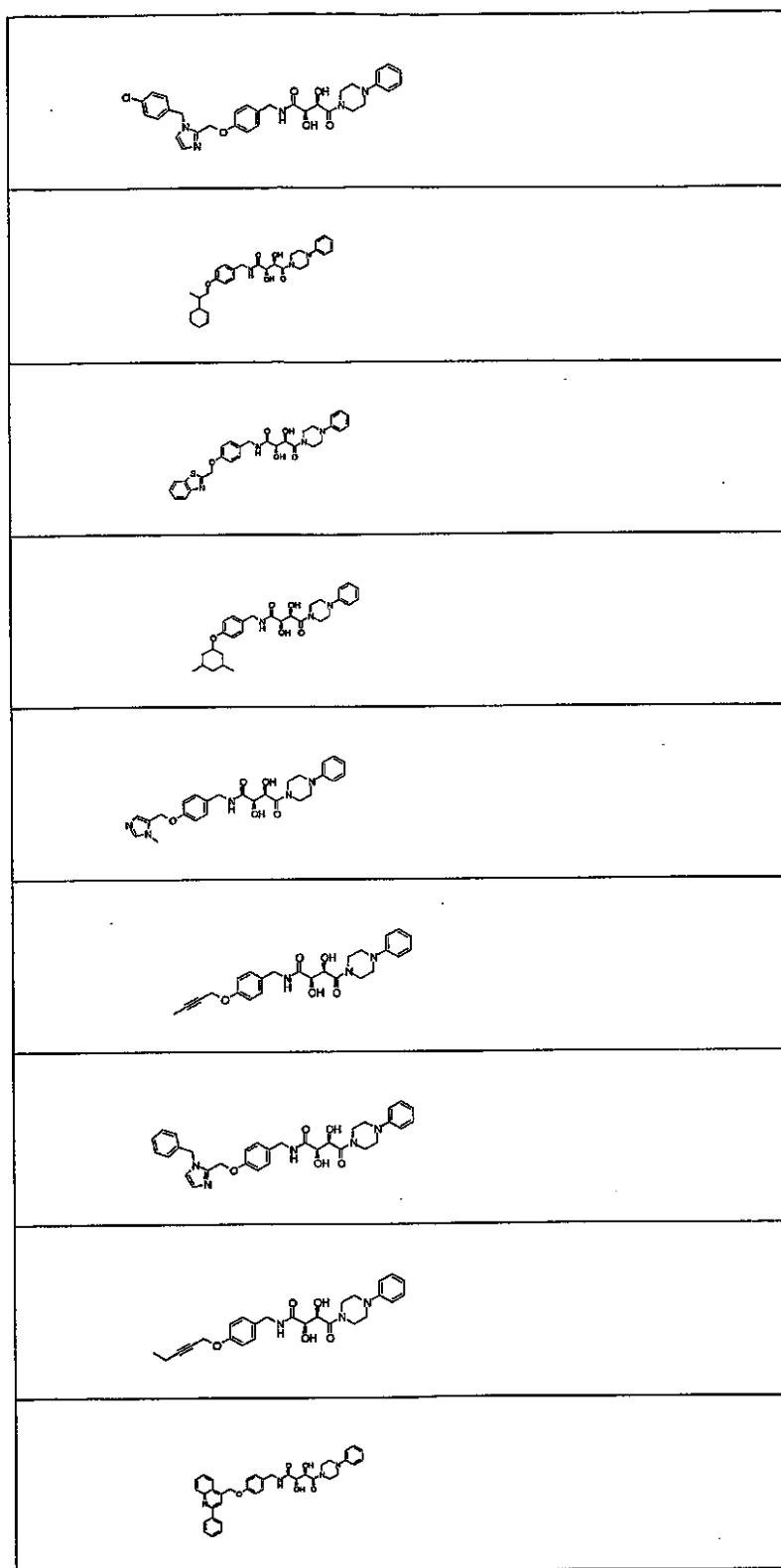
10

20

30

40

【化 7 9】



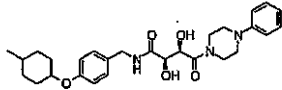
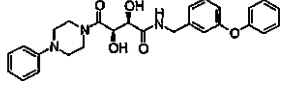
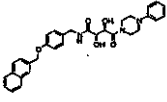
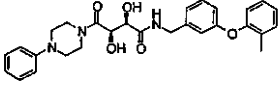
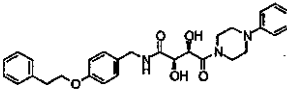
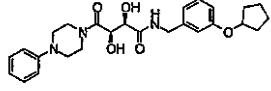
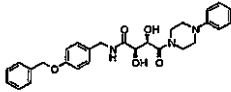
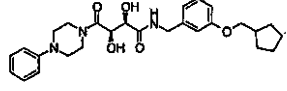
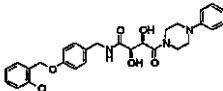
10

20

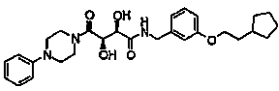
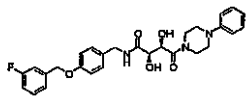
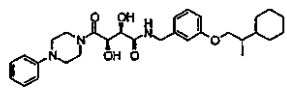
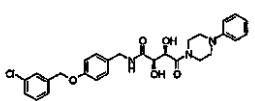
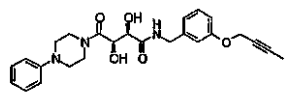
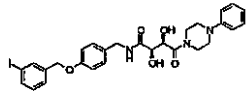
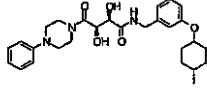
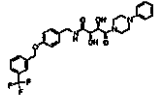
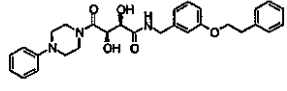
30

40

【化 8 0】

	
	10
	
	20
	
	
	30
	
	40

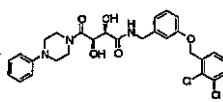
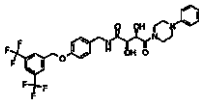
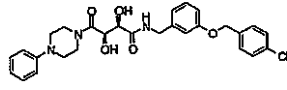
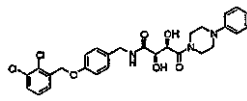
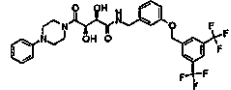
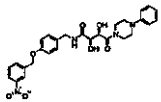
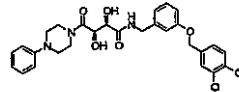
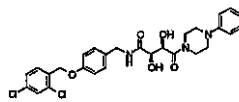
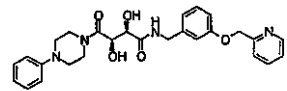
【化 8 1】

	
	10
	
	20
	
	
	30
	
	40

[illegible]

40

【化 8 3】

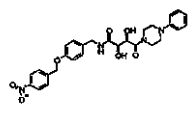
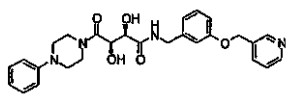
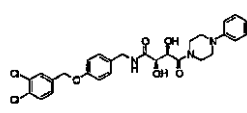
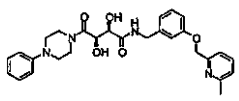
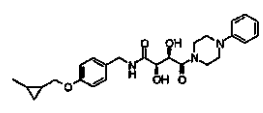
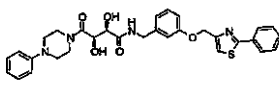
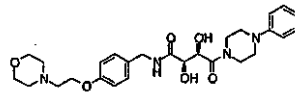
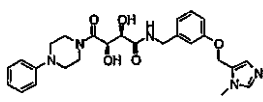
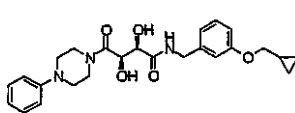
10

20

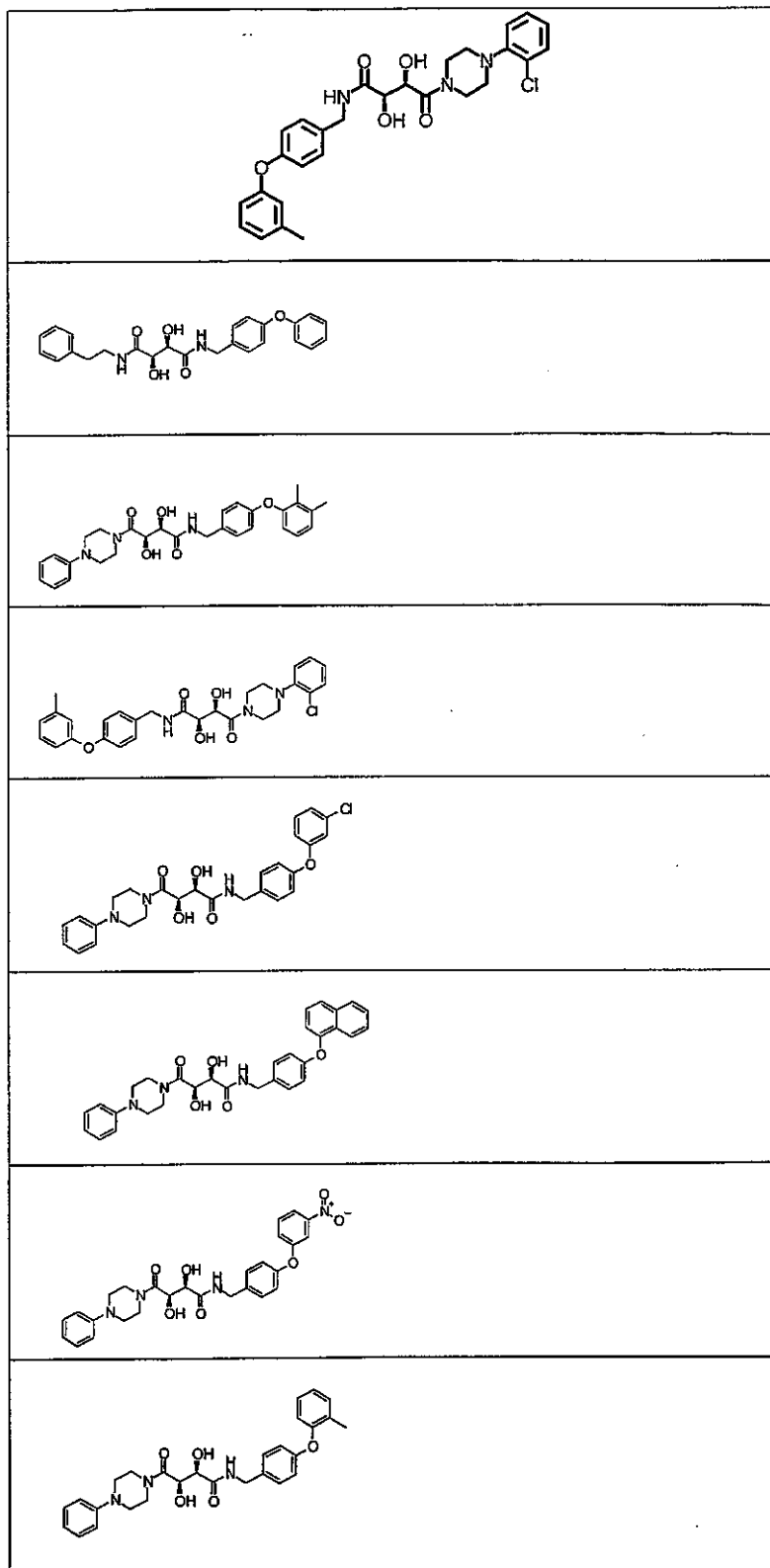
30

40

【化 8 4】

	
	10
	
	20
	
	
	30
	
	40

【化 8 5】



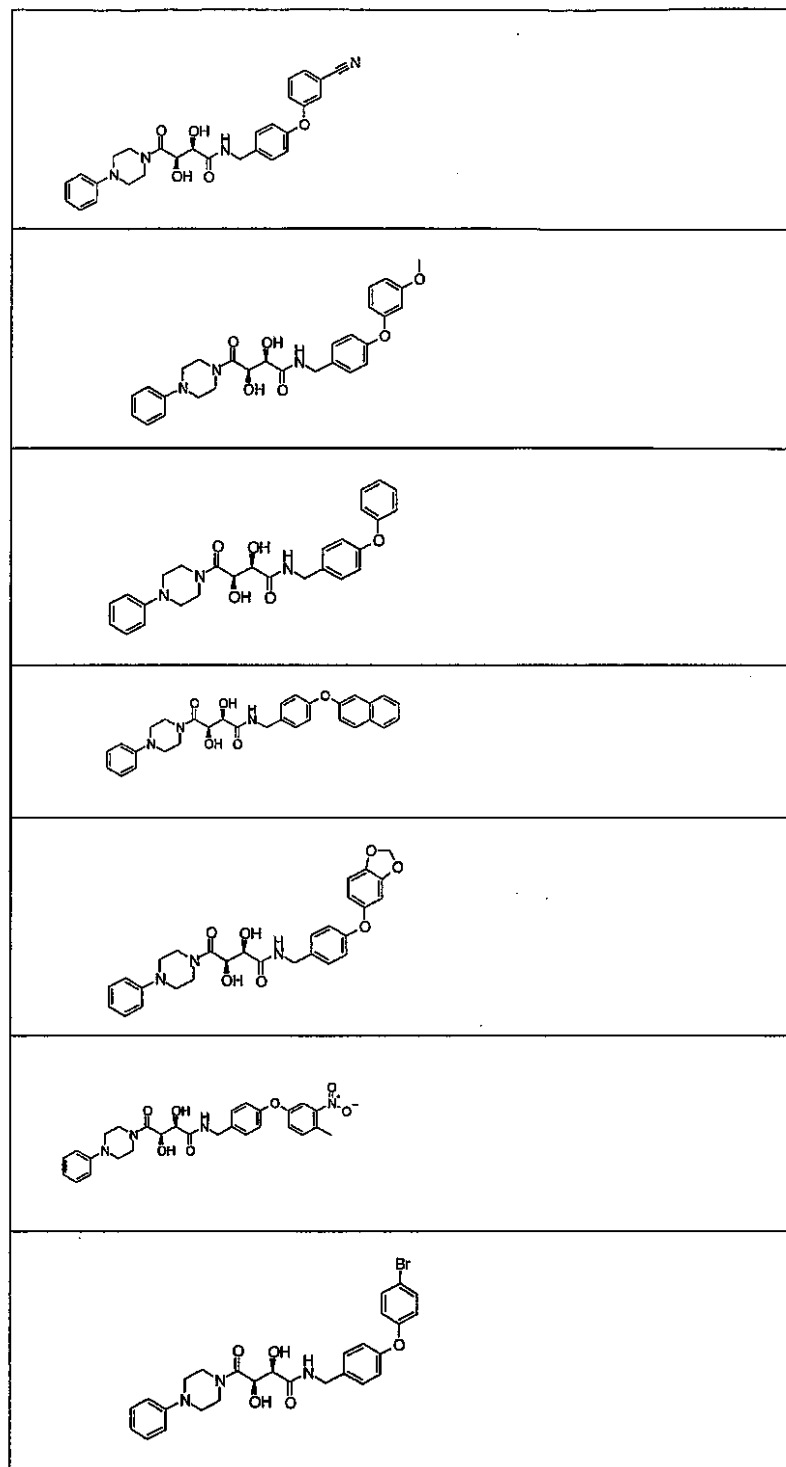
10

20

30

40

【化 8 6】



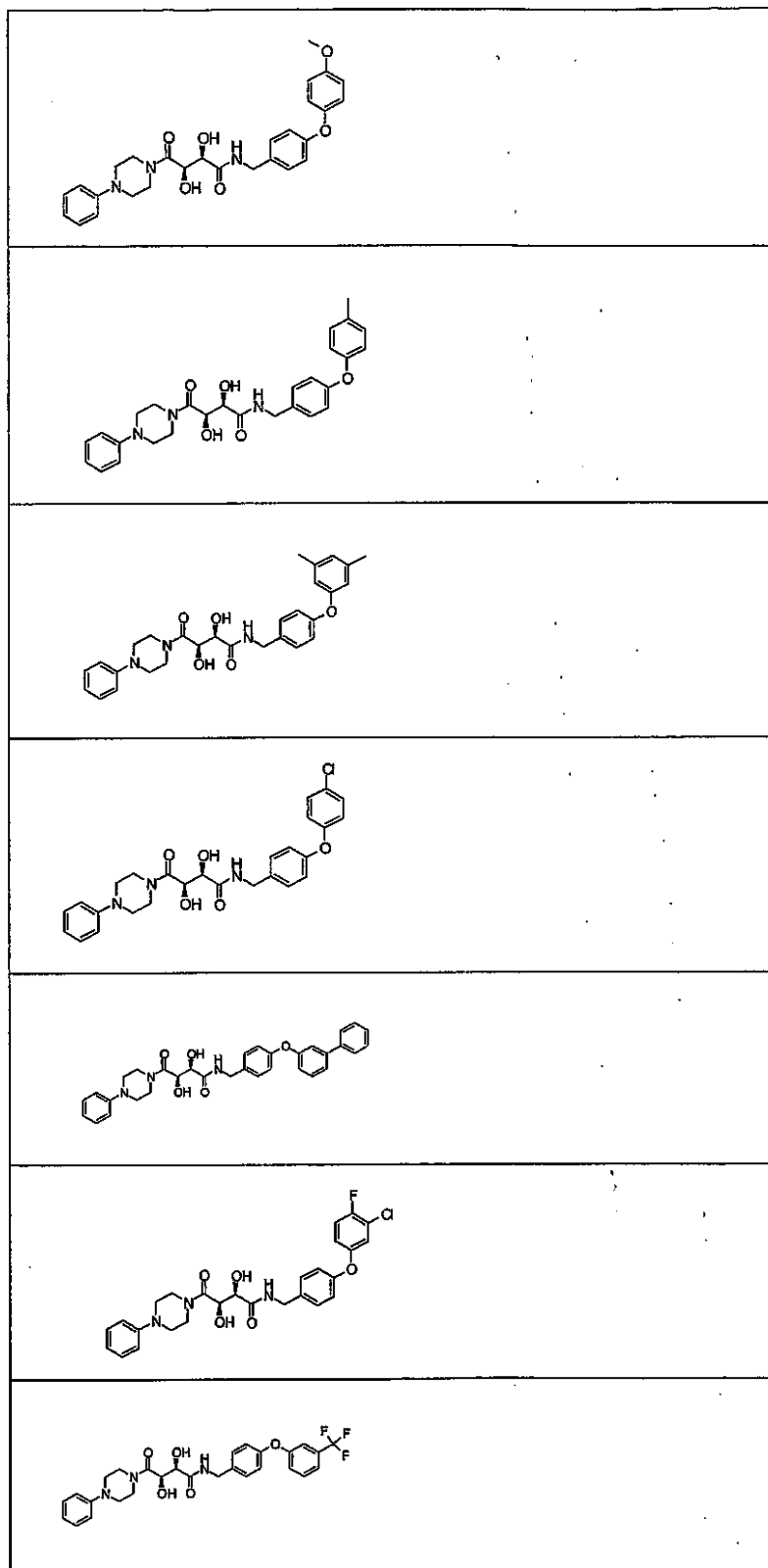
10

20

30

40

【化 8 7】



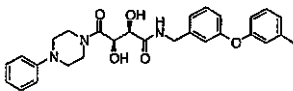
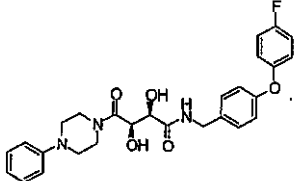
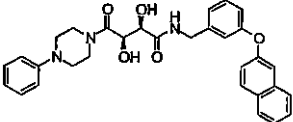
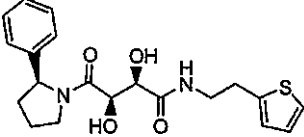
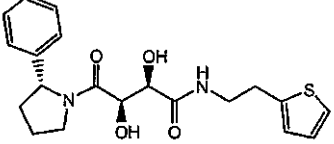
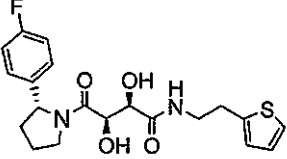
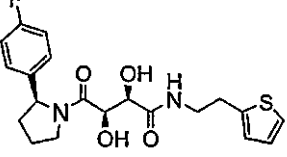
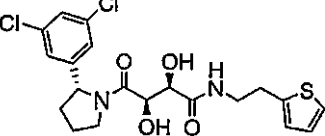
10

20

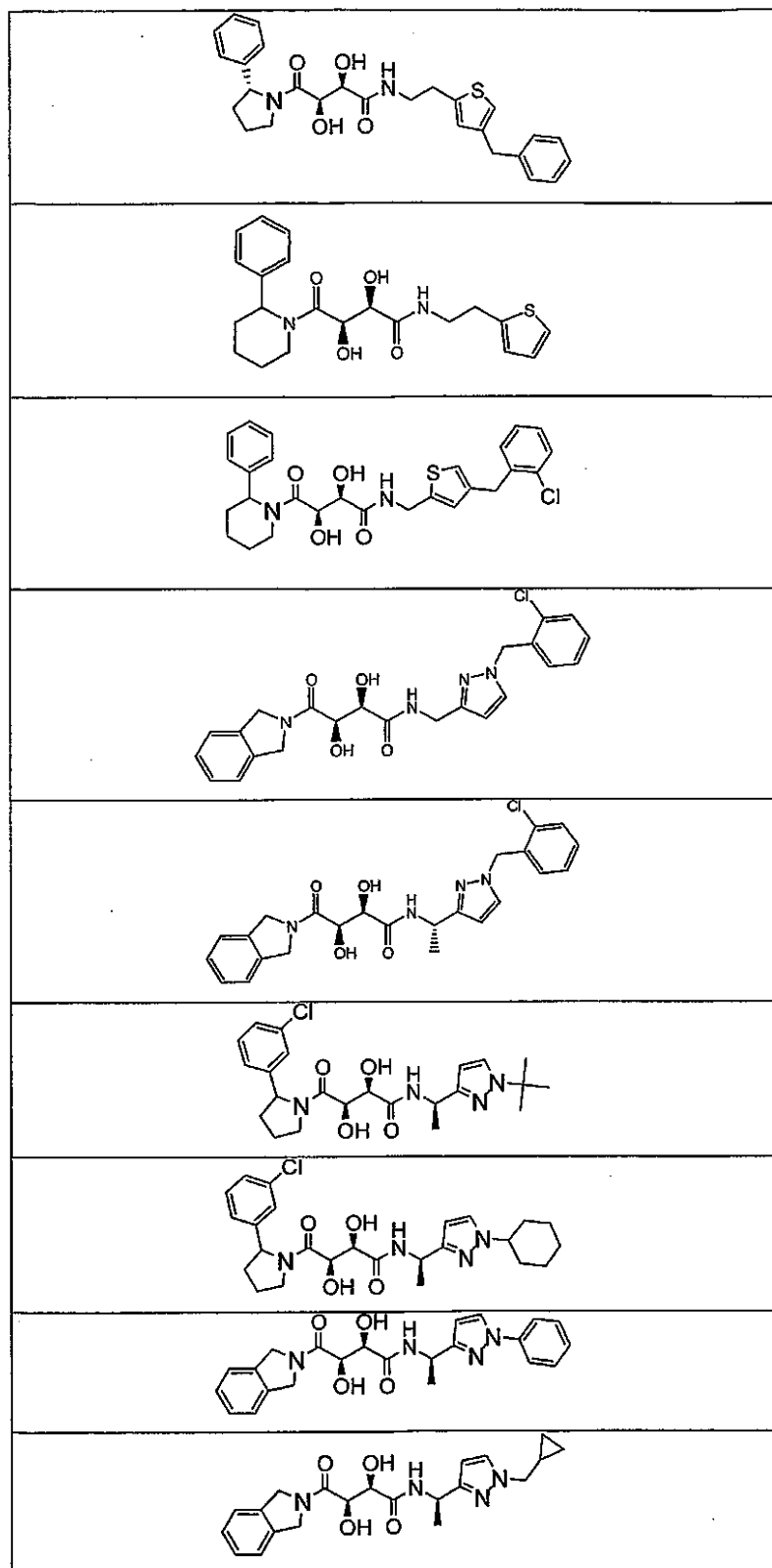
30

40

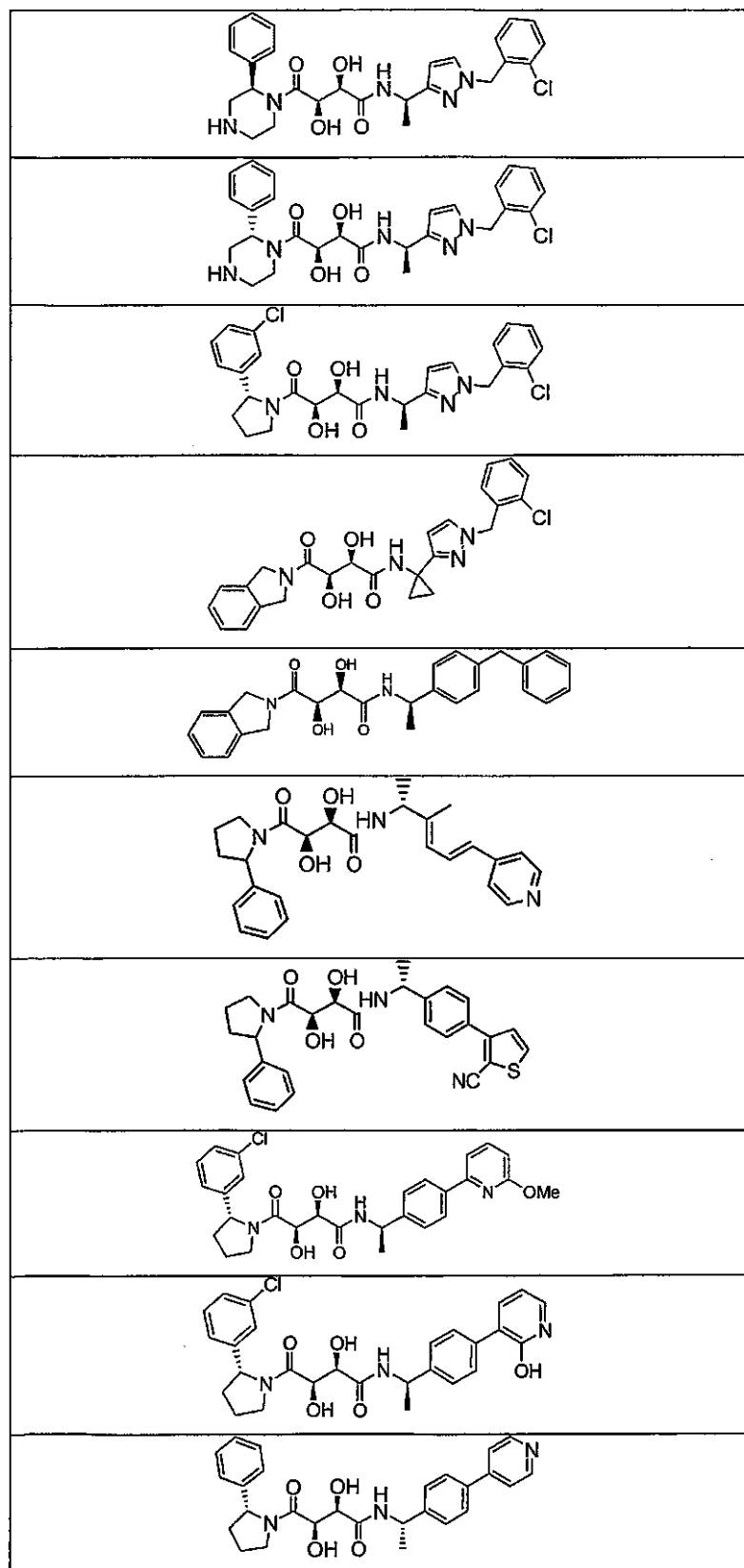
【化 8 8】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

【化 8 9】



【化 9 0】



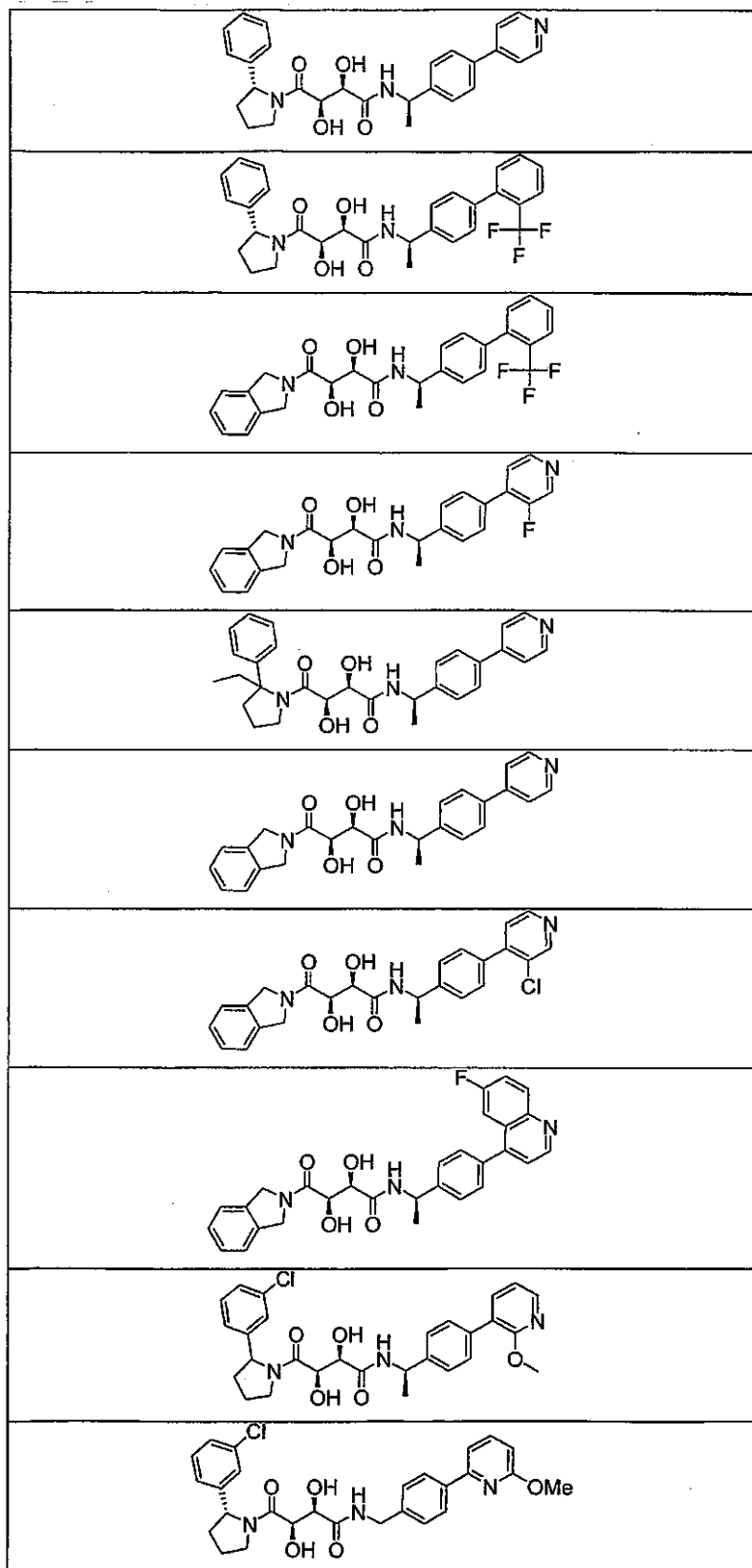
10

20

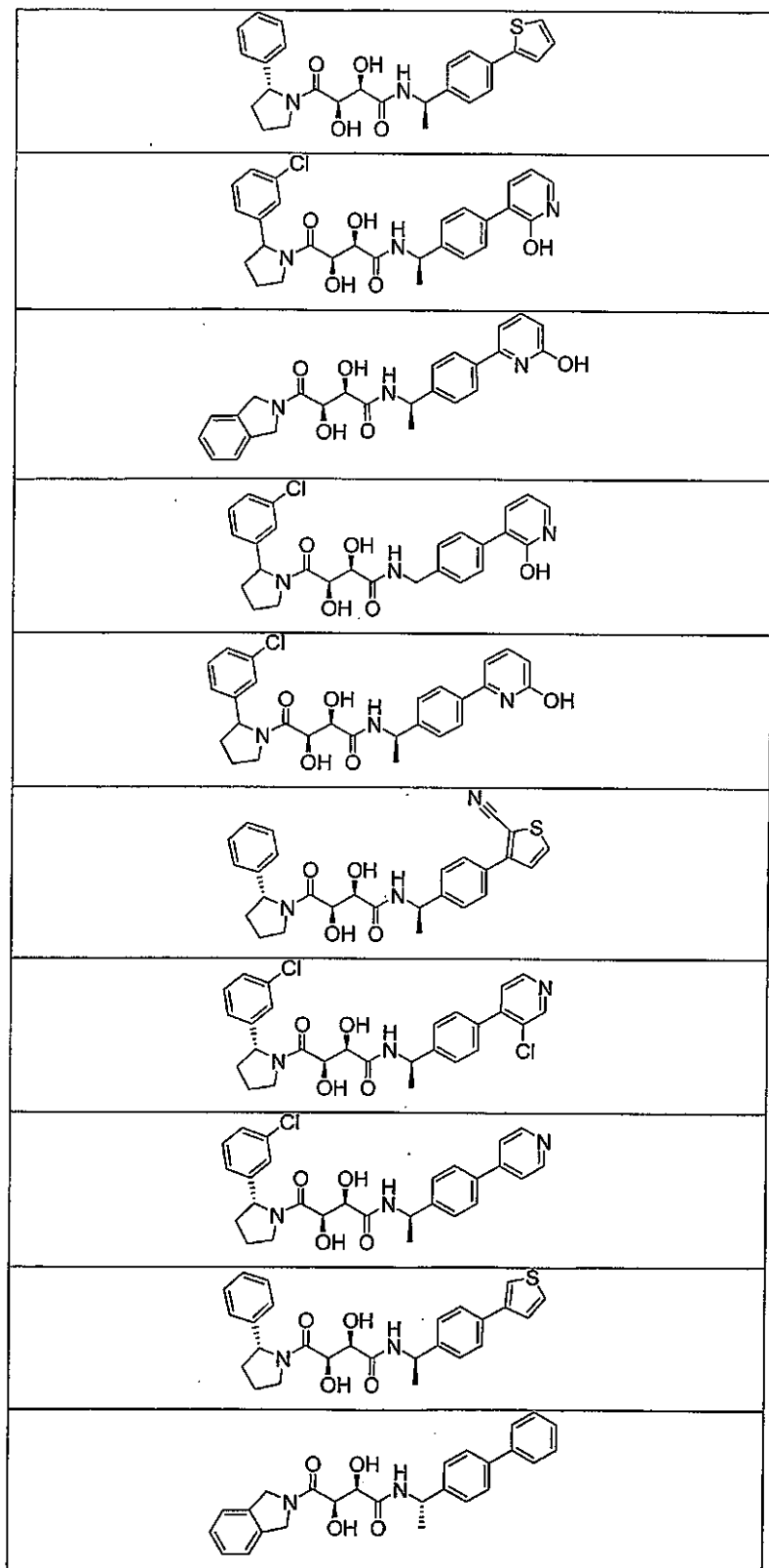
30

40

【化 9 1】



【化 9 2】



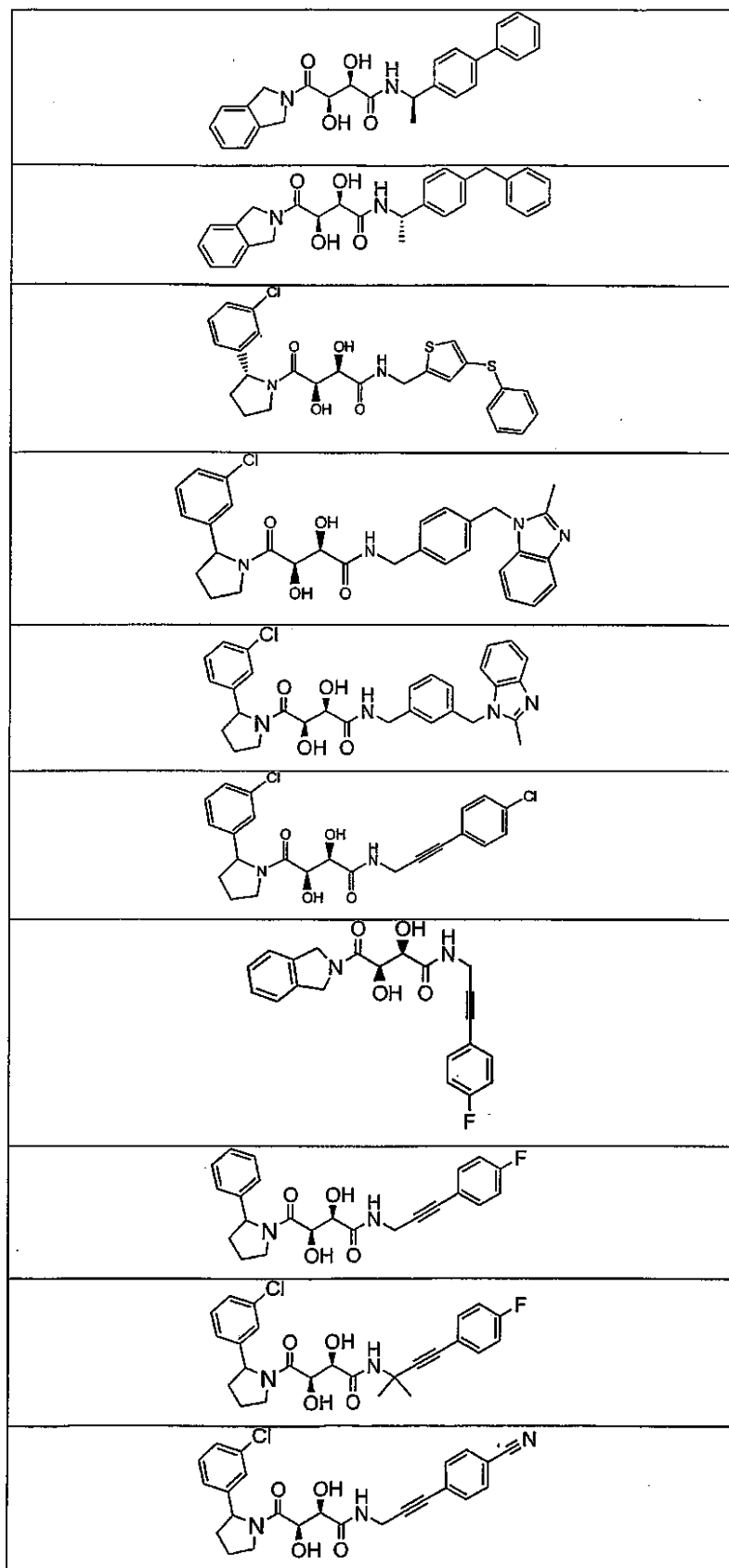
10

20

30

40

【化 9 3】



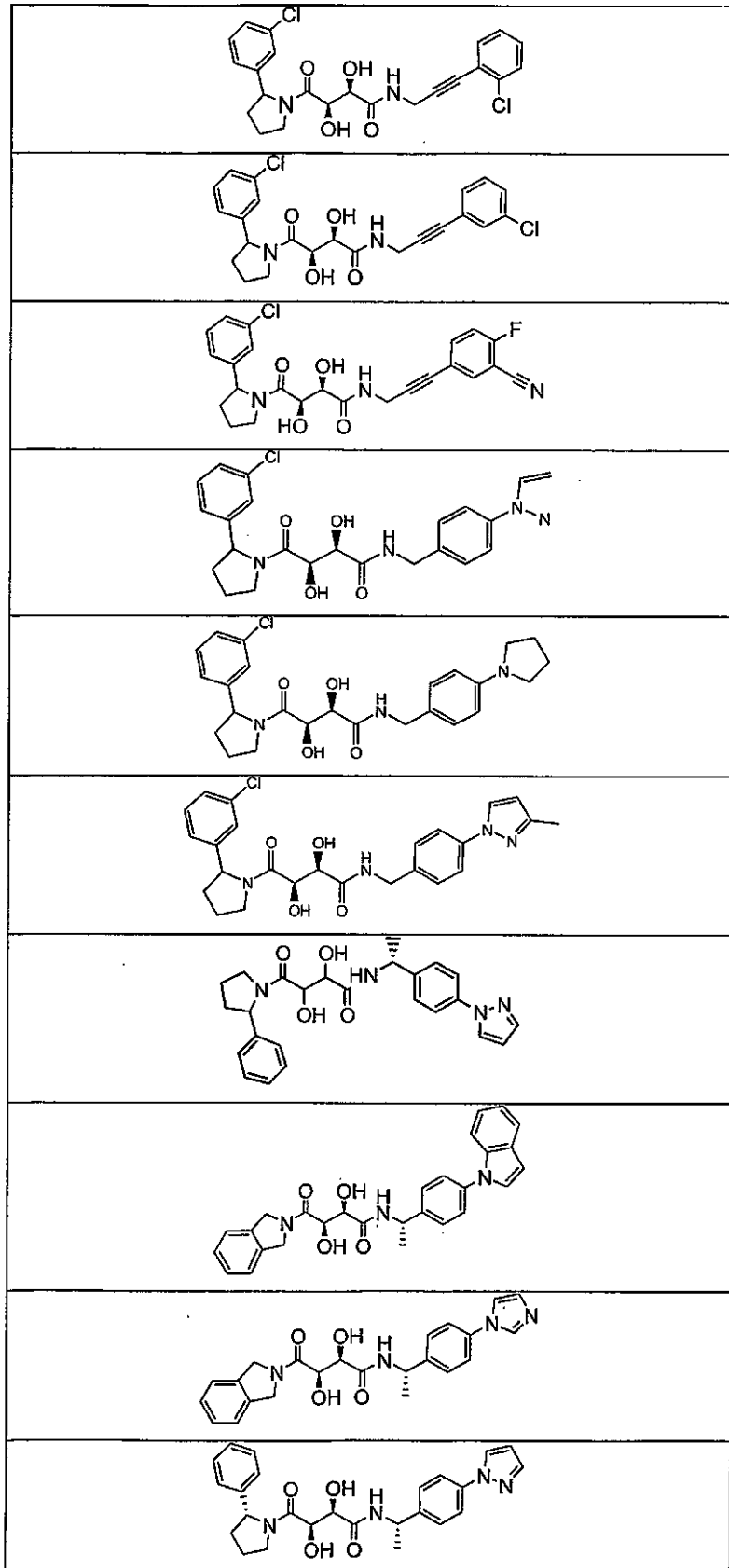
10

20

30

40

【化 9 4】



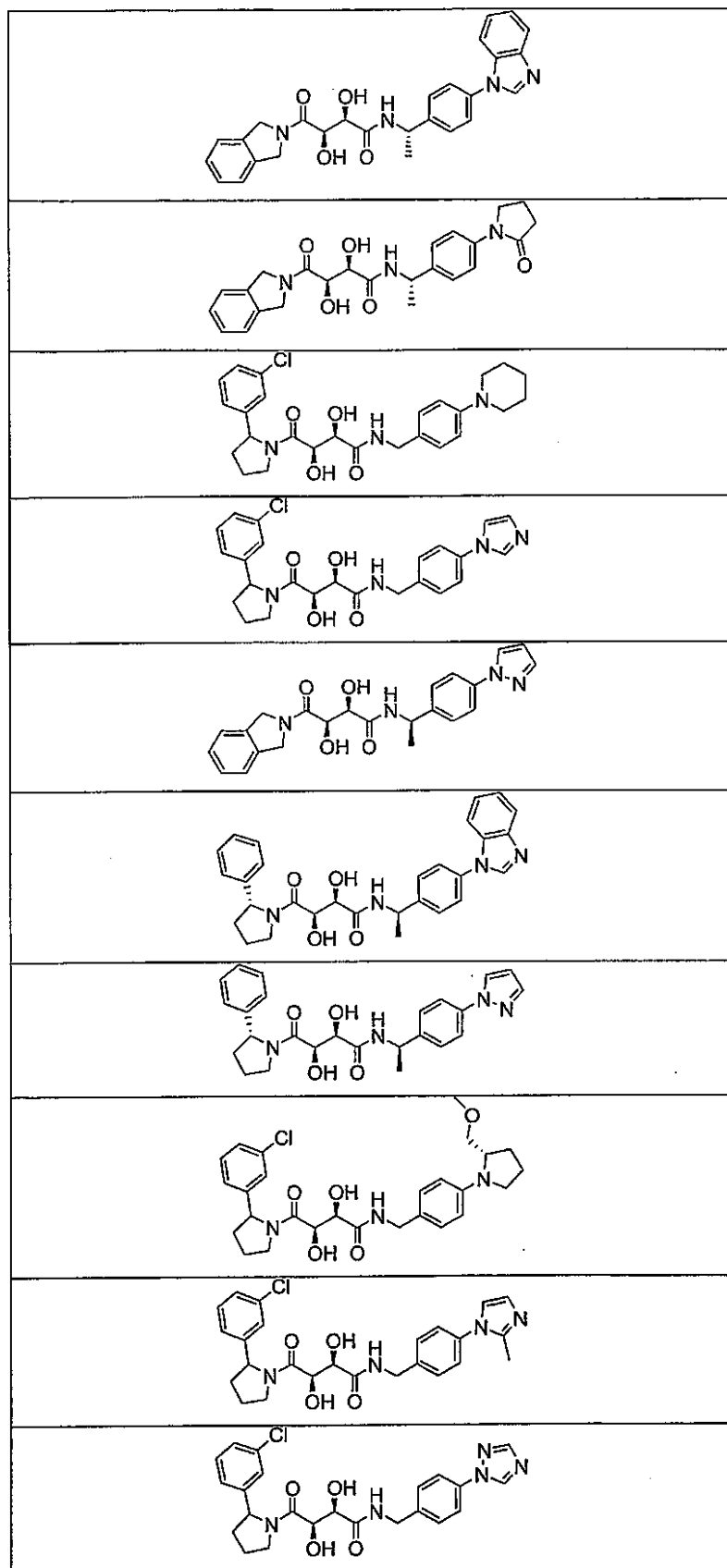
10

20

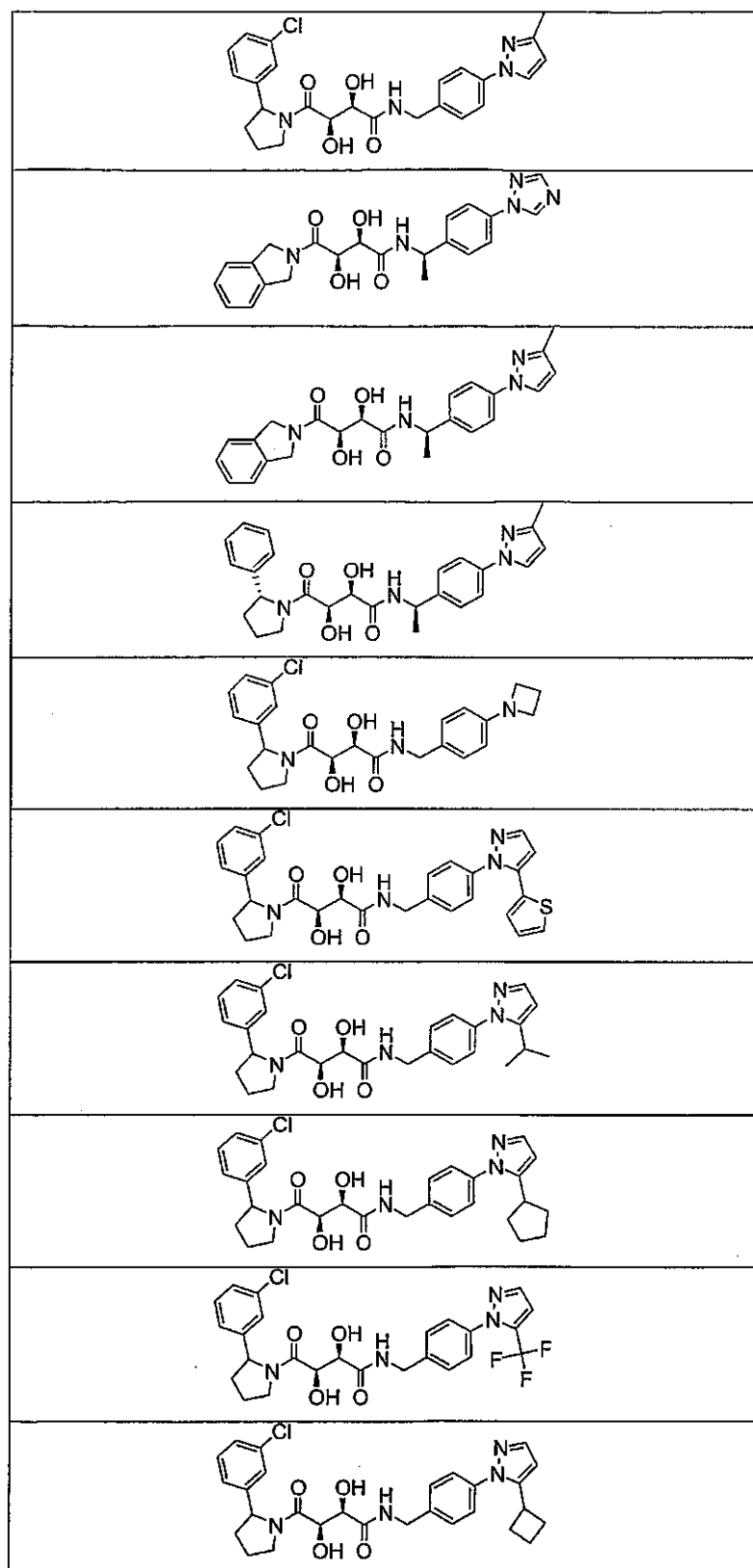
30

40

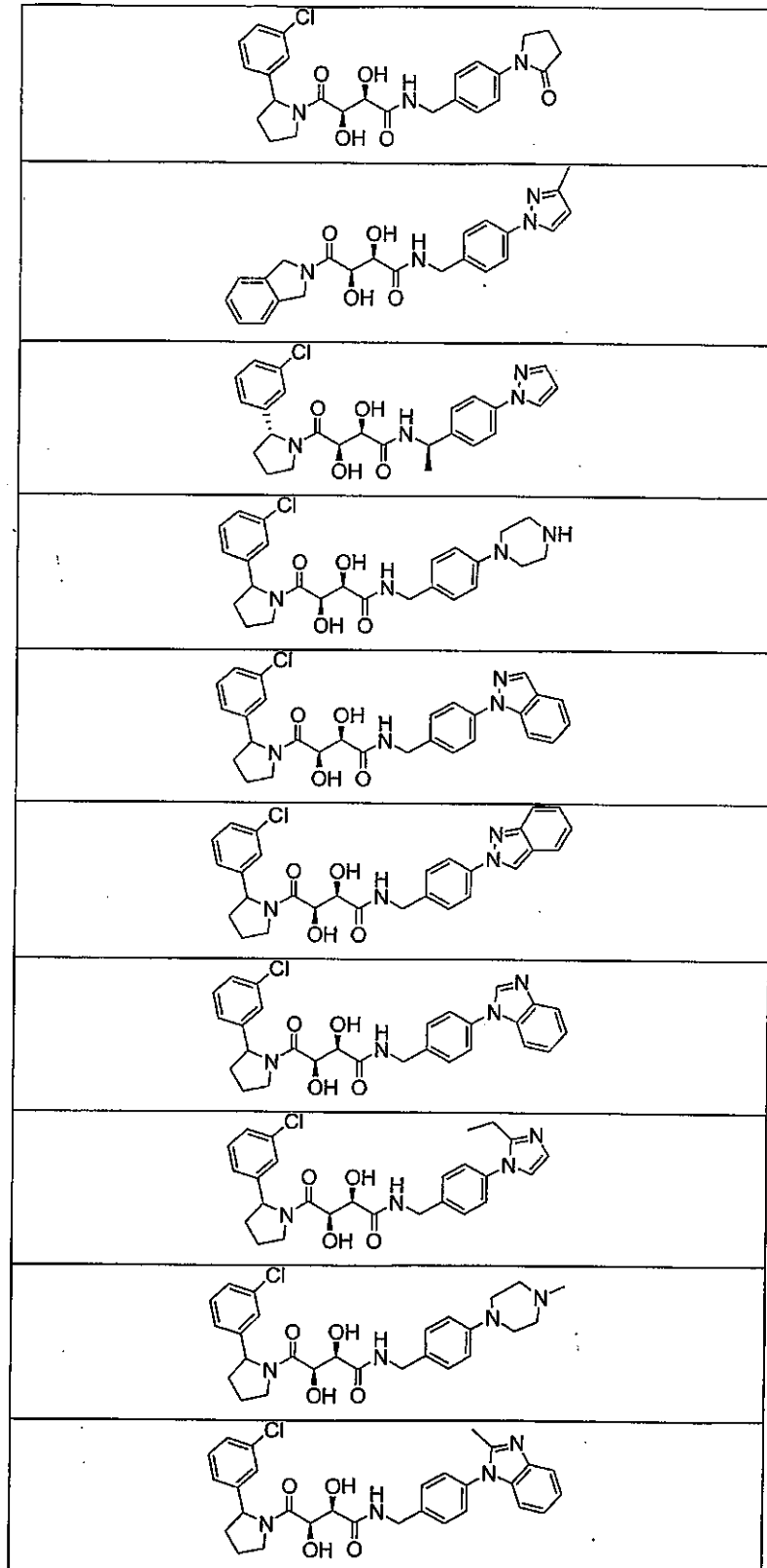
【化 9 5】



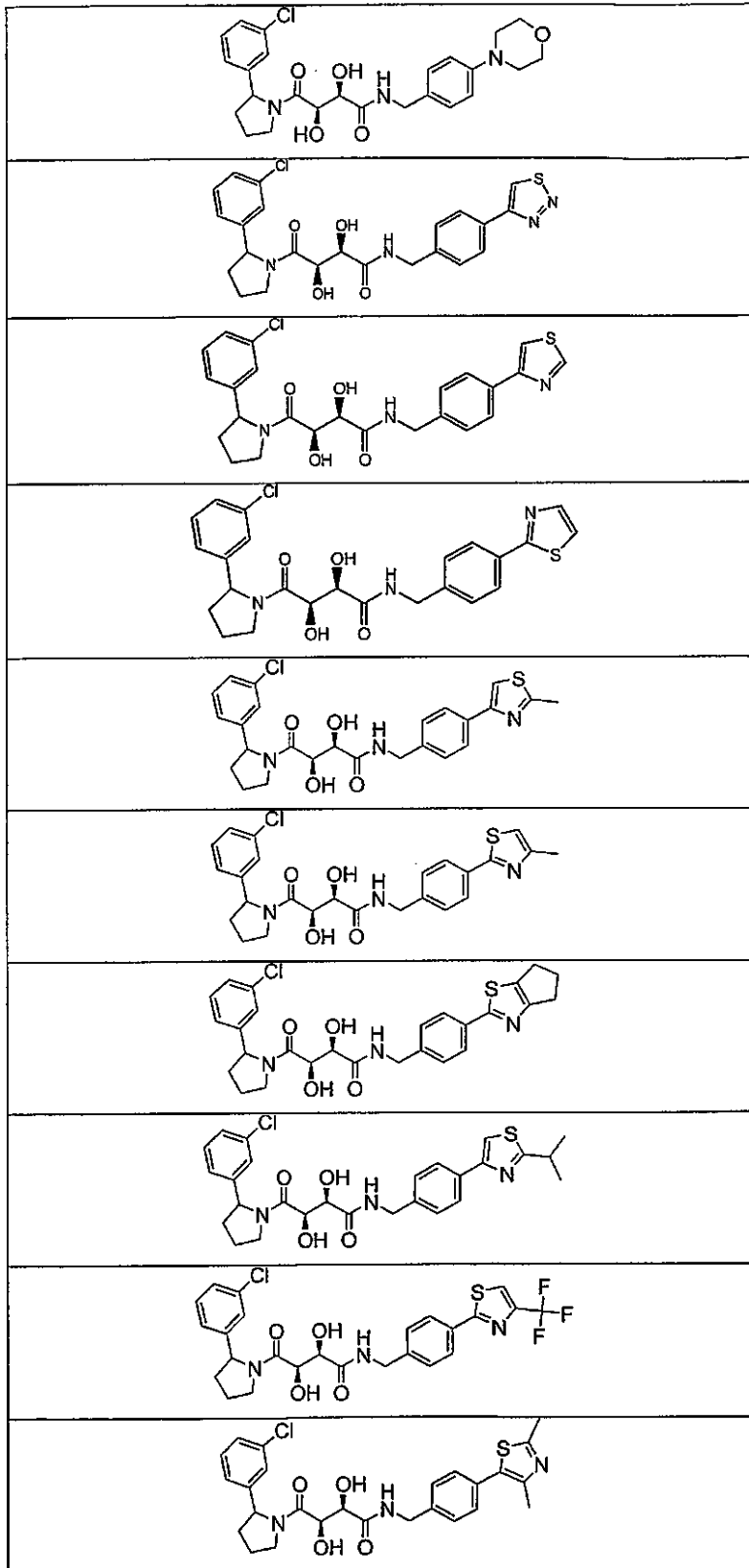
【化 9 6】



【化 9 7】



【化 9 8】



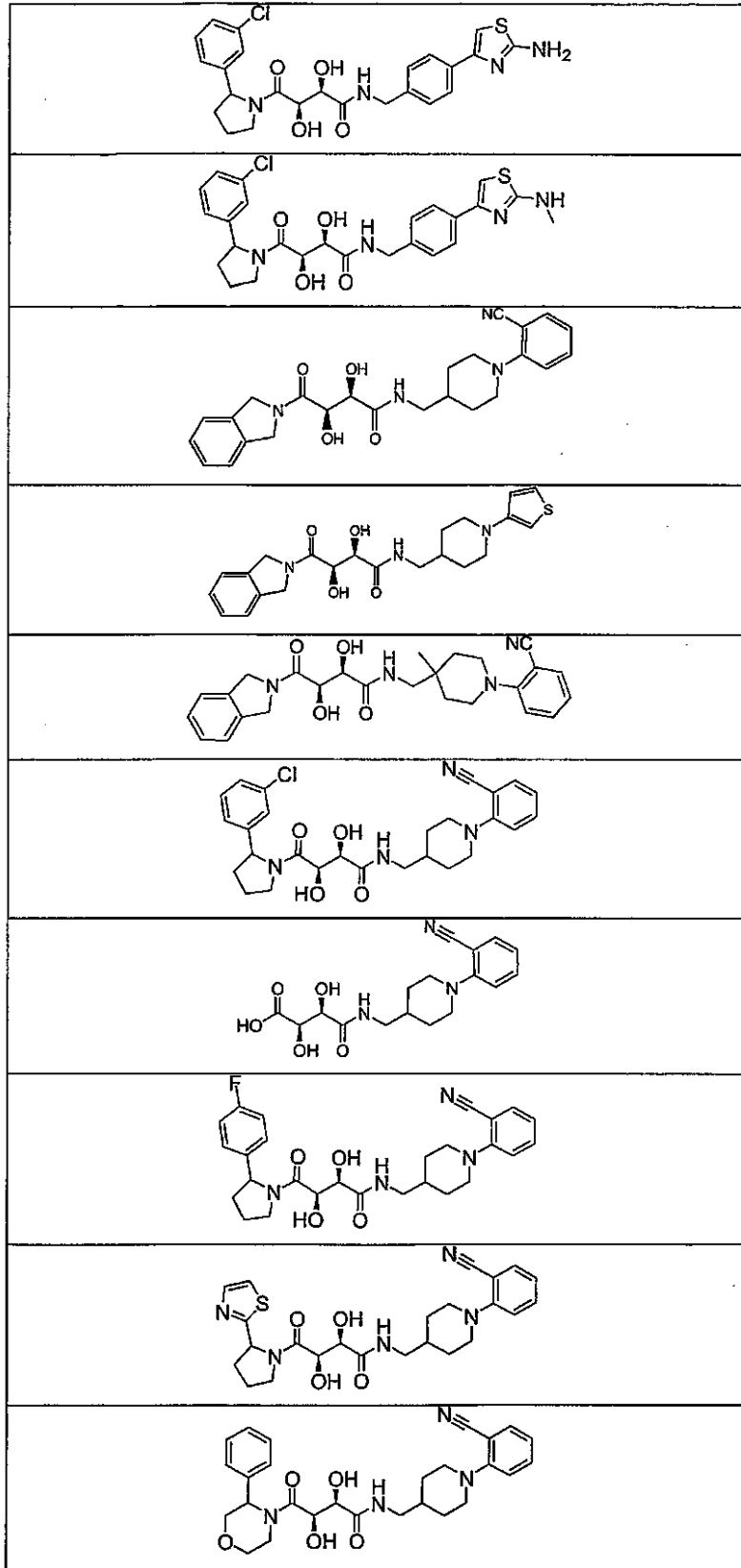
10

20

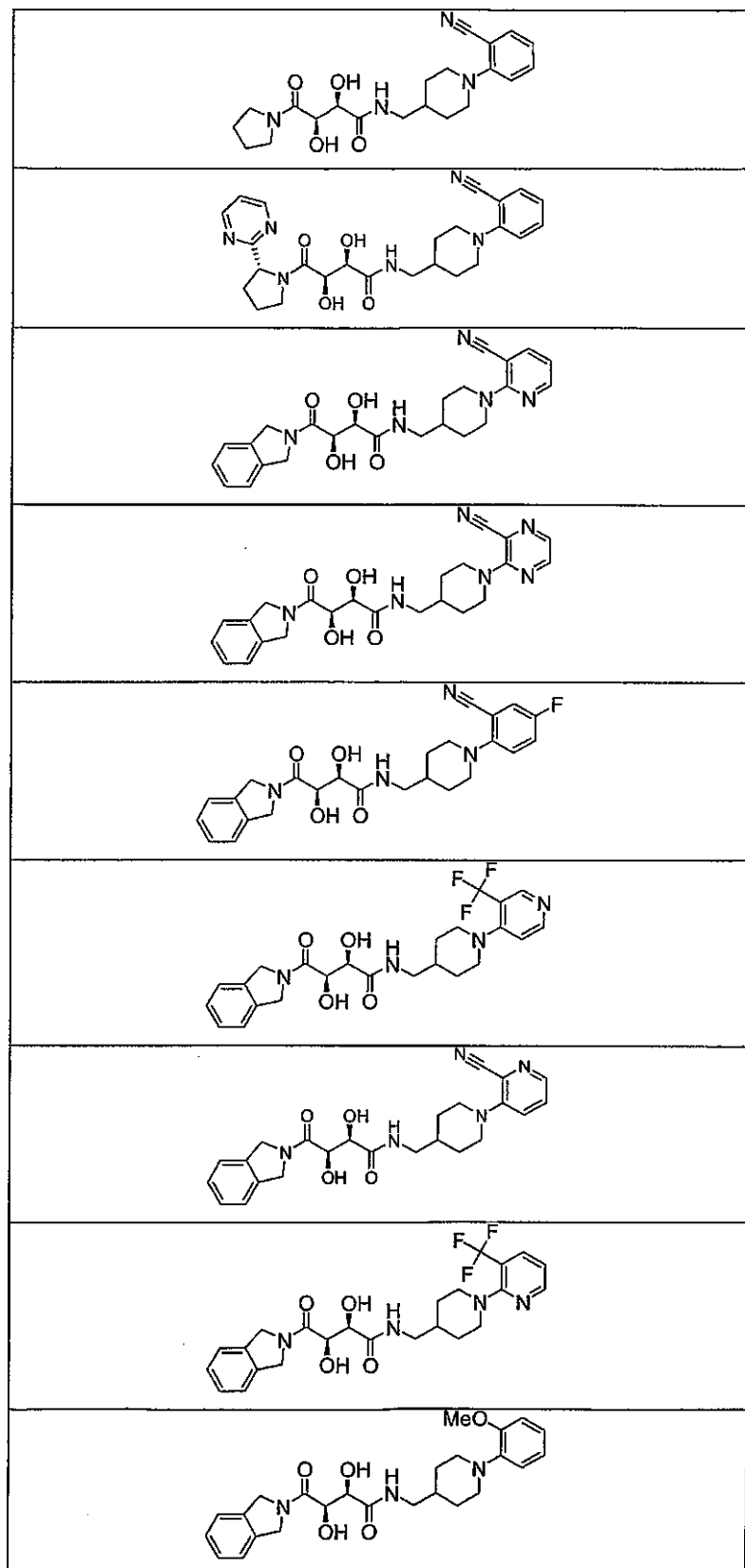
30

40

【化 9 9】



【化 1 0 0】



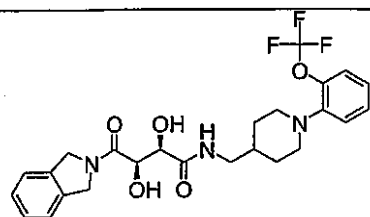
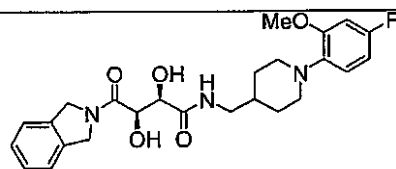
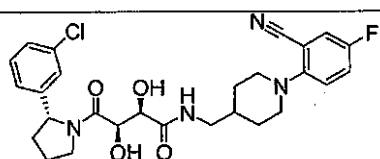
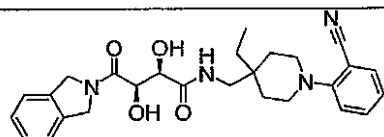
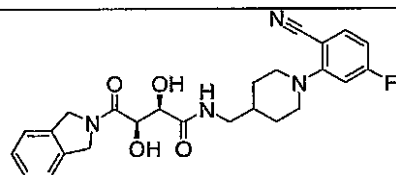
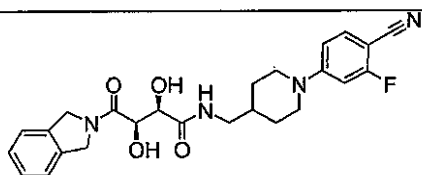
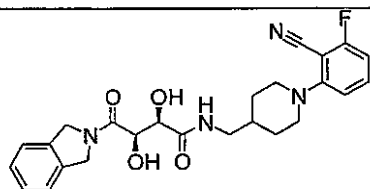
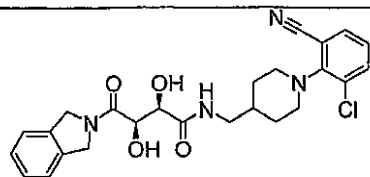
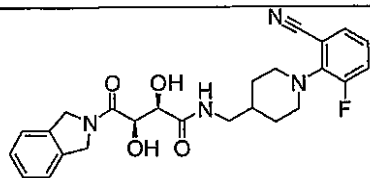
10

20

30

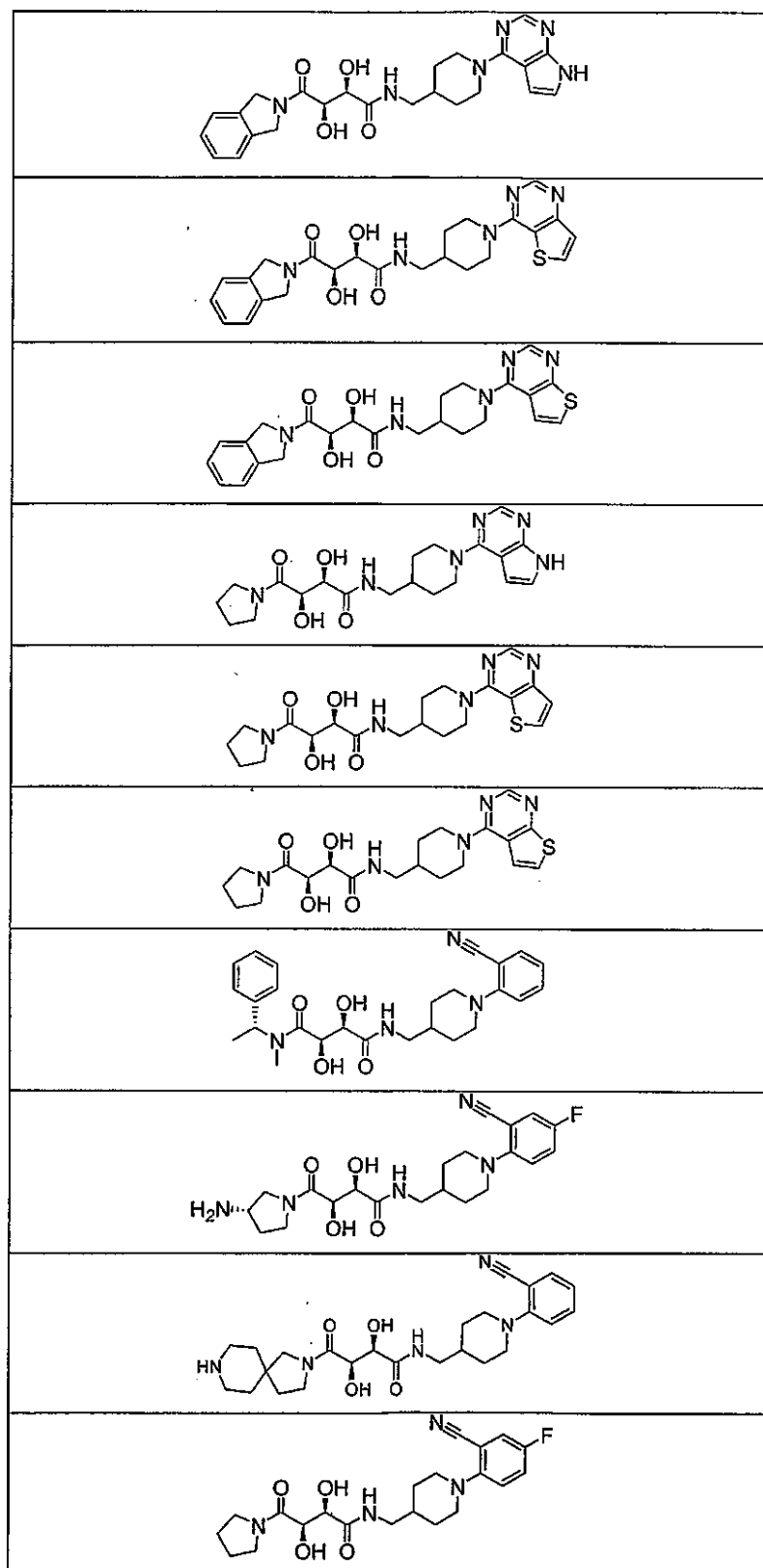
40

10



40

【化 1 0 2】



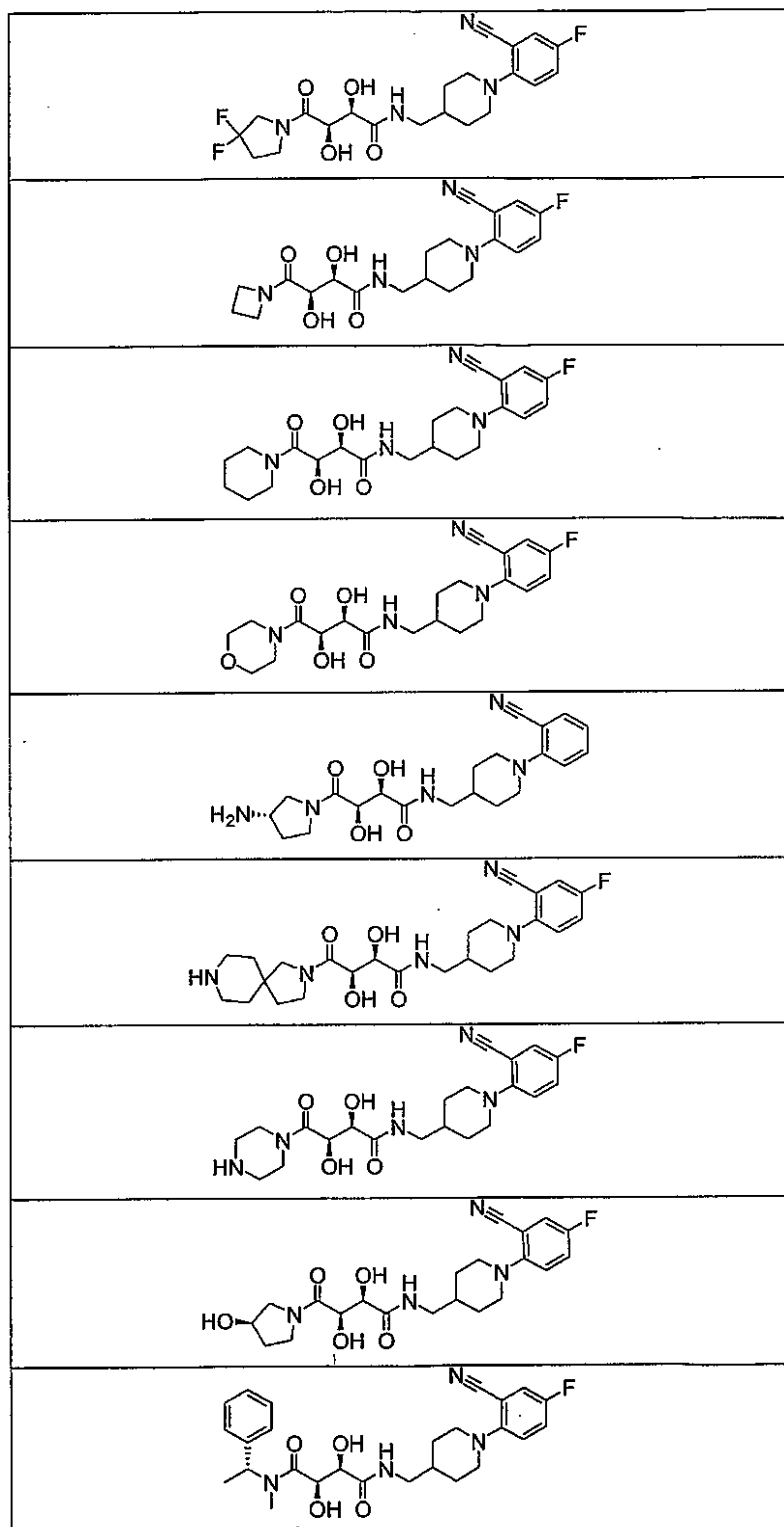
10

20

30

40

【化 1 0 3】



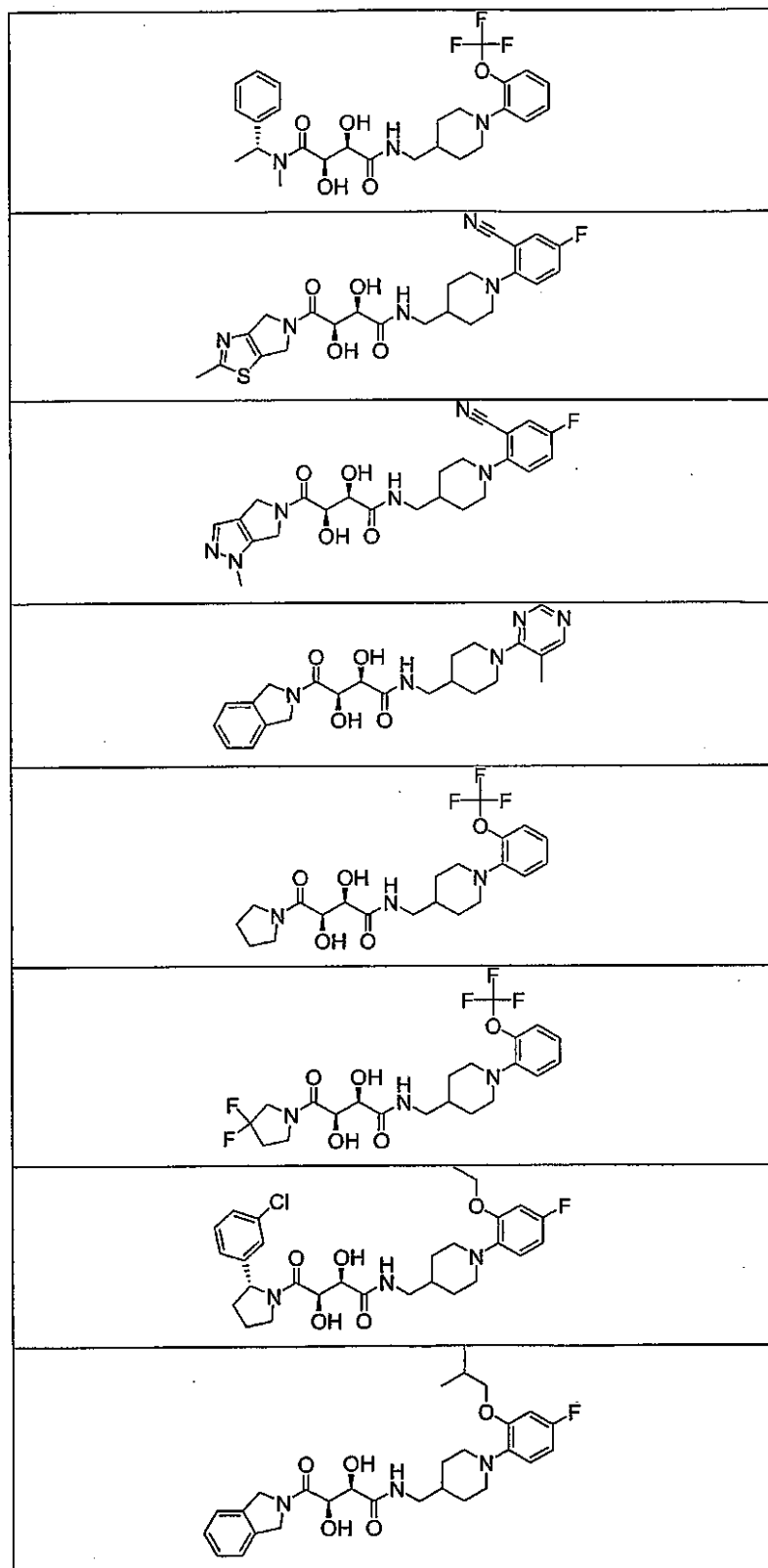
10

20

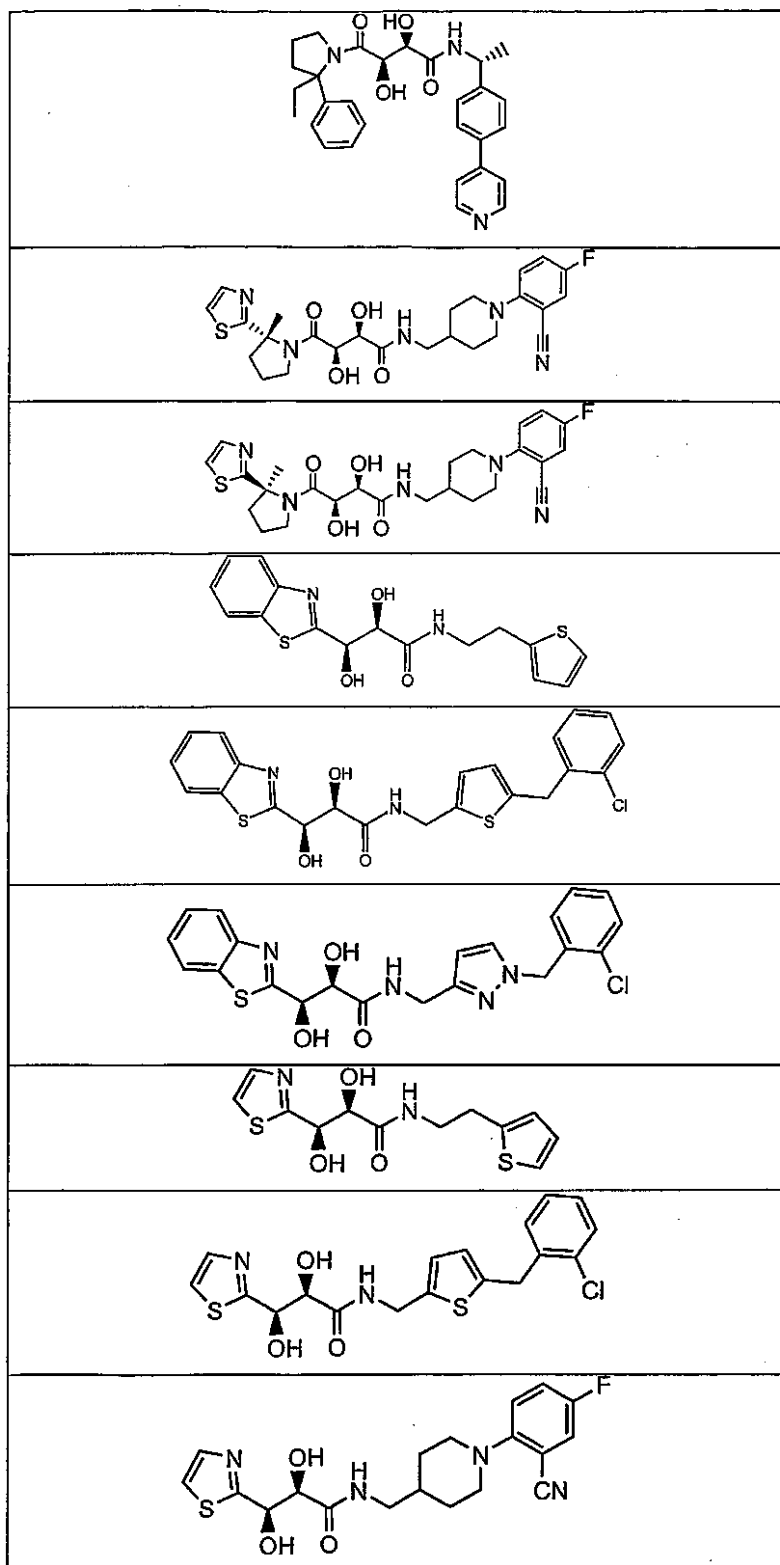
30

40

【化 1 0 4】



【化 1 0 5】



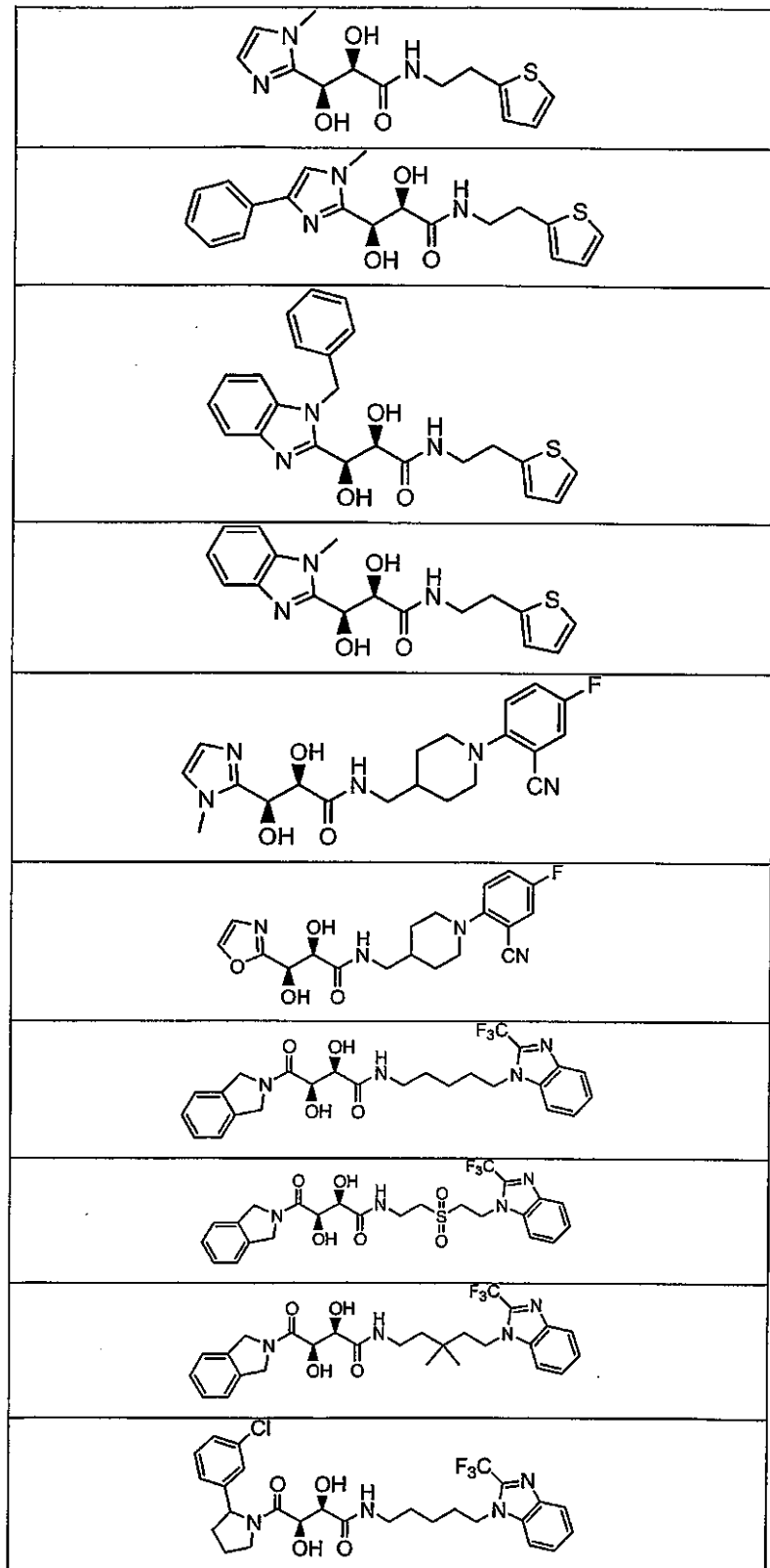
10

20

30

40

【化 1 0 6】



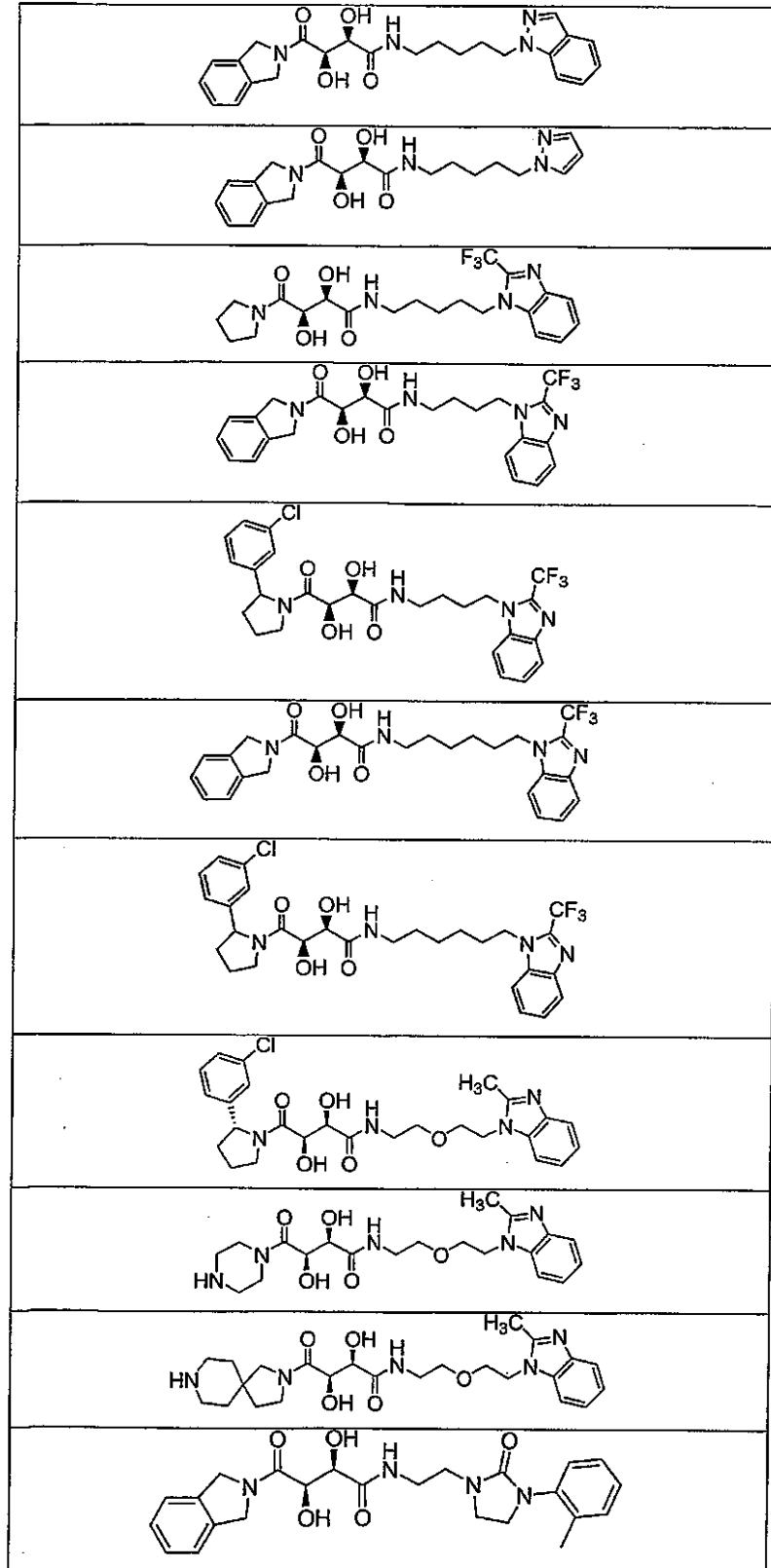
10

20

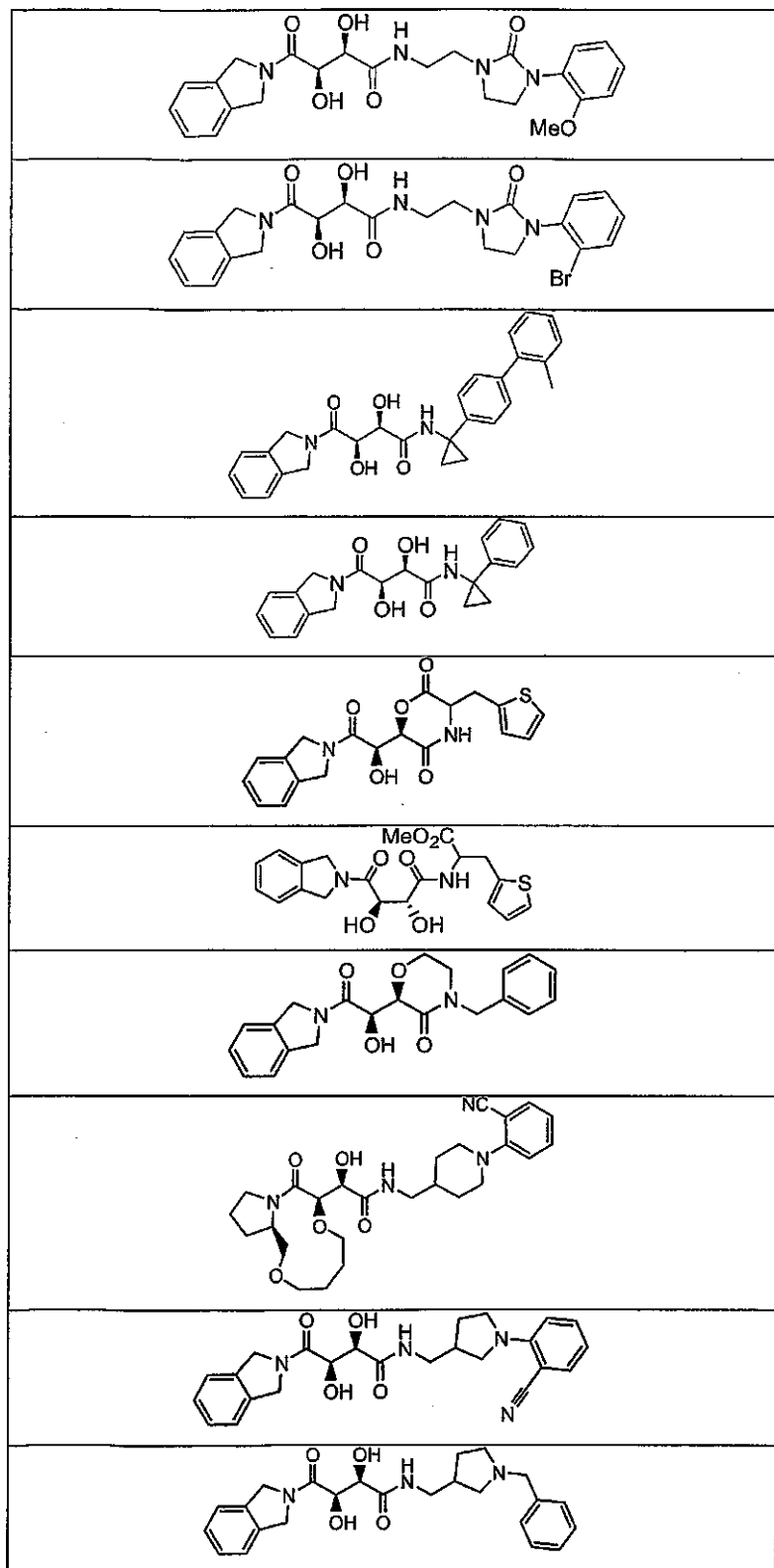
30

40

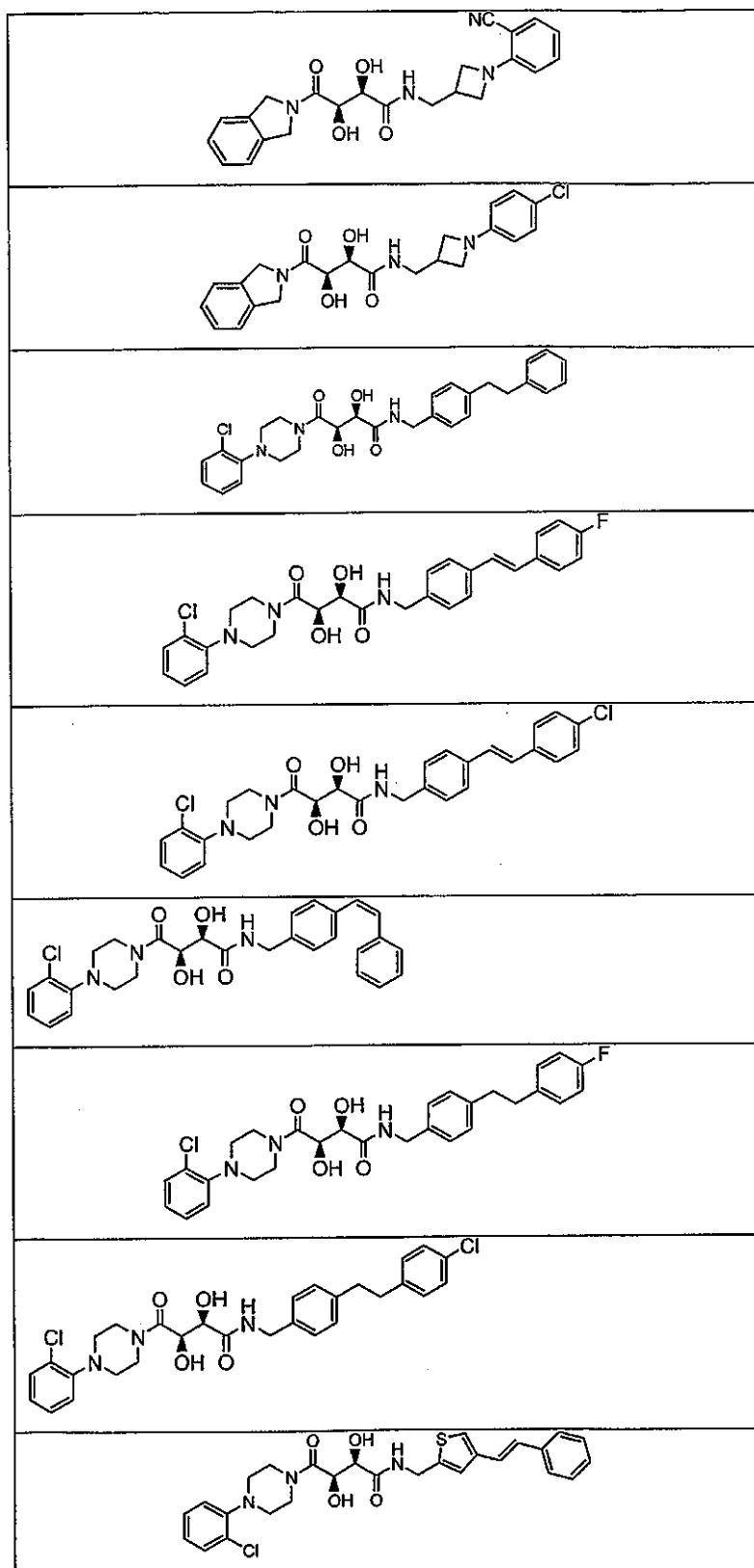
【化 1 0 7】



【化 108】



【化 1 0 9】

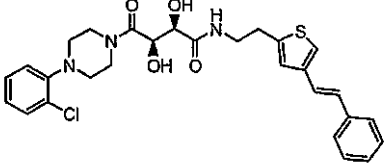
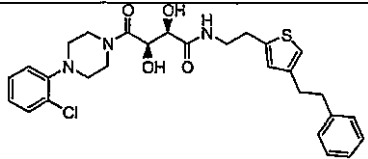
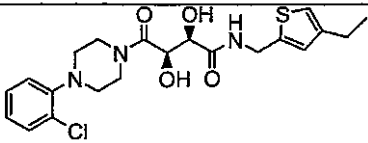
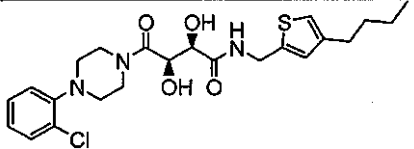
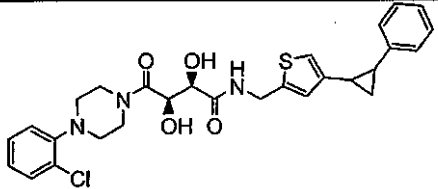
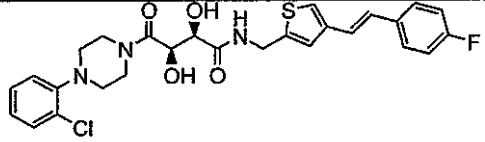
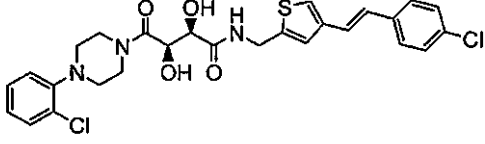
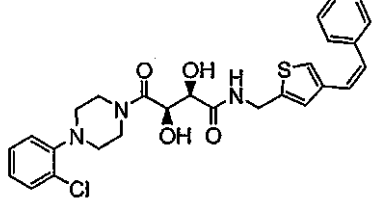
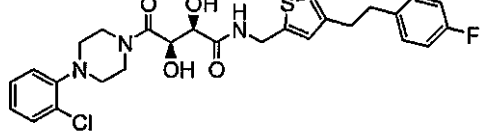


10

20

30

40

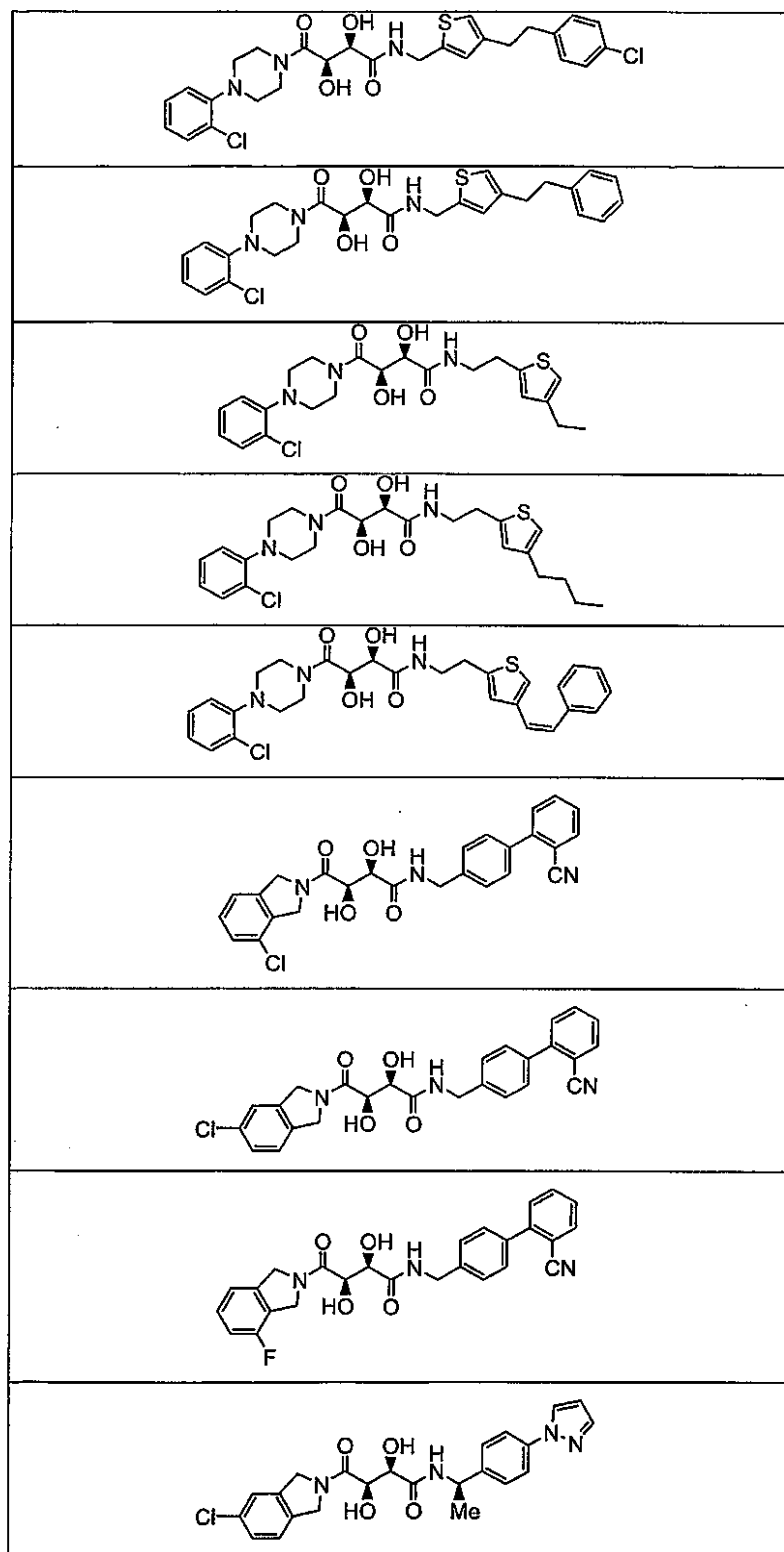










20

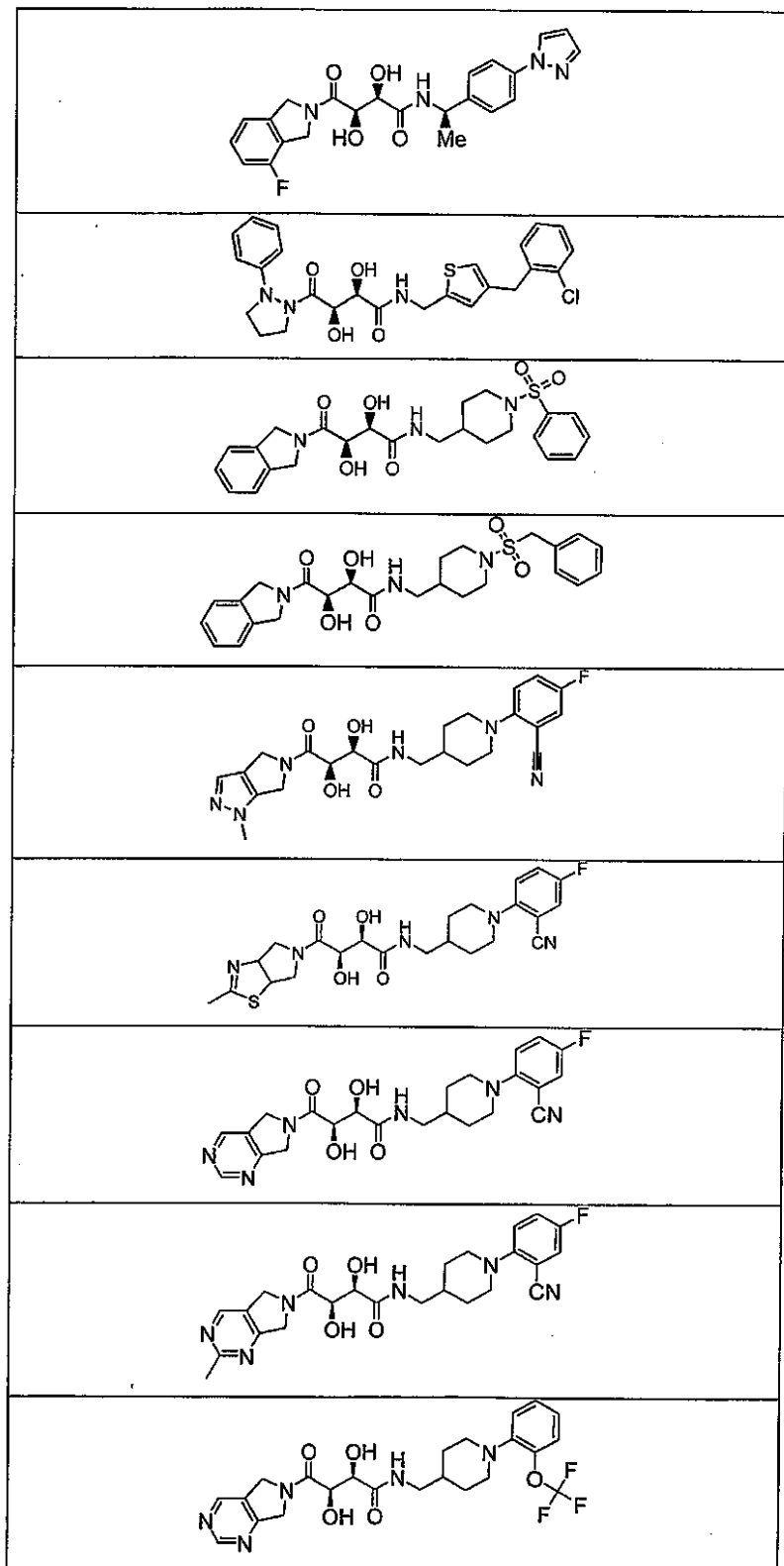
30

40

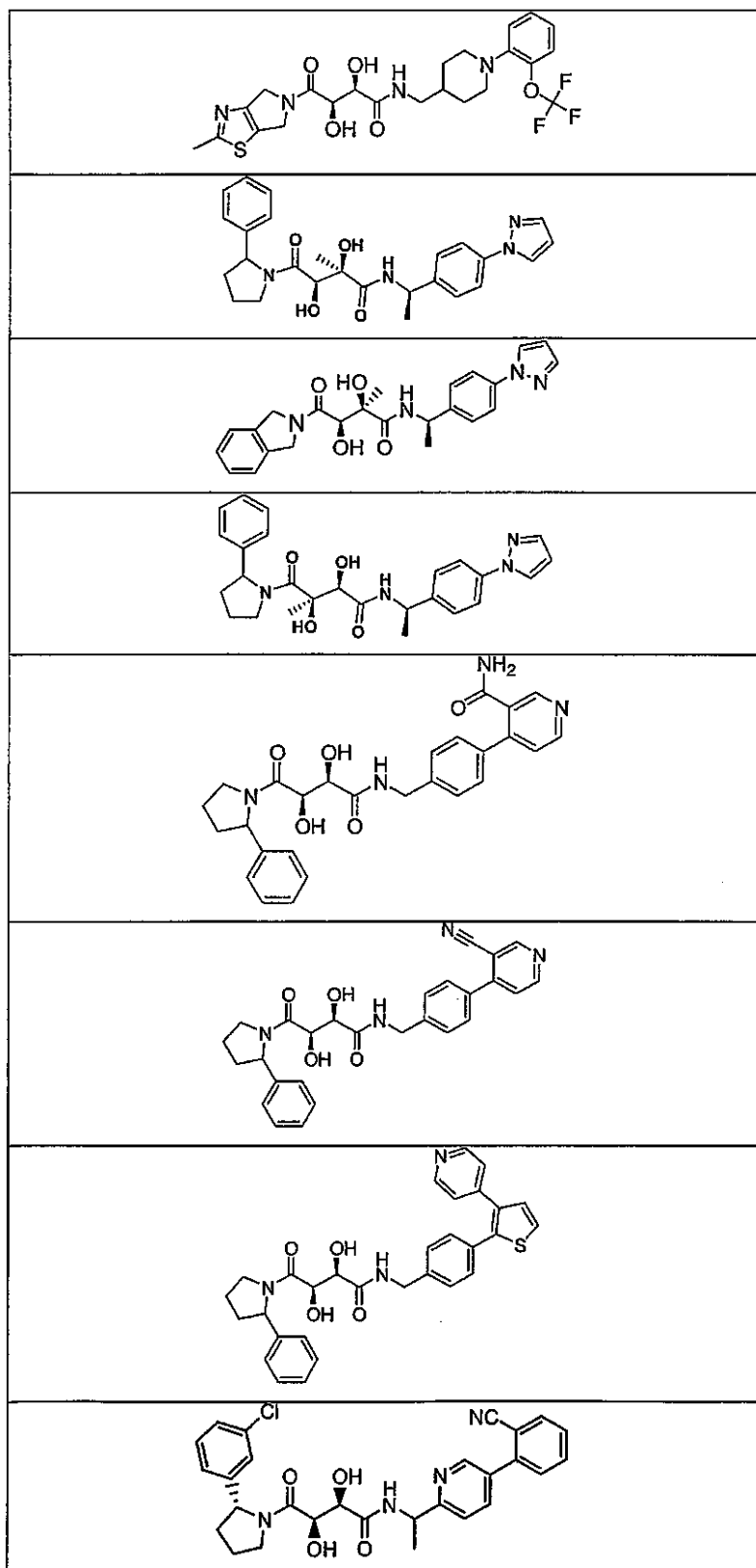
【化 1 1 1】



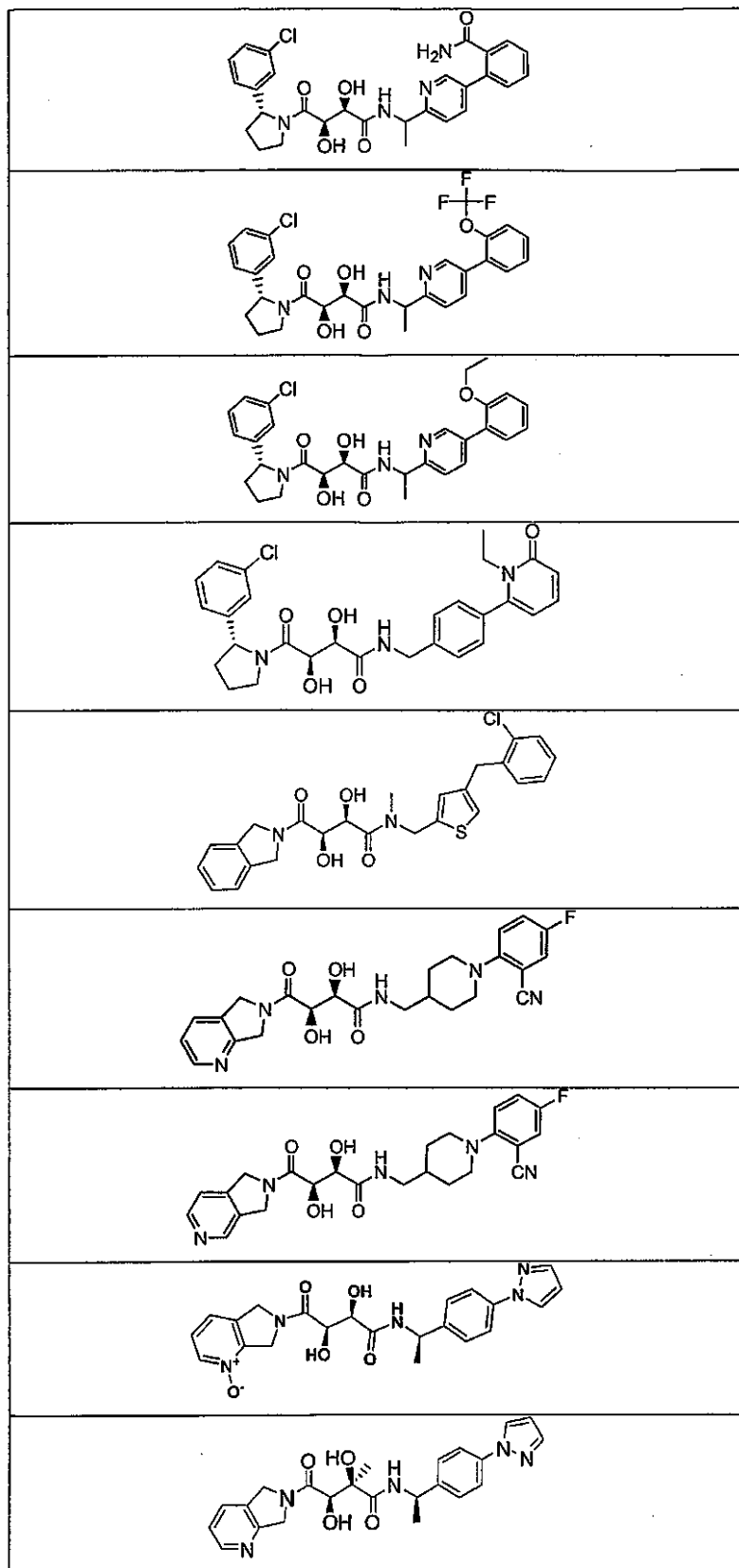
【化 1 1 2】



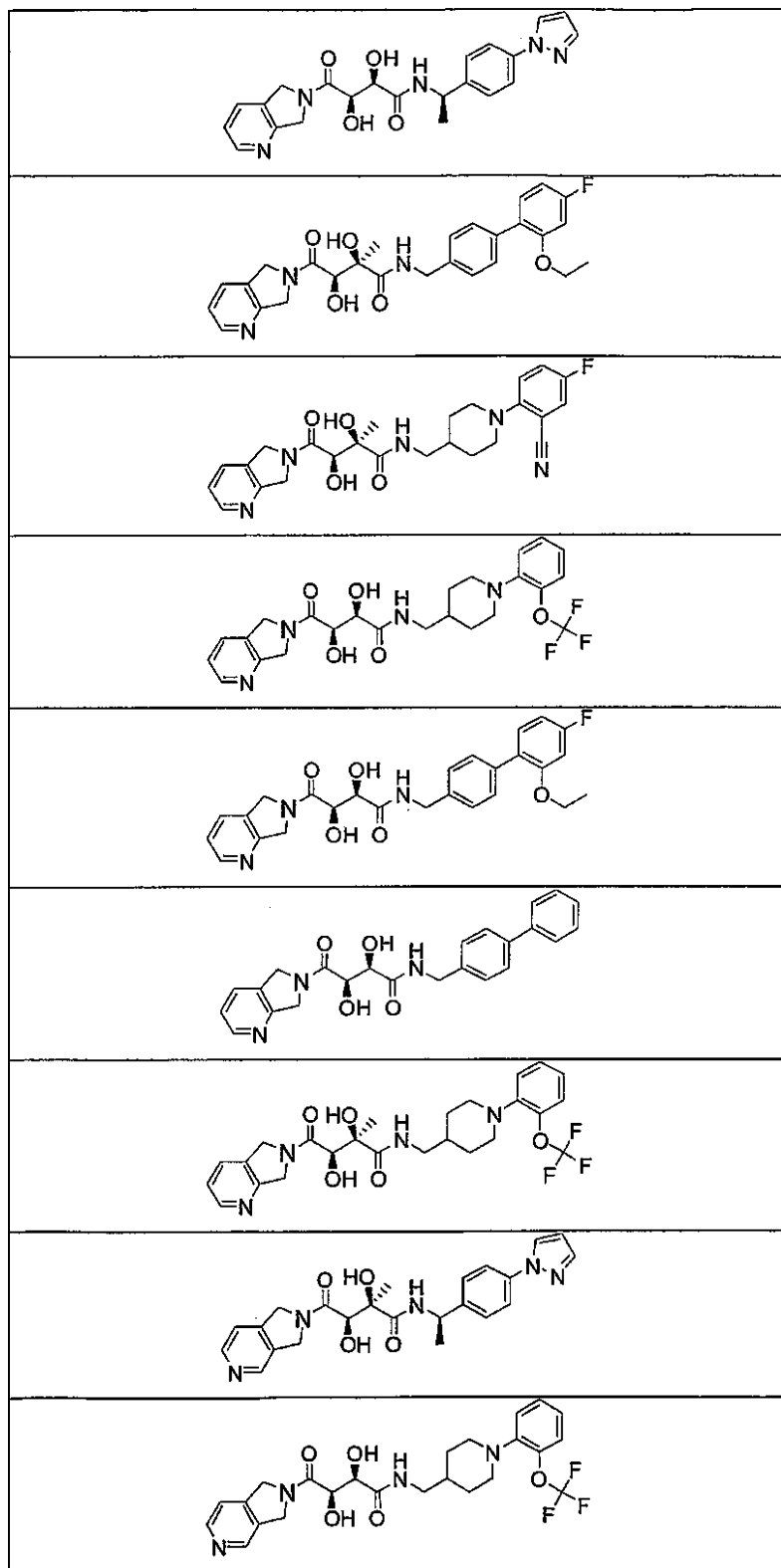
【化 1 1 3】



【化 1 1 4】



【化 1 1 5】



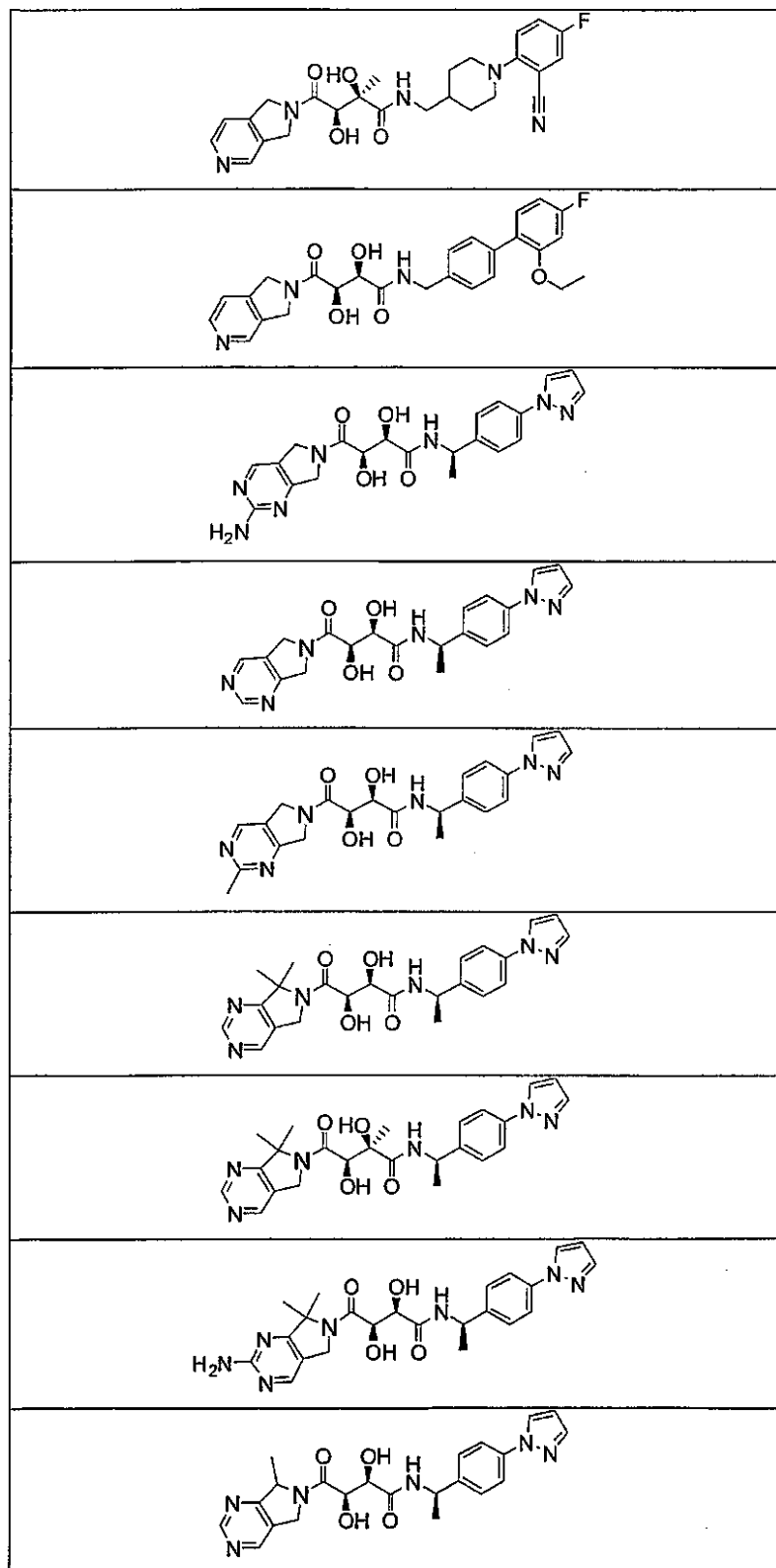
10

20

30

40

【化 1 1 6】



10

20

30

40

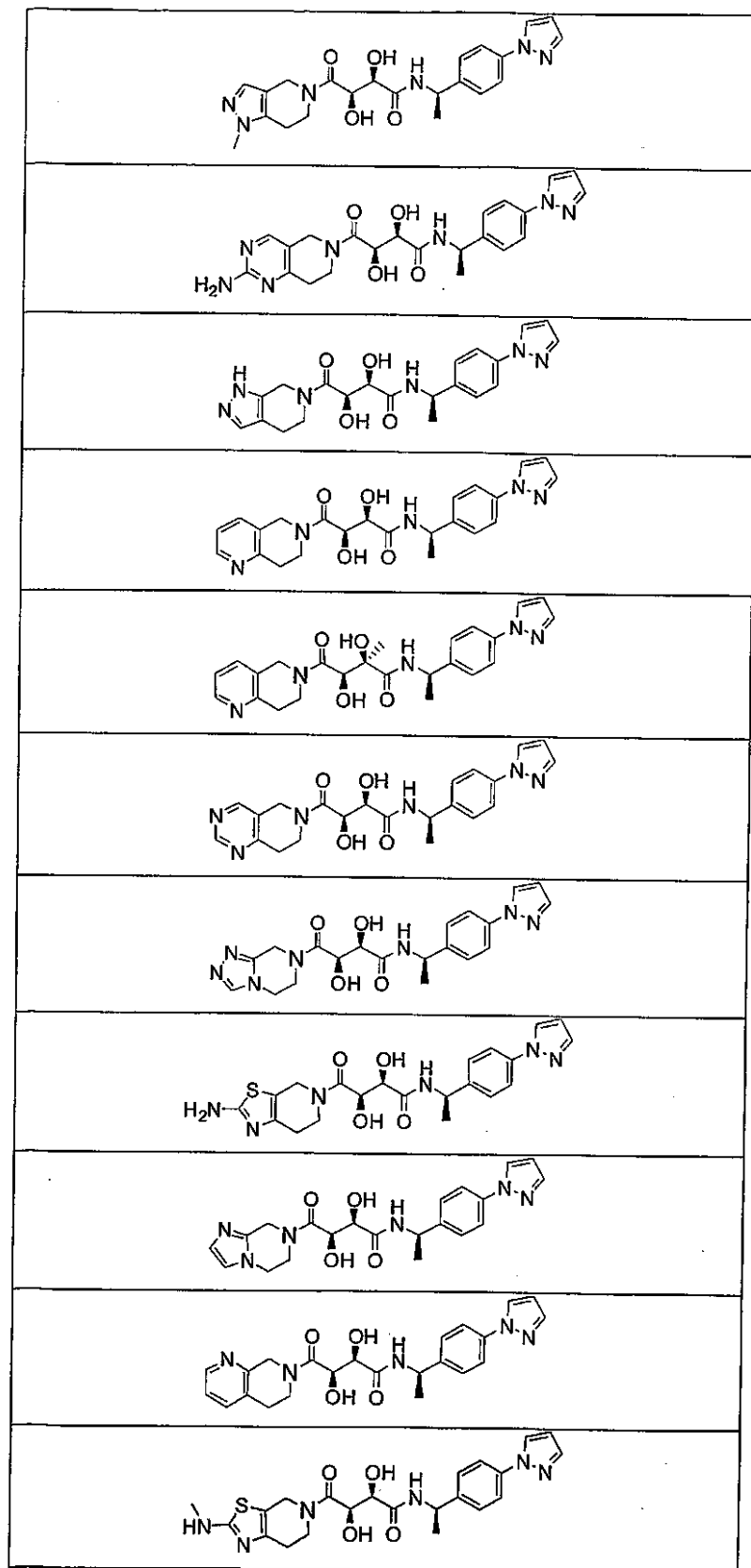
 Chemical structure 1
 Chemical structure 2
 Chemical structure 3
 Chemical structure 4
 Chemical structure 5
 Chemical structure 6
 Chemical structure 7
 Chemical structure 8
 Chemical structure 9
 Chemical structure 10

20

30

40

【化 1 1 8】



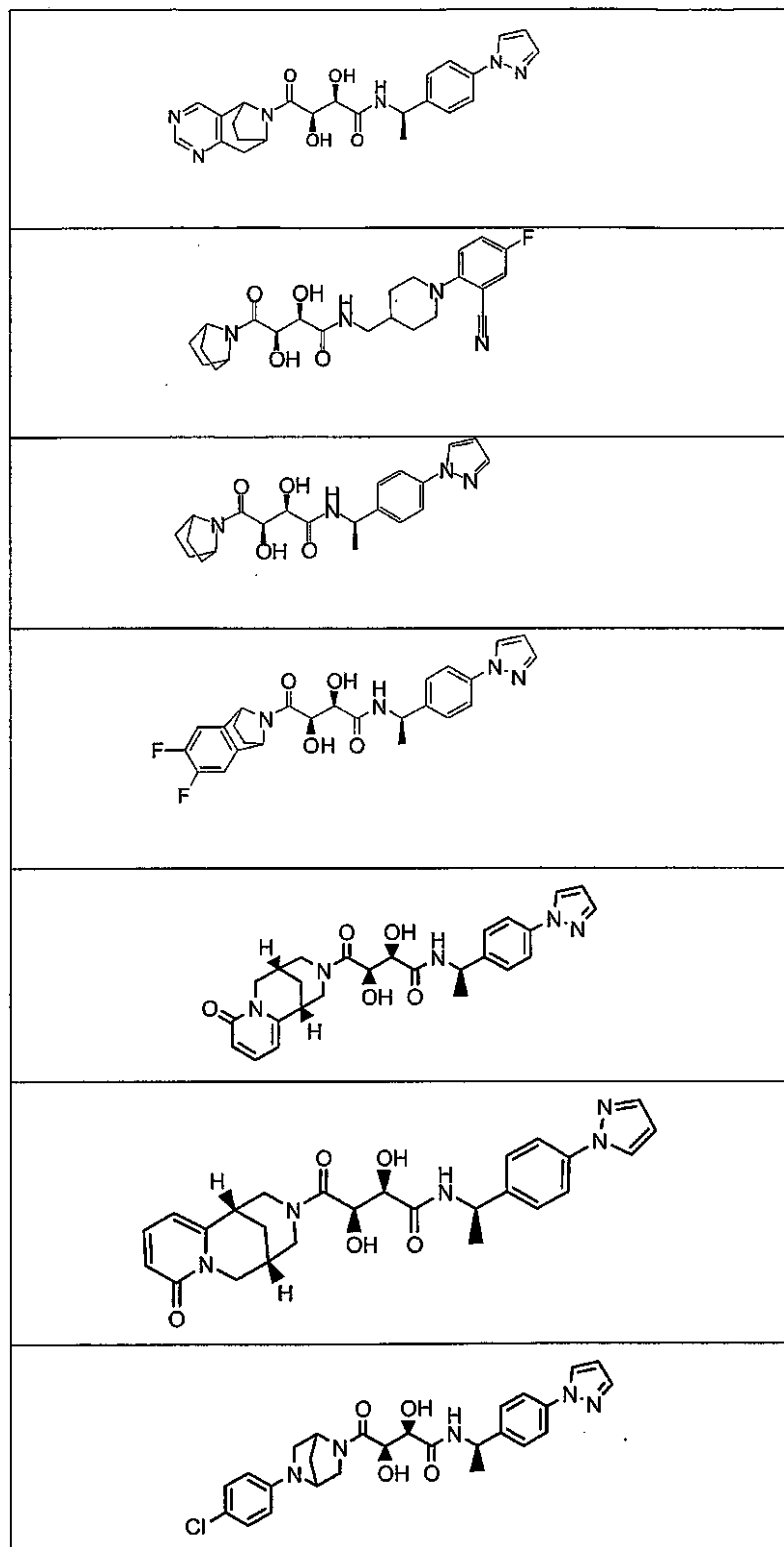
10

20

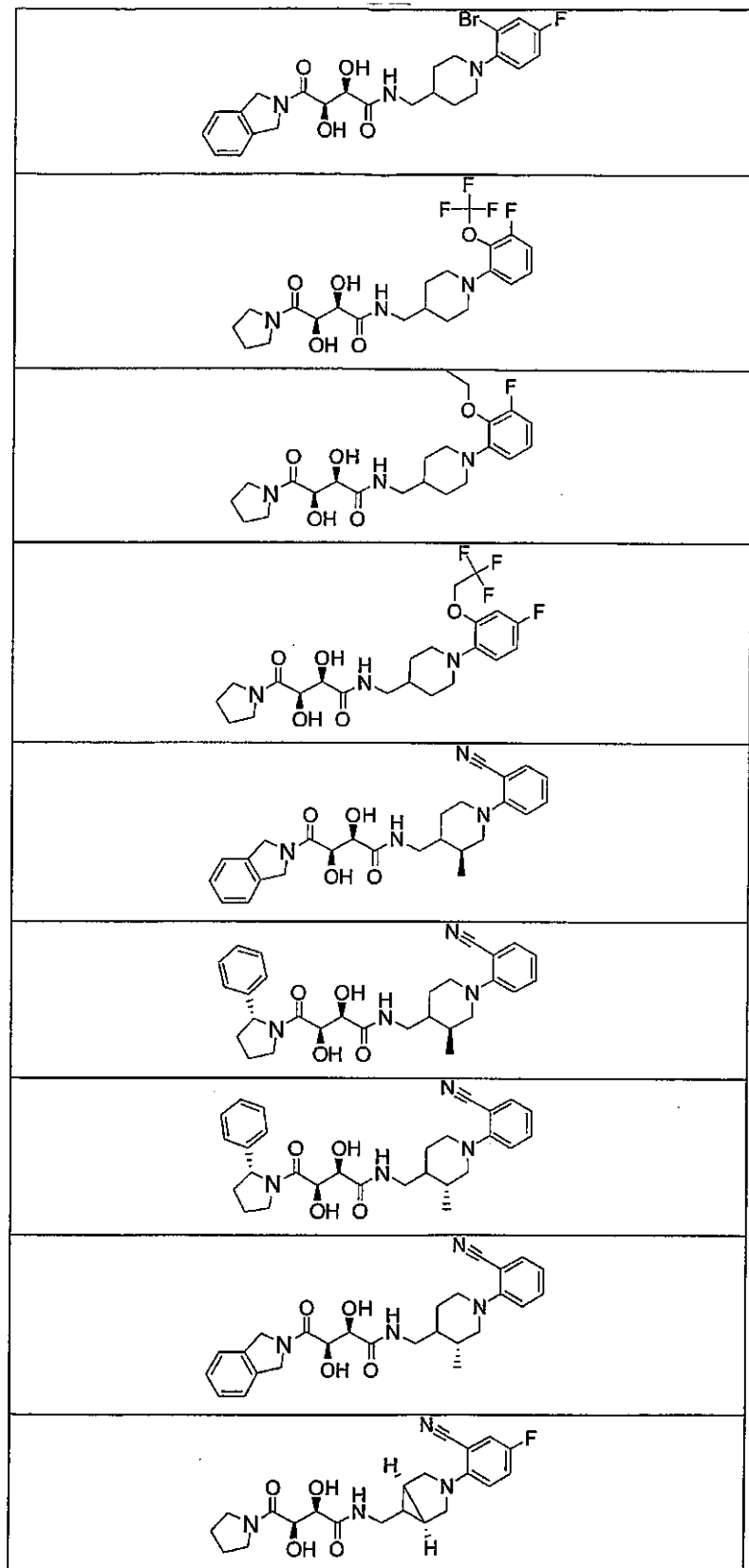
30

40

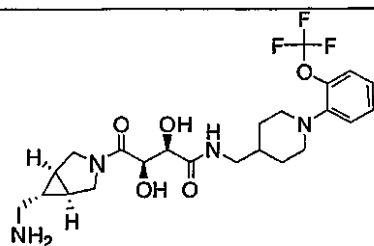
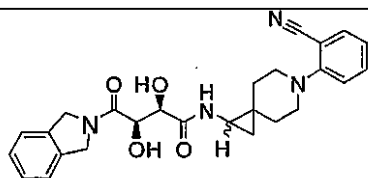
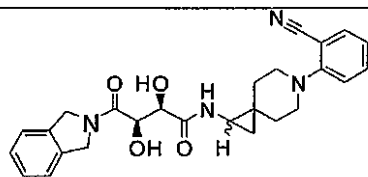
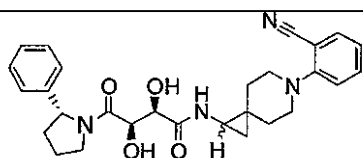
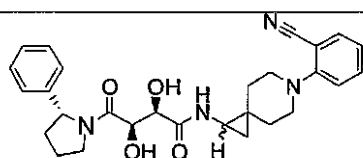
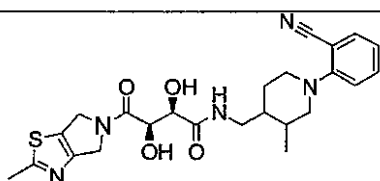
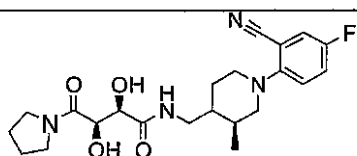
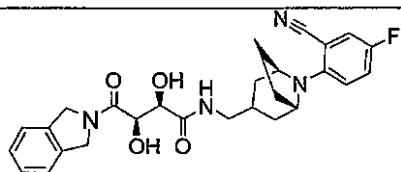
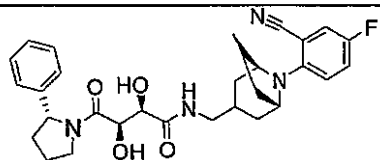
【化 1 1 9】



【化 1 2 0】



10

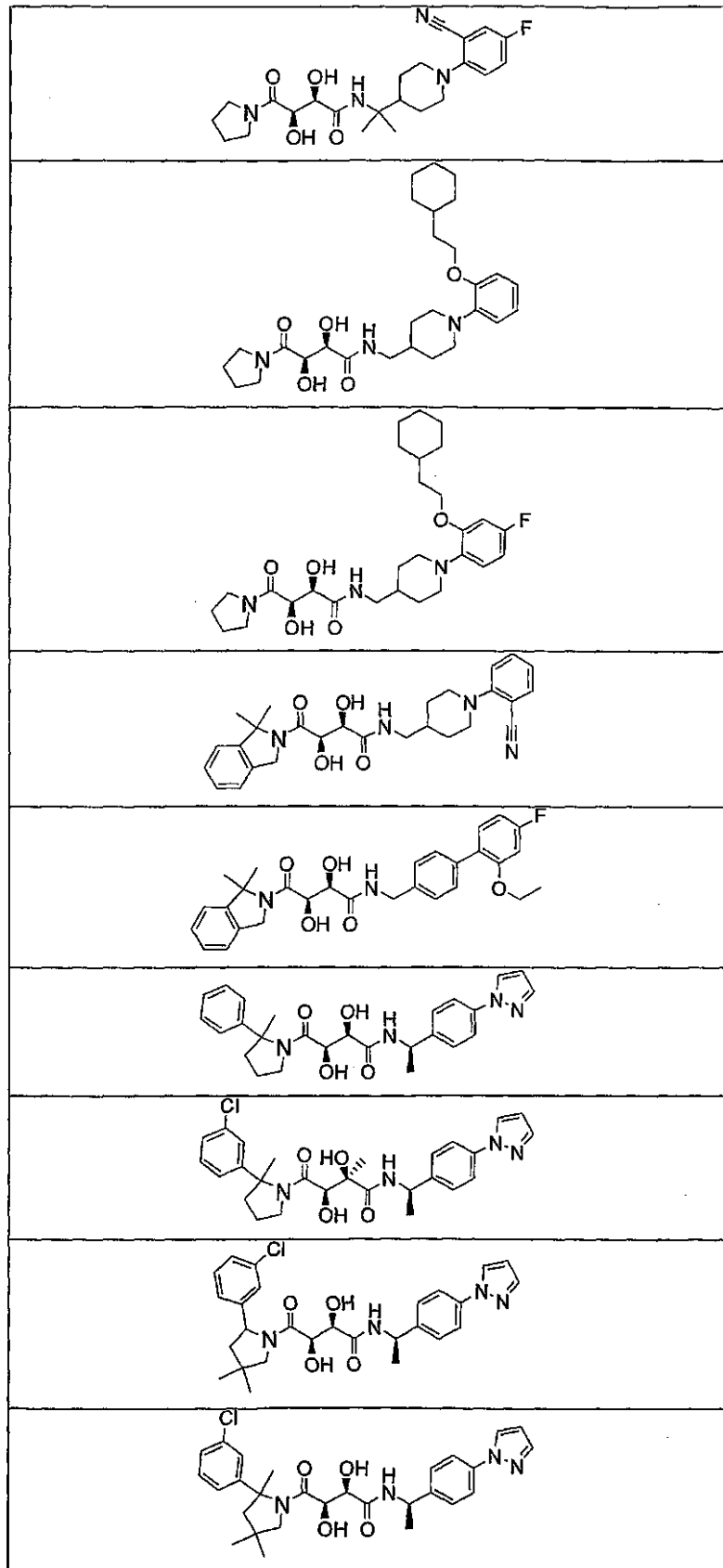


20

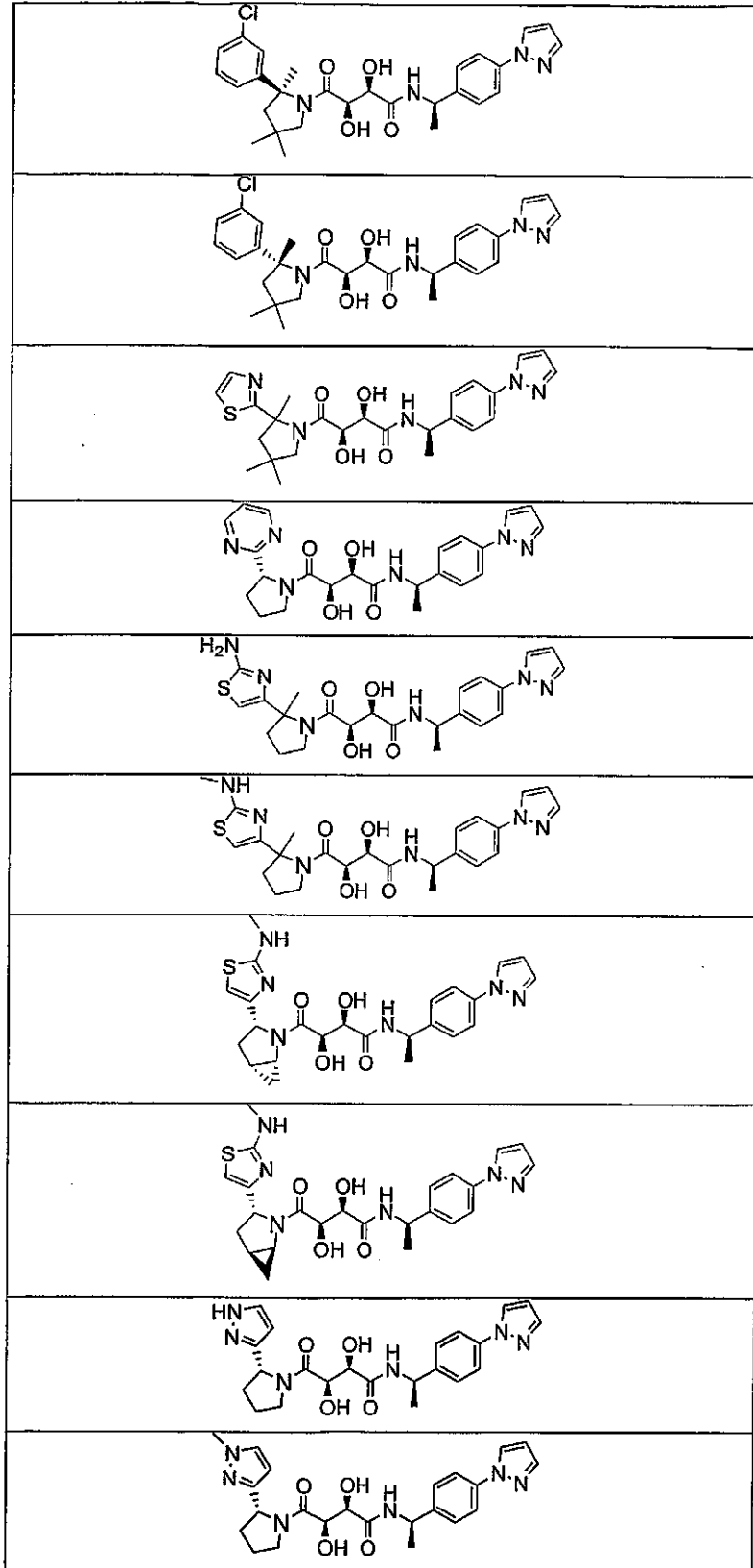
30

40

【化 1 2 2】



【化 1 2 3】



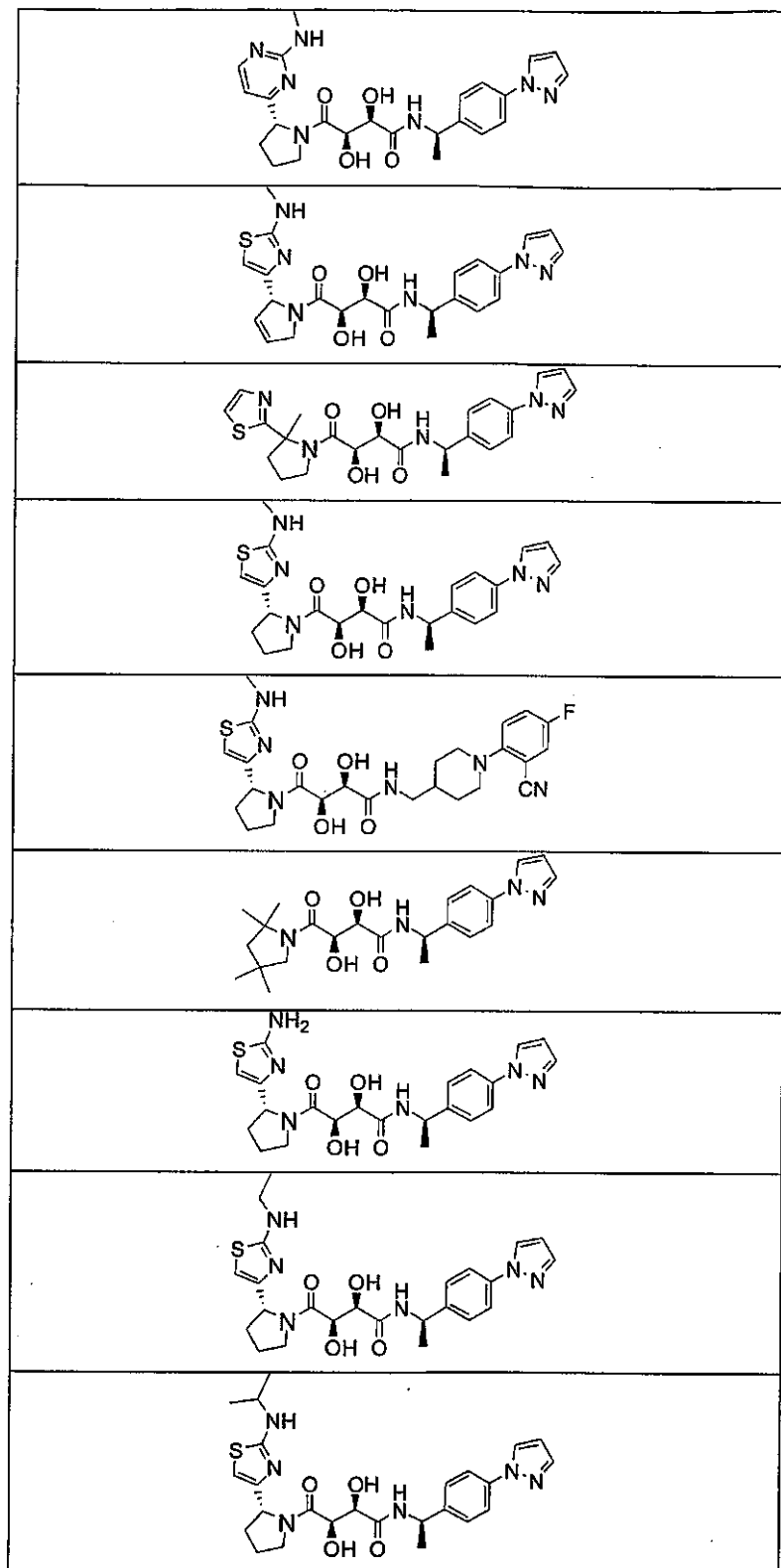
10

20

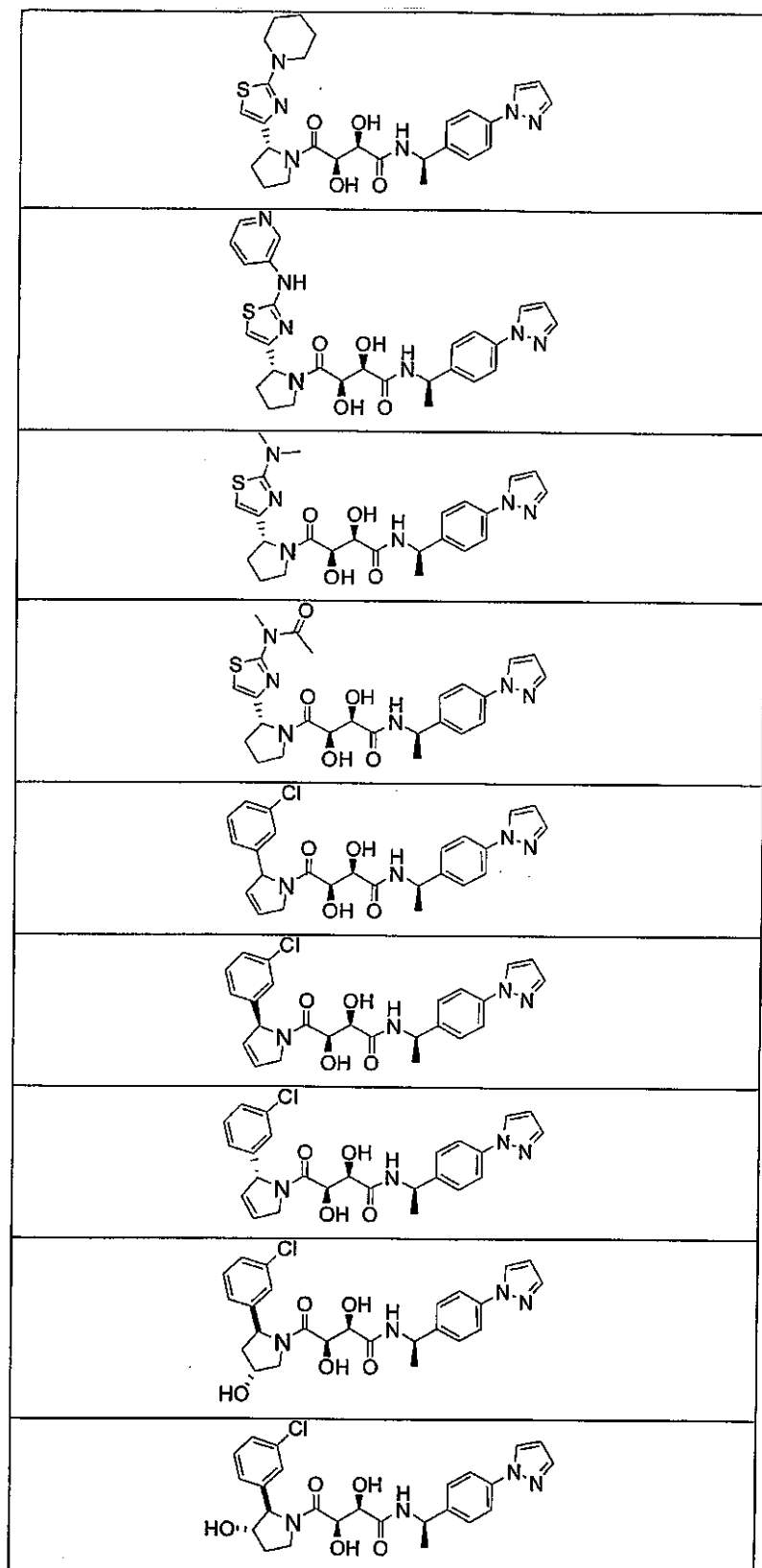
30

40

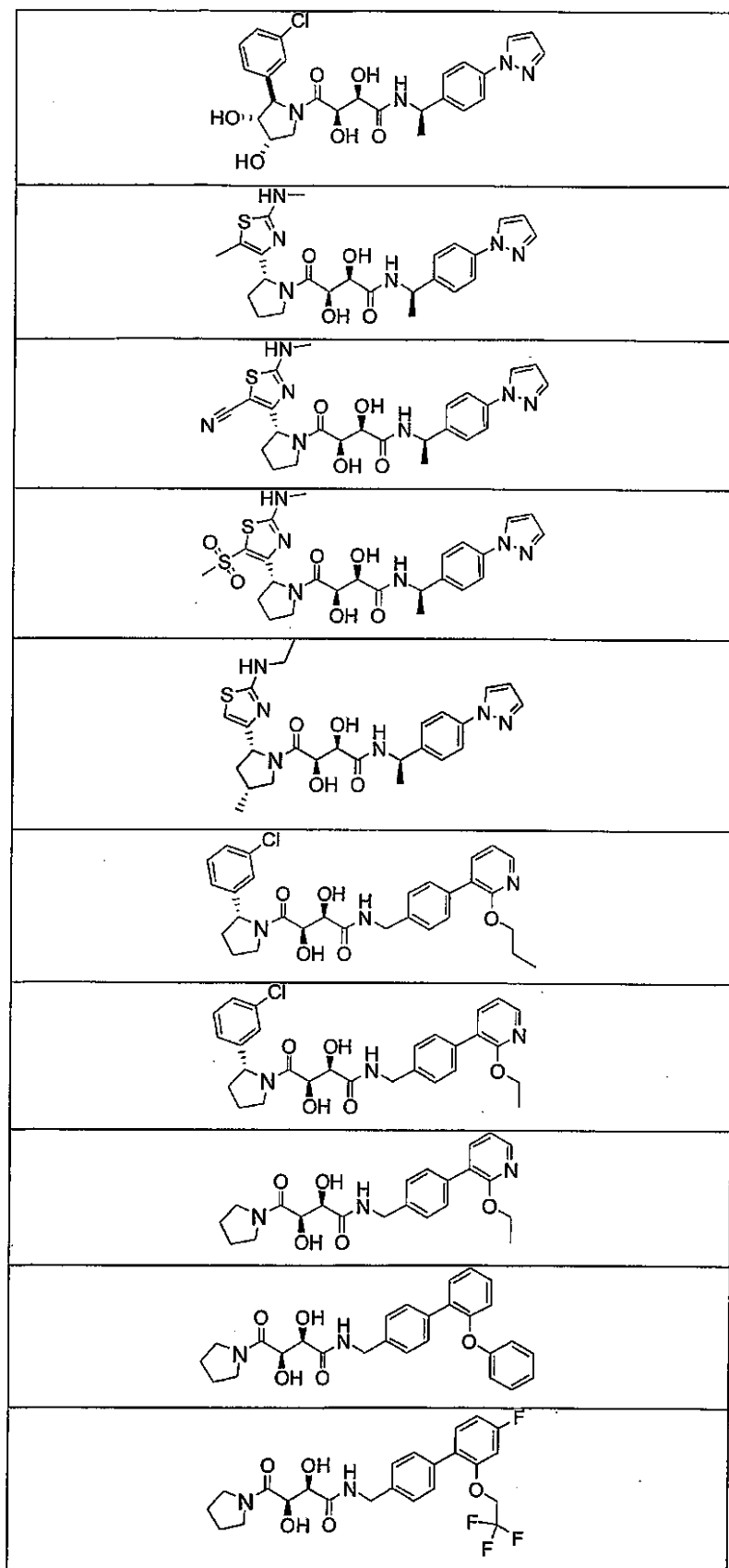
【化 1 2 4】



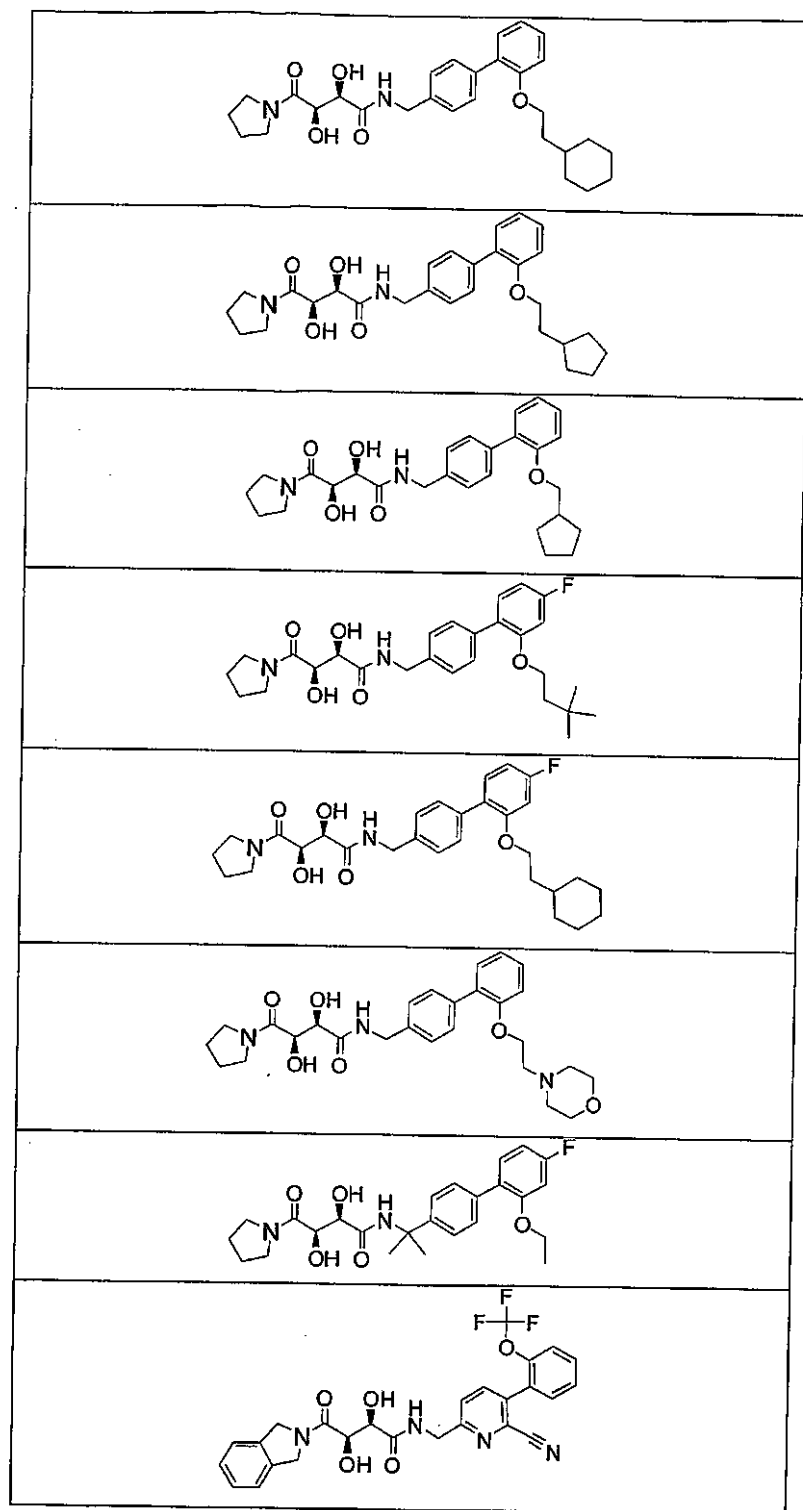
【化 1 2 5】



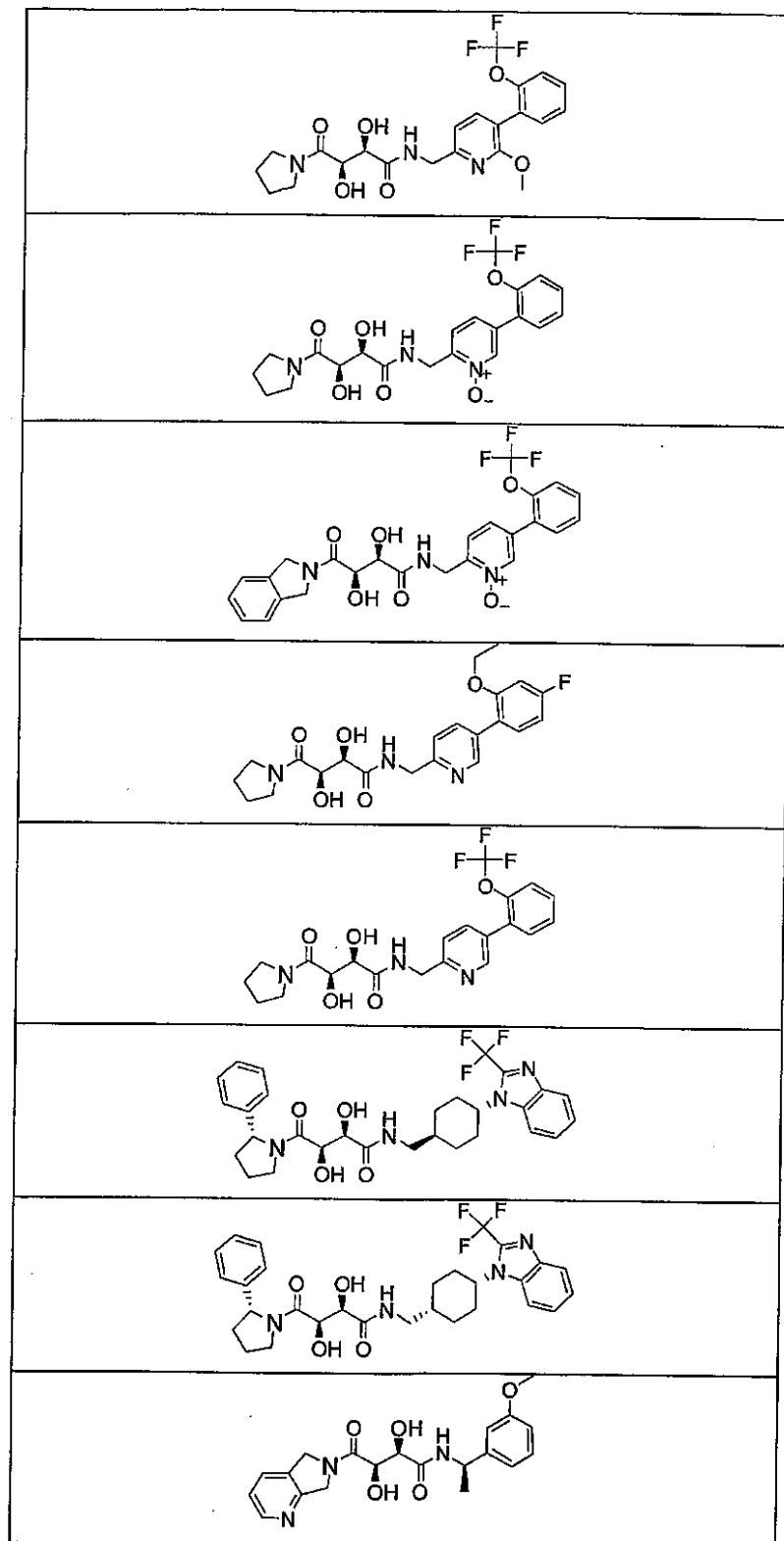
【化 1 2 6】



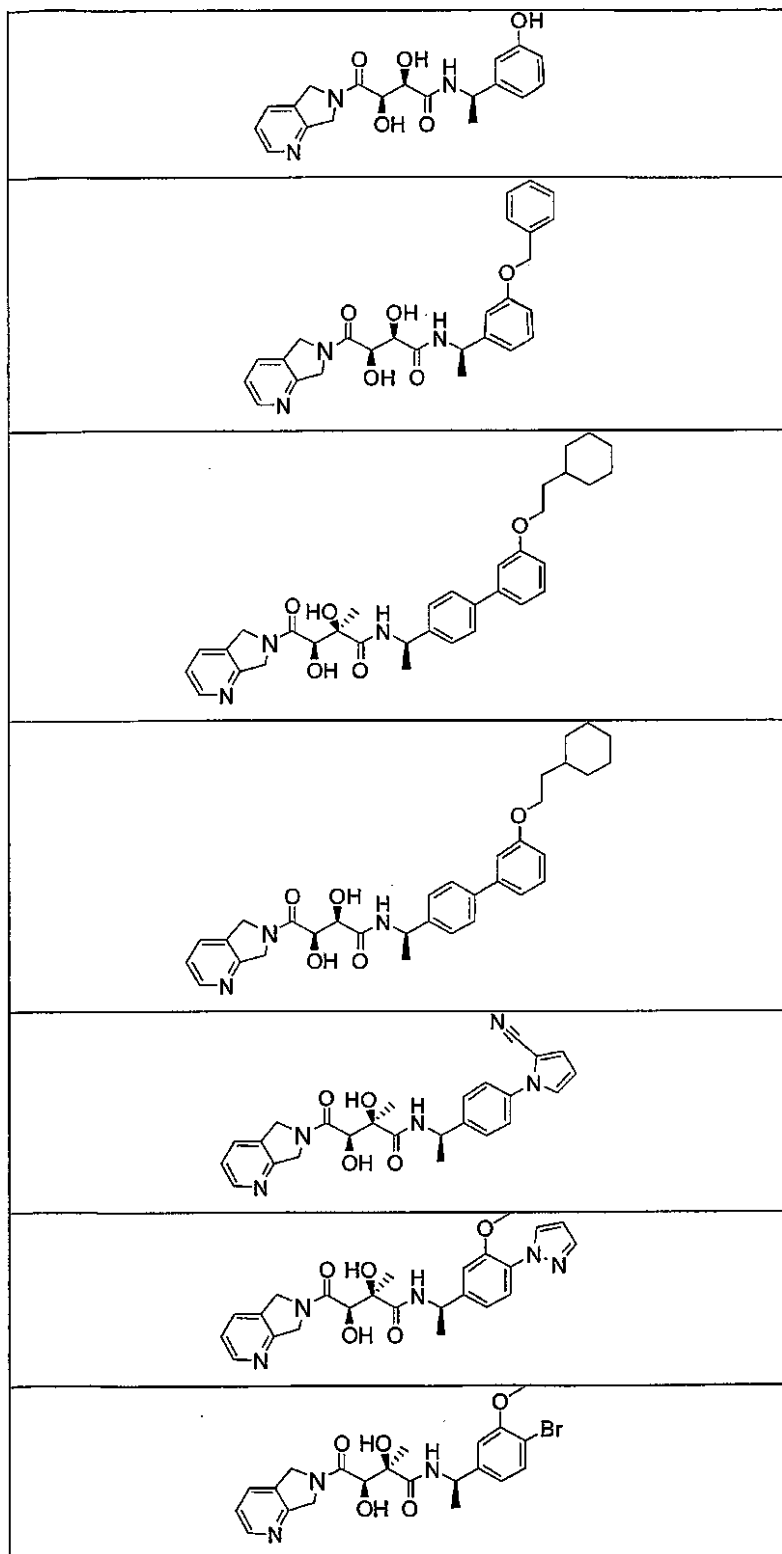
【化 1 2 7】



【化 1 2 8】



【化 1 2 9】



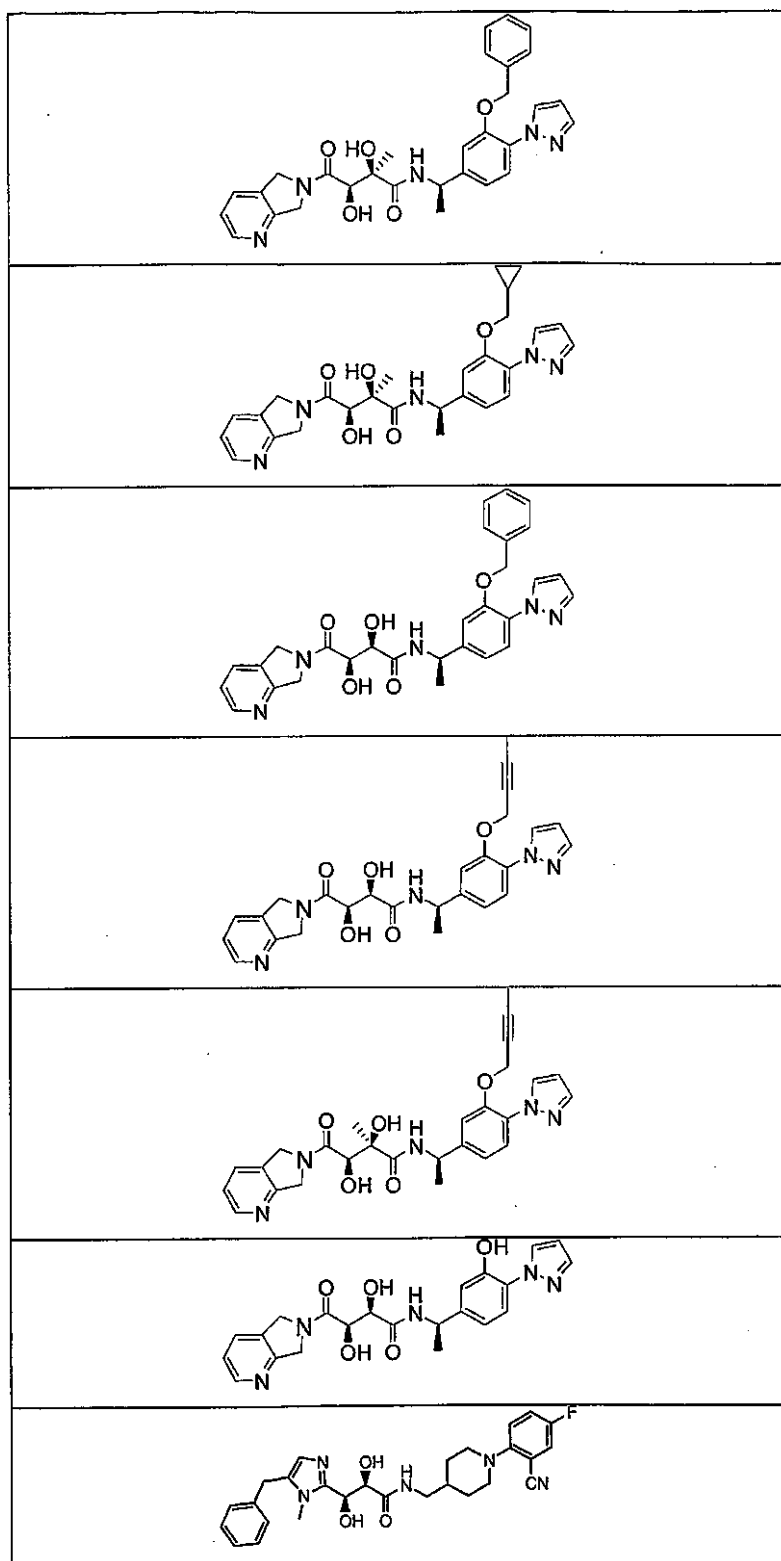
10

20

30

40

【化 1 3 0】



10

20

30

40

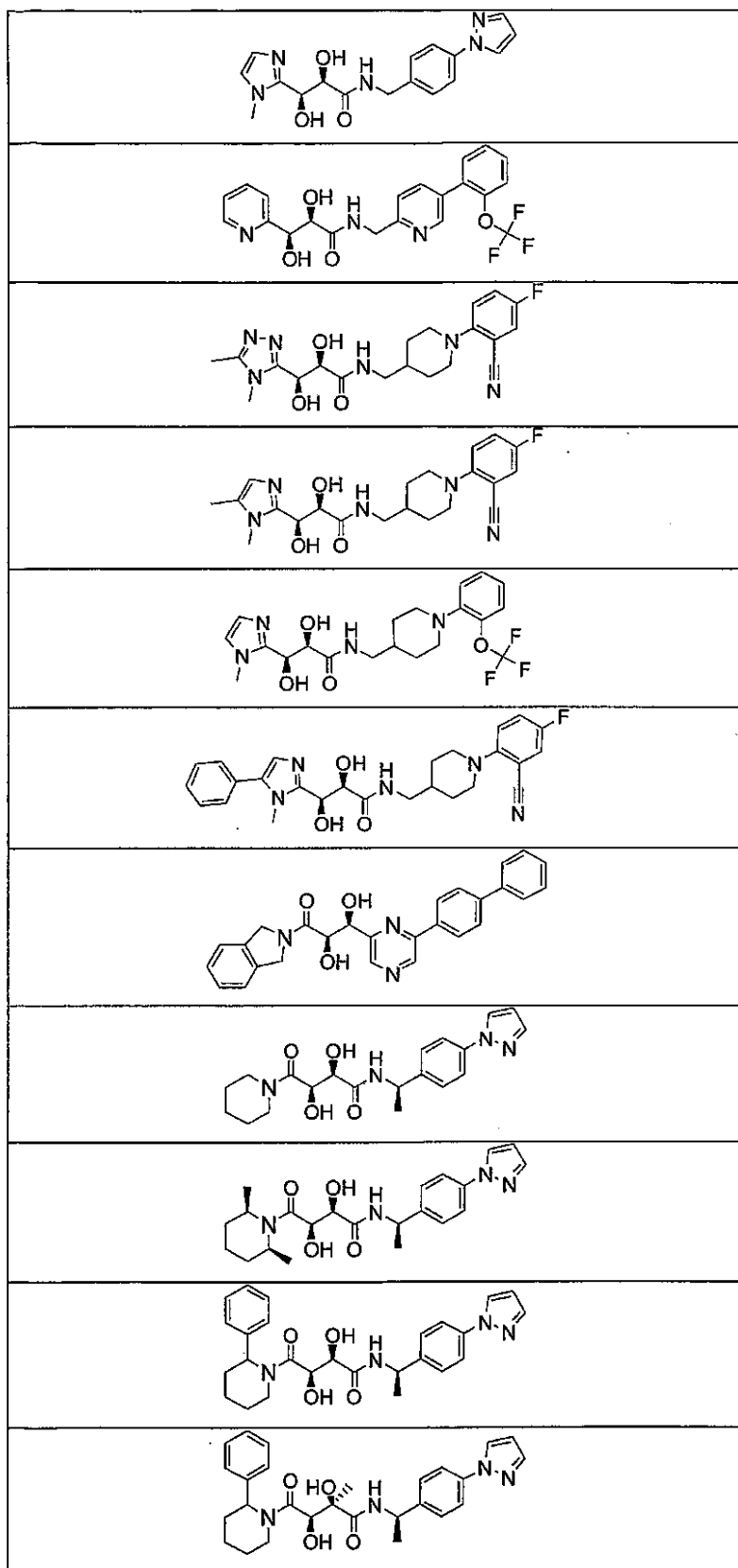
10



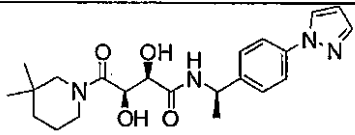
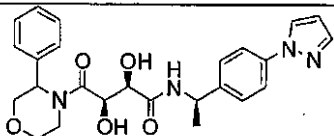
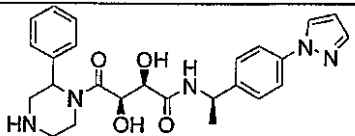
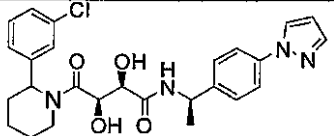
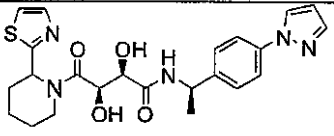
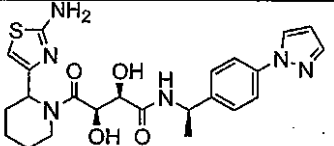
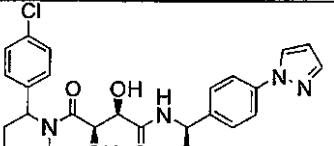
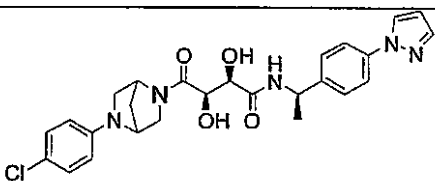
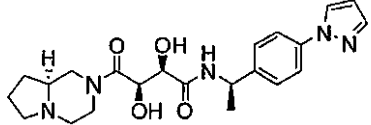
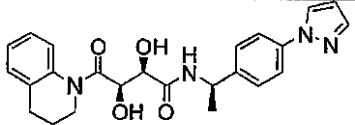
30

40

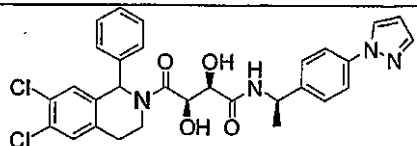
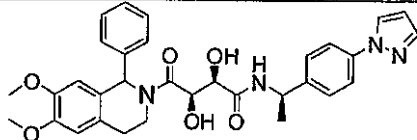
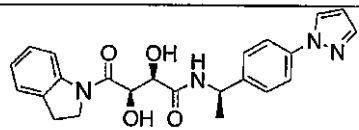
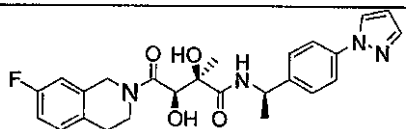
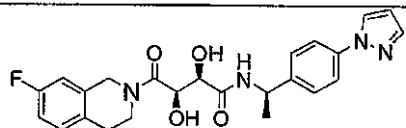
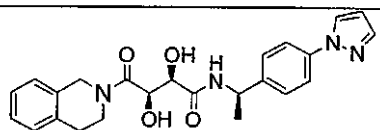
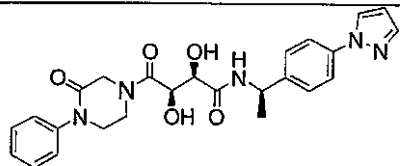
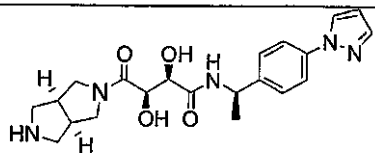
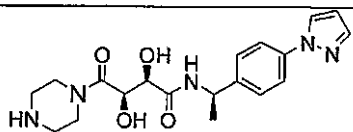
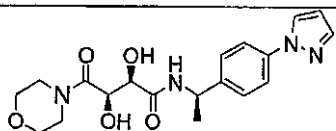
【化 1 3 2】



【化 1 3 3】

	
	
	10
	
	20
	
	30
	
	
	40

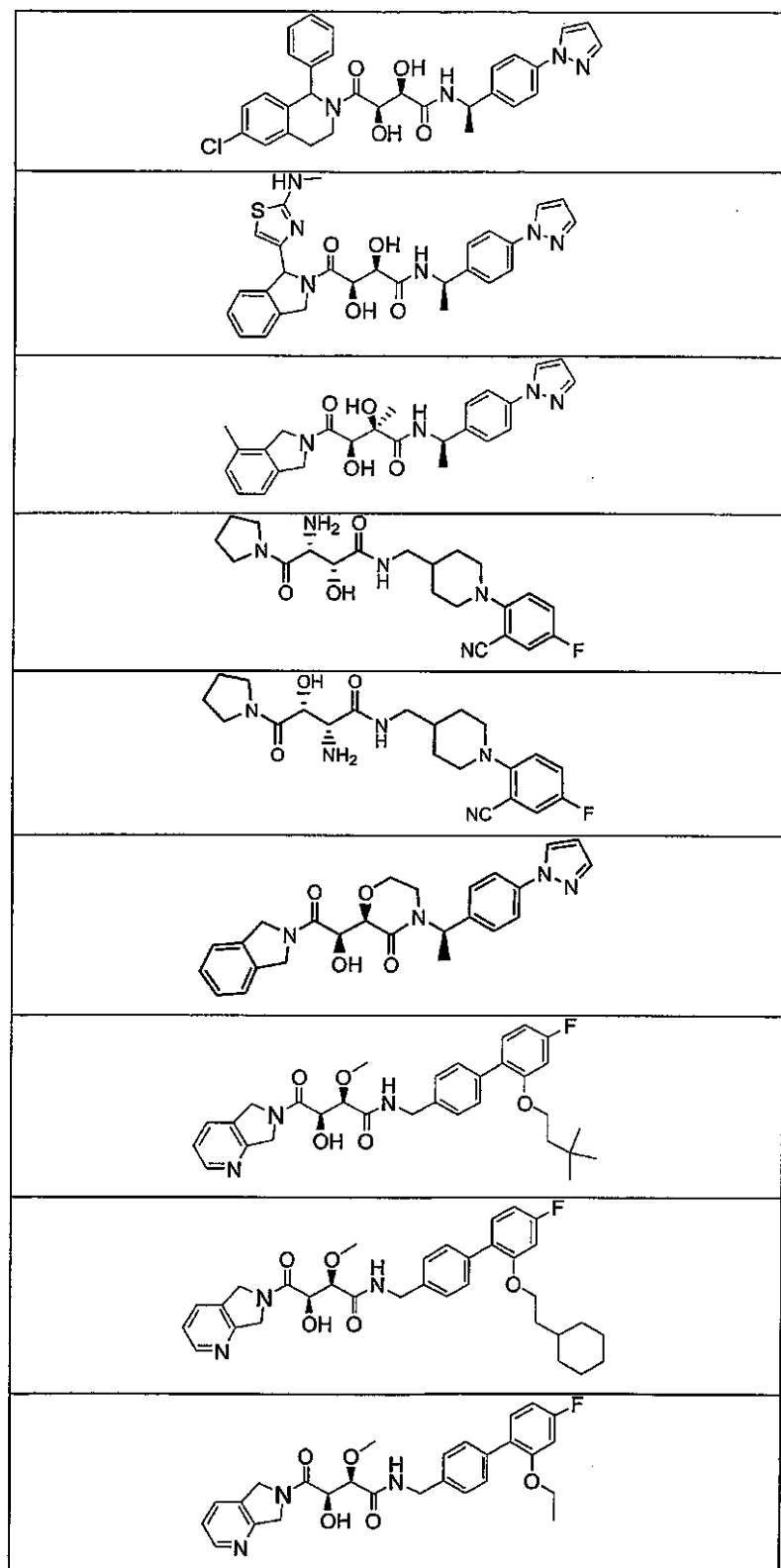
10



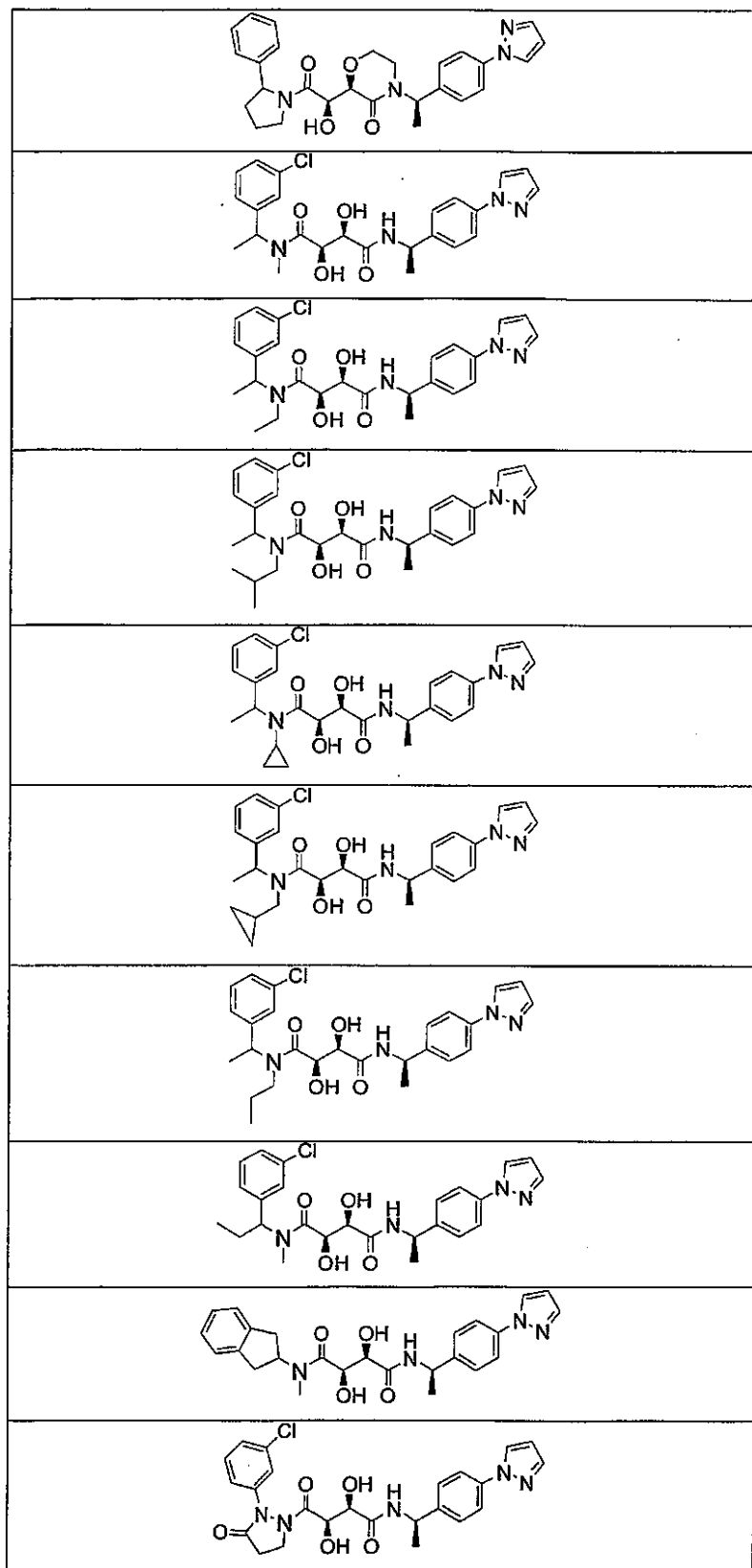
30

40

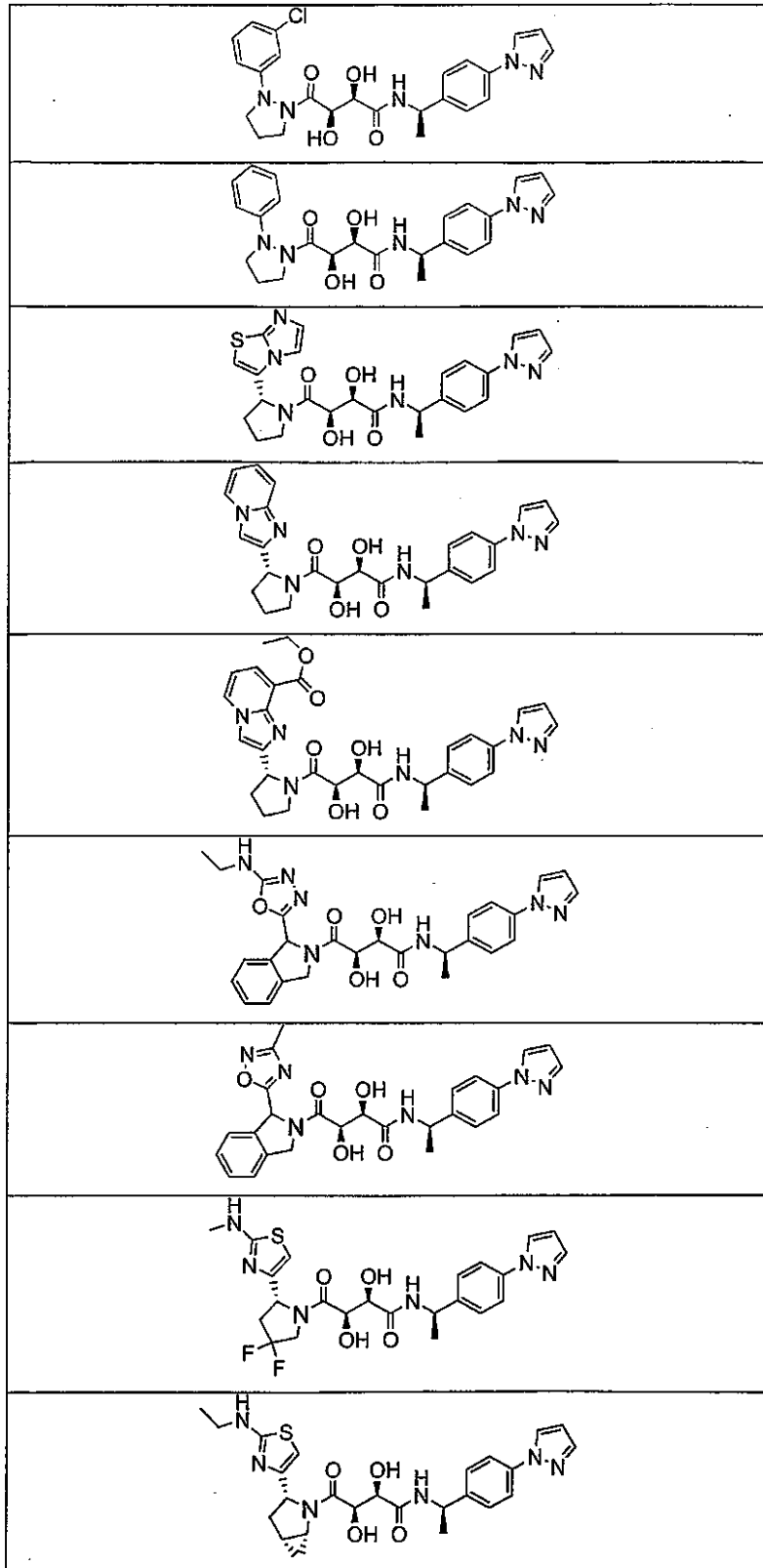
【化 1 3 5】



【化 1 3 6】



【化 1 3 7】



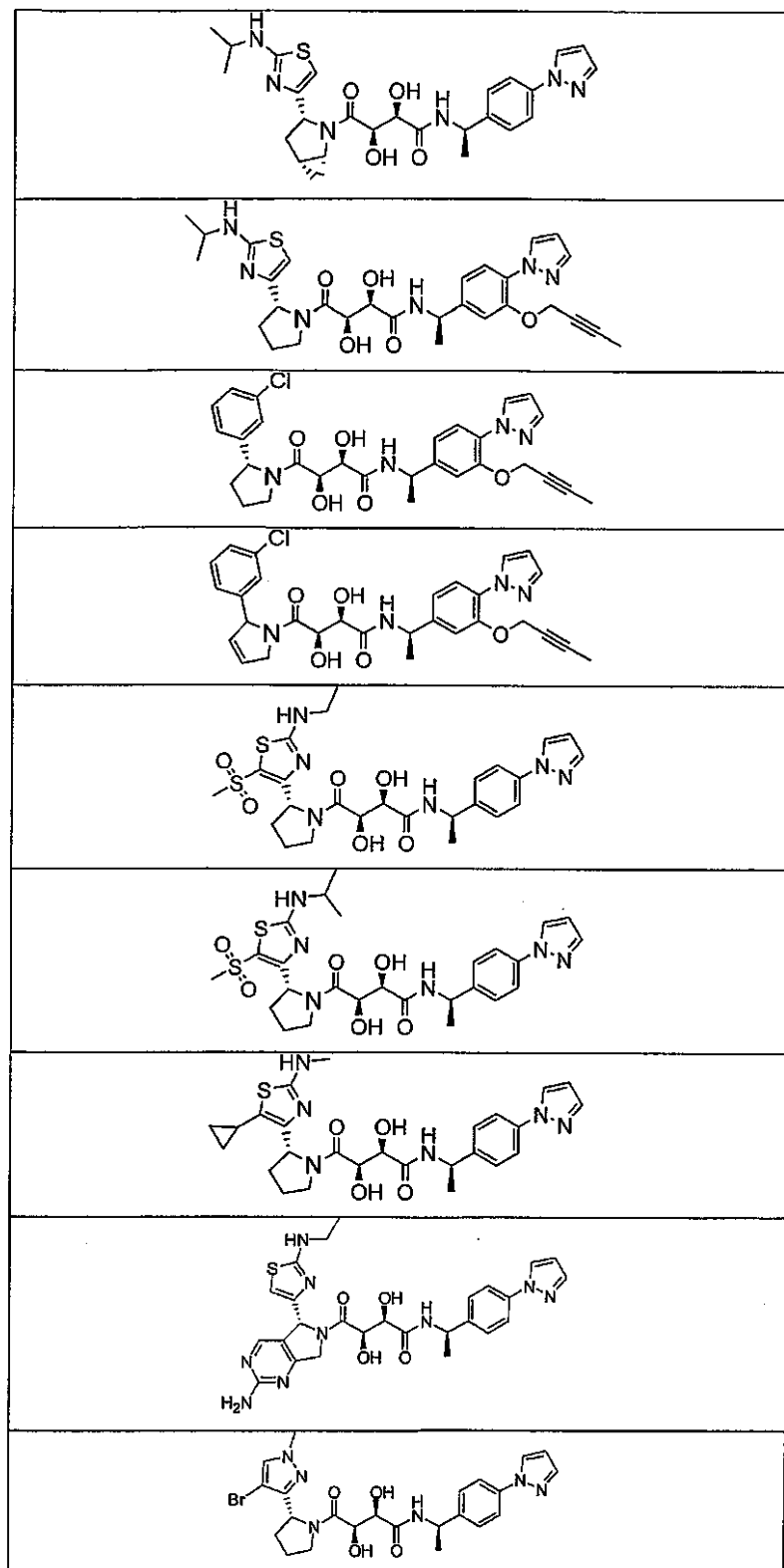
10

20

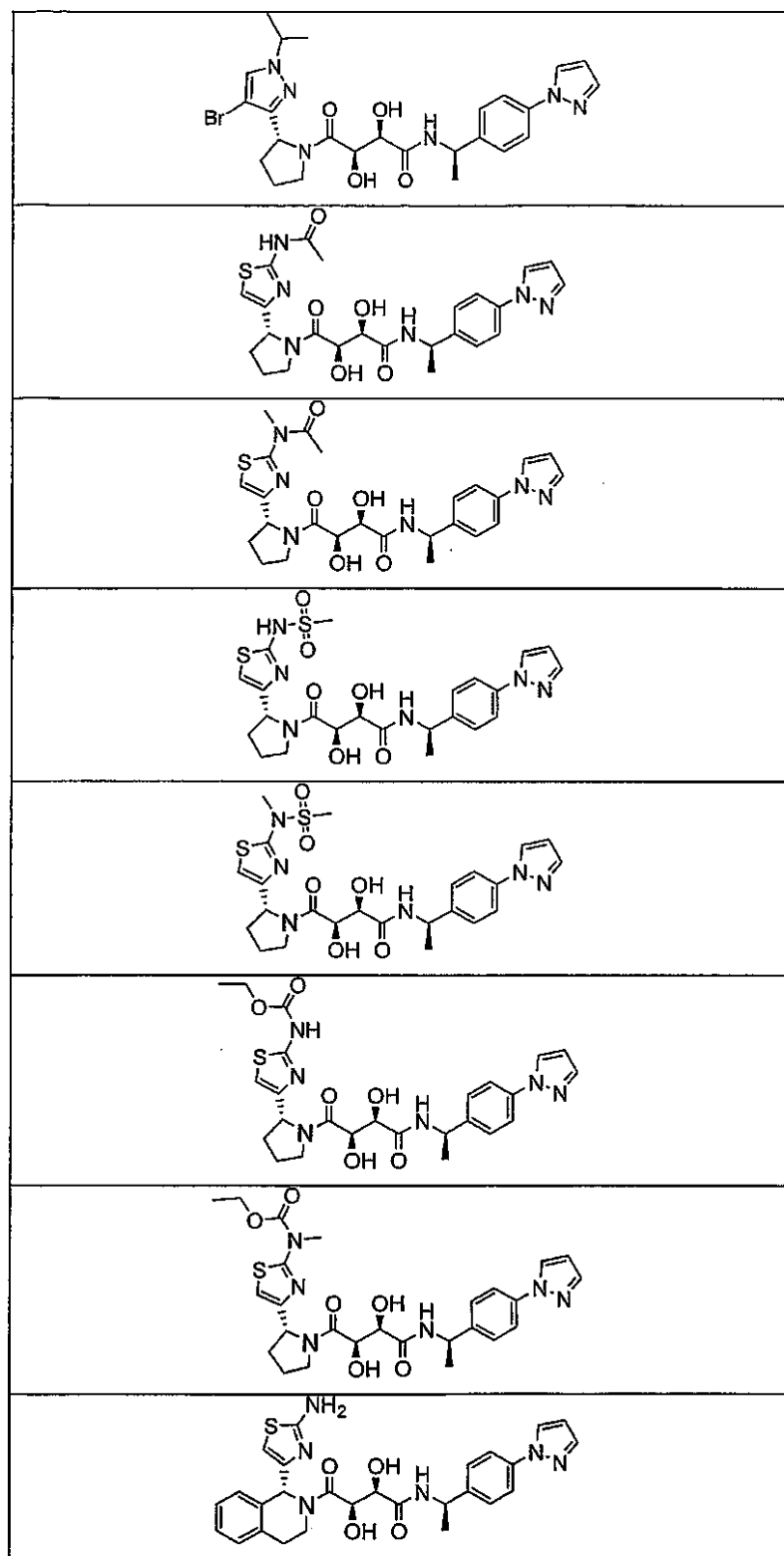
30

40

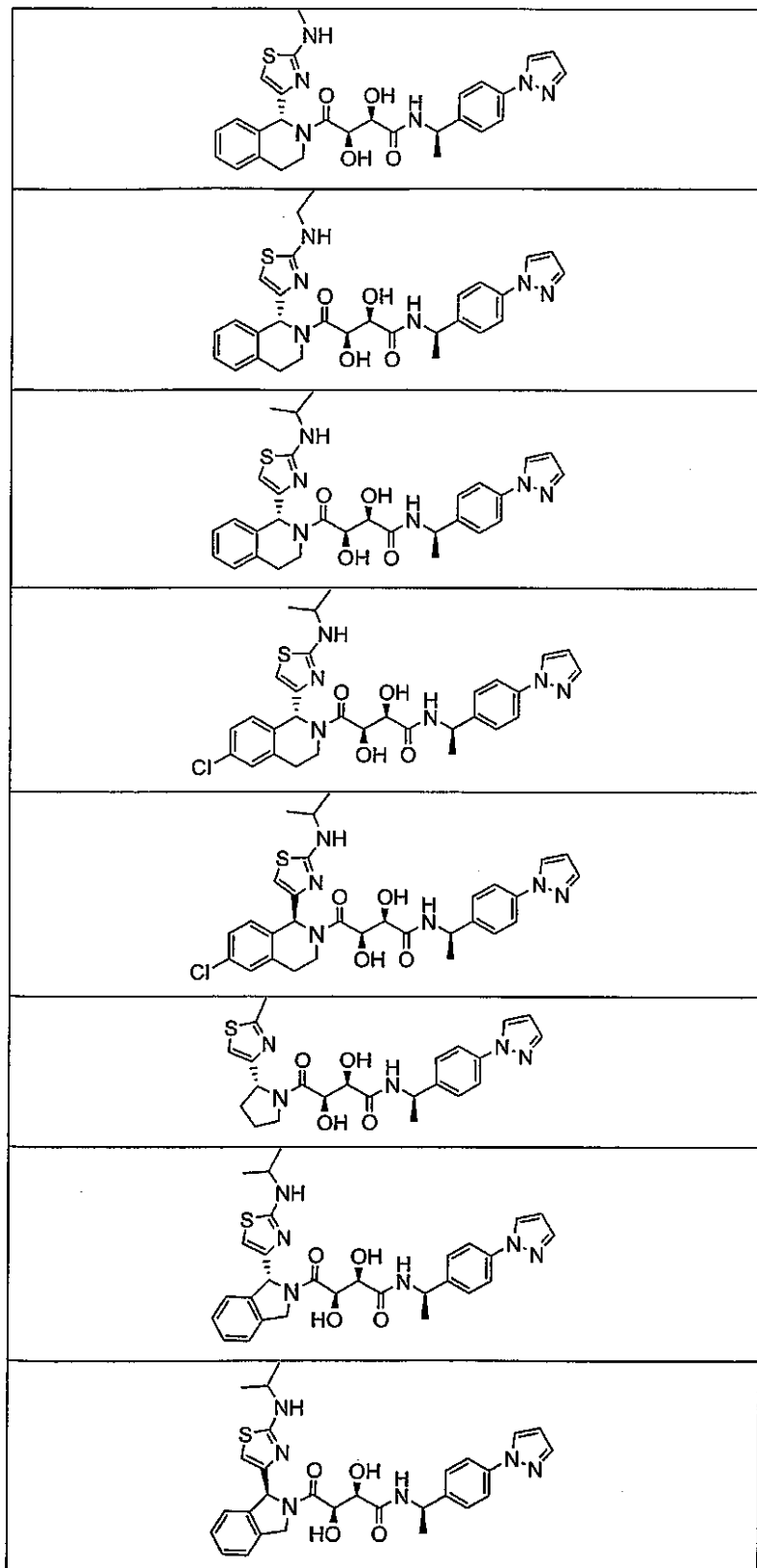
【化 1 3 8】



【化 1 3 9】



【化 1 4 0】



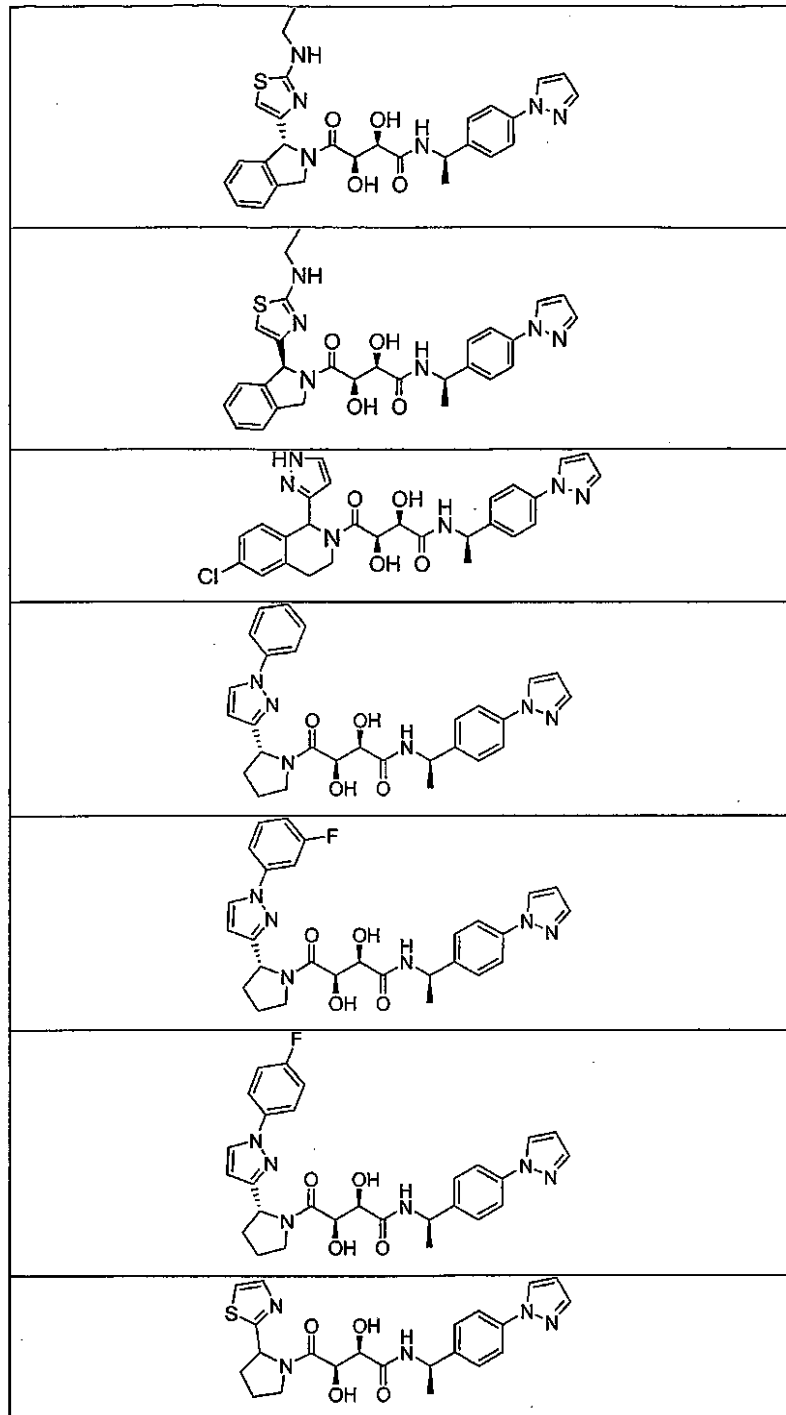
10

20

30

40

【化 1 4 1】



【請求項 6 1】

前記化合物が、以下で列挙された構造の化合物から選択される、請求項 6 0 に記載の化合物：

40

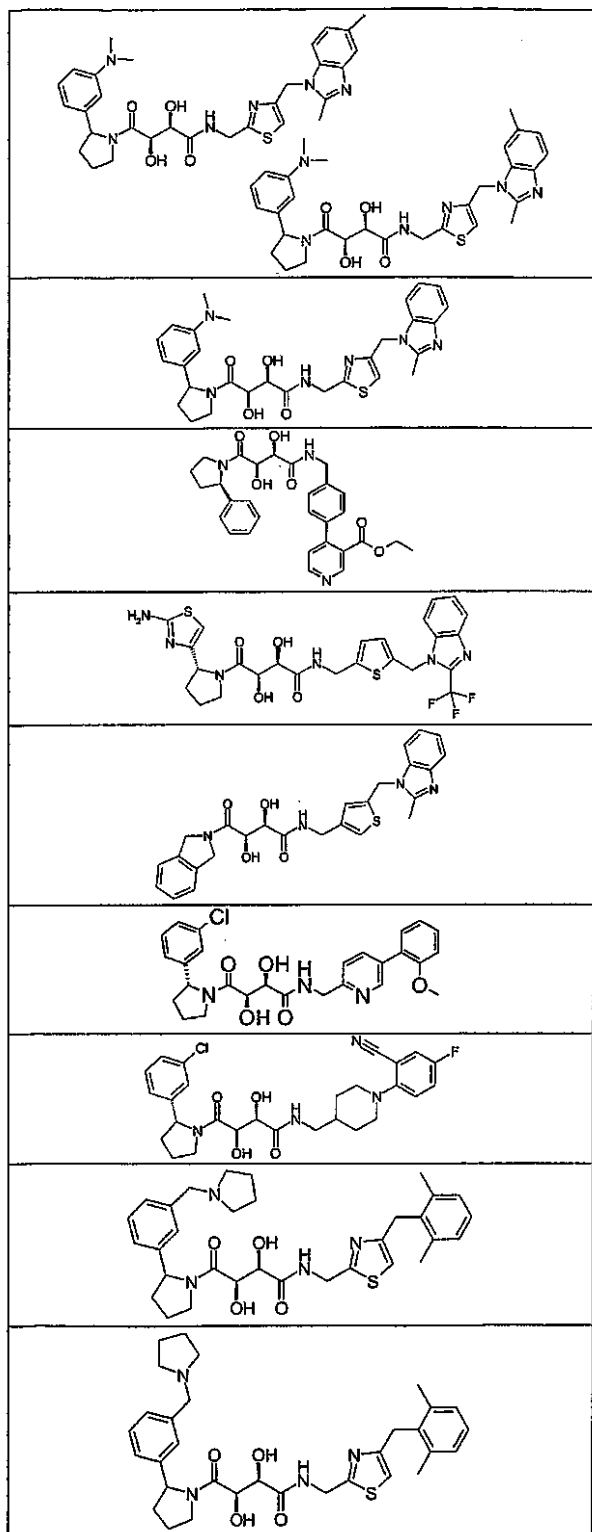
10



30

40

【化 1 4 3】



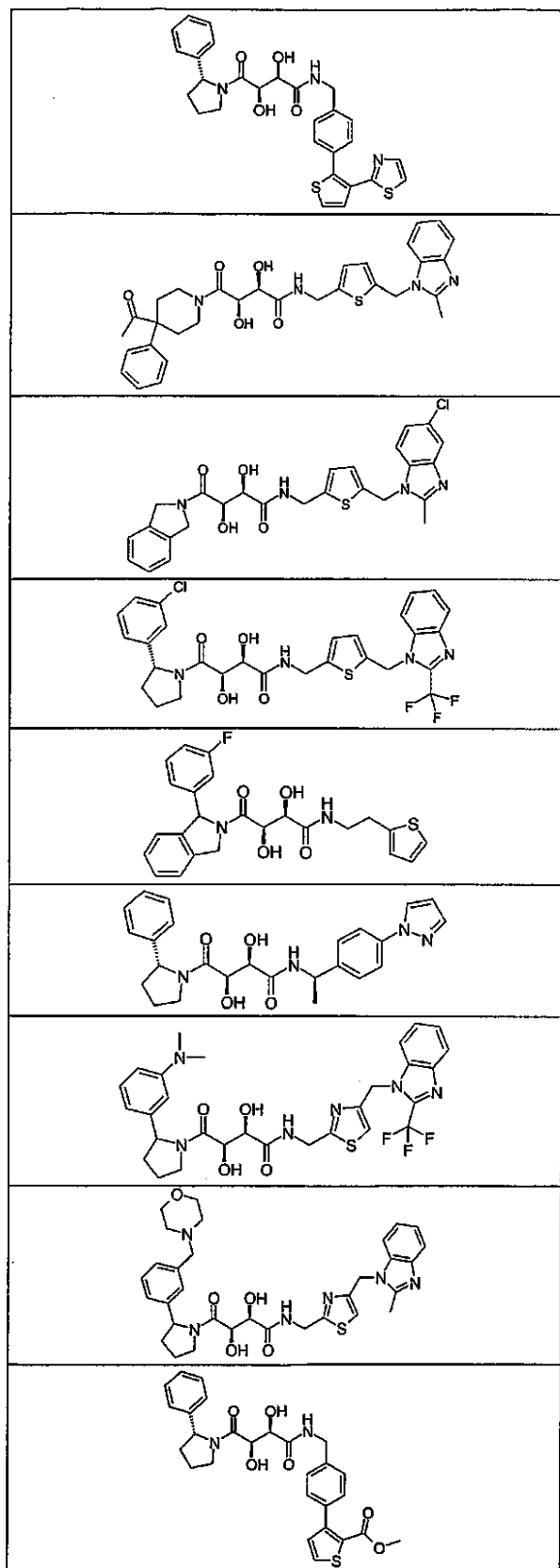
10

20

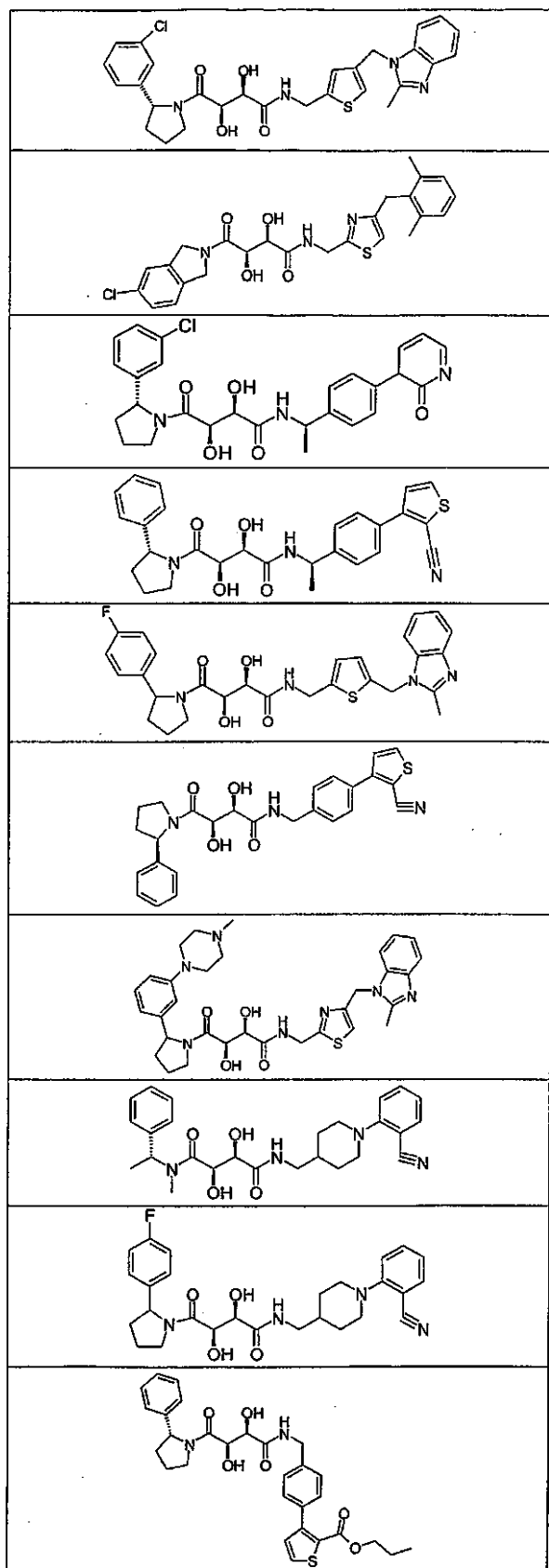
30

40

【化 1 4 4】



【化 1 4 5】



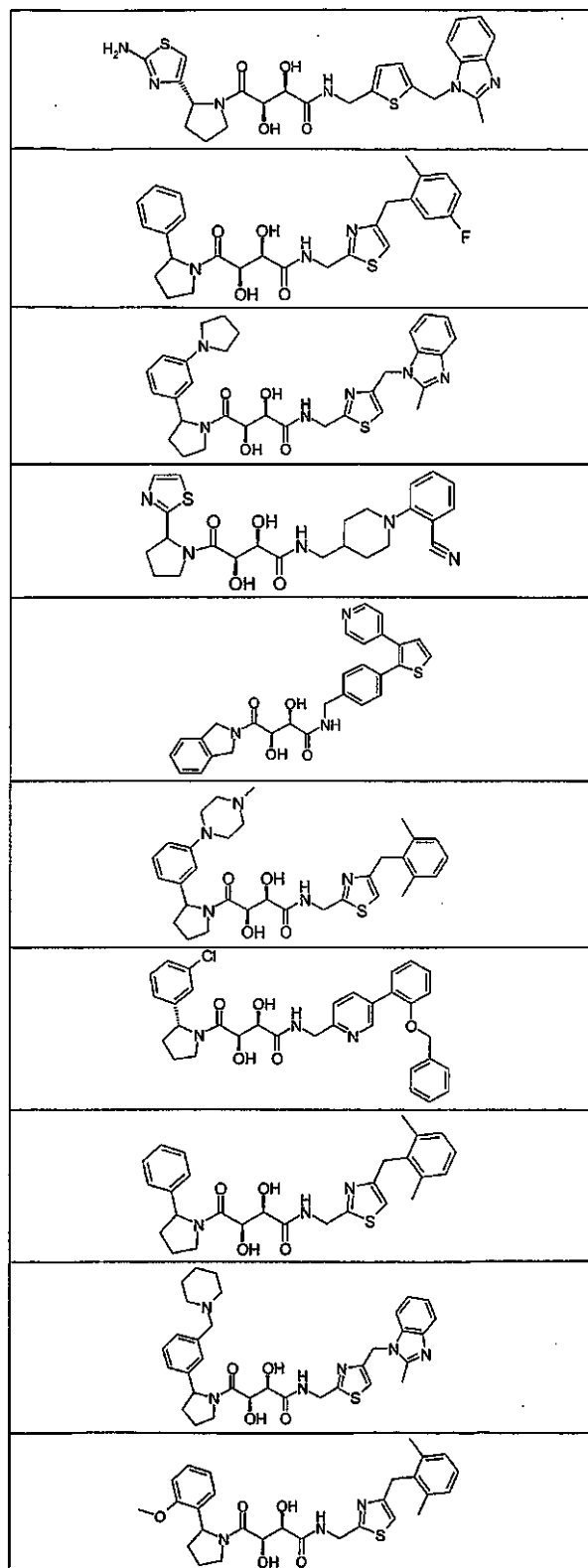
10

20

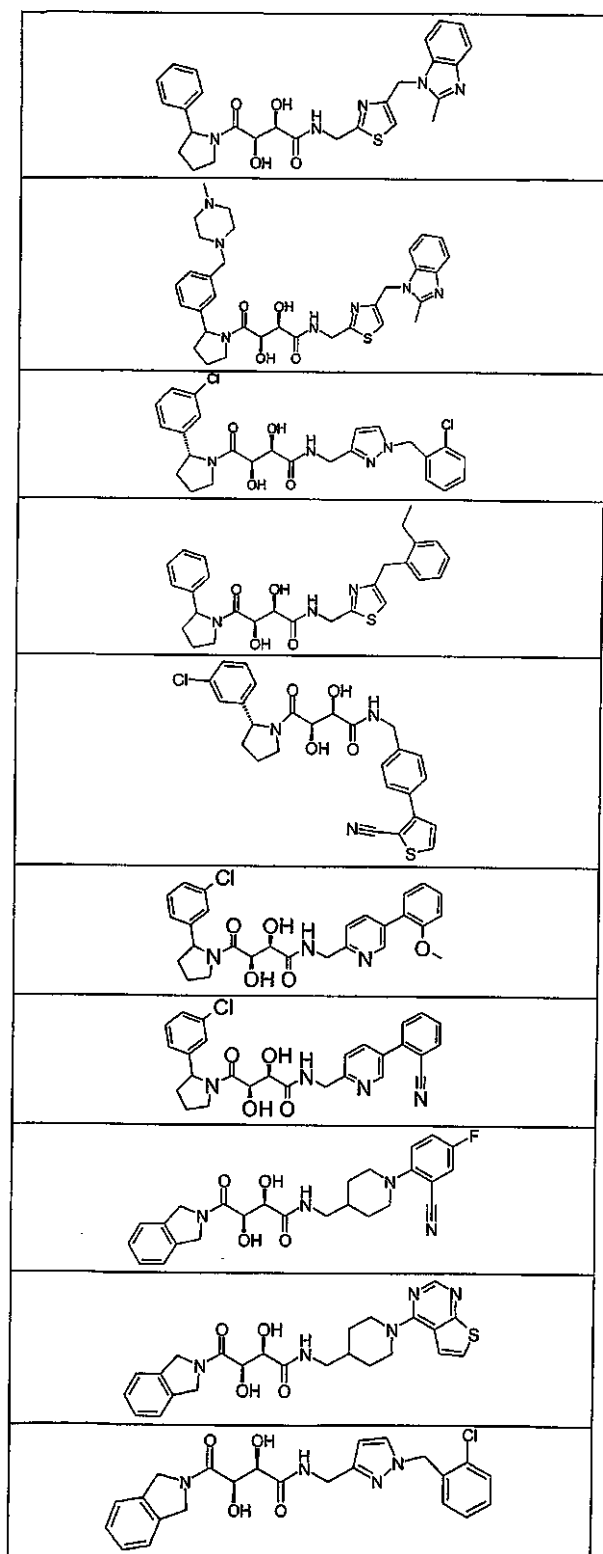
30

40

【化 1 4 6】



【化 1 4 7】



10

20

30

40

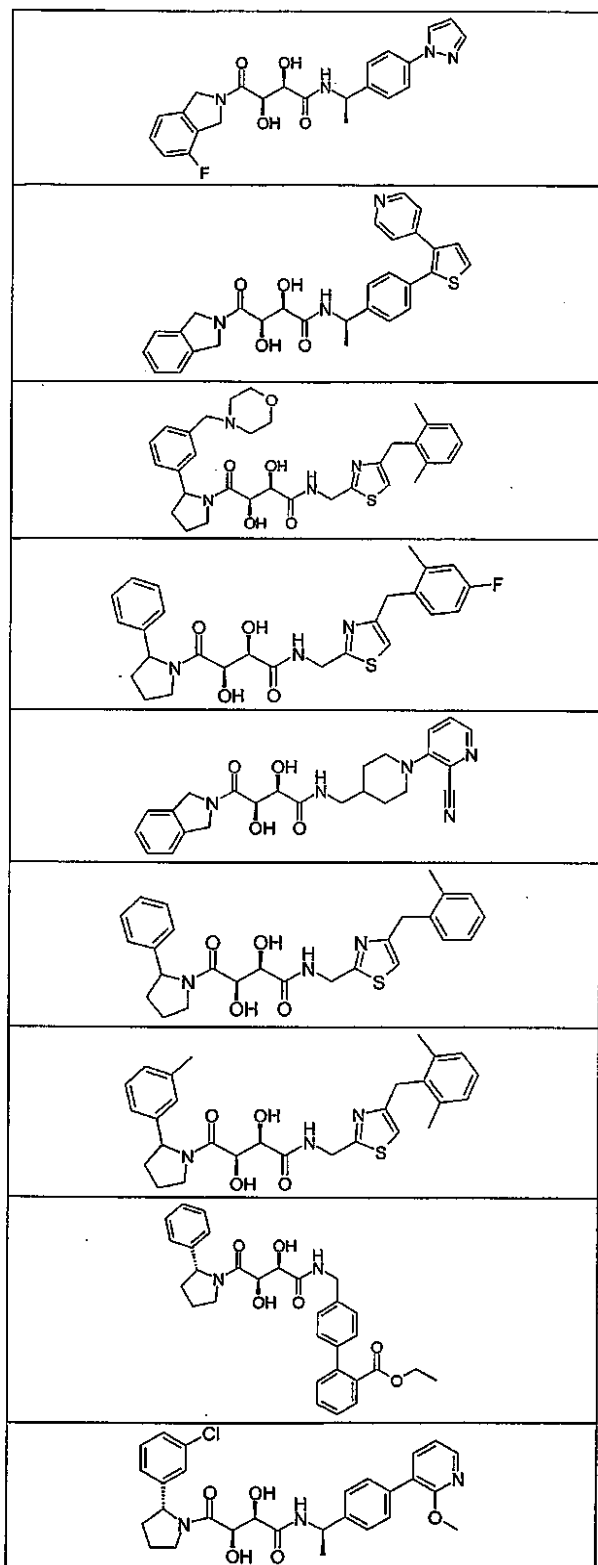
10



30

40

【化 1 4 9】



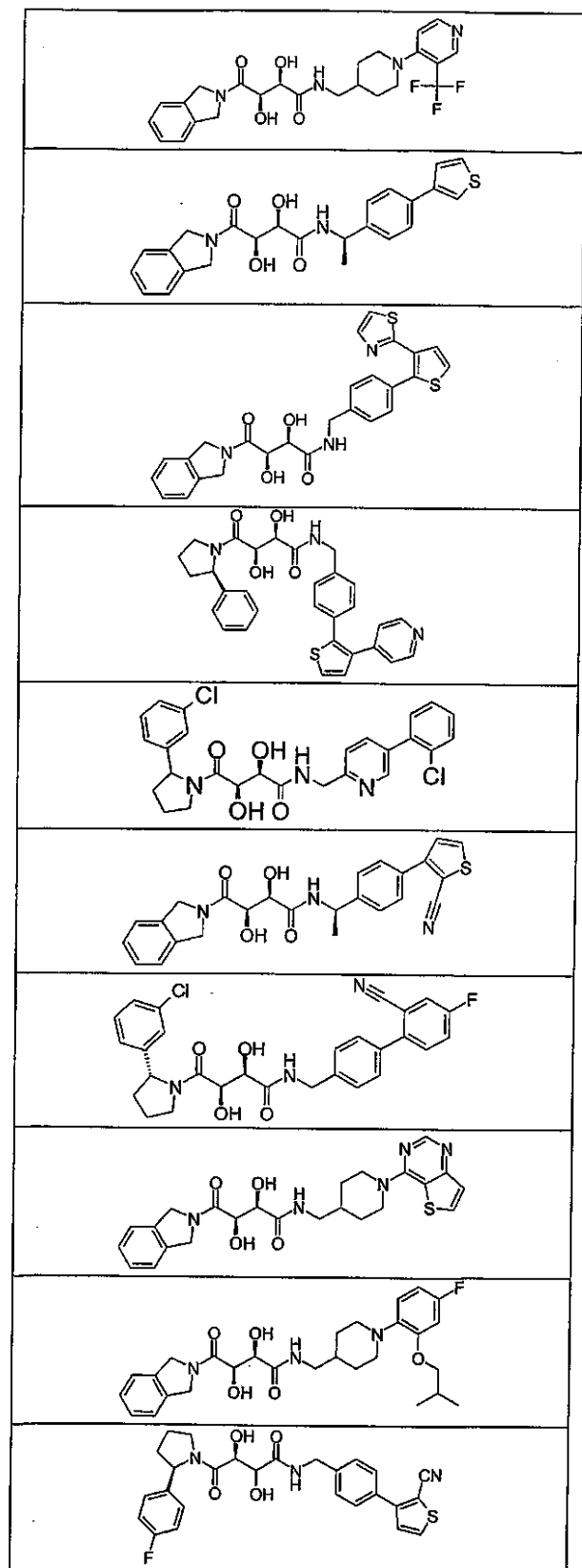
10

20

30

40

【化 1 5 0】



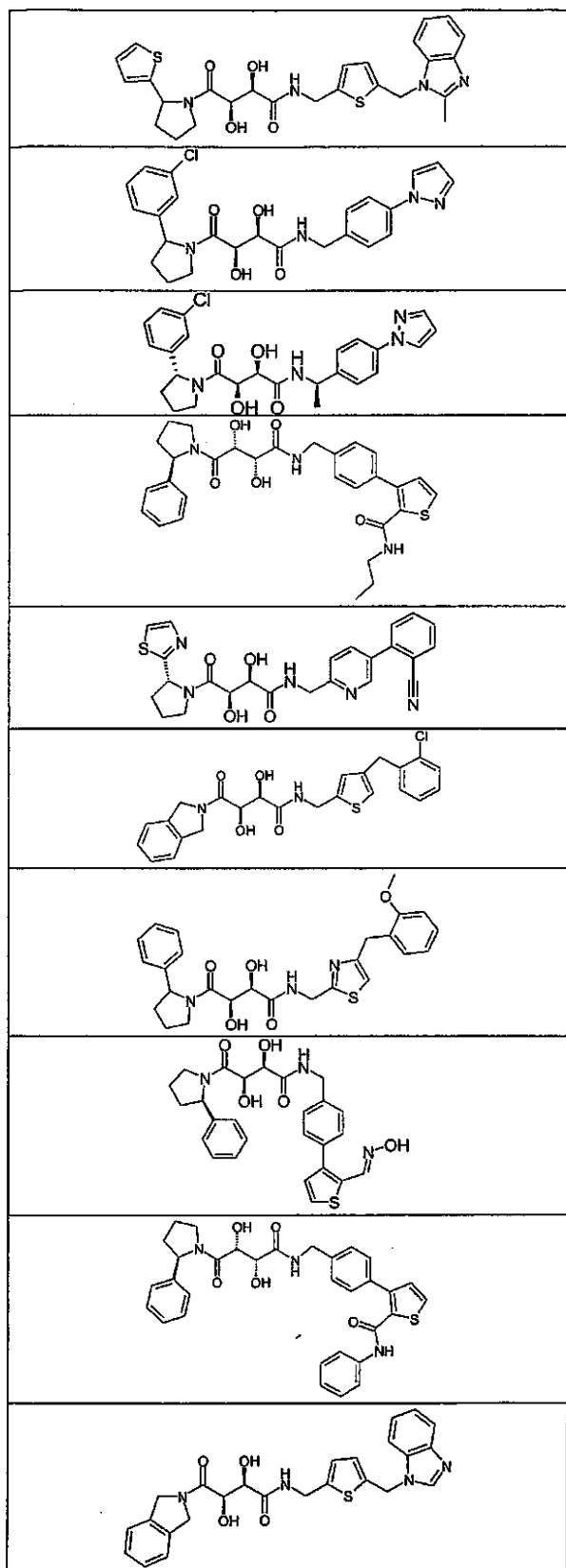
10

20

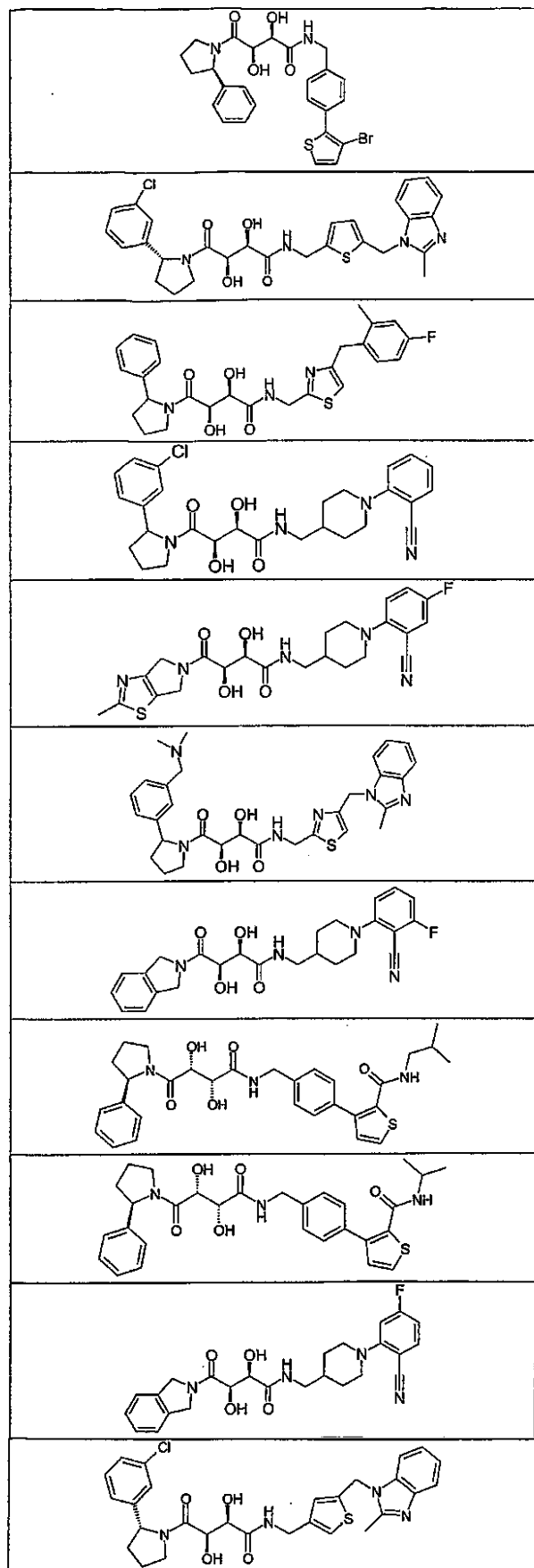
30

40

【化 1 5 1】



【化 1 5 2】



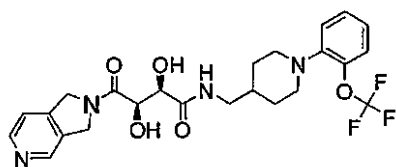
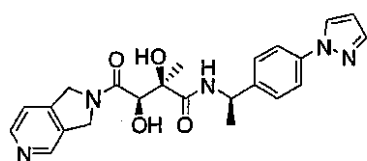
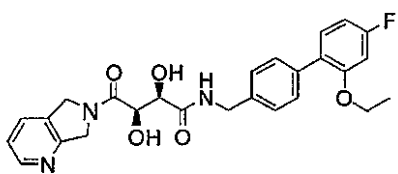
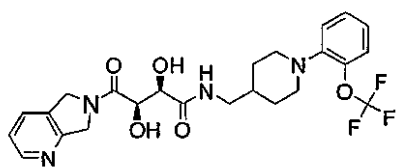
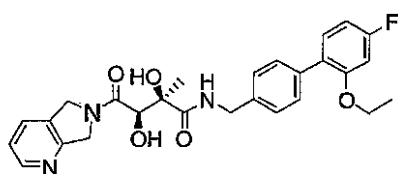
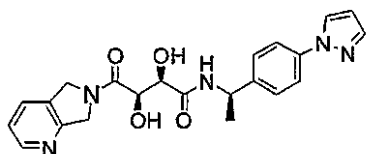
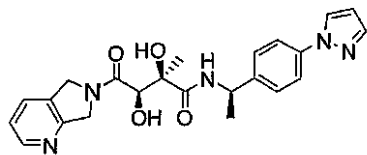
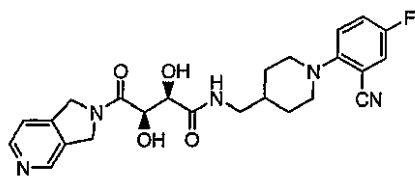
10

20

30

40

【化 1 5 3】

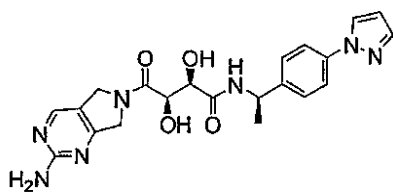
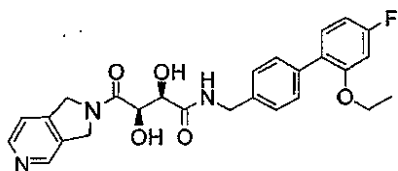


10

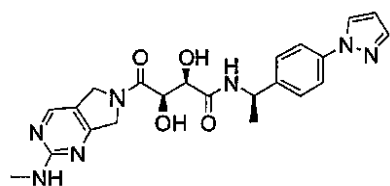
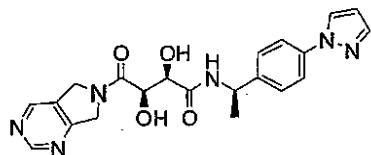
20

30

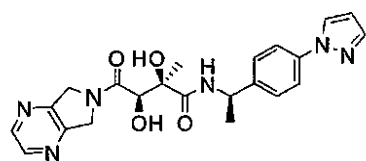
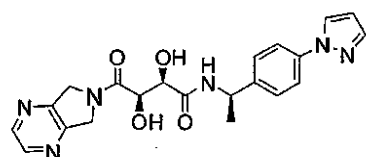
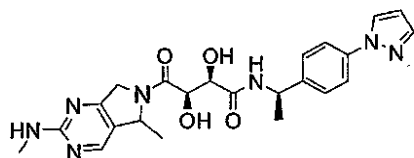
【化 1 5 4】



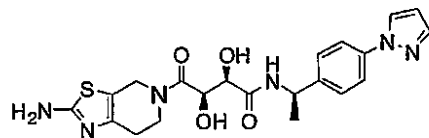
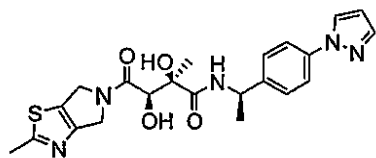
10



20

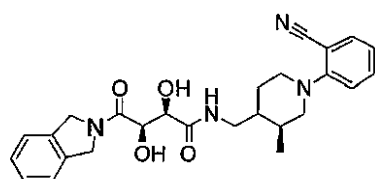
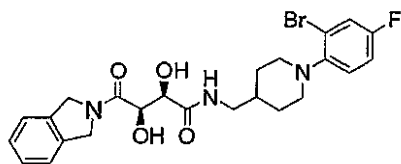


30

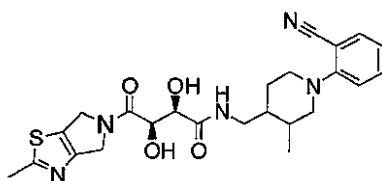
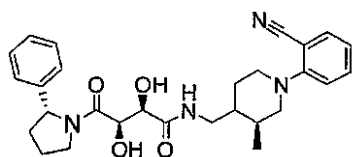


40

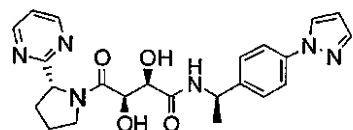
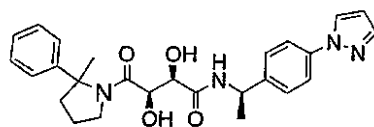
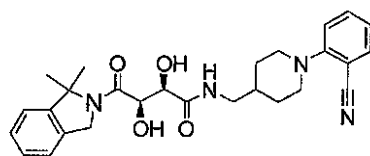
【化 1 5 5】



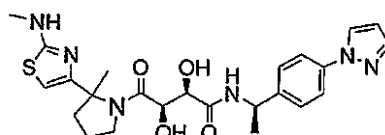
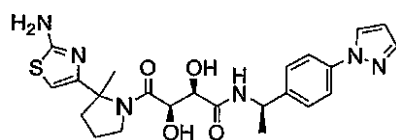
10



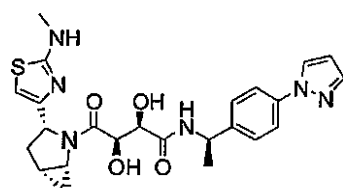
20

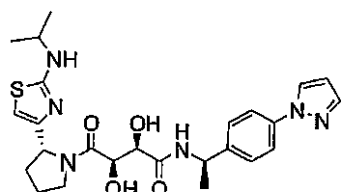
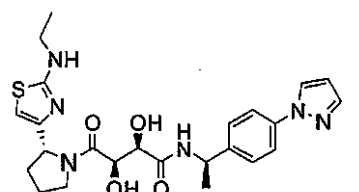
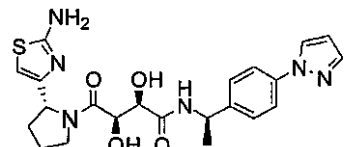
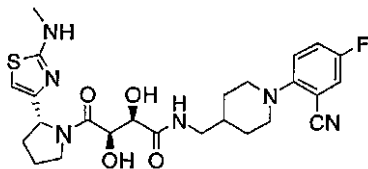
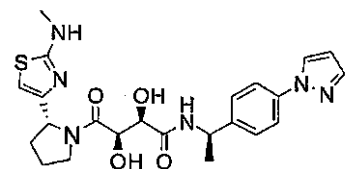
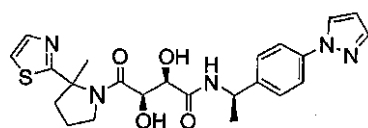
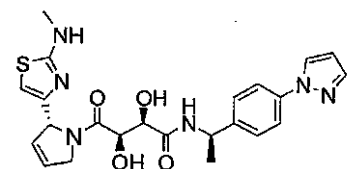
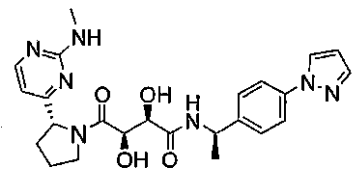
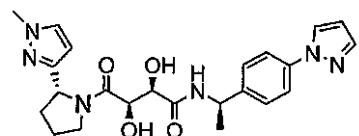


30



40



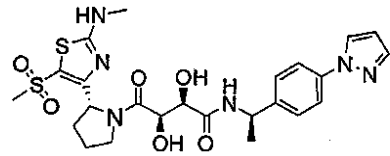
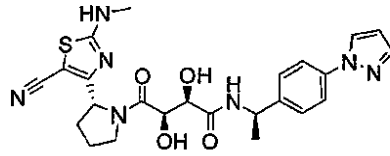
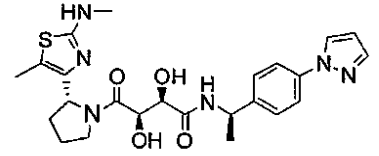
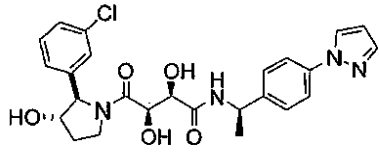
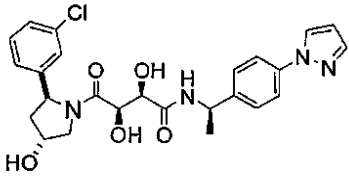
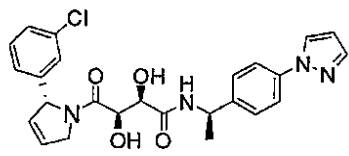
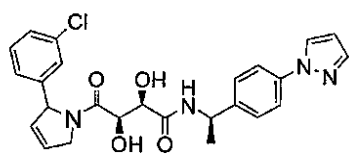
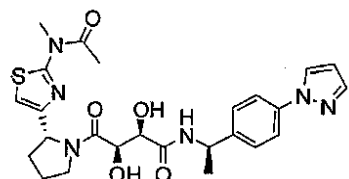
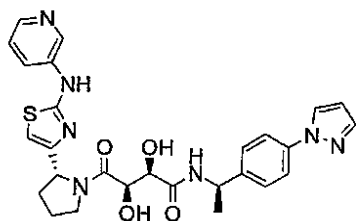
C[C@H](NC(=O)[C@@H](O)[C@H](O)C(=O)N1CCCC1c2cc[nH]2)c3ccc(cc3)n4cc[nH]4

20

30

40

【化 1 5 7】



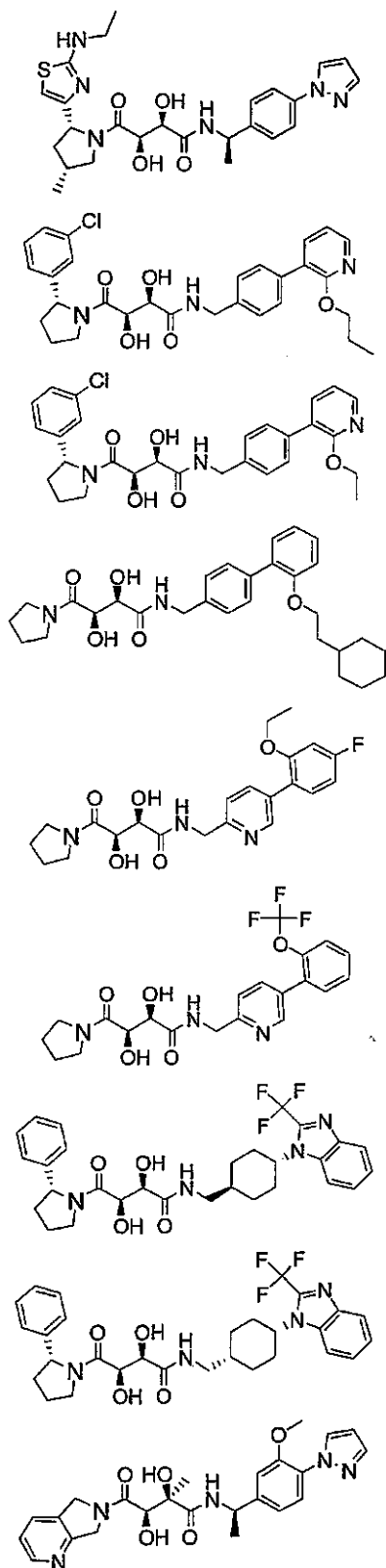
10

20

30

40

【化 1 5 8】



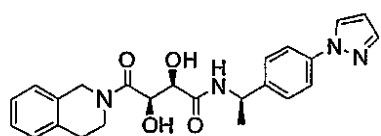
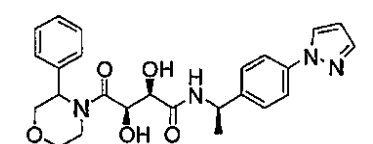
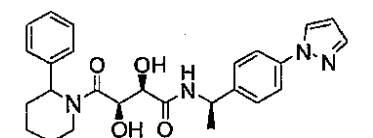
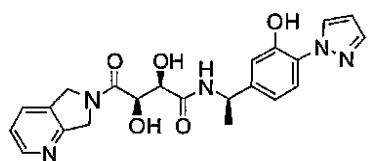
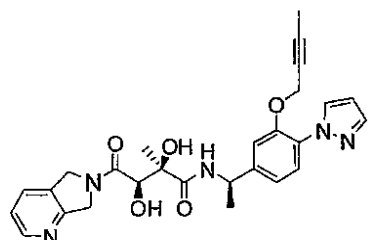
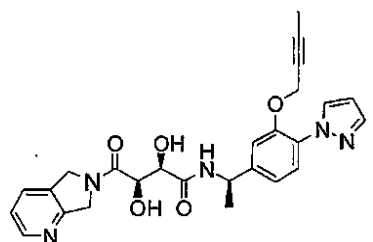
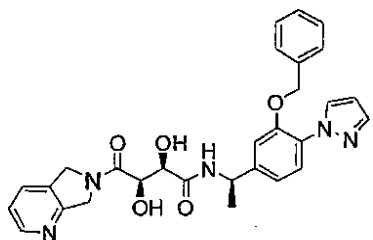
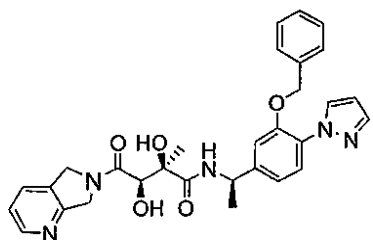
10

20

30

40

【化 1 5 9】



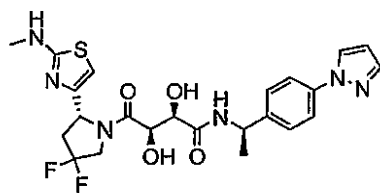
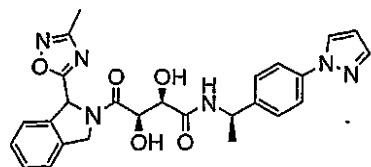
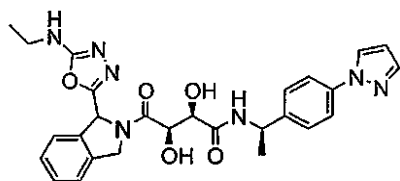
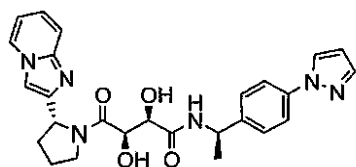
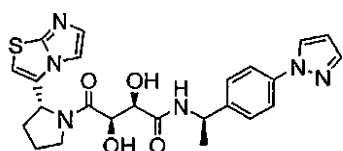
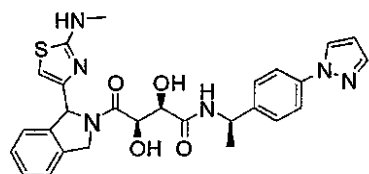
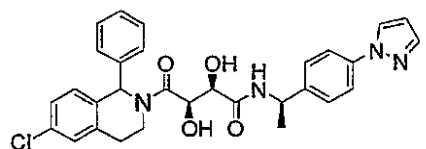
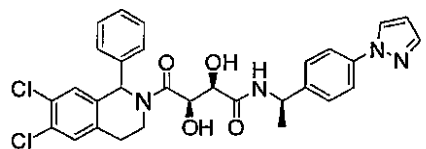
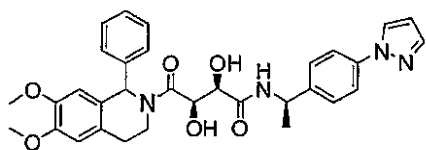
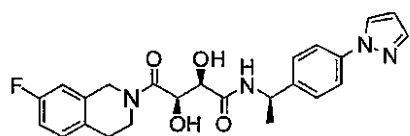
10

20

30

40

【化 1 6 0】



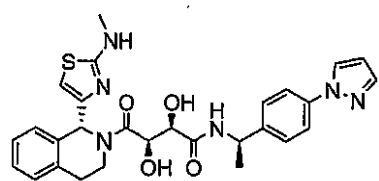
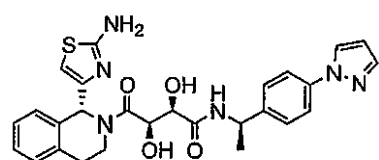
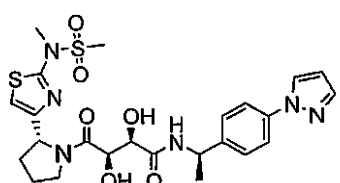
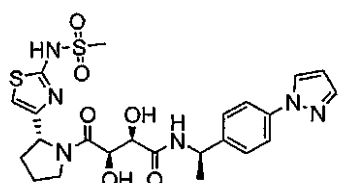
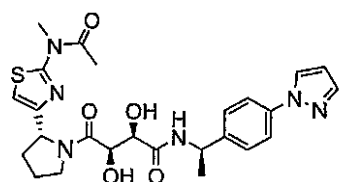
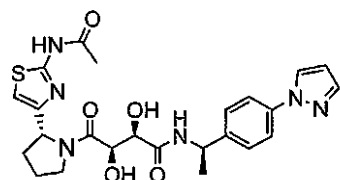
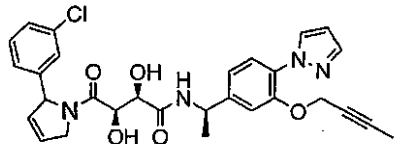
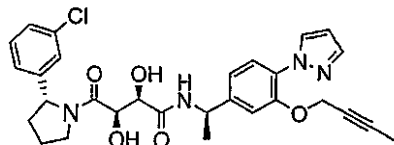
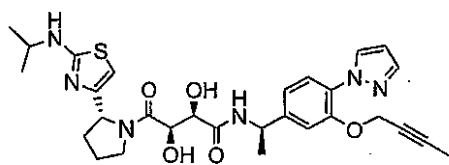
10

20

30

40

【化 1 6 1】

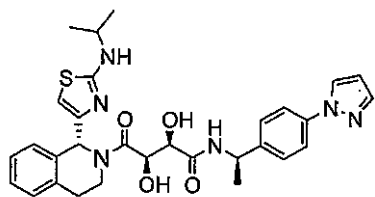
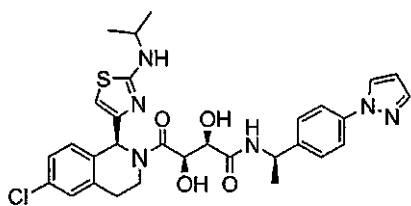
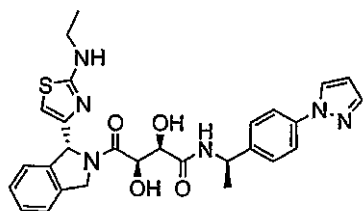
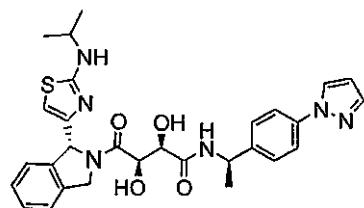


10

20

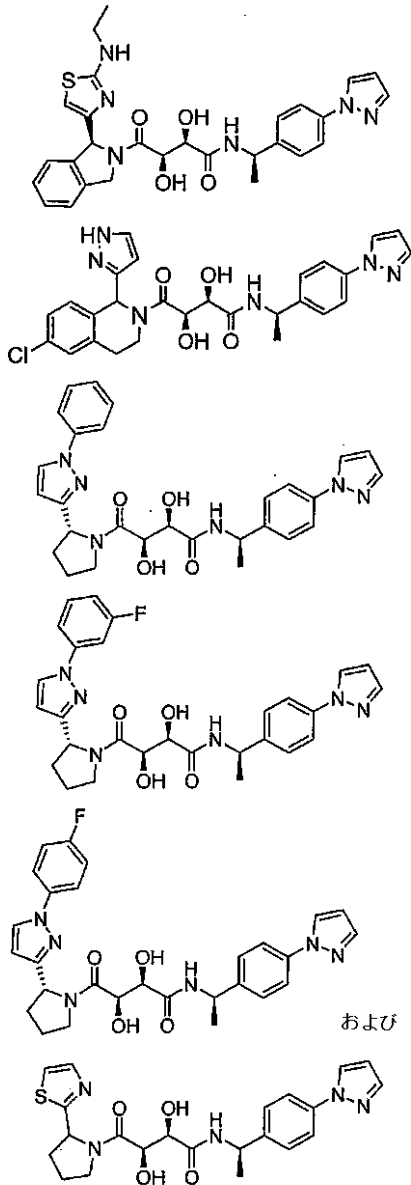
30

40

CC(C)N[C@H]1CSC(=N1)C(=O)[C@H](O)[C@H](O)C(=O)N[C@@H](C)Cc2ccc(cc2)n3ccncc3C[C@H](NC(=O)[C@H](O)[C@@H](O)C(=O)N1CCCC1C2=CN=C(S2)C)C3=CC=C(C=C3)N4C=CC=N4

40

【化 1 6 3】



10

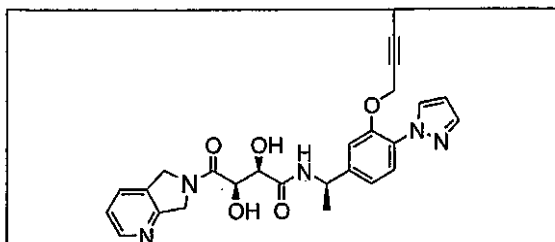
20

30

【請求項 6 2】

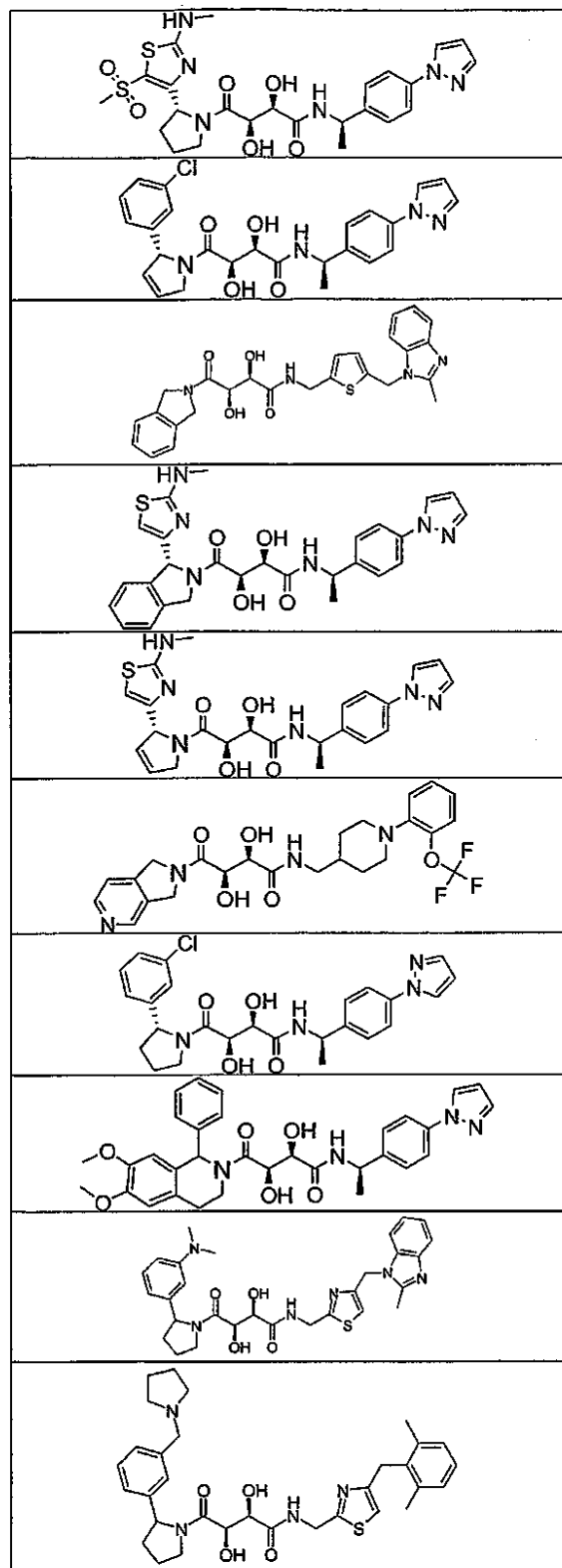
前記化合物が、以下で列挙された構造の化合物から選択される、請求項 6 1 に記載の化合物：

【化 1 6 4】



40

【化 1 6 5】



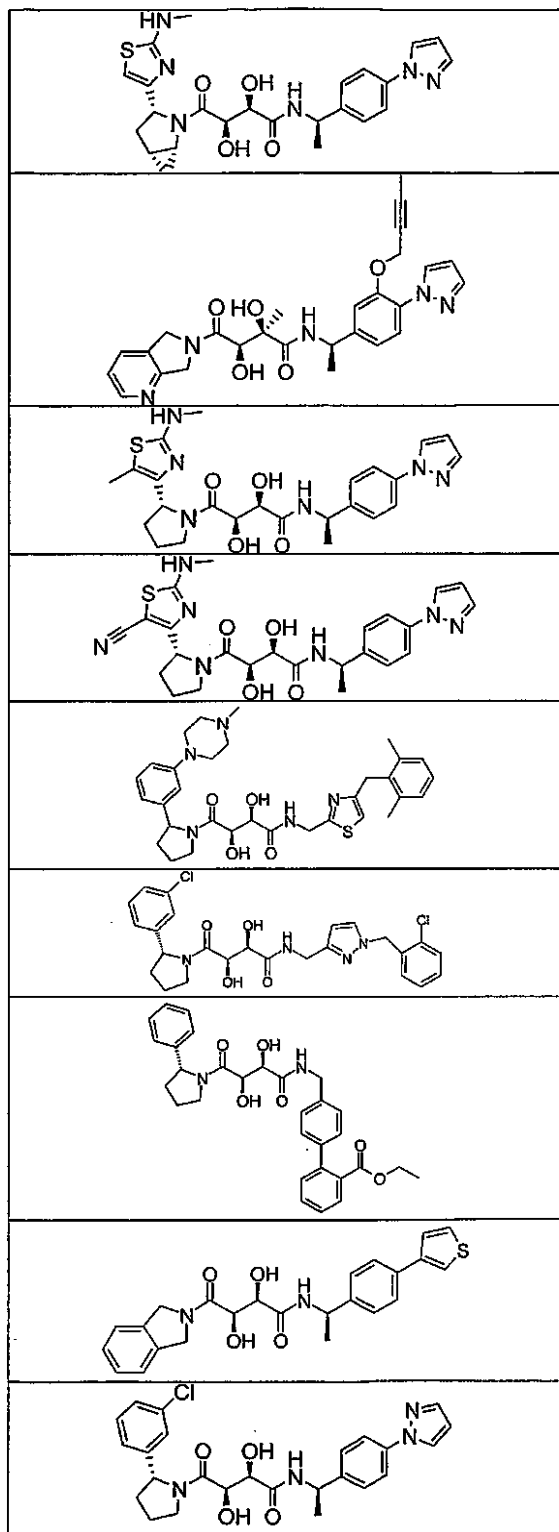
10

20

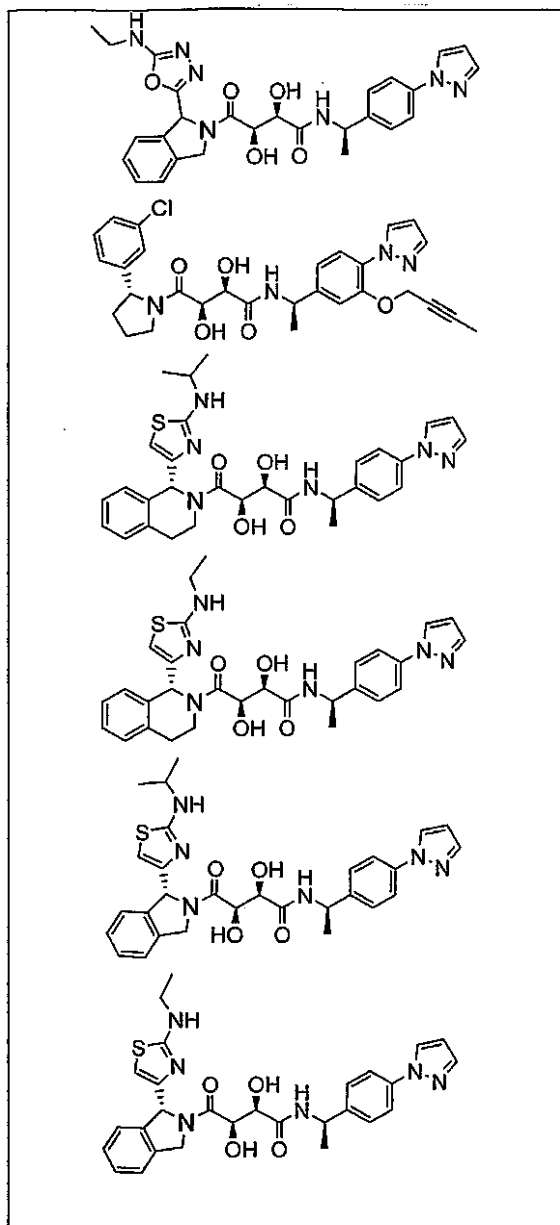
30

40

【化 1 6 6】



【化 1 6 7】



10

20

30

【請求項 6 3】

活性成分として、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 6 4】

少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体をさらに含有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

腫瘍壊死因子 α -変換酵素 (TACE)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP)、ディスインテグリンおよびメタロプロテアーゼ (ADAM) またはそれらの任意の組み合わせに関連した障害を治療する方法であって、このような治療が必要な患者に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物の治療有効量を含有する医薬組成物を投与する工程を包含する、方法。

40

【請求項 6 6】

TACE、TNF- α 、MMP、ADAM またはそれらの任意の組み合わせに関連した障害を治療する医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 7】

TACE、TNF- α 、MMP、ADAM またはそれらの任意の組み合わせに関連した障

50

害を治療する医薬組成物を調製する方法であって、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物と少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体とを密接に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 68】

被験体における TACE、TNF- α 、MMP、ADAM またはそれらの任意の組み合わせに関連した障害を治療する医薬組成物であって、このような治療を必要とする該被験体に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程を包含する、組成物。

【請求項 69】

精製した形態の請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 70】

被験体における TACE、MMP、TNF- α 、アグレカナーゼ、またはそれらの任意の組み合わせに関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項 71】

前記アグレカナーゼが、アグレカナーゼ 1 またはアグレカナーゼ 2 である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

20

被験体における関節リウマチ、骨関節炎、歯周病、歯肉炎、角膜潰瘍、二次転移による固形腫瘍増殖および腫瘍浸潤、血管新生緑内障、炎症性腸疾患、多発性硬化症および乾癬からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項 73】

被験体における発熱、心血管病、出血、凝血、悪液質、拒食症、アルコール依存症、急性期応答、急性伝染病、ショック、移植片対宿主反応、自己免疫疾患および HIV 感染からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

30

【請求項 74】

被験体における敗血症ショック、血行動態ショック、敗血症症候群、虚血後再灌流傷害、マラリア、放線菌感染、髄膜炎、乾癬、鬱血性心不全、線維疾患、悪液質、移植片拒絶、癌（例えば、癌性 T-細胞リンパ腫）、血管形成が関与している疾患、自己免疫疾患、皮膚炎症疾患、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および大腸炎）、骨および関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、成人スティル病、尿道炎、ウェジナー肉芽腫症、ベーチェット病、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、多発性筋炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、坐骨神経症、複合性局所疼痛症候群、放射線障害、過酸素症肺胞傷害、歯周病、HIV、インシュリン非依存性糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、緑内障、サルコイドーシス、特発性肺線維症、気管支肺異形成症、網膜症、強皮症、骨粗鬆症、腎虚血、心筋梗塞、脳卒中、脳虚血、腎炎、肝炎、糸球体腎炎、特発性線維化肺胞炎、乾癬、移植片拒絶、アトピー性皮膚炎、血管炎、アレルギー、季節性アレルギー性鼻炎、可逆性気道閉塞、成人性呼吸窮迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および気管支炎からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

40

【請求項 75】

50

COPDに関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項76】

関節リウマチに関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項77】

クローン病に関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項78】

乾癬に関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項79】

強直性脊椎炎に関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項80】

坐骨神経症に関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項81】

複合性局所疼痛症候群に関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項82】

乾癬性関節炎に関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項83】

多発性硬化症に関連した病気または疾患を治療する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、アボネックス（登録商標）、ベタセロン、コパキソンまたは多発性硬化症治療用に指定された他の化合物からなる群から選択される化合物と併用して、請求項1に記載の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【請求項84】

さらに、前記被験体に、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、NSAID、COX-2阻害剤、COX-1阻害剤、免疫抑制薬、生物学的応答調節物質（BRM）、抗炎症薬およびH1アンタゴニストからなる群から選択される少なくとも1種の医薬の治療有効量を投与する工程を包含する、請求項71に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 85】

さらに、前記被験体に、DMARDs、NSAIDs、COX-2 阻害剤、COX-1 阻害剤、免疫抑制薬、BRMs、抗炎症薬およびH1アンタゴニストからなる群から選択される少なくとも1種の医薬の治療有効量を投与する工程を包含する、請求項73に記載の方法。

【請求項 86】

さらに、前記被験体に、DMARDs、NSAIDs、COX-2 阻害剤、COX-1 阻害剤、免疫抑制薬、BRMs、抗炎症薬およびH1アンタゴニストからなる群から選択される少なくとも1種の医薬の治療有効量を投与する工程を包含する、請求項75に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、一般に、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)、ディスインテグリンおよびメタロプロテアーゼ(ADAM)および/または腫瘍壊死因子 α -変換酵素(TACE)を阻害でき、そうする際に、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)の放出を防止できる酒石酸官能性化合物、このような化合物を含有する医薬組成物、およびこのような化合物を使用する治療方法に関する。

【背景技術】

20

【0002】

(説明)

骨関節炎および関節リウマチ(それぞれ、OAおよびRA)は、関節軟骨の破壊的疾患であり、これらは、間接表面の局所的な浸食により、特徴付けられる。OAに罹った患者の大腿ヘッドに由来の関節軟骨は、例えば、対照よりも評者標識面の取り込みが少ないことが発見されており、このことは、OAでは、高い割合の軟骨分解が存在しているに違いないことを示唆している(非特許文献1)。哺乳動物の細胞内には、以下の4種類のタンパク質分解酵素が存在している:セリン、システイン、アスパラギン酸およびメタロプロテアーゼ。入手できる証拠は、OAおよびRAにおける関節軟骨の細胞外マトリックスの分解の原因がメタロプロテアーゼであるという確信ことを裏付けている。OA軟骨では、コラゲナーゼおよびストロメライシンの活性が高いことが発見されており、その活性は、外傷の重症度と相関している(非特許文献2、非特許文献3および非特許文献4)。それに加えて、アグレカナーゼ(新たに同定されたメタロプロテアーゼ)は、RAおよびOA患者で見られるプロテオグリカンの特異的開裂を生じることが確認されている(非特許文献5)。

30

【0003】

メタロプロテアーゼ(MP)は、哺乳動物の軟骨および骨の破壊における重要な酵素として関与している。このような疾患の病原性は、MP阻害剤を投与することにより、有益な様式で変え得ると予想でき、多くの化合物がこの目的に示唆されている(非特許文献6を参照)。

40

【0004】

MMPは、結合組織(プロテオグリカンおよびコラーゲンを含む)の制御されていない破壊において重要な種々の生物学的プロセスに関与する20を超える異なる酵素のファミリーであり、細胞外マトリックスの再吸収を引き起こす。これは、多くの病理学的状態(例えば、RAおよびOA、角膜、表皮または胃の腫瘍形成;腫瘍転移または腫瘍浸潤;歯周病および骨疾患)の特徴である。通常、これらの分解酵素は、それらの合成のレベルおよびMMPと不活性な複合体を形成する特定のインヒビター(例えば、 α -2-マクログロブリンおよびTIMP(MPの組織インヒビター))の作用を介してそれらの細胞外活性のレベルでしっかりと調節される。

【0005】

50

腫瘍壊死因子 α (TNF- α)は、26 kDaの前駆物質からプロセスされて17 kDの活性型を形成する、細胞関連サイトカインである。非特許文献7および非特許文献8 (それらの各々は本明細書中に参考として援用される)を参照のこと。

【0006】

TNF- α は、免疫応答および炎症応答において中心的な役割を果たすことが示されている。不適切または過剰発現のTNF- α は、RA、クローン病、多発性硬化症、乾癬および敗血症を含む、多くの疾患の特徴である。TNF- α 産生の阻害は、炎症疾患の多くの前臨床モデルにおいて有益であることが示されており、TNF- α 産生の阻害を達成するか、または新規の抗炎症性薬物の開発のための興味をそそる標的に注意が向けられている。

10

【0007】

TNF- α は、ヒトおよび動物の炎症、熱および急性感染およびショックの間に観察されるものに類似している急性期応答における主要な伝達物質である。過剰なTNF- α は、致死的であることが示されている。特異的抗体とTNF- α との作用をブロックすることが、自己免疫疾患 (例えば、RA (非特許文献9)、インスリン非依存性糖尿病 (非特許文献10) およびクローン病 (非特許文献11)) を含む、種々の状態において有益であり得る。

【0008】

従って、TNF- α の産生を阻害する化合物は、炎症性疾患の処置のために治療上重要である。最近、メタロプロテアーゼ (例えば、TACE) は、TNF- α をその不活性型から活性型に変換し得ることが示されている (非特許文献12)。過剰なTNF- α 産生は、MMP媒介性組織分解によっても特徴付けられている、数種の疾患状態において注目されているため、MMPおよびTNF- α 産生の両方を阻害する化合物はまた、両方の機構が関与する疾患において特定の利点を有し得る。

20

【0009】

TNF- α の有害な作用を阻害するための1つのアプローチは、酵素がTNF- α をその可溶性形態にプロセスし得る前に、その酵素であるTACEを阻害することである。TACEは、I型膜タンパク質のADAMファミリーのメンバーであり、種々の膜係留シグナル伝達タンパク質および付着タンパク質の外部ドメイン分断を媒介する。TACEは、TNF- α をその「柄 (stalk)」配列から切断し、それによってTNF- α タンパク質の可溶性形態を放出する際のその役割のために、数種の疾患 (炎症性疾患を含む) の研究においてますます重要になっている (非特許文献13)。

30

【0010】

MMPインヒビターに基づくヒドロキサメート、カルボキシレートおよび/またはラクタムを開示しているいくつかの特許が存在する。

【0011】

特許文献1および特許文献2は、ヒドロキサム酸誘導体およびMMPインヒビターである化合物を開示している。

【0012】

特許文献3は、マトリクスメタロプロテアーゼおよび/またはTNF- α の潜在的インヒビターであるラクタム誘導体を開示している。

40

【特許文献1】米国特許第6, 677, 355号明細書

【特許文献2】米国特許第6, 534, 491 (B2) 号明細書

【特許文献3】米国特許第6, 495, 565号明細書

【非特許文献1】Mankinら、J. Bone Joint Surg.、1970年、第52巻A、p. 424-434

【非特許文献2】Mankinら、Arthritis Rheum.、1978年、第21巻、p. 761-766

【非特許文献3】Woessnerら、Arthritis Rheum.、1983年、第26巻、p. 63-68

50

- 【非特許文献4】Woessnerら、Arthritis Rheum.、1984年、第27巻、p. 305-312
- 【非特許文献5】Lohmander L. S. ら、Arthritis Rheum.、1993年、第36巻、p. 1214-22
- 【非特許文献6】Wahlら、Ann. Rep. Med. Chem.、AP, San Diego、1990年、第25巻、p. 175-184
- 【非特許文献7】Black R. A.、*「Tumor necrosis factor- α converting enzyme」*、Int J Biochem Cell Biol.、2002年1月、第34巻(1)、p. 1-5
- 【非特許文献8】Moss ML、White JM、Lambert MH、Andrews RC、*「TACE and other ADAM proteases as targets for drug discovery」*、Drug Discovery Today、2001年4月1日、第6巻(8)、p. 417-426
- 【非特許文献9】Feldmanら、Lancet、1994年、第344巻、p. 1105
- 【非特許文献10】Lohmander L. S. ら、Arthritis Rheum.、1993年、第36巻、p. 1214-22
- 【非特許文献11】Macdonald T. ら、Clin. Exp. Immunol.、1990年、第81巻、p. 301
- 【非特許文献12】Gearingら、Nature、1994年、第370巻、p. 555
- 【非特許文献13】Black R. A.、Int J Biochem Cell Biol.、2002年、第34巻、p. 1-5

10

20

30

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

抗炎症性化合物および軟骨保護治療として有用であり得る、MMP、ADAM、TACEおよびTNF- α のインヒビターについての当該分野における必要性が存在する。TNF- α 、TACEおよびまたは他のMMPの阻害は、これらの酵素によって軟骨の分解を防止し得、それによって、OAおよびRAならびに多くの他の自己免疫疾患の病理学的状態を軽減する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

(発明の要旨)

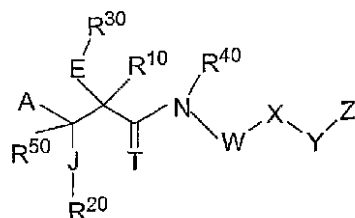
その多くの実施態様では、本発明は、TACEの阻害剤、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせの産生の阻害剤としての新規種類の化合物、このような化合物を調製する方法、1種またはそれ以上のこのような化合物を含有する医薬組成物、1種またはそれ以上のこのような化合物を含有する医薬処方を調製する方法、およびこのような化合物または医薬組成物を使用してTACE、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせに関連した1種またはそれ以上の疾患を治療、予防、阻止または軽減する方法を提供する。

【0015】

1実施態様では、本願は、化合物、あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を開示し、該化合物は、式(I)で示された一般構造を有する：

【0016】

【化 1 6 8】



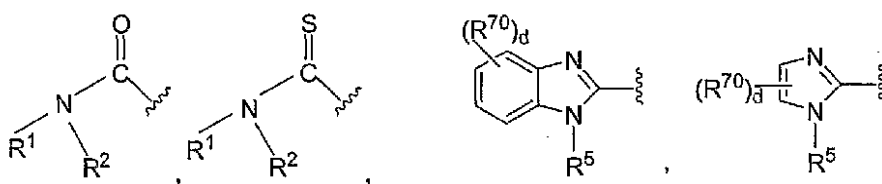
式 (I)

10

あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物であって、ここで：Aは、以下からなる群から選択される：

【0 0 1 7】

【化 1 6 9】



20

および $-CO_2R^1$ ；

dは、0～4である；

Jは、O、Sおよび NR^5 からなる群から選択される；

Eは、以下からなる群から選択される：O、Sおよび NR^5 ；

Tは、OまたはSである；

R^1 および R^2 は、同一または異なり、各々は、別個に、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択される；あるいは、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、4員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルと縮合され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールおよび4員～8員複素環の各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される；

30

R^{10} は、H、アルキル、およびフルオロアルキルからなる群から選択される；

R^{20} は、H、アルキル、およびフルオロアルキルからなる群から選択される；

R^{30} は、Hまたはアルキルであるか、あるいは、 R^{30} および R^{40} は、 R^{40} が式Iに結合して示されているNと一緒にあって、結合されて、4員～7員複素環を形成し、ここで、該複素環は、非置換であるか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換されており、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される；

40

R^{40} は、Hまたはアルキルである；

R^{50} は、Hまたはアルキルである；

Wは、 $-(CR^{13})_n-$ であり、ここで、nは、0～5または共有結合であるか、あるいは、2個の R^{13} 基は、縮合されて、3員～8員シクロアルキルを形成でき、ここで、該3員～8員シクロアルキルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^6 部分からなる群から選択される；

50

Xは、存在していないか存在しており、もし存在しているなら、Xは、共有結合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される；

Yは、存在していないか存在しており、もし存在しているなら、Yは、共有結合、 $-[C(R^6)_2]_n-$ （ここで、nは、1または2である）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-SO_v-$ （ここで、vは、1～2である）、 $-SO_n(CR^6_2)_p-$ （ここで、nは、1または2であり、そしてpは、1～4である）、 $-O(CR^6_2)_q-$ または $-(CR^6_2)_qO-$ （ここで、qは、1～4である）、 $-N(R^7)S(O)_n-$ または $-S(O)_nN(R^7)-$ （ここで、nは、1または2である）、および $-N(R^7)C(O)-$ または $-C(O)N(R^7)-$ からなる群から選択される； 10

Zは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルと縮合される；ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される； 20

R^5 は、水素、アルキル、およびアルキルアリールからなる群から選択される；

各 R^6 は、同一または異なり、そして別個に、水素、ハロゲン、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)_qR^{15}$ （ここで、qは、1～2である）、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシル、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルからなる群から選択される；

各 R^7 は、同一または異なり、そして別個に、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルからなる群から選択され、ここで、該アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{70} 部分からなる群から選択される； 30

R^{13} は、同一または異なり、そして別個に、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルキルアミノ、およびアルキルカルボニルからなる群から選択される；

R^{14} は、アルキルである；

各 R^{70} は、指示されたHに対する置換基であり、同一または異なり、そして別個に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)_qN(R^{15})(R^{16})$ （ここで、qは、1～2である）、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-アルキル-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2N(R^{16})(R^{15})$ 、 $-N(R^{17})S(O)N(R^{16})(R^{15})$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{16})(R^{15})$ 、 $-CH_2-N(R^{17})C(O)N(R^{16})(R^{15})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、および $-S(O)_qR^{15}$ （ここで、qは、1～2である）からなる群から選択される；ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ 40 50

アリール、ヘテロアリールアルキル、アルケニルおよびアルキニルの各々は、非置換であるか、または1個～5個の基で置換されており、別個に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ ；および $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ からなる群から選択される；そして

各 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、別個に、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合して示されているNと一緒にあって、結合されて、4員～8員複素環を形成し、ここで、該4員～8員シクロアルキルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、以下の R^{75} 部分からなる群から選択される；

各 R^{75} は、別個に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルケニルおよびアルキニルの各々は、非置換であるか、または1個～5個の基で置換されており、該基は、別個に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、および $-N(R^{19})S(O)R^{19}$ からなる群から選択される；そして

各 R^{19} は、別個に、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される。

【0018】

式Iの化合物は、阻害剤として有用であり得、そしてTACE、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせに関連した疾患の治療および予防で有用であり得る。

【0019】

(発明の詳細な説明)

そのいくつかの実施態様では、本発明は、新規種類のTACEの阻害剤、TNF- α 、MMPs、ADAMsまたはそれらの任意の組み合わせの産生の阻害剤、1種またはそれ以上の該化合物を含有する医薬組成物、1種またはそれ以上のこのような化合物を含有する医薬組成物を調製する方法、および炎症の1つまたはそれ以上の症状を治療、予防または改善する方法を提供する。

【0020】

1実施態様では、本発明は、上記構造式(I)で表わされる化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体を提供し、ここで、種々の部分は、上記のとおりである。

【0021】

1実施態様では、 R^1 および R^2 は、同一または異なり、各々は、別個に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される；あるいは、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、4員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルと縮合され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールおよび4員～8員複素環の各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} の群から選択される。

【0022】

1実施態様では、 R^1 および R^2 は、同一または異なり、各々は、別個に、H、シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択される；あるいは、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されている N と一緒になって、4 員～8 員複素環を表わし、該複素環は、該 N を含む 1 個～3 個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルと縮合され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールおよび 4 員～8 員複素環の各々は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} の群から選択される。

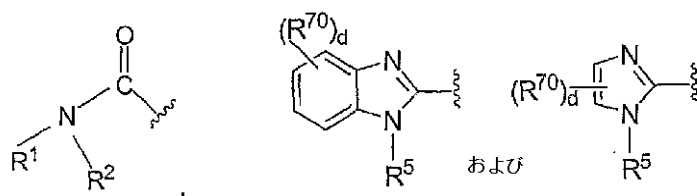
【0023】

10

1 実施態様では、A は、以下からなる群から選択される：

【0024】

【化 170】



ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されている N と一緒になって、4 員～8 員複素環を表わし、該複素環は、該 N を含む 1 個～3 個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、 R^{70} で置換されているか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、4 員～8 員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される。

20

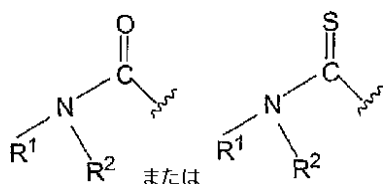
【0025】

別の実施態様では、A は、以下である：

【0026】

【化 171】

30



ここで、 R^1 および R^2 は、同一または異なり、各々は、別個に、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択される；ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される。

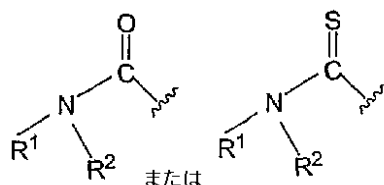
40

【0027】

別の実施態様では、A は、以下である：

【0028】

【化 1 7 2】



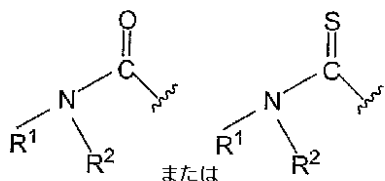
ここで、 R^1 および R^2 は、同一または異なり、各々は、別個に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択される；ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される。

【0 0 2 9】

別の実施態様では、A は、以下である：

【0 0 3 0】

【化 1 7 3】



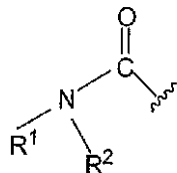
ここで、 R^1 および R^2 は、同一または異なり、各々は、別個に、H、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択される；ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される。

【0 0 3 1】

別の実施態様では、A は、以下である：

【0 0 3 2】

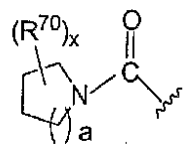
【化 1 7 4】



別の実施態様では、A は、以下である：

【0 0 3 3】

【化 1 7 5】



ここで、a は、0 ～ 4 であり、そして x は、0 ～ 4 である。

【0 0 3 4】

10

20

30

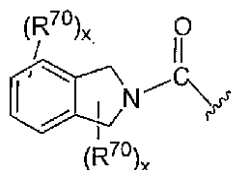
40

50

別の実施態様では、Aは、以下である：

【0035】

【化176】



ここで、各 x は、別個に、0～4である。

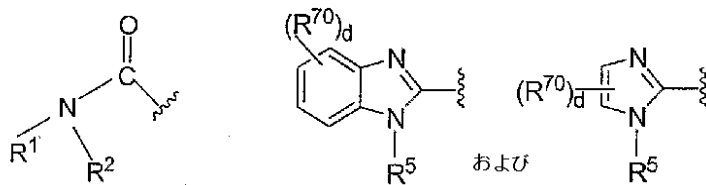
10

【0036】

別の実施態様では、Aは、以下からなる群から選択される：

【0037】

【化177】



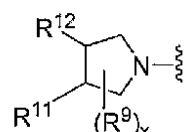
20

ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、 R^{70} で置換されているか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される；

ここで、環は、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして該環は、以下である：

【0038】

【化178】



30

ここで、

各 R^9 は、指示されたHに対する置換基であり、そして同一または異なり得、各々は、別個に、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；

40

R^{11} および R^{12} は、各 R^{11} および R^{12} が結合して示されている炭素と一緒にあって、縮合ヘテロアリールまたは集合シクロアルキルであり、ここで、該縮合ヘテロアリールおよび縮合シクロアルキルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；そして

x は、0～4であり、ここで、x は、1より大きく、各 R^9 部分は、同一または異なり、各部分は、別個に、 R^9 部分の群から選択される。

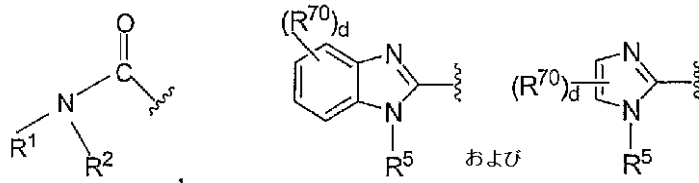
50

【0039】

別の実施態様では、Aは、以下からなる群から選択される：

【0040】

【化179】



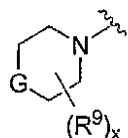
10

ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、 R^{70} で置換されているか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される；

環は、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして該環は、以下である：

【0041】

【化180】



20

ここで、

各 R^9 は、指示されたHに対する置換基であり、そして同一または異なり得、各々は、別個に、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；

30

xは、0～4であり、そしてxが1より大きいとき、各 R^9 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^9 部分の群から選択される；そして

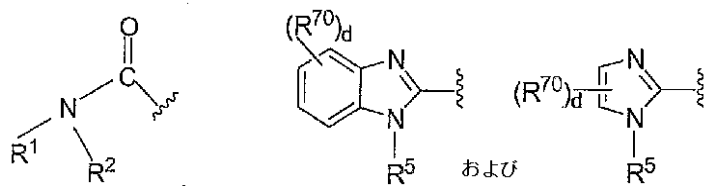
Gは、 CH_2 、 NR^7 、O、S、または SO_2 からなる群から選択される。

【0042】

別の実施態様では、Aは、以下からなる群から選択される：

【0043】

【化181】



40

ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、 R^{70} で置換されているか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、3員～8員複

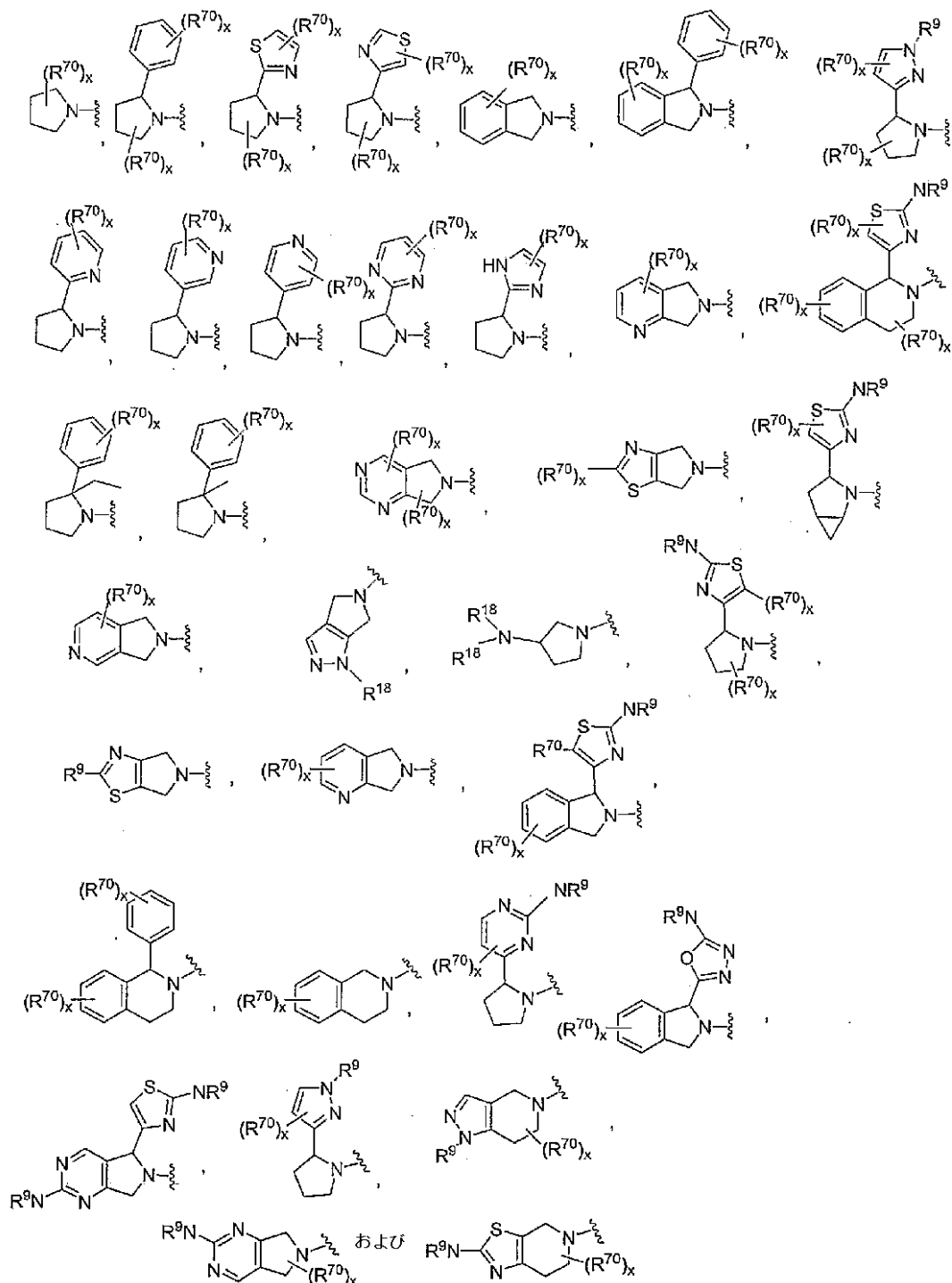
50

素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される；

環は、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして該環は、以下である：

【0044】

【化182】



10

20

30

40

ここで、

x は、0～4であり、そして x が1より大きいとき、各 R^{70} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；そして

各 R^{18} は、同一または異なり、そして別個に、Hまたはアルキルである。

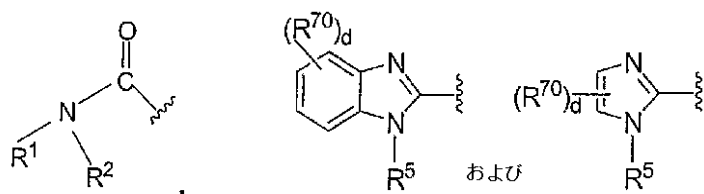
【0045】

別の実施態様では、Aは、以下からなる群から選択される：

50

【0046】

【化183】

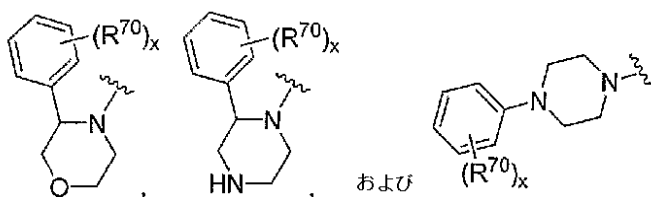


ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されている N と一緒になって、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該 N を含む 1 個～3 個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、 R^{70} で置換されているか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される；

環は、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして該環は、以下からなる群から選択される：

【0047】

【化184】



20

ここで、

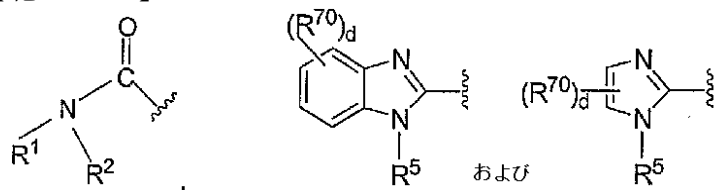
x は、0～4であり、そして x が 1 より大きいとき、各 R^{70} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される。

【0048】

別の実施態様では、A は、以下からなる群から選択される：

【0049】

【化185】



30

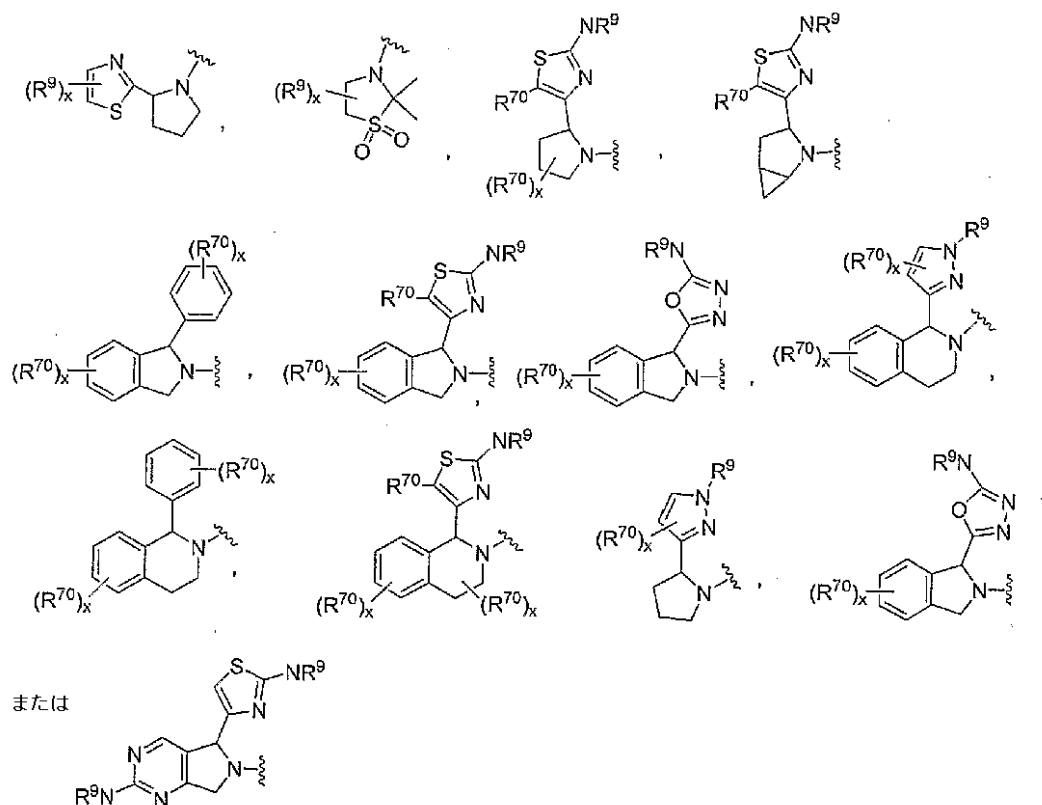
ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されている N と一緒になって、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該 N を含む 1 個～3 個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、 R^{70} で置換されているか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る 1 個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される；

環は、 $-NR^1R^2$ から形成され、そして以下である：

【0050】

40

【化 1 8 6】



10

20

ここで、

各 R^9 は、指示されたHに対する置換基であり、そして同一または異なり得、各々は、別個に、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；そして

30

x は、0～4であり、そして x が1より大きいとき、各 R^9 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^9 部分の群から選択される。

【0051】

別の実施態様では、 J は、 O である。

【0052】

別の実施態様では、 E は、 O である。

【0053】

別の実施態様では、 R^{10} は、 H またはアルキルである。

【0054】

別の実施態様では、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} 、および R^{50} は、 H である。

40

【0055】

別の実施態様では、 R^6 は、 H またはアルキルである。

【0056】

別の実施態様では、 R^6 は、 H である。

【0057】

別の実施態様では、 R^{13} は、 H またはアルキルである。

【0058】

別の実施態様では、 R^{13} は、 H または $-CH_3$ である。

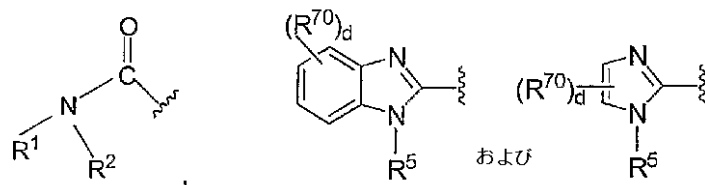
【0059】

50

別の実施態様では、Aは、以下からなる群から選択される：

【0060】

【化187】



ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、4員～6員複素環を表わし、該複素環は、前記Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、 R^{70} で置換されており、ここで、 R^{70} は、アリールである。

10

【0061】

別の実施態様では、Yは、共有結合または $-[C(R^6)_2]_n-$ (ここで、nは、1～2である) である。

【0062】

別の実施態様では、Yは、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(OH)-$ 、 $-C(O)-$ および $-O-$ からなる群から選択される。

【0063】

別の実施態様では、Yは、共有結合または $-CH_2-$ である。

20

【0064】

別の実施態様では、Yは、共有結合である。

【0065】

別の実施態様では、Wは、 $-(CR^{13})_n-$ であり、ここで、nは、0～5である。

【0066】

別の実施態様では、Wは、 $-(CR^{13})_n-$ であり、ここで、nは、1～5であり、そして各 R^{13} は、H、またはアルキルである。

【0067】

別の実施態様では、Wは、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ および $-CH_2CH_2-$ からなる群から選択される。

30

【0068】

別の実施態様では、Wは、 $-CH_2-$ である。

【0069】

別の実施態様では、Wは、 $-C(H)(CH_3)-$ である。

【0070】

別の実施態様では、Xは、アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

別の実施態様では、Xは、アリールである。

40

【0071】

別の実施態様では、Xは、ヘテロアリールである。

【0072】

別の実施態様では、Xは、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される。

【0073】

別の実施態様では、Xは、フェニル、ピペリジニルおよびピリジニルからなる群から選択される。

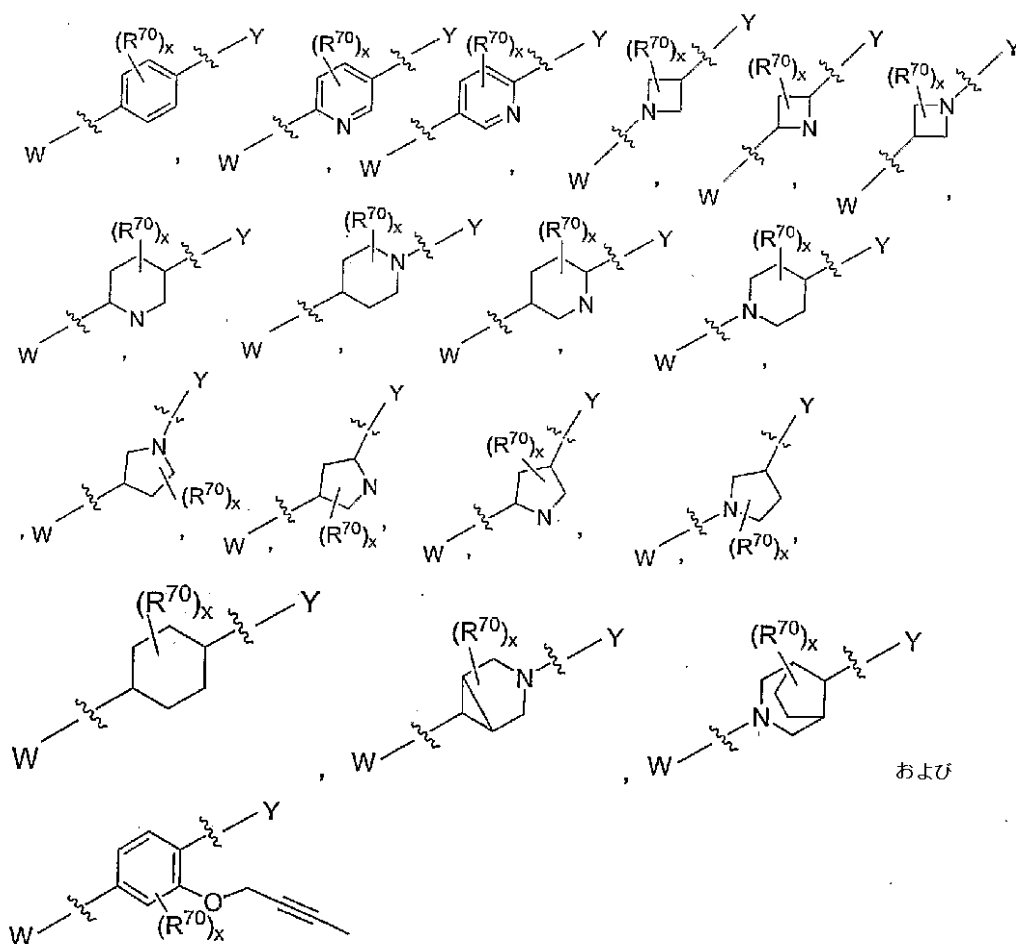
【0074】

50

別の実施態様では、Xは、以下からなる群から選択される：

【0075】

【化188】



10

20

ここで、

xは、0～4であり、ここで、xは、1より大きく、各 R^{70} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される。

【0076】

Xについて上で示した部分において、Xは、

【0077】

【化188-2】



で囲まれた部分であり、そしてWおよびYは、Xのどちらの末端がWに結合され、どちらの末端がYに結合されているかを表示するためにのみ、示されている。類似の描写は、類似の言外の意味と共に、本願全体にわたって。現れる。

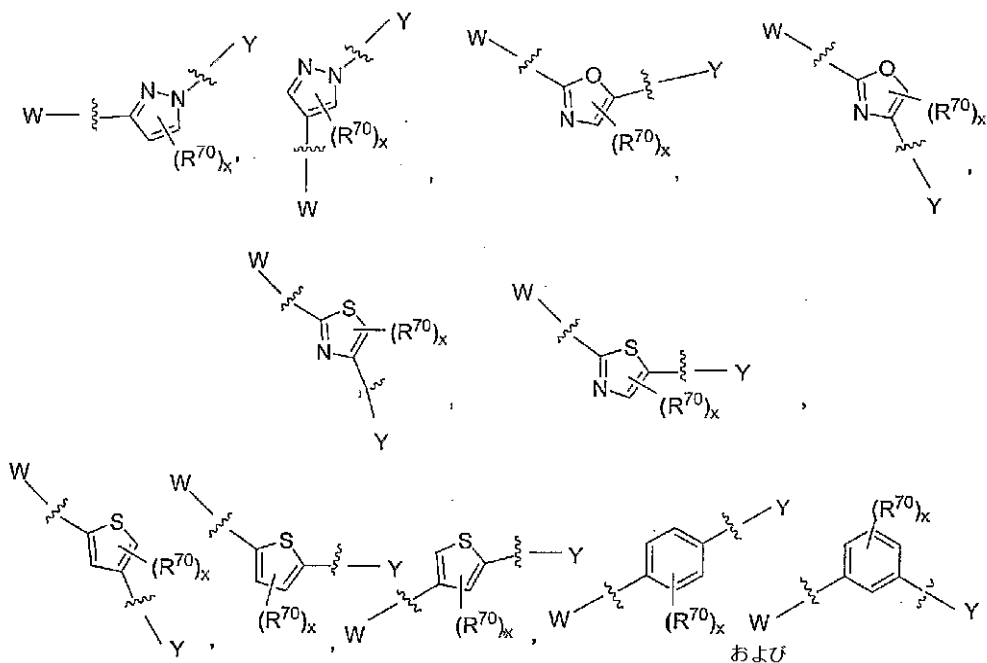
【0078】

別の実施態様では、Xは、以下からなる群から選択される：

【0079】

40

【化 1 8 9】



10

ここで、 x は、0～4であり、そして x が1より大きいとき、各 R^{70} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される。

20

【0080】

別の実施態様では、Zは、H、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

【0081】

別の実施態様では、Zは、H、フェニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびテトラジニルからなる群から選択され、ここで、該フェニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびテトラジニルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分からなる群から選択される。

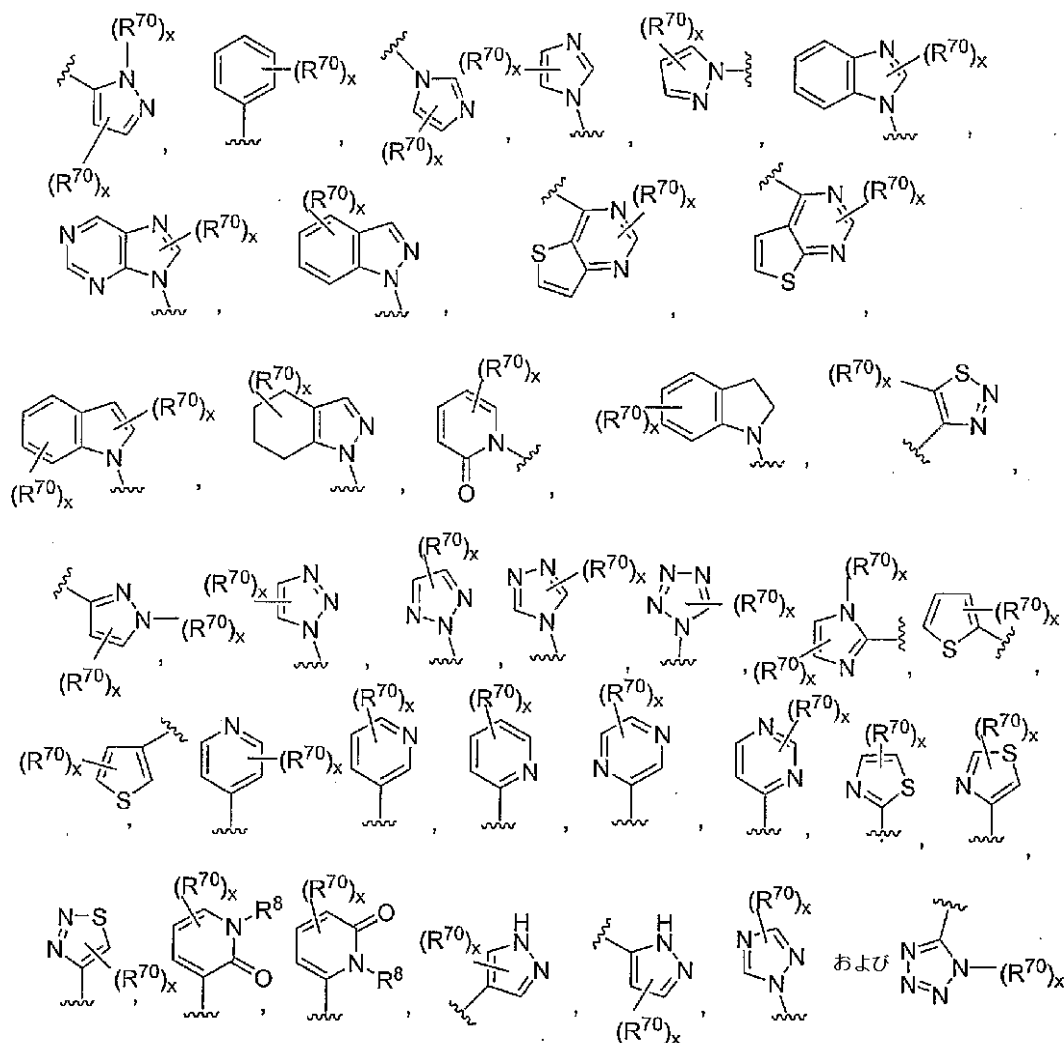
30

【0082】

別の実施態様では、Zは、以下からなる群から選択される：

【0083】

【化190】



10

20

30

ここで、 x は、0～4であり、そして x が1より大きいとき、各 R^{70} 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群からなる群から選択される。

【0084】

別の実施態様では、 Z は、フェニルである。

【0085】

別の実施態様では、前記フェニルは、少なくとも1個の置換基で置換されており、該置換基は、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される。

40

【0086】

別の実施態様では、 Z は、チエニルである。

【0087】

別の実施態様では、 Z は、チエニルであり、該チエニルは、少なくとも1個の置換基で置換されており、該置換基は、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される。

【0088】

別の実施態様では、 Z は、ピラゾリルである。

【0089】

別の実施態様では、 Z は、ピラゾリルであり、該ピラゾリルは、少なくとも1個の置換

50

基で置換されており、該置換基は、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリーロキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される。

【0090】

別の実施態様では、Zは、ピリジニルである。

【0091】

別の実施態様では、Zは、ピリジニルであり、該ピリジニルは、少なくとも1個の置換基で置換されており、該置換基は、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリーロキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される。

10

【0092】

別の実施態様では、Zは、イミダゾリルである。

【0093】

別の実施態様では、Zは、イミダゾリルであり、該イミダゾリルは、少なくとも1個の置換基で置換されており、該置換基は、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリーロキシ、アミノおよびテトラゾールからなる群から選択される。

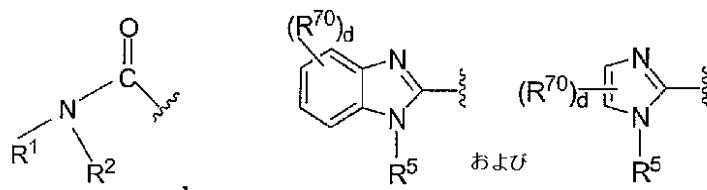
【0094】

別の実施態様では、Aは、以下からなる群から選択される：

【0095】

20

【化191】



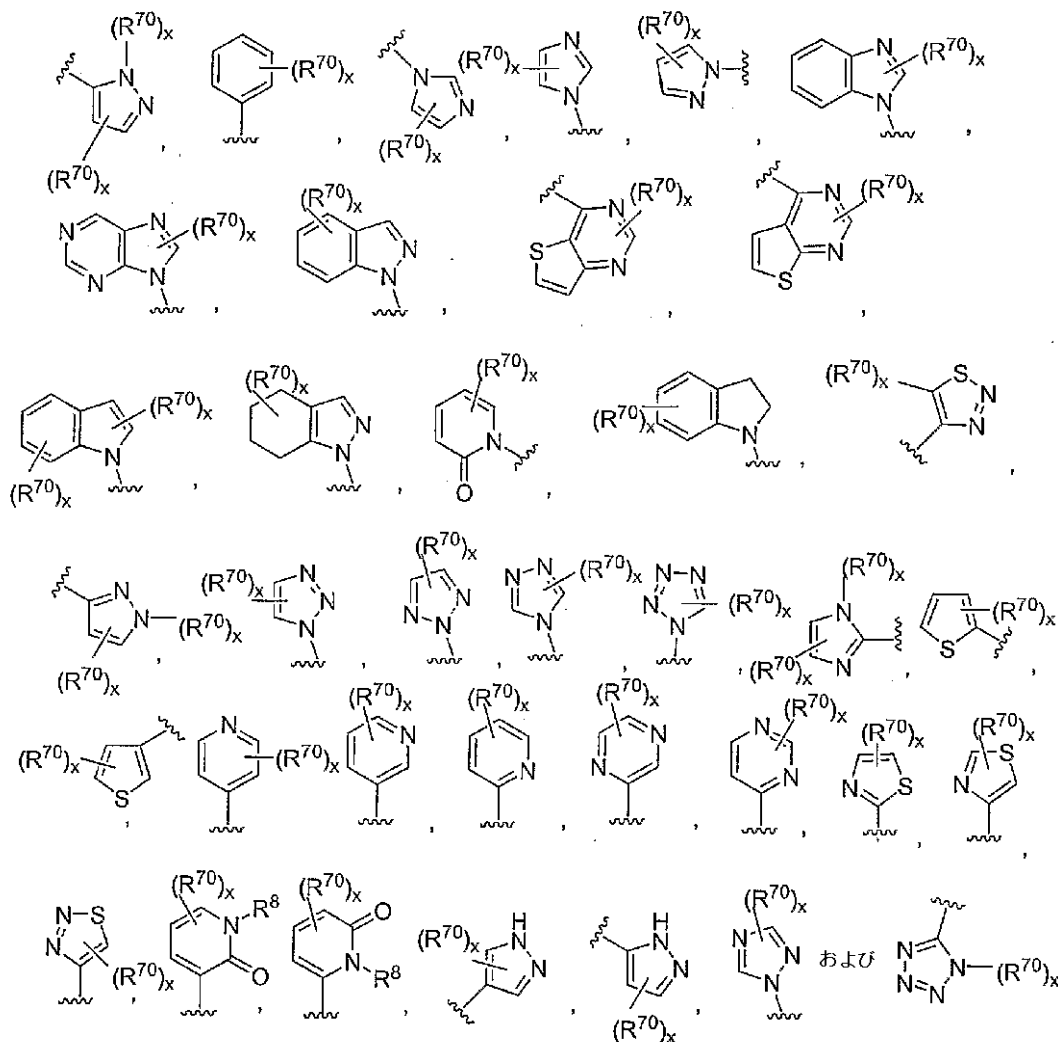
ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、4員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の R^{70} で置換されているか、または必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、該4員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；E、JおよびTは、同一であり、そしてOである； R^{10} は、Hまたはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、同一であり、そしてHである；Wは、 $-(CR^{13})_n-$ であり、ここで、nは、0～5である；Xは、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択される；Yは、共有結合、 $-[C(R^6)_2]_n-$ （ここで、nは、1～2である）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-NR^1-$ からなる群から選択される；そしてZは、以下からなる群から選択される：

30

40

【0096】

【化 1 9 2】



10

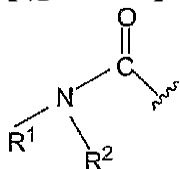
20

別の実施態様では、Aは、以下である：

30

【0 0 9 7】

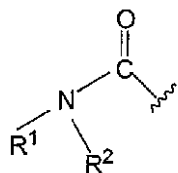
【化 1 9 3】



ここで；

【0 0 9 8】

【化 1 9 4】

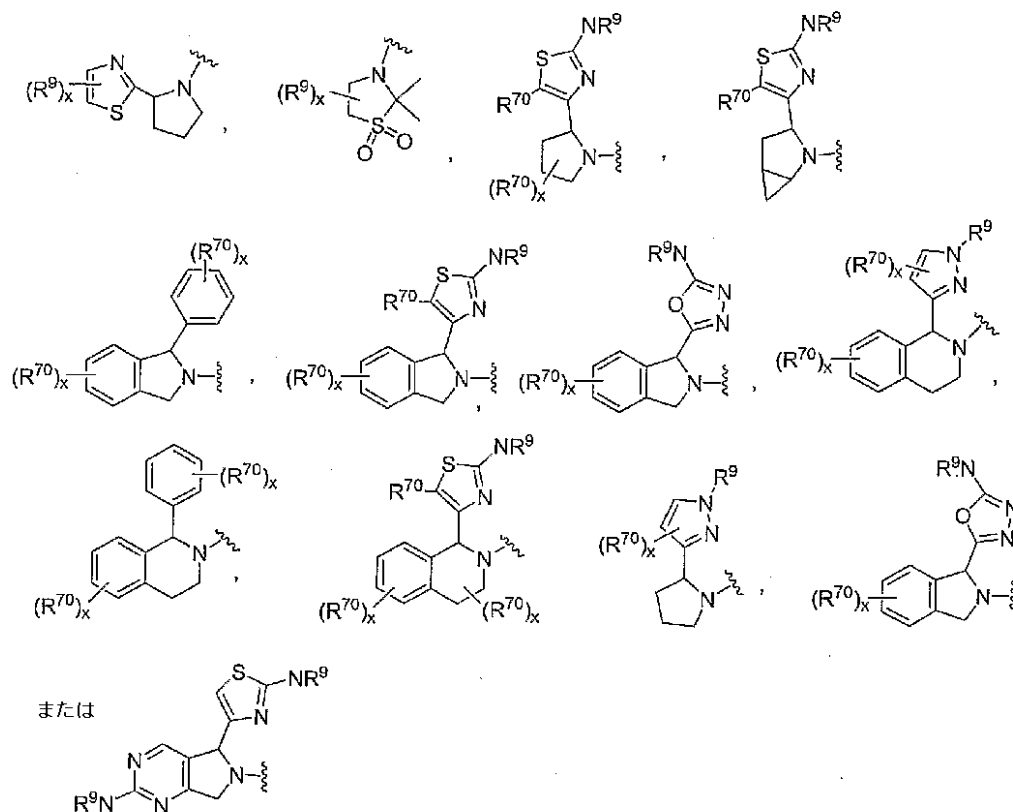


40

の前記-NR¹R²は、以下である：

【0 0 9 9】

【化 1 9 5】



10

20

ここで、

各 R^9 は、指示されたHに対する置換基であり、そして同一または異なり得、各々は、別個に、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；そして

30

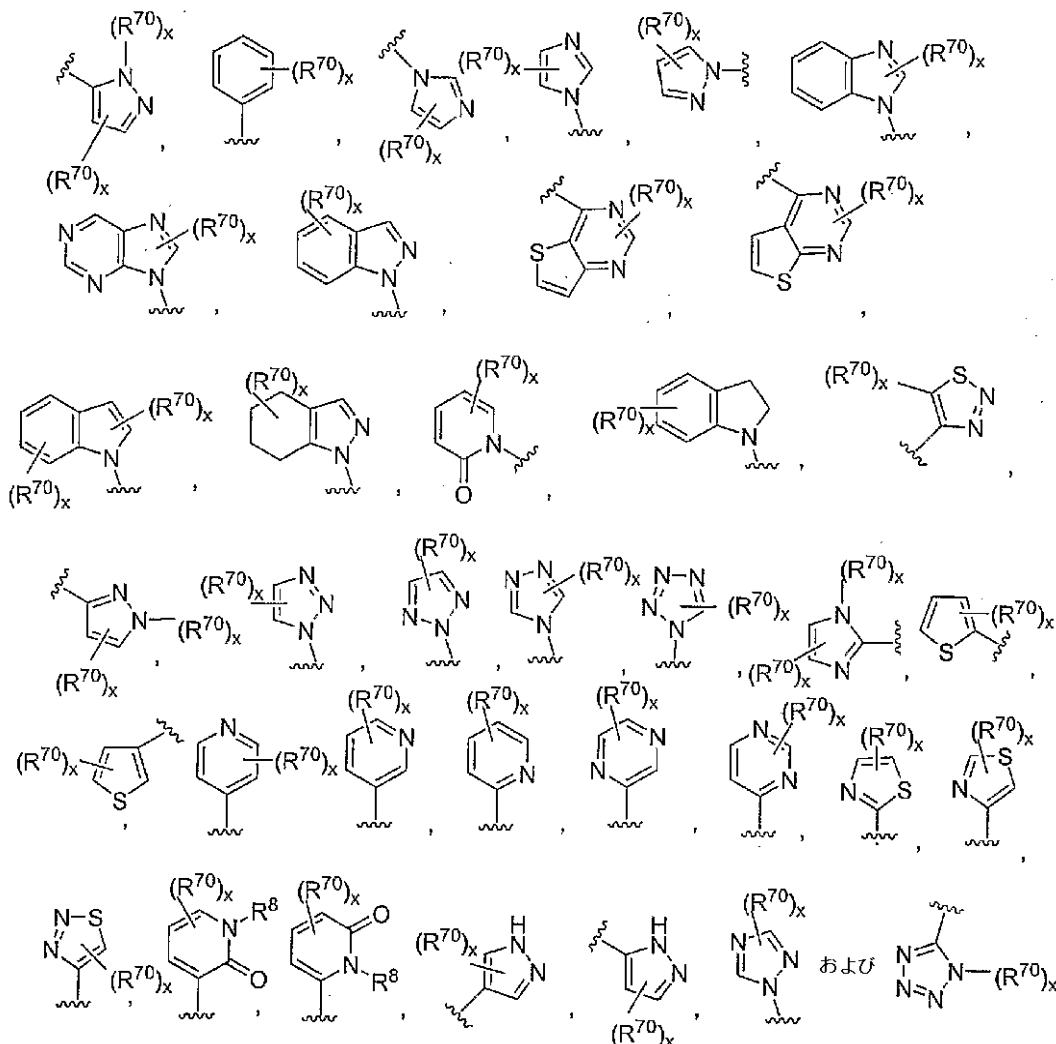
x は、0～4であり、そして x が1より大きいとき、各 R^9 部分は、同一または異なり得、各部分は、別個に、 R^9 部分の群から選択される；

E 、 J および T は、同一であり、そして O である； R^{10} は、 H またはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、同一であり、そして H である； W は、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、 n は、0～5である； X は、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択される； Y は、共有結合、 $-[C(R^6)_2]_n-$ （ここで、 n は、1～2である）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-NR^1-$ からなる群から選択される；そして Z は、以下からなる群から選択される：

40

【0 1 0 0】

【化 1 9 6】



10

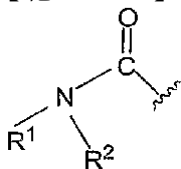
20

別の実施態様では、Aは、以下である：

30

【0 1 0 1】

【化 1 9 7】



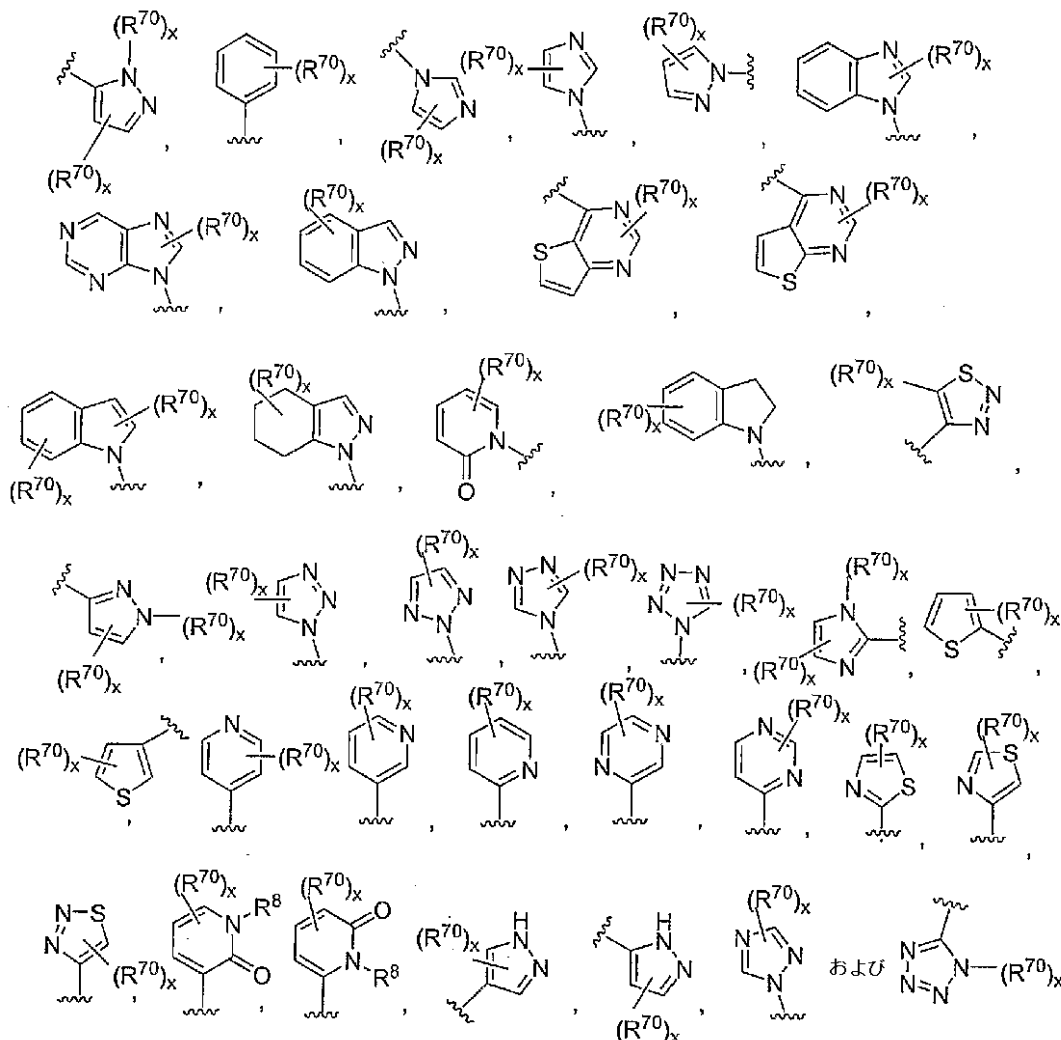
ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、4員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の R^{70} で置換されているか、または必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、該4員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；E、JおよびTは、同一であり、そしてOである； R^{10} は、Hまたはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、同一であり、そしてHである；Wは、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、nは、0～5である；Xは、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択される；Yは、共有結合、 $-[C(R^6)_2]_n-$ （ここで、nは、1～2である）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-NR^1-$ からなる群から選択される；そしてZは、以下からなる群から選択される：

40

50

【0102】

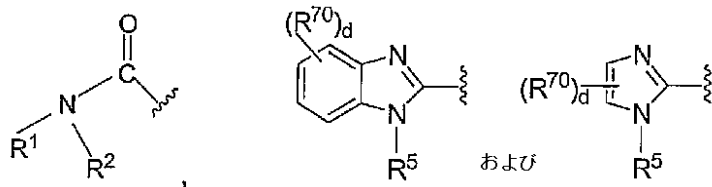
【化198】



別の実施態様では、Aは、以下からなる群から選択される：

【0103】

【化199】



ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の R^{70} で置換されているか、または必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、該3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；ここで、E、JおよびTは、同一であり、そしてOである； R^{10} は、Hまたはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、同一であり、そしてHである；Wは、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、nは、0～5である；Xは、フェニル、ペピリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される；Yは、 $-[C(R^6)_2]_n-$ であり

10

20

30

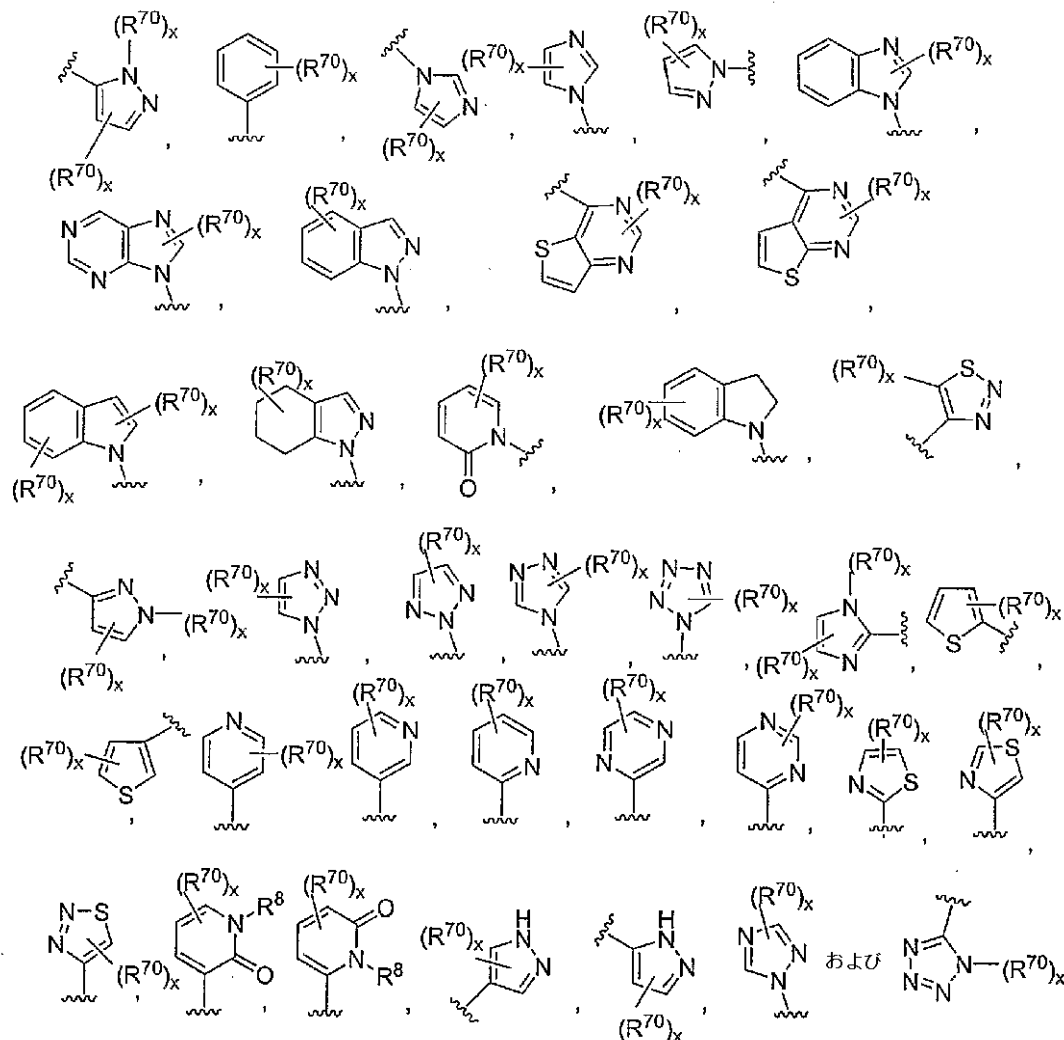
40

50

、ここで、nは、1～2である；そしてZは、以下からなる群から選択される：

【0104】

【化200】



10

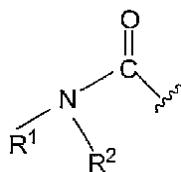
20

30

別の実施態様では、Aは、以下である：

【0105】

【化201】



ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒に、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の R^{70} で置換されているか、または必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、該3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；ここで、E、JおよびTは、同一であり、そしてOである； R^{10} は、Hまたはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、同一であり、そしてHである；Wは、 $-(CR^{13})_n-$ であり、ここで、nは、0～5である；Xは、フェニル、ペピリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される；Yは、 $-[C(R^6)_2]_n-$ であり

40

50

【化 2 0 2】



【化 2 0 3】

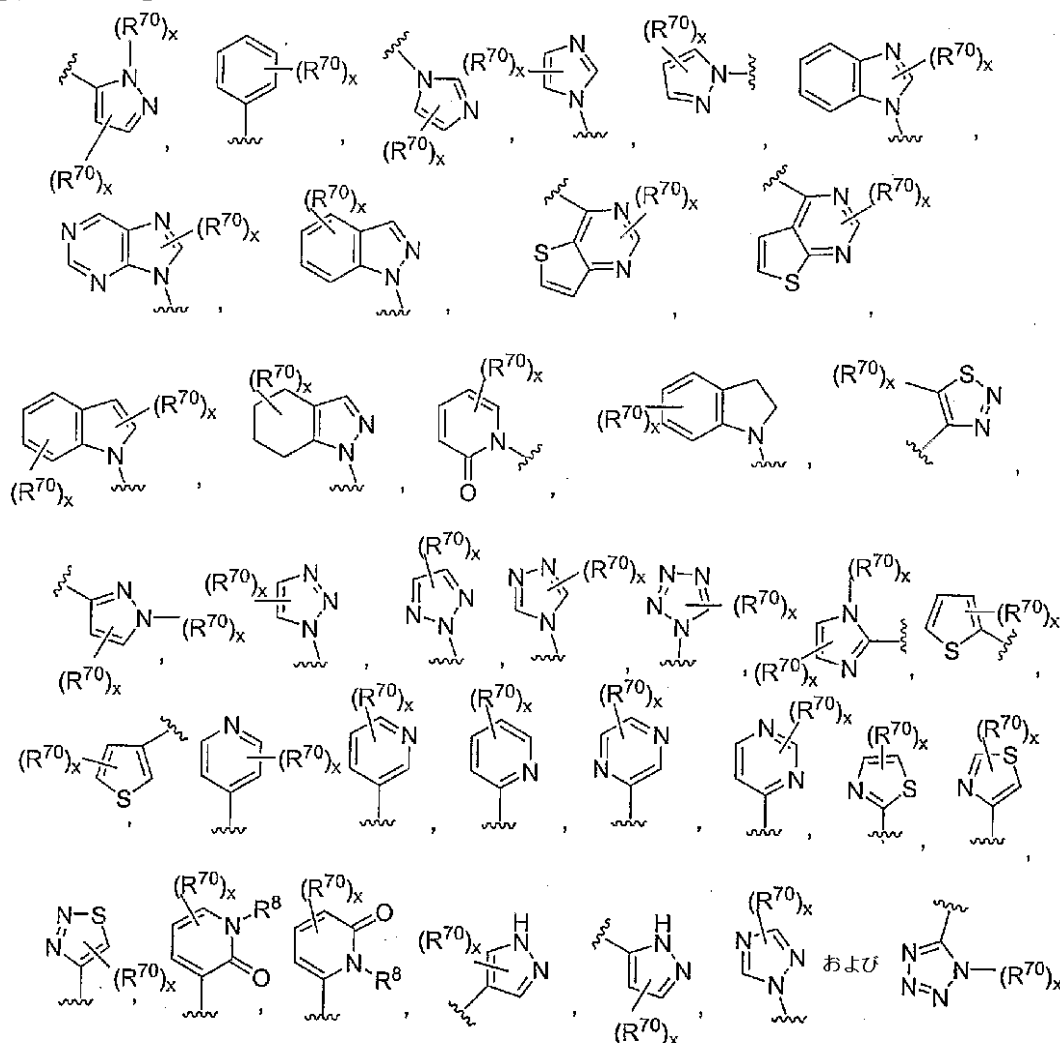


50

Xは、フェニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される；Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-NR^1-$ からなる群から選択される；そしてZは、以下からなる群から選択される：

【0108】

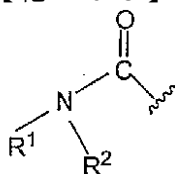
【化204】



別の実施態様では、Aは、以下である：

【0109】

【化205】



ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の R^{70} で置換されているか、または必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、該3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；ここで、E、JおよびTは、同一であり、そしてOである； R^{10} は、Hまたはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、同一であり、そしてHである；Wは、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、nは、0～5

10

20

30

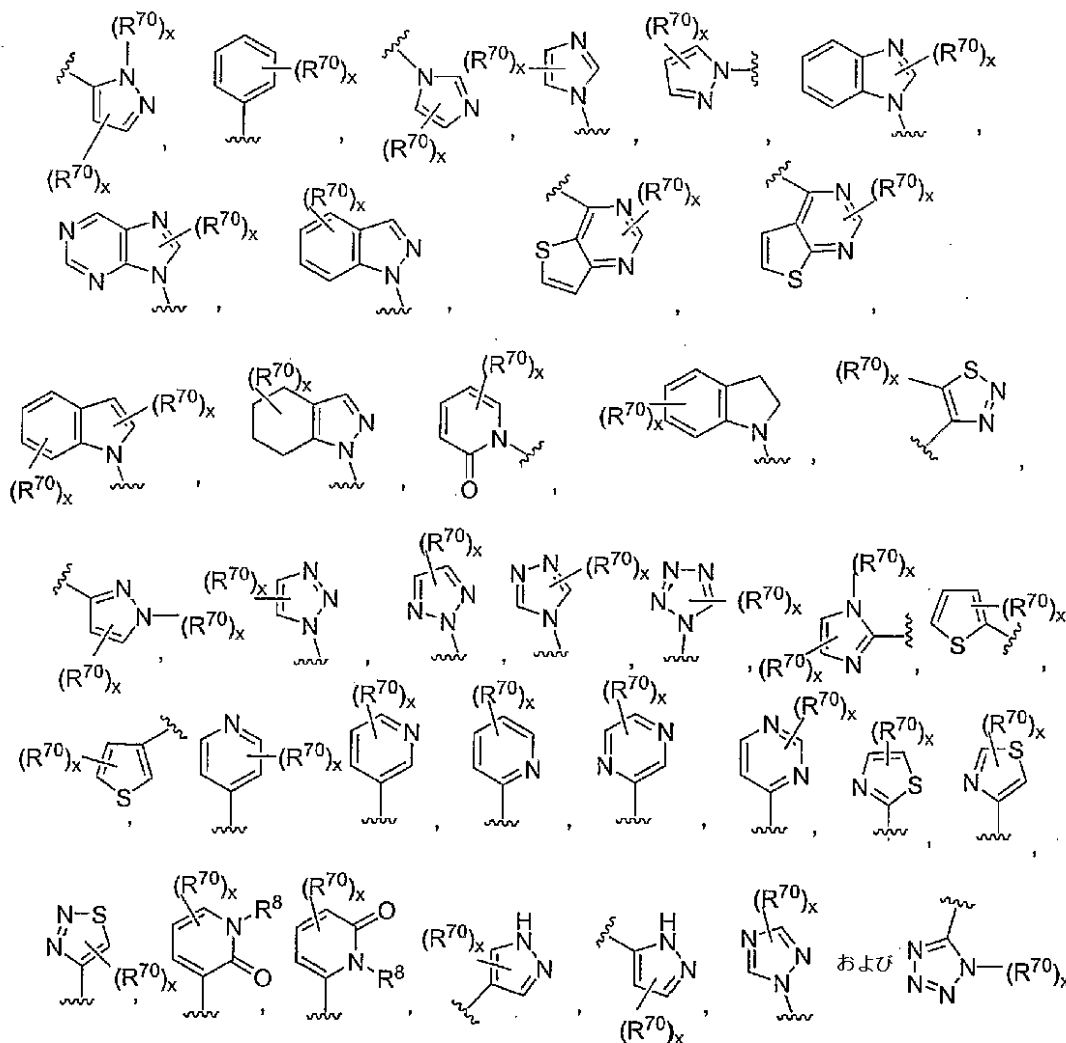
40

50

である；Xは、フェニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される；Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-NR^1-$ からなる群から選択される；そしてZは、以下からなる群から選択される：

【0110】

【化206】



10

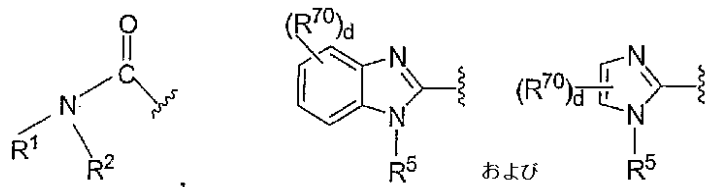
20

30

別の実施態様では、Aは、以下からなる群から選択される：

【0111】

【化207】



40

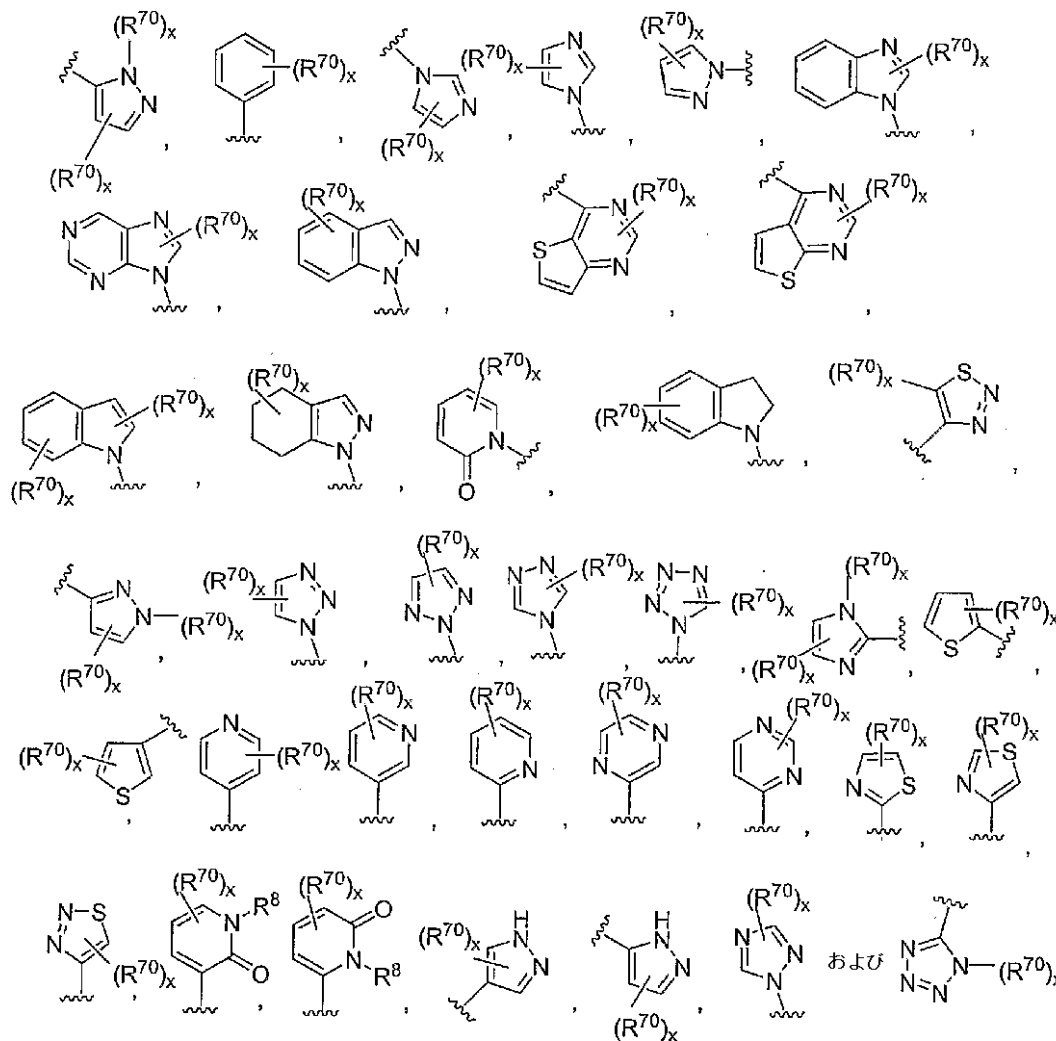
ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒に、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の R^{70} で置換されているか、または必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、該3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；ここで、E、JおよびTは、同一であり、そしてOである； R^{10} は、Hまたはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、同

50

一であり、そしてHである；Wは、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、nは、1または20である；Xは、フェニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される；Yは、共有結合である；そしてZは、以下からなる群から選択される：

【0112】

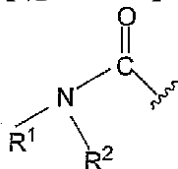
【化208】



別の実施態様では、Aは、以下である：

【0113】

【化209】

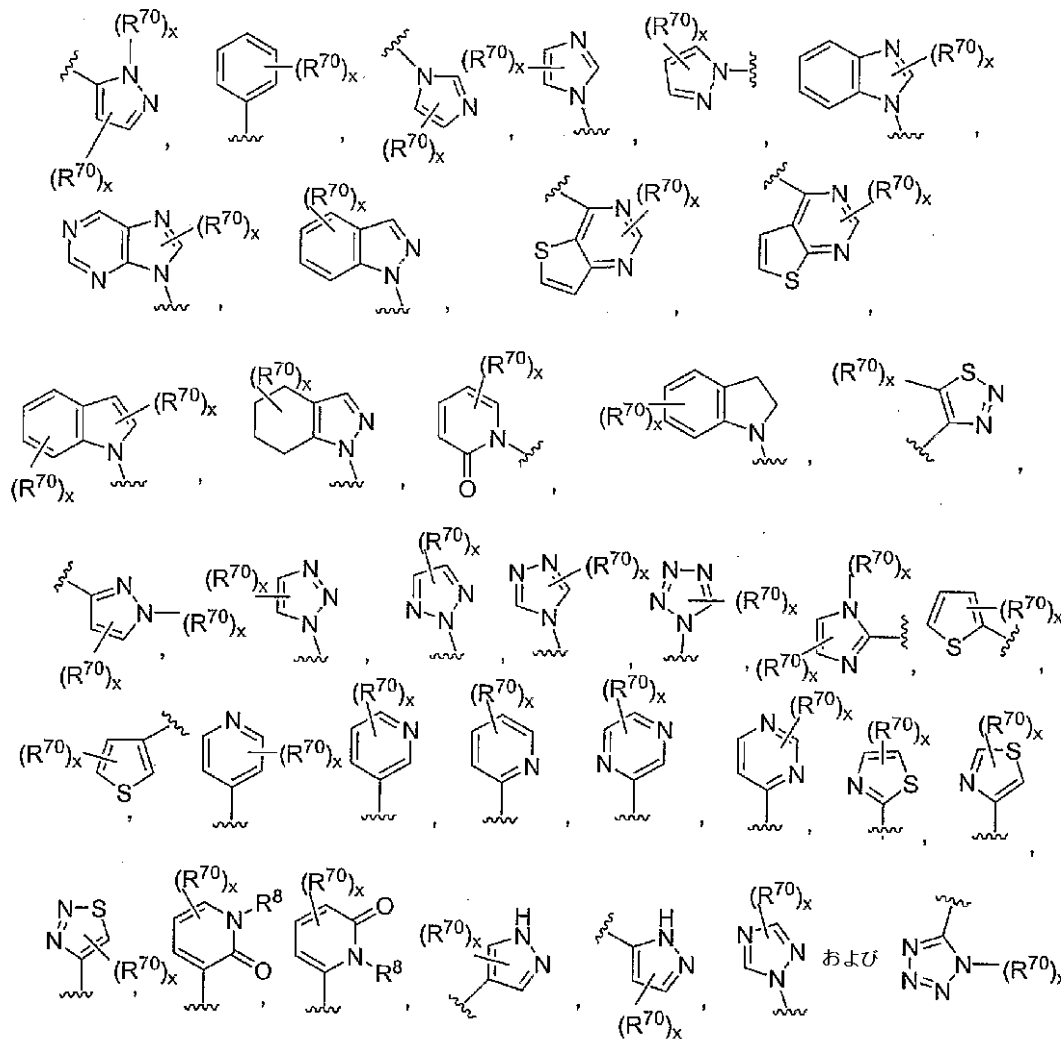


ここで、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 が結合して示されているNと一緒にあって、3員～8員複素環を表わし、該複素環は、該Nを含む1個～3個のヘテロ原子を有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の R^{70} で置換されているか、または必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルと縮合されており、ここで、該3員～8員複素環は、非置換であり得るか、または必要に応じて、別個に、同一または異なり得る1個またはそれ以上の部分で置換でき、各部分は、別個に、 R^{70} 部分の群から選択される；ここで、E、JおよびTは、同一であり、そしてOである； R^{10} は、Hまたはアルキルである； R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} および R^{50} は、

同一であり、そしてHである；Wは、 $-(CR^{13}_2)_n-$ であり、ここで、nは、1または20である；Xは、フェニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびピラゾリルからなる群から選択される；Yは、共有結合である；そしてZは、以下からなる群から選択される：

【0114】

【化210】



10

20

30

別の実施態様では、Xは、フェニル、ピペリジニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、およびピラゾリルからなる群から選択される。

【0115】

別の実施態様では、Xは、フェニル、ピペリジニル、チエニル、およびピリジニルからなる群から選択され、そしてYは、共有結合、 $-[C(R^6)_2]_n-$ （ここで、nは、1～2である）および $-O-$ からなる群から選択される。

40

【0116】

別の実施態様では、Xは、フェニルであり、そしてYは、共有結合、 $-CH_2-$ および $-O-$ からなる群から選択される。

別の実施態様では、Xは、ピペリジニルであり、Yは、共有結合であり、そしてZは、2個の置換基を有するアリールまたはヘテロアリールであり、該置換基は、同一または異なり得、各部分は、別個に、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシおよびアミノからなる群から選択される。

【0117】

別の実施態様では、Wは、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)CH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ から

50

なる群から選択され、そしてYは、共有結合である。

【0118】

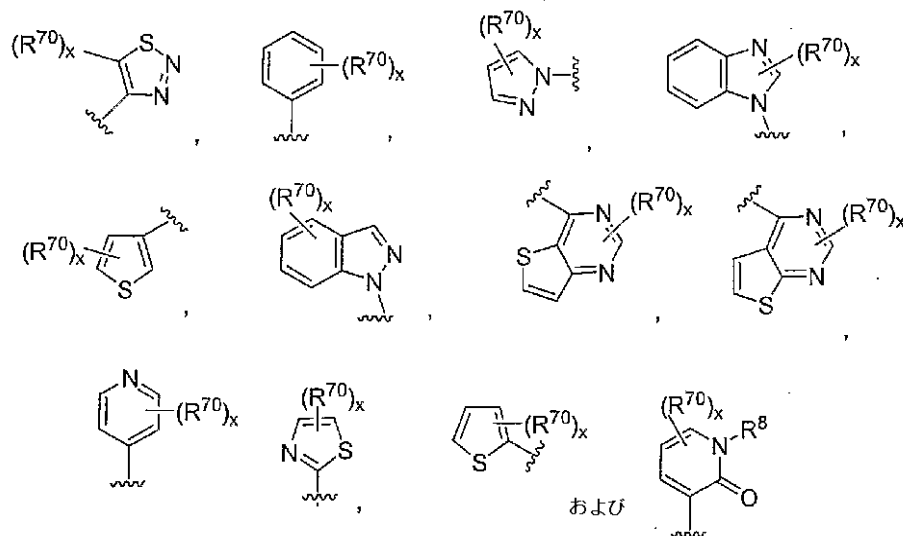
別の実施態様では、Wは、 $-CH_2-$ であり、そしてYは、 $-CH_2-$ である。

【0119】

別の実施態様では、Zは、以下からなる群から選択される：

【0120】

【化211】



本発明の別の実施態様は、以下の表1で示された化合物を開示している。

【0121】

上および本開示全体を通じて使用される以下の用語は、特に明記しない限り、以下の意味を有することが理解できるはずである：

「患者」は、ヒトおよび動物の両方を含む。

【0122】

「哺乳動物」は、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【0123】

「アルキル」とは、脂肪族炭化水素基を意味し、これは、直鎖または分枝であり得、その鎖の中に、約1個～約20個の炭素原子を含有する。好ましいアルキル基は、その鎖の中に、約1個～約12個の炭素原子を含有する。さらに好ましいアルキル基は、その鎖の中に、約1個～約6個の炭素原子を含有する。分枝とは、直鎖状のアルキル鎖に、1個またはそれ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が結合されることを意味する。「低級アルキル」とは、その鎖内に、約1個～約6個の炭素原子を有する基を意味し、直鎖または分枝であり得る。「置換アルキル」との用語は、このアルキル基が、1個またはそれ以上の置換基（これらは、同一または異なり得る）で置換され得ることを意味し、各置換基は、別個に、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、 $-NH$ （アルキル）、 $-NH$ （シクロアルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、カルボキシおよび $-C(O)O$ -アルキルからなる群から選択される。適当なアルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルおよび n -ブチルが挙げられる。「フルオロアルキル」との用語は、1個またはそれ以上の水素をフッ素原子で置き換えたアルキル基（このアルキルは、先に記述したとおりである）を意味する。

【0124】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する脂肪族炭化水素基を意味し、これは、直鎖または分枝であり得、その鎖の中に、約2個～約15個の炭素原子を含有する。好ましいアルケニル基は、その鎖の中に、約2個～約12個の炭素原子を有する；さらに好ましくは、その鎖の中に、約2個～約6個の炭素原子を有する。分枝

10

20

30

40

50

とは、直鎖状のアルキル鎖に、1個またはそれ以上の低級アルケニル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が結合されることを意味する。「低級アルケニル」とは、その鎖内に、約2個～約6個の炭素原子を有する基を意味し、直鎖または分枝であり得る。適当なアルケニル基の非限定的な例には、エテニル、プロペニル、*n*-ブテニル、3-メチルブト-2-エニル、*n*-ペンテニル、オクテニルおよびデセニルが挙げられる。

【0125】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する脂肪族炭化水素基を意味し、これは、直鎖または分枝であり得、その鎖の中に、約2個～約15個の炭素原子を含有する。好ましいアルキニル基は、その鎖の中に、約2個～約12個の炭素原子を有する；さらに好ましくは、その鎖の中に、約2個～約4個の炭素原子を有する。分枝とは、直鎖状のアルキニル鎖に、1個またはそれ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が結合されることを意味する。「低級アルキニル」とは、その鎖内に、約2個～約6個の炭素原子を有する基を意味し、直鎖または分枝であり得る。適当なアルキニルの非限定的な例には、エチニル、プロピニル、2-ブチニルおよび3-メチルブチニルが挙げられる。「置換アルキニル」との用語は、このアルキニル基が、1個またはそれ以上の置換基（これらは、同一または異なり得る）で置換され得ることを意味し、各置換基は、別個に、アルキル、アリールおよびシクロアルキルからなる群から選択される。

10

【0126】

「アリール」とは、芳香族の一環式または多環式の環系を意味し、これは、約6個～約14個の炭素原子、好ましくは、約6個～約10個の炭素原子を含有する。このアリール基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これらの置換基は、同一または異なり得、そして本明細書中で定義したとおりである。適当なアリール基の非限定的な例には、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

20

【0127】

「ヘテロアリール」とは、芳香族の一環式または多環式の環系を意味し、これは、約5個～約14個の炭素原子、好ましくは、約5個～約10個の炭素原子を含有し、ここで、その環原子の1個またはそれ以上は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素またはイオウ）単独またはその組合せである。好ましいヘテロアリールは、約5個～約6個の環原子を含有する。この「ヘテロアリール」は、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、そして本明細書中で定義したとおりである。このヘテロアリール根本名称の前の接頭辞アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、環原子として、少なくとも、窒素原子、酸素原子またはイオウ原子が存在していることを意味している。ヘテロアリールの窒素原子は、必要に応じて、対応するN-オキシドに酸化できる。適当なヘテロアリールの非限定的な例には、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン（N-置換ピリドンを含めて）、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシンドリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。「ヘテロアリール」との用語はまた、部分的に飽和のヘテロアリール部分（例えば、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）を意味する。

30

40

【0128】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、アリール-アルキル基を意味し、ここで、このアリールおよびアルキルは、先に定義したとおりである。好ましいアラルキルは、低級アルキル基を含有する。適当なアラルキル基の非限定的な例には、ベンジル、2-フェネチルおよびナフテニルメチルが挙げられる。その親部分への結合は、アルキルを

50

介している。

【0129】

「アルキルアリール」とは、アルキル-アリール基を意味し、ここで、このアリールおよびアルキルは、先に記述したとおりである。好ましいアルキルアリールは、低級アルキル基を含有する。適当なアルキルアリール基の非限定的な例には、トリルがある。その親部分への結合は、アリールを介している。

【0130】

「シクロアルキル」とは、非芳香族の一環式または多環式環系を意味し、これは、約3個～約10個の炭素原子、好ましくは、約5個～約10個の炭素原子を含む。好ましいシクロアルキル環は、約5個～約7個の環原子を含有する。このシクロアルキルは、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、上で定義したとおりである。適当な一環式シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。適当な多環式シクロアルキルの非限定的な例には、1-デカリニル、ノルボルネニル、アダマンチルなどだけでなく、部分飽和種（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）が挙げられる。

10

【0131】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素および臭素が好ましい。

【0132】

「環系置換基」とは、芳香族または非芳香族環系に結合した置換基を意味し、これは、例えば、その環系上の利用可能な水素を置き換える。環系置換基は、同一または異なり得、各々は、別個に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(アルキル)$ 、 $Y_1 Y_2 N-$ 、 $Y_1 Y_2 N-アルキル-$ 、 $Y_1 Y_2 NC(O)-$ 、 $Y_1 Y_2 NSO_2-$ および $-SO_2 NY_1 Y_2$ からなる群から選択され、ここで、 Y_1 および Y_2 は、同一または異なり得、そして別個に、水素、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびアラルキルからなる群から選択される。「環系置換基」はまた、環系上の2個の隣接炭素原子（各炭素上で1個のH）にある2個の利用可能な水素を同時に置き換える単一部分を意味し得る。このような部分の例には、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $-C(CH_3)_2-$ などがあり、これらは、例えば、以下のような部分を形成する：

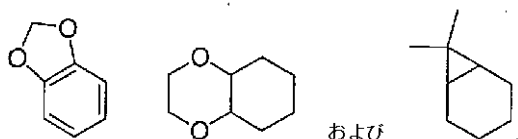
20

30

【0133】

【化212】

40



「ヘテロシクリル」とは、非芳香族の一環式または多環式環系を意味し、これは、約3個～約10個の炭素原子、好ましくは、約5個～約10個の炭素原子を含み、ここで、その環系内の原子の1個またはそれ以上は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素またはイオウ）単独またはその組合せである。この環系には、隣接した酸素原子および／またはイオウ原子は存在しない。好ましいヘテロシクリル環は、約5個～約6個の環原子を含有す

50

る。そのヘテロシクリル基礎名称の前のアザ、オキサまたはチアとの接頭語とは、環原子として、少なくとも、窒素原子、酸素原子またはイオウ原子がそれぞれ存在していることを意味する。ヘテロシクリル中の任意の-NHは、保護されて存在し得る（例えば、-N（Boc）、-N（CBz）、-N（Tos）基など）；このような保護はまた、本発明の一部であると見なされる。このヘテロシクリルは、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、上で定義したとおりである。このヘテロシクリルの窒素原子またはイオウ原子は、必要に応じて、対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS，S-ジオキシドに酸化できる。適当な一環式ヘテロシクリル環の非限定的な例には、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1，4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ラクタム、ラクトンなどが挙げられる。

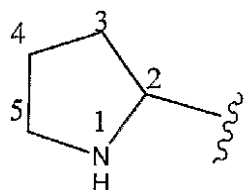
10

【0134】

本発明のヘテロ原子含有環系において、N、OまたはSに隣接した炭素原子には、水酸基が存在しないだけでなく、他のヘテロ原子に隣接した炭素には、NまたはS基が存在しないことに注目すべきである。それゆえ、以下の環では、2番および5番の炭素に直接結合した-OHは、存在しない：

【0135】

【化213】

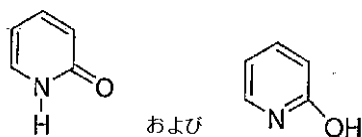


20

その互変異性形状（例えば、以下の部分）は、本発明の特定の実施態様において、同等物であると思なされることにも注目すべきである：

【0136】

【化214】



30

「アルキニルアルキル」とは、そのアルキニルおよびアルキルが先に記述したとおりであるアルキニル-アルキル基を意味する。好ましいアルキニルアルキルは、低級アルキニル基および低級アルキル基を含有する。その親部分への結合は、アルキルを介している。適当なアルキニルアルキルの非限定的な例には、プロパルギルメチルが挙げられる。

【0137】

「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリール-アルキル基を意味し、ここで、このヘテロアリールおよびアルキルは、先に定義したとおりである。好ましいヘテロアラルキルは、低級アルキル基を含有する。適当なヘテロアラルキル基の非限定的な例には、ピリジルメチルおよびキノリン-3-イルメチルが挙げられる。その親部分への結合は、アルキルを介している。

40

【0138】

「ヒドロキシアルキル」とは、H-O-アルキル基を意味し、ここで、アルキルは、先に定義したとおりである。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含有する。適当なヒドロキシアルキル基の非限定的な例には、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0139】

「アシル」とは、H-C（O）-基、アルキル-C（O）-基またはシクロアルキルC（O）-基を意味し、ここで、これらの種々の基は、先に記述したとおりである。その親

50

部分への結合は、カルボニルを介している。好ましいアシルは、低級アルキルを含有する。適当なアシル基の非限定的な例には、ホルミル、アセチルおよびプロパノールが挙げられる。

【0140】

「アロイル」とは、アリール- $C(O)-$ 基を意味し、ここで、そのアリール基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、カルボニルを介している。適当な基の非限定的な例には、ベンゾイルおよび1-ナフトイルが挙げられる。

【0141】

「アルコキシ」とは、アルキル- $O-$ 基を意味し、ここで、そのアルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアルコキシ基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシおよび n -ブトキシが挙げられる。このアルキル基は、そのエーテル酸素を介して、隣接部分に結合している。

10

【0142】

「アリールオキシ」とは、アリール- $O-$ 基であり、ここで、そのアリール基は、先に記述したとおりである。適当なアリールオキシ基の非限定的な例には、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。その親部分への結合は、エーテル酸素を介している。

【0143】

「アラルキルオキシ」とは、アラルキル- $O-$ 基を意味し、ここで、そのアラルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアラルキルオキシ基の非限定的な例には、ベンジルオキシおよび1-または2-ナフタレンメトキシが挙げられる。その親部分への結合は、エーテル酸素を介している。

20

【0144】

「アルキルチオ」とは、アルキル- $S-$ 基を意味し、ここで、そのアルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアルキルチオ基の非限定的な例には、メチルチオおよびエチルチオが挙げられる。その親部分への結合は、イオウを介している。

【0145】

「アリールチオ」とは、アリール- $S-$ 基を意味し、ここで、そのアリール基は、先に記述したとおりである。適当なアルキルチオ基の非限定的な例には、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。その親部分への結合は、イオウを介している。

【0146】

「アラルキルチオ」とは、アラルキル- $S-$ 基を意味し、ここで、そのアラルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアラルキルチオ基の非限定的な例には、ベンジルチオが挙げられる。その親部分への結合は、イオウを介している。

30

【0147】

「アルコキシカルボニル」とは、アルキル- $O-CO-$ 基を意味する。適当なアルコキシカルボニル基の非限定的な例には、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

【0148】

「アリールオキシカルボニル」とは、アリール- $O-C(O)-$ 基を意味する。適当なアリールオキシカルボニル基の非限定的な例には、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

40

【0149】

「アラルコキシカルボニル」とは、アラルキル- $O-C(O)-$ 基を意味する。適当なアラルコキシカルボニル基の非限定的な例には、ベンジルオキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

【0150】

「アルキルスルホニル」とは、アルキル- $S(O_2)-$ 基を意味する。好ましい基には、そのアルキル基が低級アルキルであるものがある。その親部分への結合は、スルホニルを介している。

【0151】

50

「アリールスルホニル」とは、アリール-S(O₂)-基を意味する。その親部分への結合は、スルホニルを介している。

【0152】

「置換された」との用語は、指定原子上の1個またはそれ以上の水素が指示された基からの選択で置き換えられたことを意味するが、但し、既存状況下での指定原子の通常の原子価を超えず、その置換は、安定な化合物を生じる。置換基および／または変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ、許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な純度までの単離および有効な治療剤への処方耐えるのに十分に頑丈であることを意味する。

【0153】

「必要に応じて置換された」との用語は、特定の基、ラジカルまたは部分での任意の置換を意味する。

【0154】

ある化合物についての「単離した」または「単離形状」との用語は、合成プロセスまたは天然源またはそれらの組合せから単離した後の該化合物の物理的状态を意味する。ある化合物についての「精製した」または「精製形状」との用語は、本明細書中で記述したまたは当業者に周知の精製プロセスから、本明細書中で記述したまたは当業者に周知の標準的な分析技術により性質決定可能である程度に十分な純度で得た後の該化合物の物理的状态を意味する。

【0155】

本明細書中の教本、スキーム、実施例および表における満たされていない原子価を有するヘテロ原子は、それらの原子価を満たす水素原子を有すると想定されることもまた、留意すべきである。

【0156】

ある化合物中の官能基が「保護」と呼ばれるとき、このことは、その化合物を反応にかけたとき、その保護部位で望ましくない副反応を防止するために、変性形状である。適当な保護基は、当業者に知られているだけでなく、標準的な教本（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York.）から分かる。

【0157】

任意の変数（例えば、アリール、複素環、R₁など）が、任意の成分または式Iにおいて、1回より多く現れるとき、各出現例でのその定義は、いずれの他の出現例でのその定義とも無関係である。

【0158】

本明細書中で使用する「組成物」との用語は、特定量で特定の成分を含有する生成物だけでなく、特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含すると解釈される。

【0159】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書中で考慮される。「プロドラッグ」との用語は、本明細書中で使用するとき、薬剤前駆体である化合物を意味し、これは、被験体に投与すると、代謝または化学プロセスにより化学変換を受けて、式Iの化合物またはその塩および／または溶媒和物を生じる。プロドラッグの論述は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) Volume 14 of the A. C. S. Symposium Seriesおよびin Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche著、American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressで提供されており、両文献の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0160】

10

20

30

40

50

「溶媒和物」とは、1種またはそれ以上の溶媒分子による本発明の化合物の物理的会合を意味する。この物理的会合には、種々の程度のイオン結合および共有結合（水素結合を含めて）が関与している。ある場合には、この溶媒和物は、例えば、1種またはそれ以上の溶媒分子を結晶性固形物の結晶格子に取り込むとき、単離できる。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能溶媒の両方を包含する。適当な溶媒和物の非限定的な例には、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」とは、その溶媒分子が H_2O である溶媒和物である。

【0161】

「有効量」または「治療有効量」とは、CDKを阻害するのに有効な（それにより、所望の治療効果、改善効果、阻害効果または予防効果を生じる）本発明の化合物の量を意味する。

10

【0162】

式Iの化合物は、本発明の範囲内である塩を形成する。本明細書中での式Iの化合物の言及は、他に指示がなければ、その塩の言及を含むことが分かる。「塩」との用語は、本明細書中で使用するとき、無機酸および／または有機酸で形成された酸性塩だけでなく、無機塩基および／または有機塩基で形成された塩基性塩基を意味する。それに加えて、式Iの化合物が塩基性部分（例えば、ピリジンまたはイミダゾール（これらに限定されないが））または酸性部分（例えば、カルボン酸（これに限定されないが））の両方を含有するとき、両性イオン（「内部塩」）が形成され得、これは、本明細書中で使用する「塩」との用語に含まれる。薬学的に受容可能な（すなわち、非毒性で生理学的に受容可能な）塩が好ましいものの、他の塩もまた、有用である。式Iの化合物の塩は、例えば、式Iの化合物を、この塩が沈殿する媒体または水性媒体中にて、一定量（例えば、当量）の酸または塩基と反応させることに続いて、凍結乾燥することにより、形成され得る。

20

【0163】

代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ塩、ショウノウスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（これはまた、トシレートとしても知られている）などが挙げられる。さらに、塩基性医薬品化合物から薬学的に有用な塩を形成するのに適当と一般に考えられている酸は、例えば、P. Stahlら、Camille G.（著）Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.（2002）Zurich: Wiley-VCH; S. Bergerら、Journal of Pharmaceutical Sciences（1977）66（1）1～19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics（1986）33 201～217; Andersonら、The Practice of Medicinal Chemistry（1996）, Academic Press, New York; および in The Orange Book（Food & Drug Administration, Washington, D. C. on their website）で論述されている。これらの開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。

30

40

【0164】

代表的な塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩基（例えば、有機アミン）を備えた塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミン）、およびアミノ酸を備えた塩（例えば、アルギニン、リシンなど）が挙げられる。塩基性窒素含有基は、以下のような試薬で四級化され得る：低級アルキルハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチルおよびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチルおよび）、長鎖ハロゲ

50

ン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリルおよびステアリル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）など。

【0165】

このような酸塩および塩基塩の全ては、本発明の範囲内で、薬学的に受容可能な塩であると解釈され、全ての酸塩および塩基塩は、本発明の目的のために、対応する化合物の遊離形状と等価であると考えられる。

【0166】

式 I の化合物、その塩、溶媒和物およびプロドラッグは、それらの互変異性形状（例えば、アミドまたはイミノエーテル）の形状で存在し得る。このような互変異性形状の全ては、本明細書中では、本発明の一部であると考慮される。

10

【0167】

本発明の化合物（これらの化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグだけでなく、これらのプロドラッグの塩および溶媒和物も含めて）の全ての立体異性体（例えば、種々の置換基上の非対称炭素が原因で存在し得るもの）は、鏡像異性体（これは、非対称炭素なしで存在し得る）、回転異性体、アトロプ異性体およびジアステレオマー形状を含めて、位置異性体（例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジン）と同様に、本発明の範囲内であると考慮される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含み得ないか、例えば、ラセミ体として混合され得るか、他の全ての立体異性体または他の選択した立体異性体であり得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsにより定義されるSまたはR立体配置を有し得る。「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物またはプロドラッグの塩、溶媒和物およびプロドラッグにも、同様に適用すると解釈される。

20

【0168】

式 I の化合物ならびに式 I の化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグの多形形状は、本発明に含まれると解釈される。

【0169】

本発明に従った化合物は、薬理特性を有する；特に、式 I の化合物は、TACE、TNF- α 、ADAMおよび／またはMMP活性を有する阻害剤であり得る。

【0170】

1局面では、本発明は、活性成分として式 1 の少なくとも1種の化合物を含有する医薬組成物を提供する。

30

【0171】

別の局面では、本発明は、少なくとも1種の薬学的に受容可能な担体をさらに含有する医薬組成物を提供する。

【0172】

別の局面では、本発明は、TACE、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせに関連した障害を治療する方法を提供し、該方法は、このような治療が必要な患者に、式 1 の少なくとも1種の化合物の治療有効量を含有する医薬組成物を投与する工程を包含する。

40

【0173】

別の局面では、本発明は、TACE、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせに関連した障害を治療する医薬を製造するための式 1 の化合物の使用を提供する。

【0174】

式 I の化合物は、抗炎症活性および／または免疫調節活性を有し得、そして以下を含む（これらに限定されない）疾患の治療で有用であり得る：敗血症ショック、血行動態ショック、敗血症症候群、虚血後再灌流傷害、マラリア、放線菌感染、髄膜炎、乾癬、鬱血性心不全、線維疾患、悪液質、移植片拒絶、癌（例えば、癌性T-細胞リンパ腫）、血管形成が関与している疾患、自己免疫疾患、皮膚炎症疾患、炎症性腸疾患（例えば、クローン

50

病および大腸炎)、OAおよびRA、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、成人スティル病、尿道炎(ureitis)、ウェジナー肉芽腫症、ベーチェット病(Behçet's disease)、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、多発性筋炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、坐骨神経症、複合性局所疼痛症候群、放射線障害、過酸素症肺胞傷害、歯周病、HIV、インシュリン非依存性糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、緑内障、サルコイドーシス、特発性肺線維症、気管支肺異形成症、網膜症、強皮症、骨粗鬆症、腎虚血、心筋梗塞、脳卒中、脳虚血、腎炎、肝炎、糸球体腎炎、特発性線維化肺胞炎(cryptogenic fibrosing alveolitis)、乾癬、移植片拒絶、アトピー性皮膚炎、血管炎、アレルギー、季節性アレルギー性鼻炎、可逆性気道閉塞、成人性呼吸窮迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および気管支炎。本発明の化合物は、列挙された疾患の1種またはそれ以上を治療する際に、有用であり得る。 10

【0175】

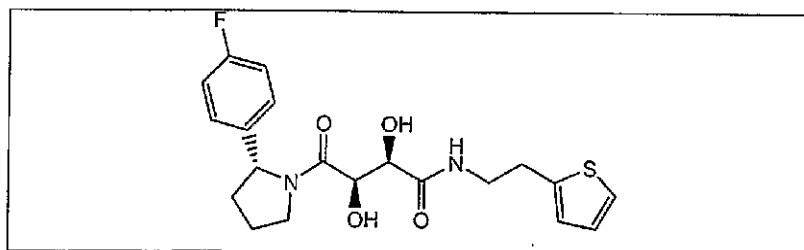
別の局面では、本発明は、TACE、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせに関連した障害を治療する医薬組成物を調製する方法を提供し、該方法は、式1の少なくとも1種の化合物と少なくとも1種の薬学的に受容可能な担体とを密接に接触させる工程を包含する。

【0176】

別の局面では、本発明は、TACE、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせの阻害活性を示す式(I)の化合物(該化合物の鏡像異性体、立体異性体および互変異性体、ならびに該化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を含む)を提供し、該化合物は、以下で列挙された構造の化合物から選択される： 20

【0177】

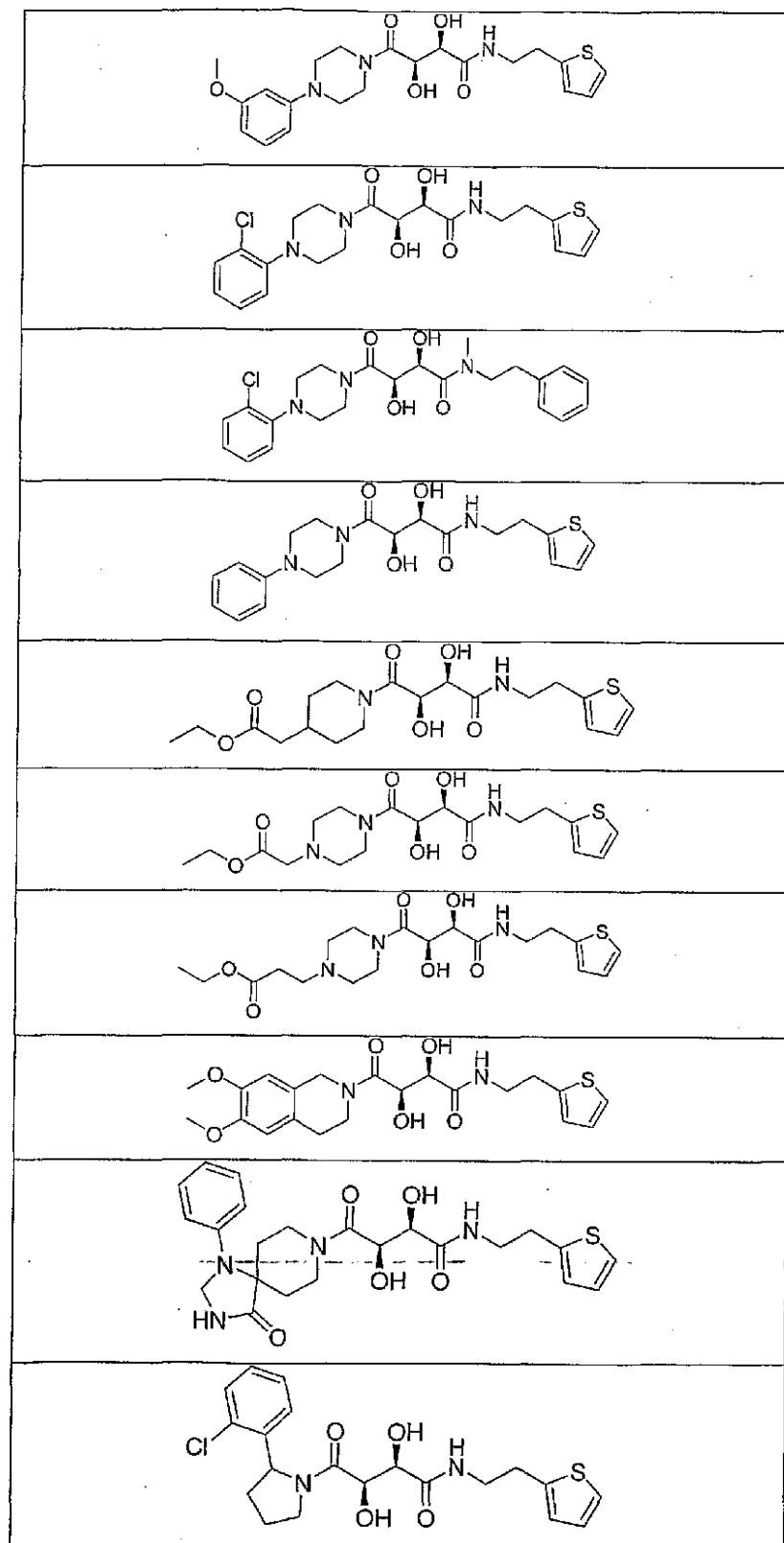
【化215】



30

【0178】

【化 2 1 6】



10

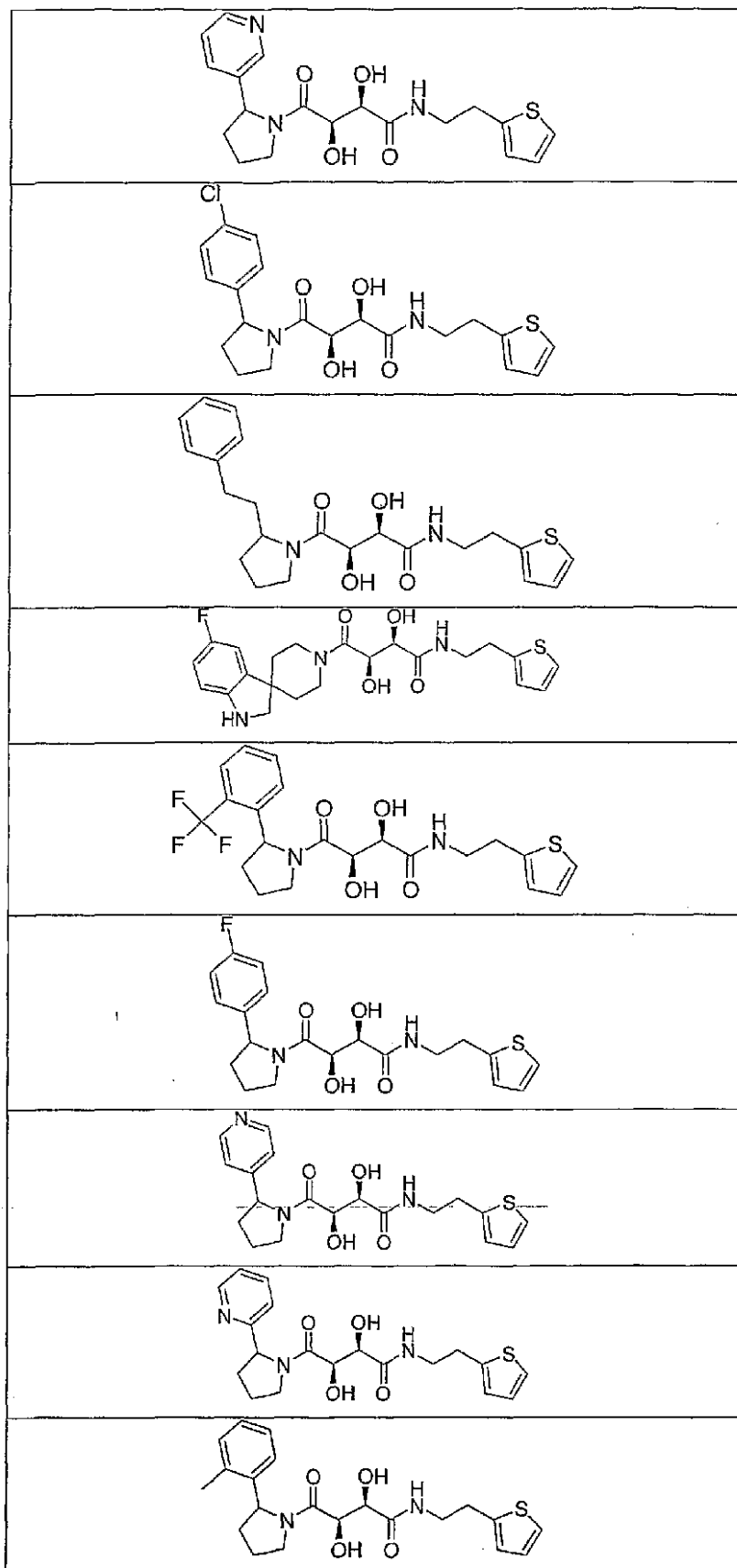
20

30

40

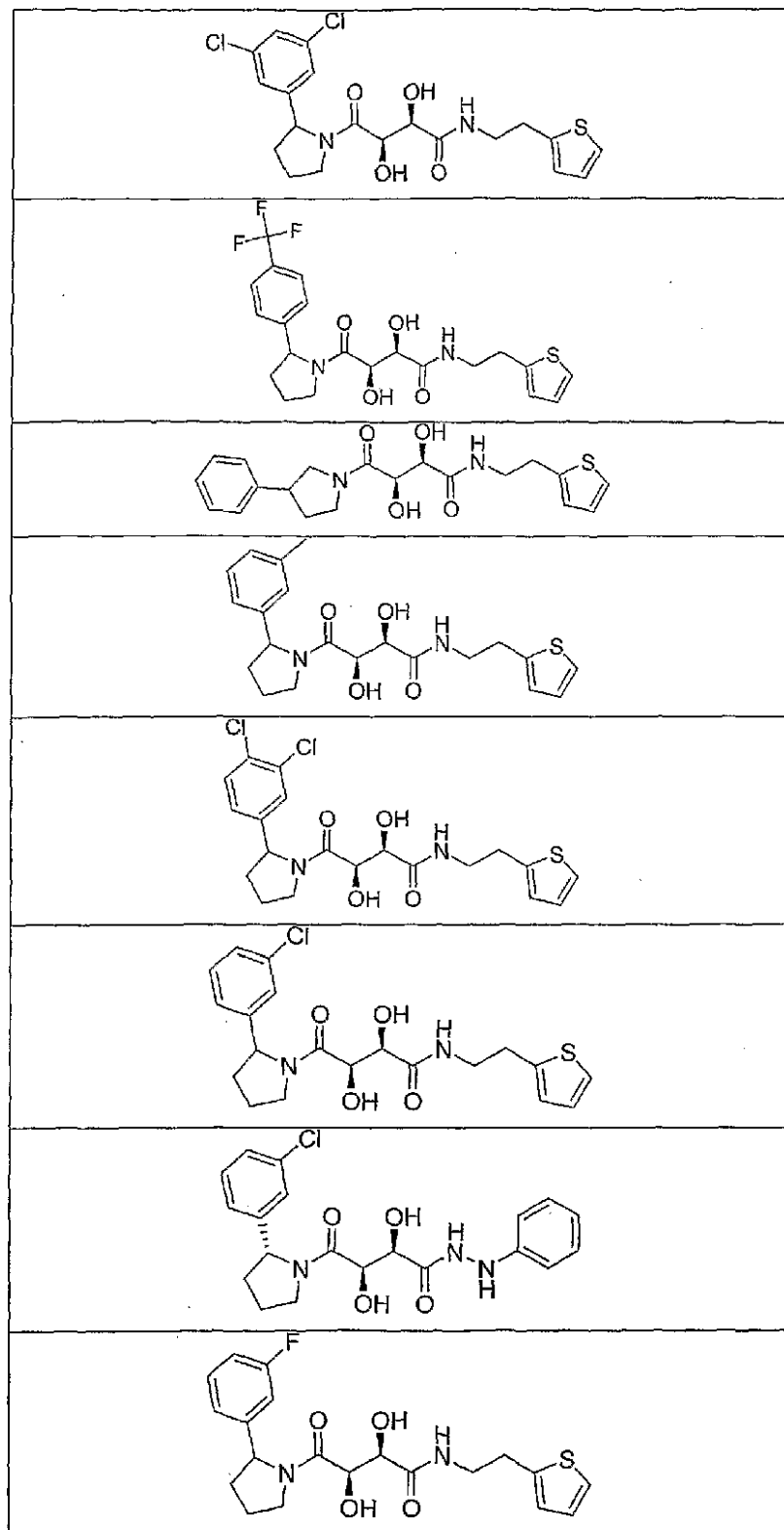
【0 1 7 9】

【化 2 1 7】



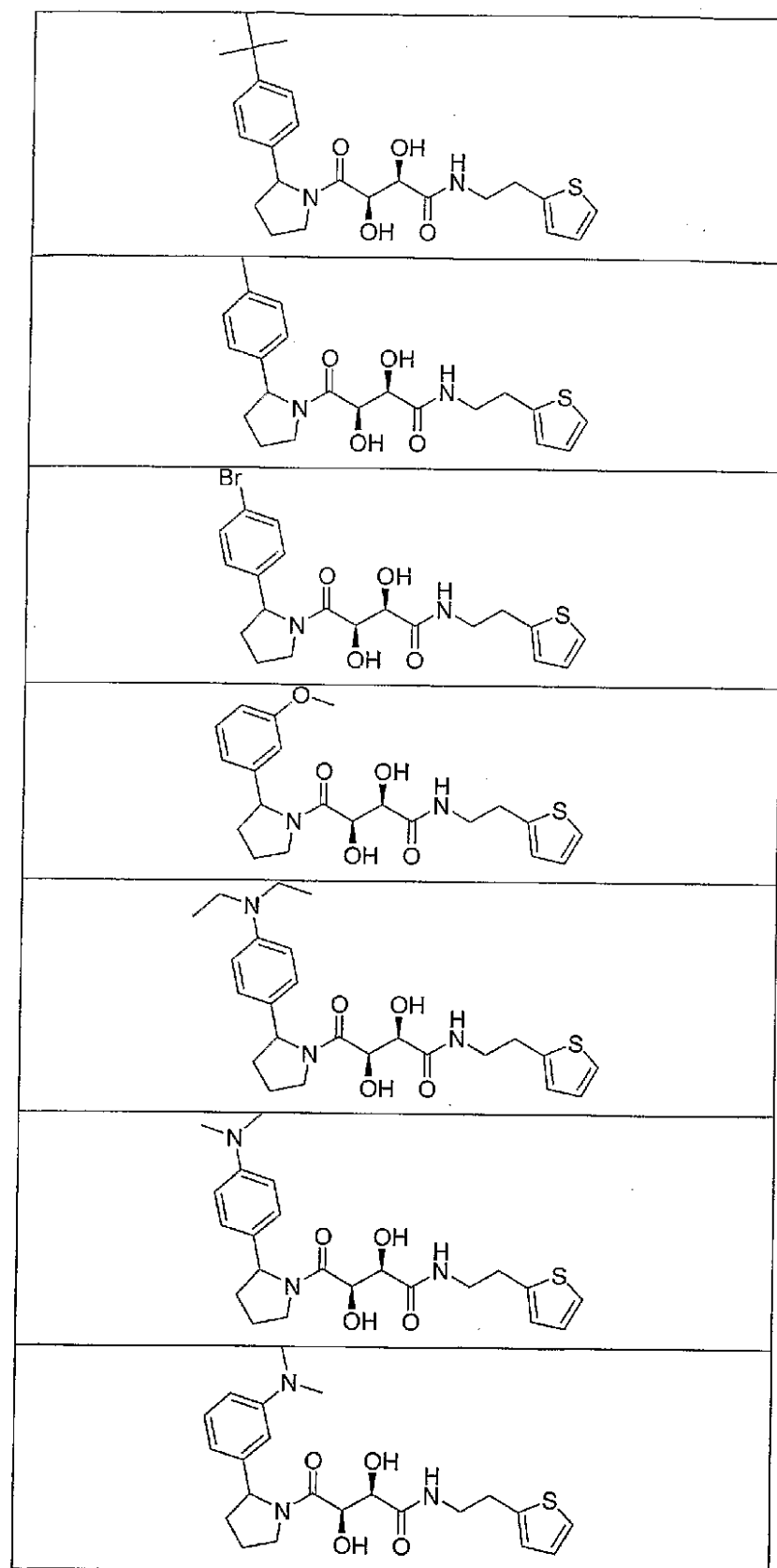
【0 1 8 0】

【化 2 1 8】



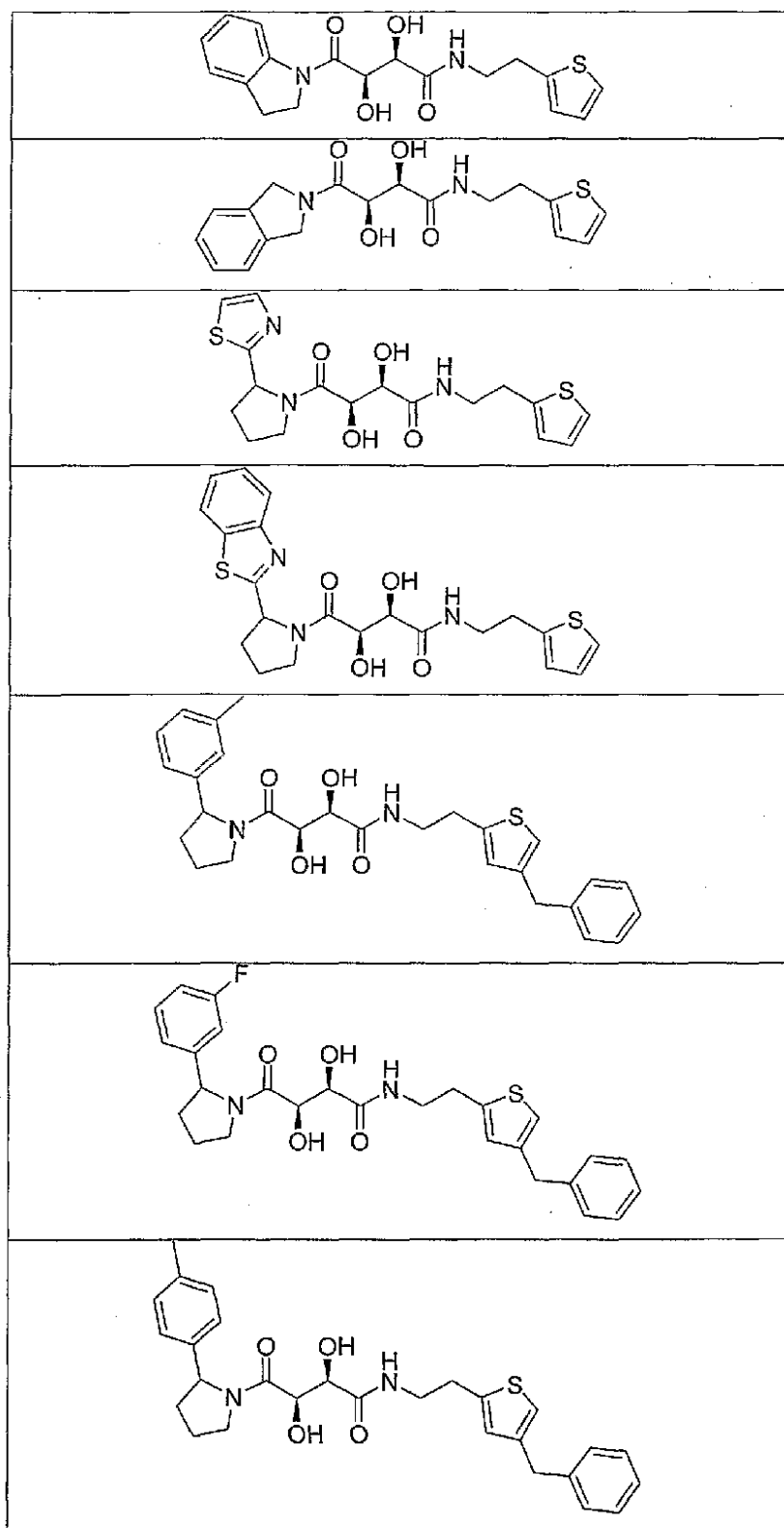
【0 1 8 1】

40



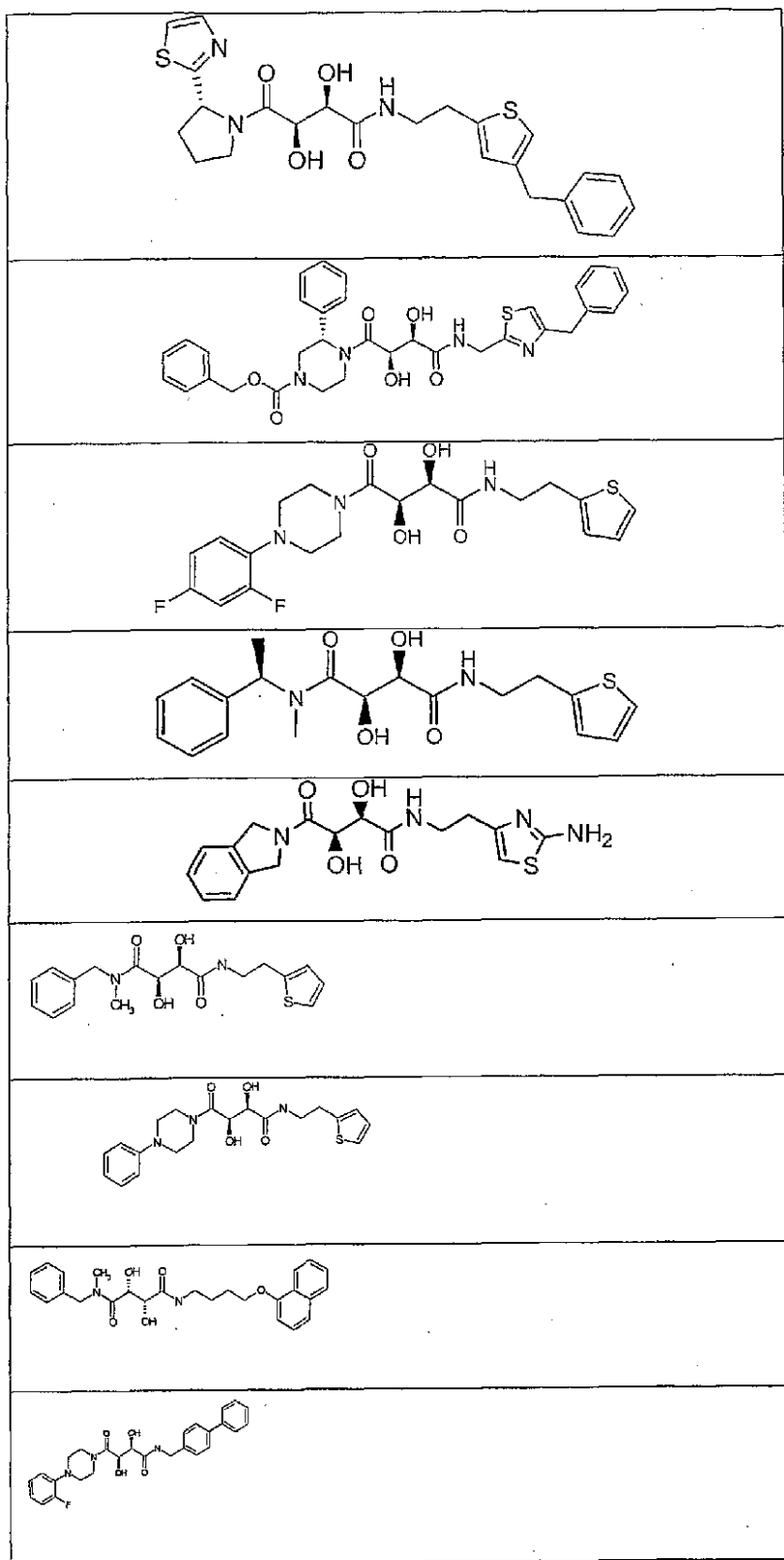
【 0 1 8 2 】

【化 2 2 0】



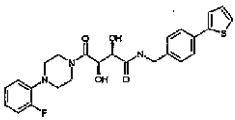
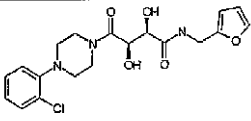
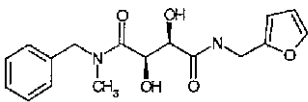
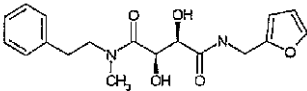
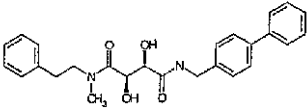
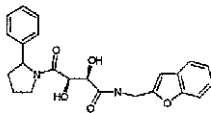
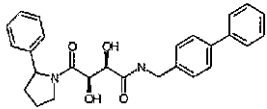
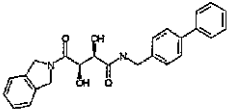
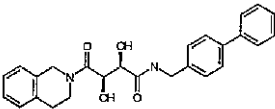
【0 1 8 3】

【化 2 2 1】



【0 1 8 4】

【化 2 2 2】

10

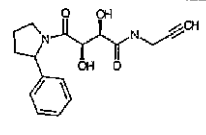
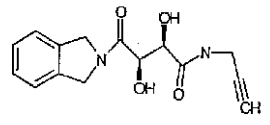
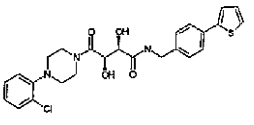
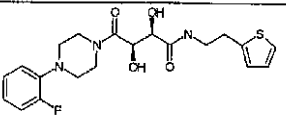
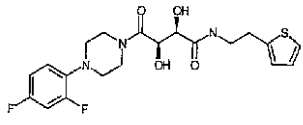
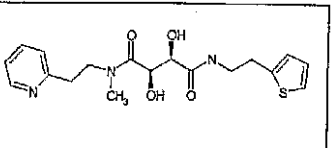
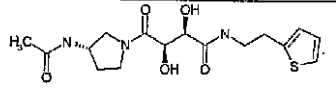
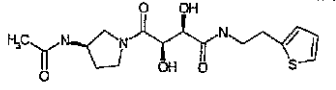
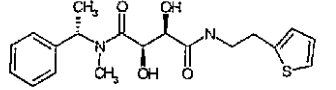
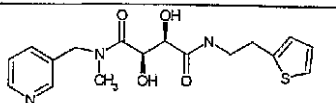
20

30

40

【0 1 8 5】

【化 2 2 3】

10

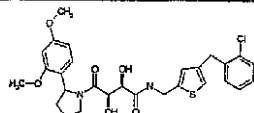
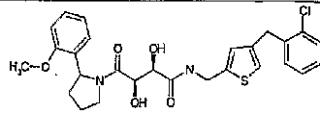
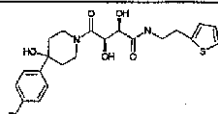
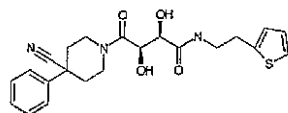
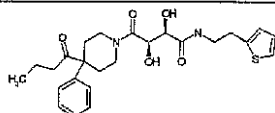
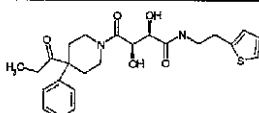
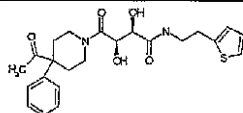
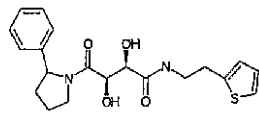
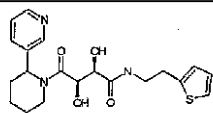
20

30

40

【0 1 8 6】

10



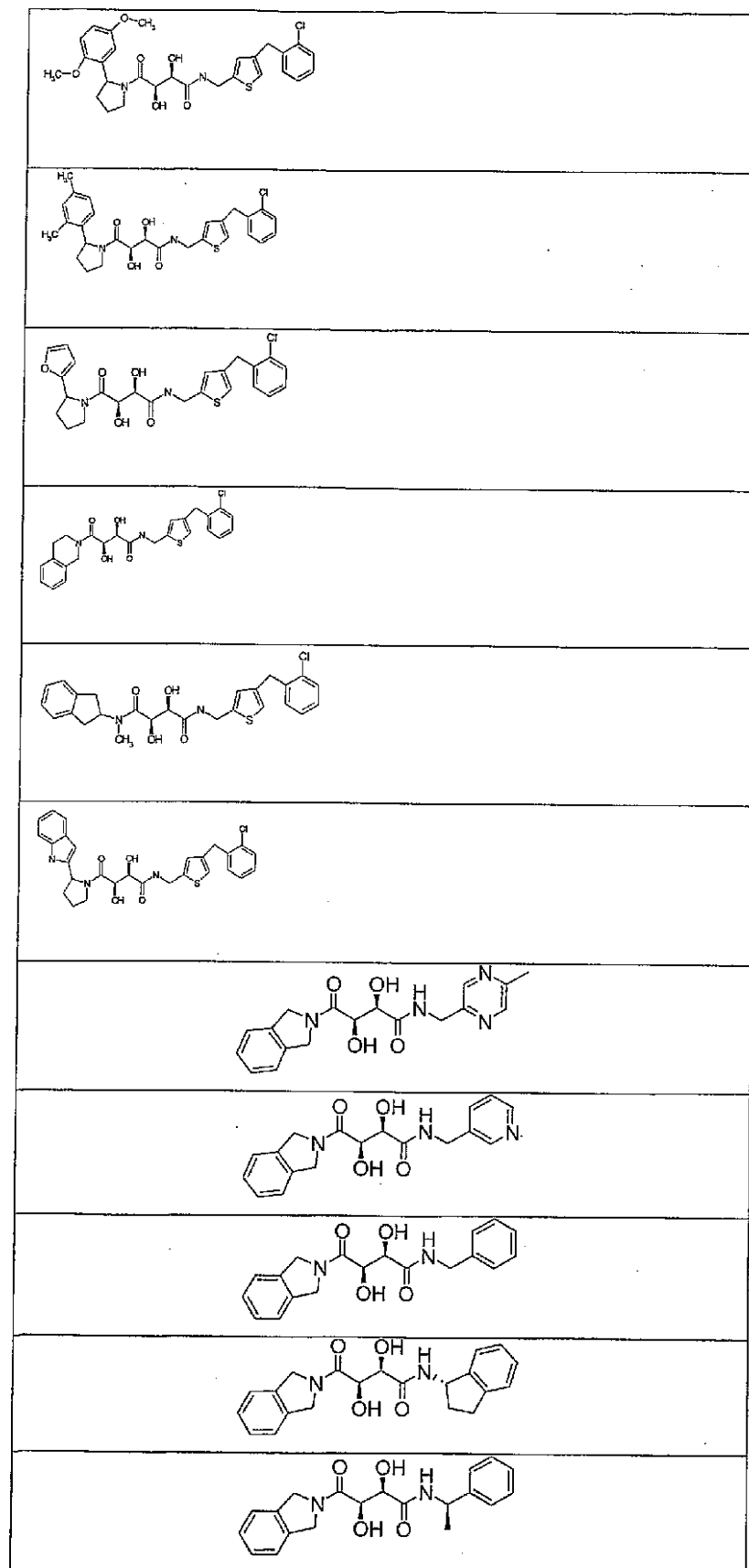
20

30

40

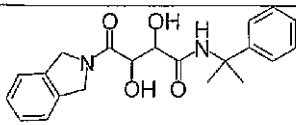
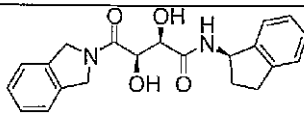
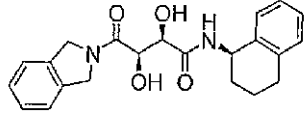
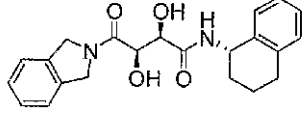
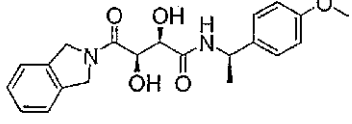
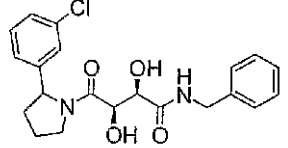
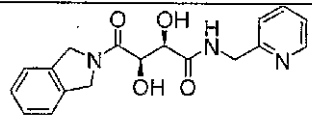
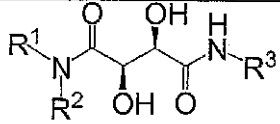
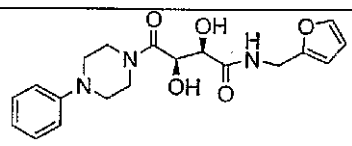
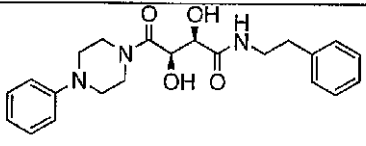
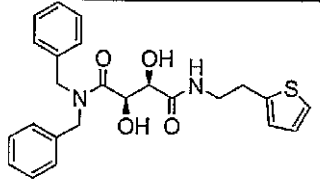
【 0 1 8 7 】

【化 2 2 5】



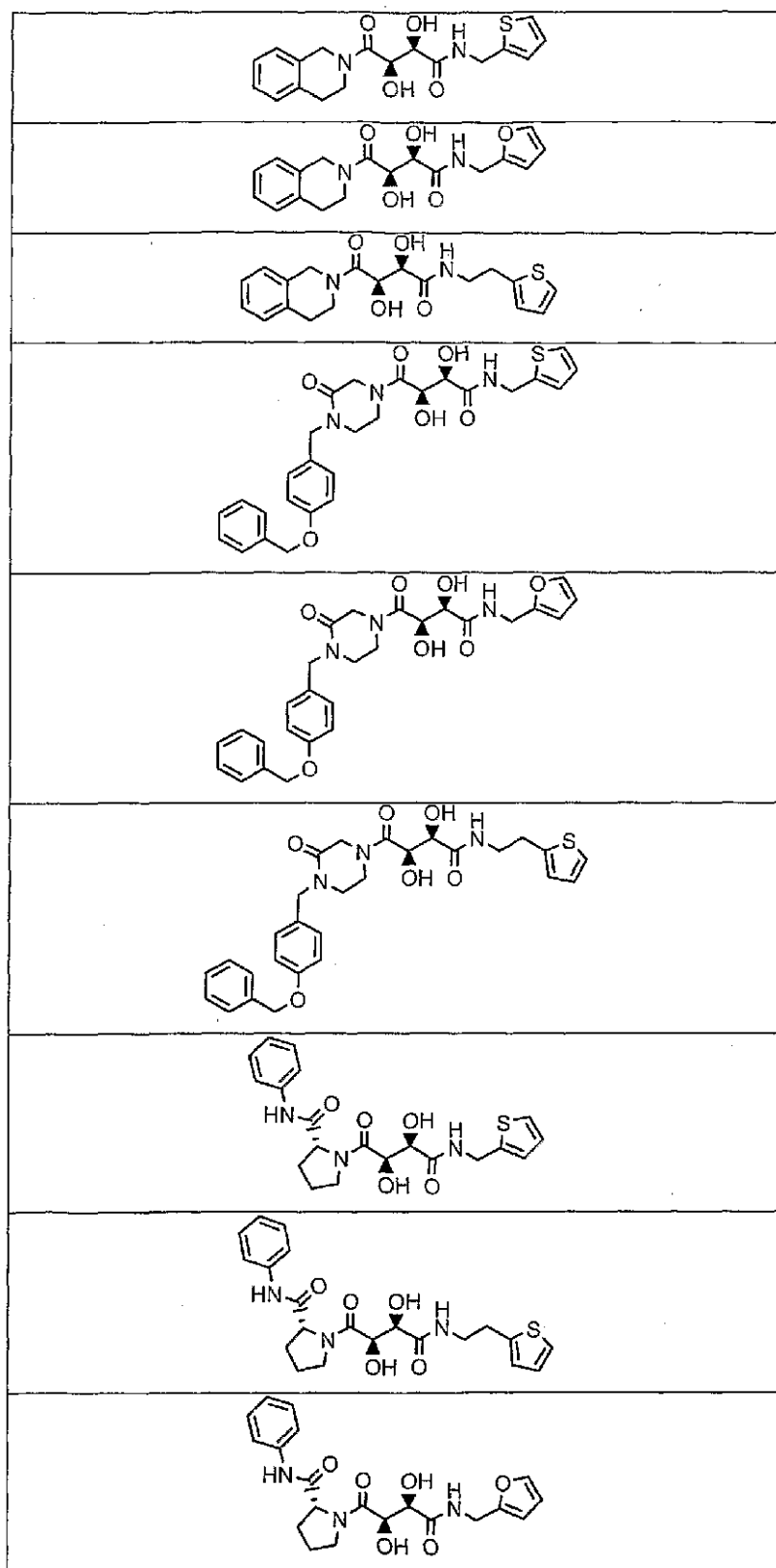
【0 1 8 8】

【化 2 2 6】

	
	
	10
	
	
	20
	
	30
(R1 = R2 = CH ₂ Ph, R3 = CH ₂ CH ₂ (C ₄ H ₄ O))	
	
	
	40

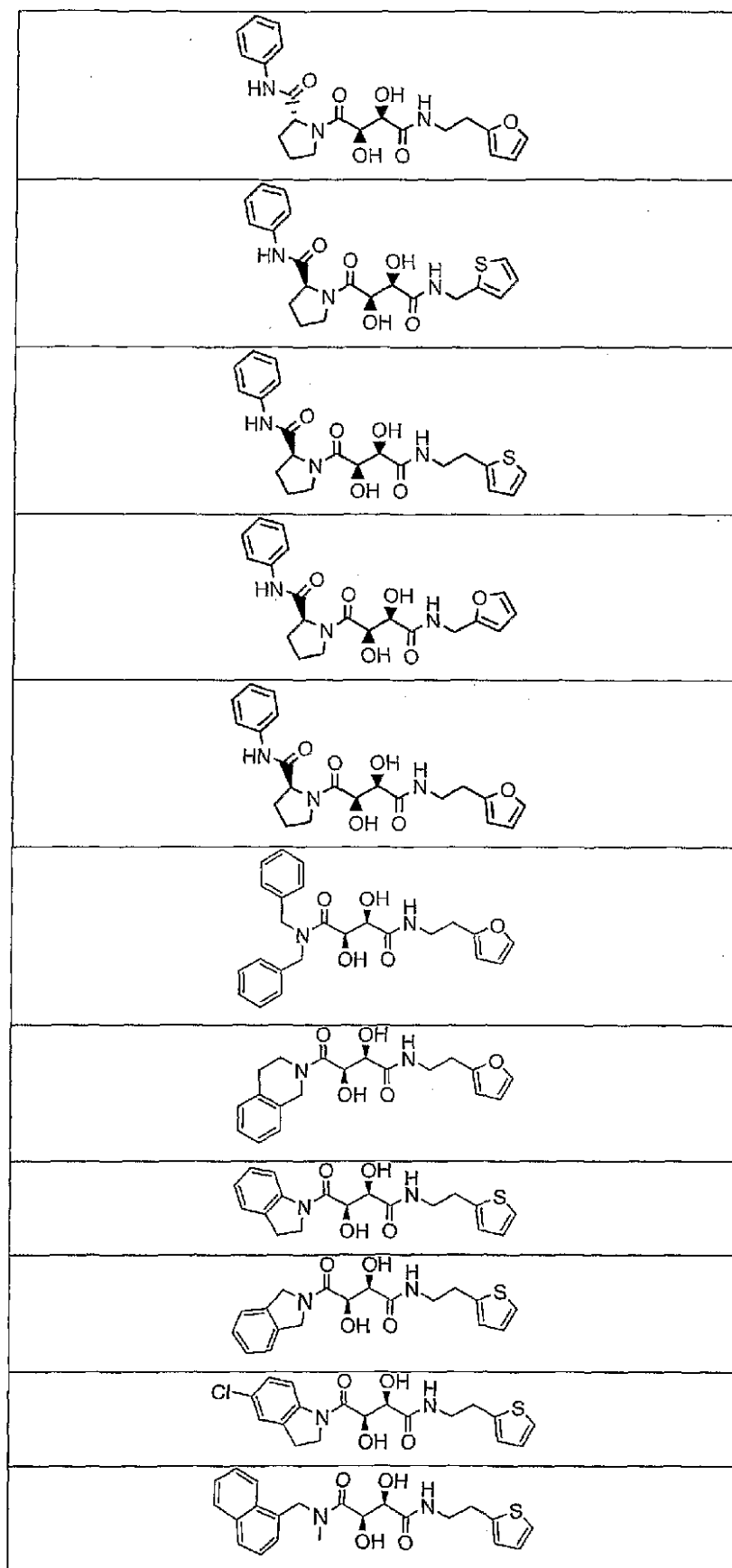
【0 1 8 9】

【化 2 2 7】



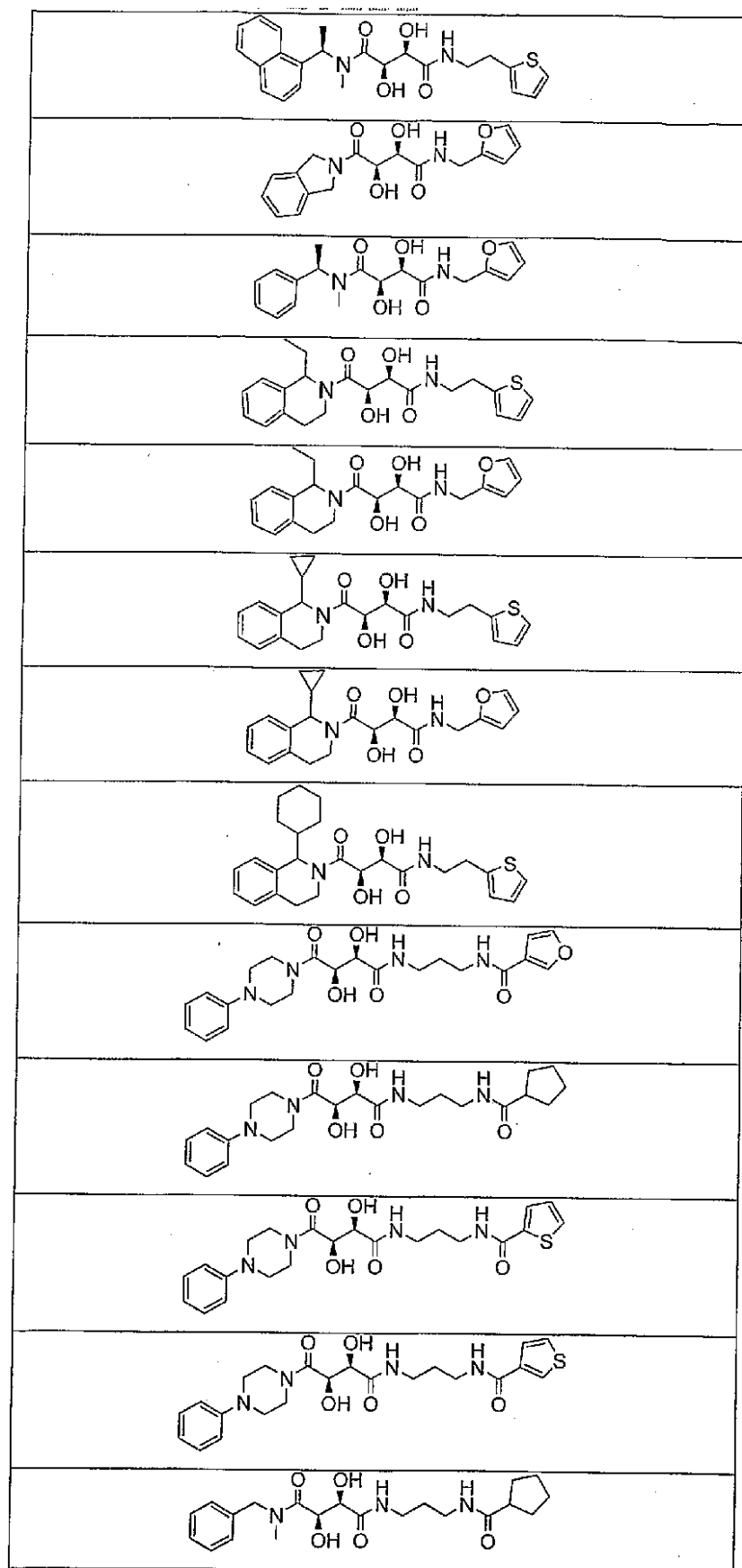
【0 1 9 0】

【化 2 2 8】



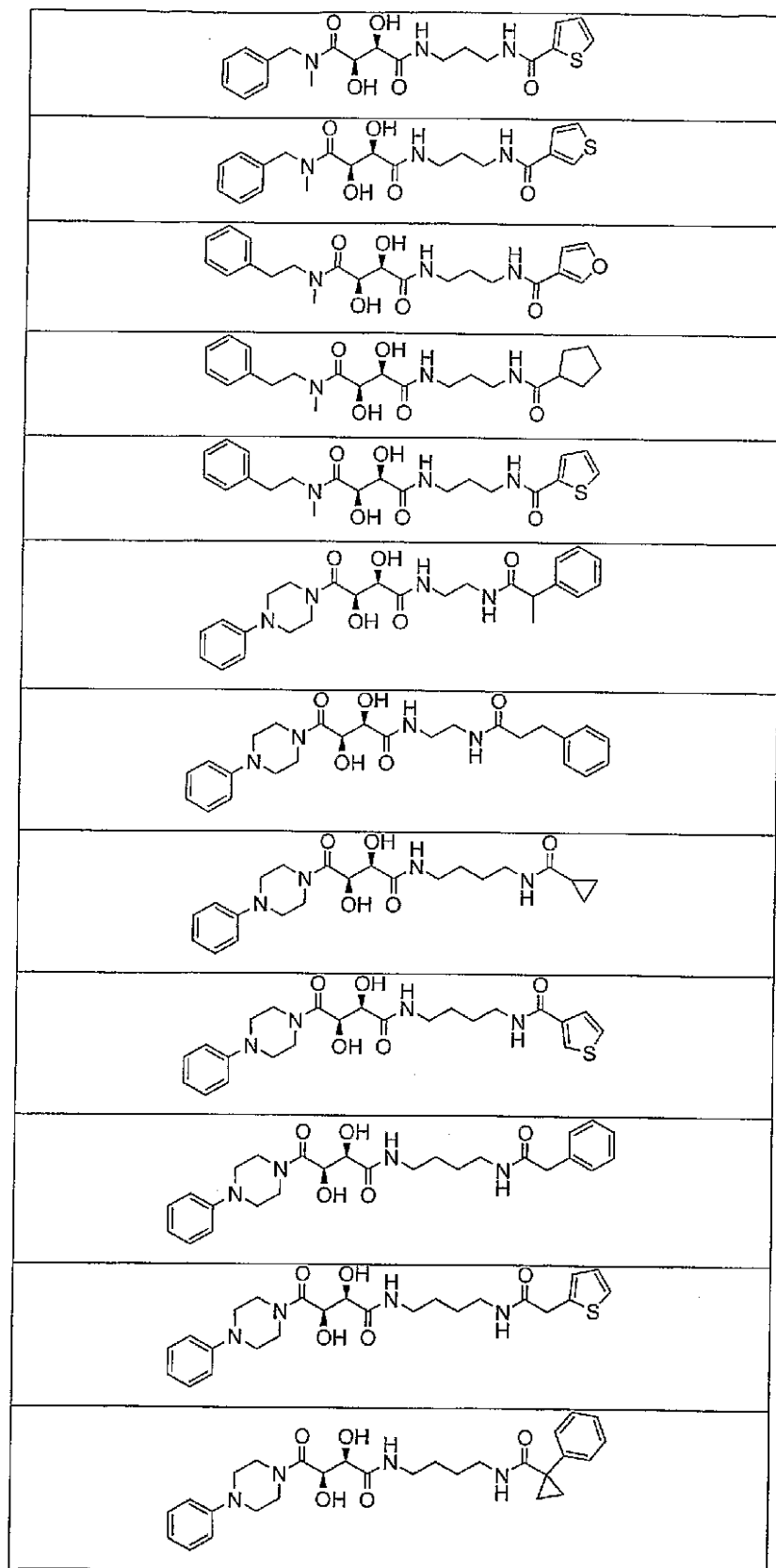
【0 1 9 1】

【化 2 2 9】



【0 1 9 2】

【化 2 3 0】



10

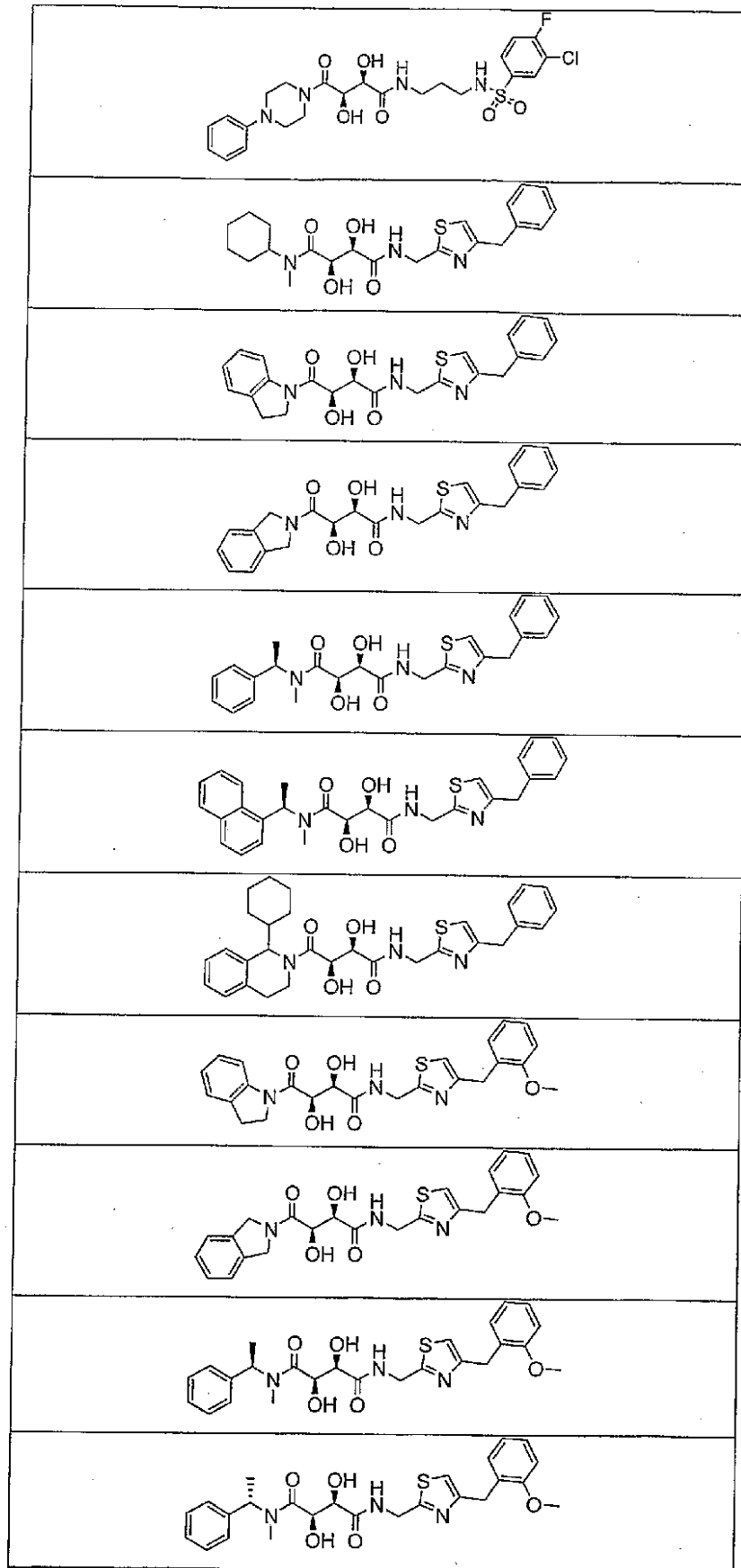
20

30

40

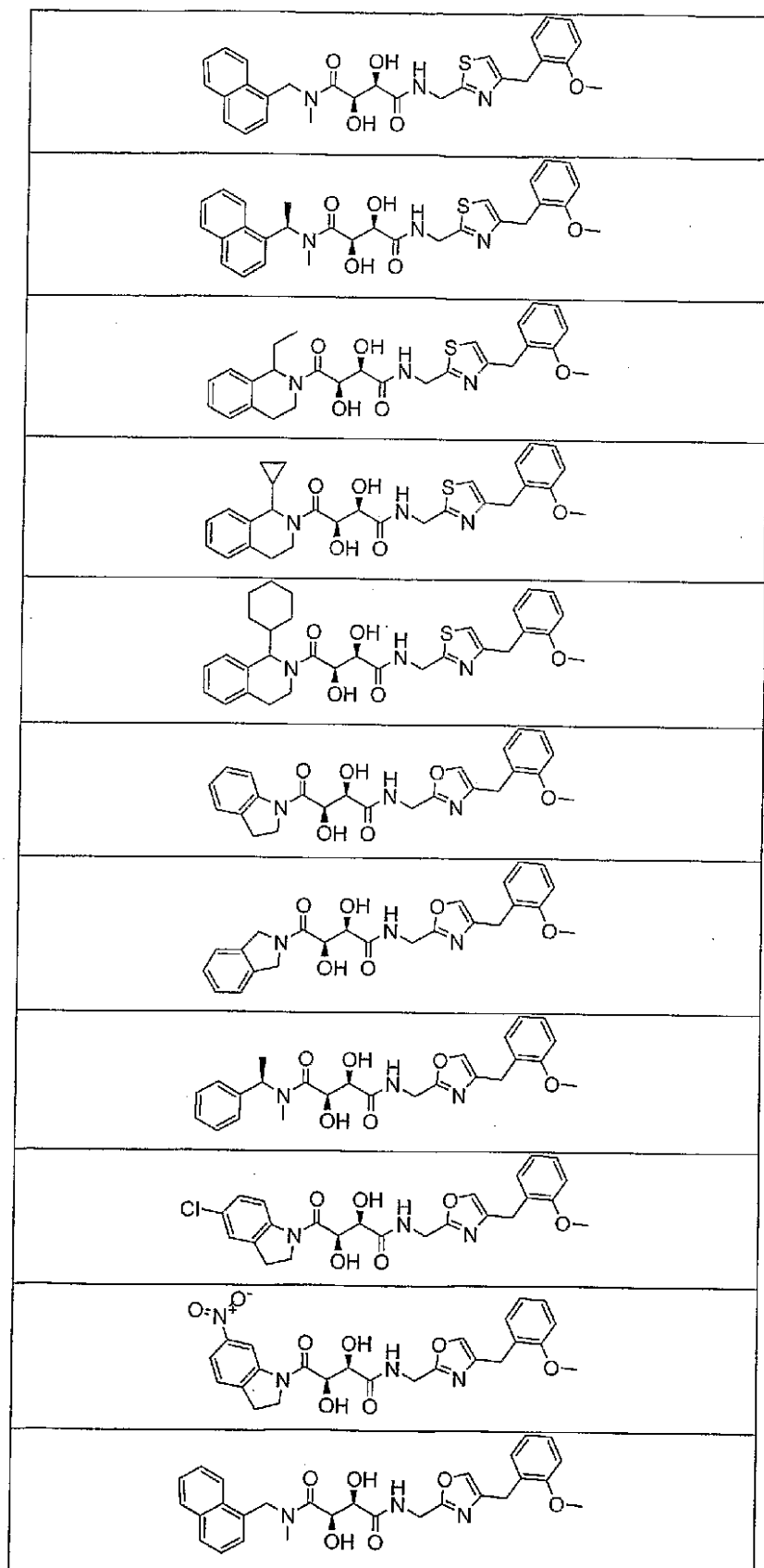
【0 1 9 3】

【化 2 3 1】



【0 1 9 4】

【化 2 3 2】



10

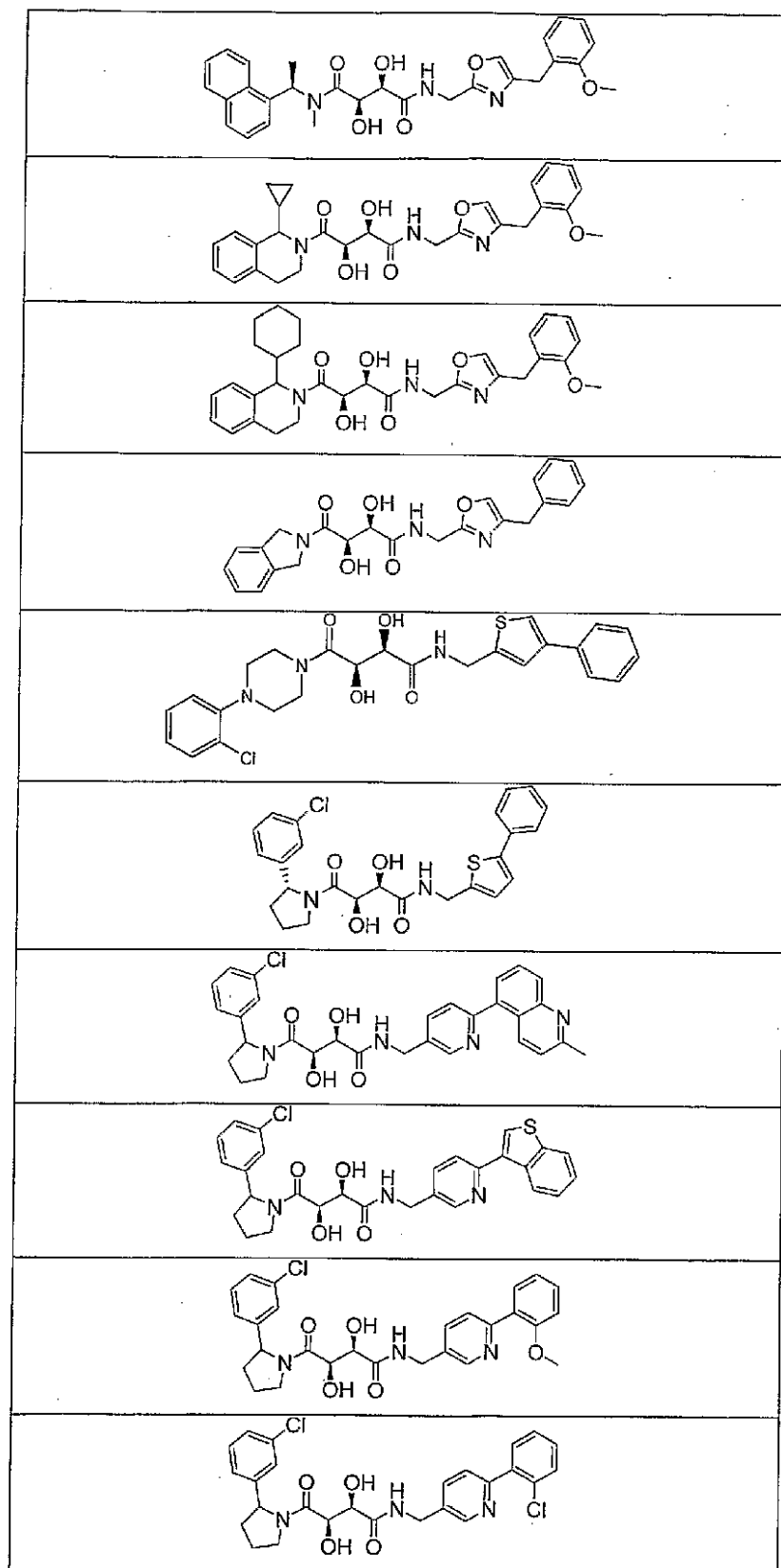
20

30

40

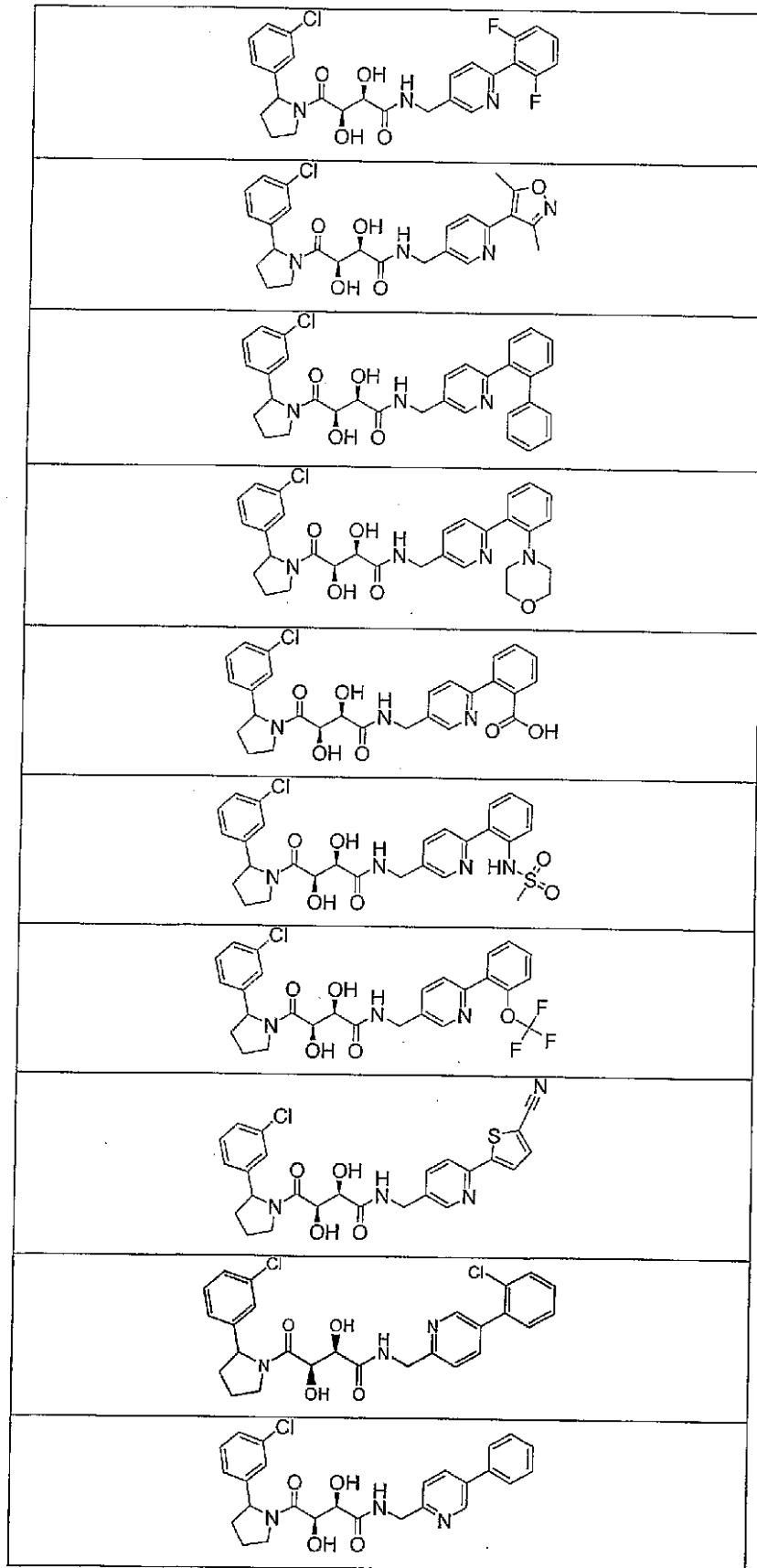
【0 1 9 5】

【化 2 3 3】



【0 1 9 6】

【化 2 3 4】



10

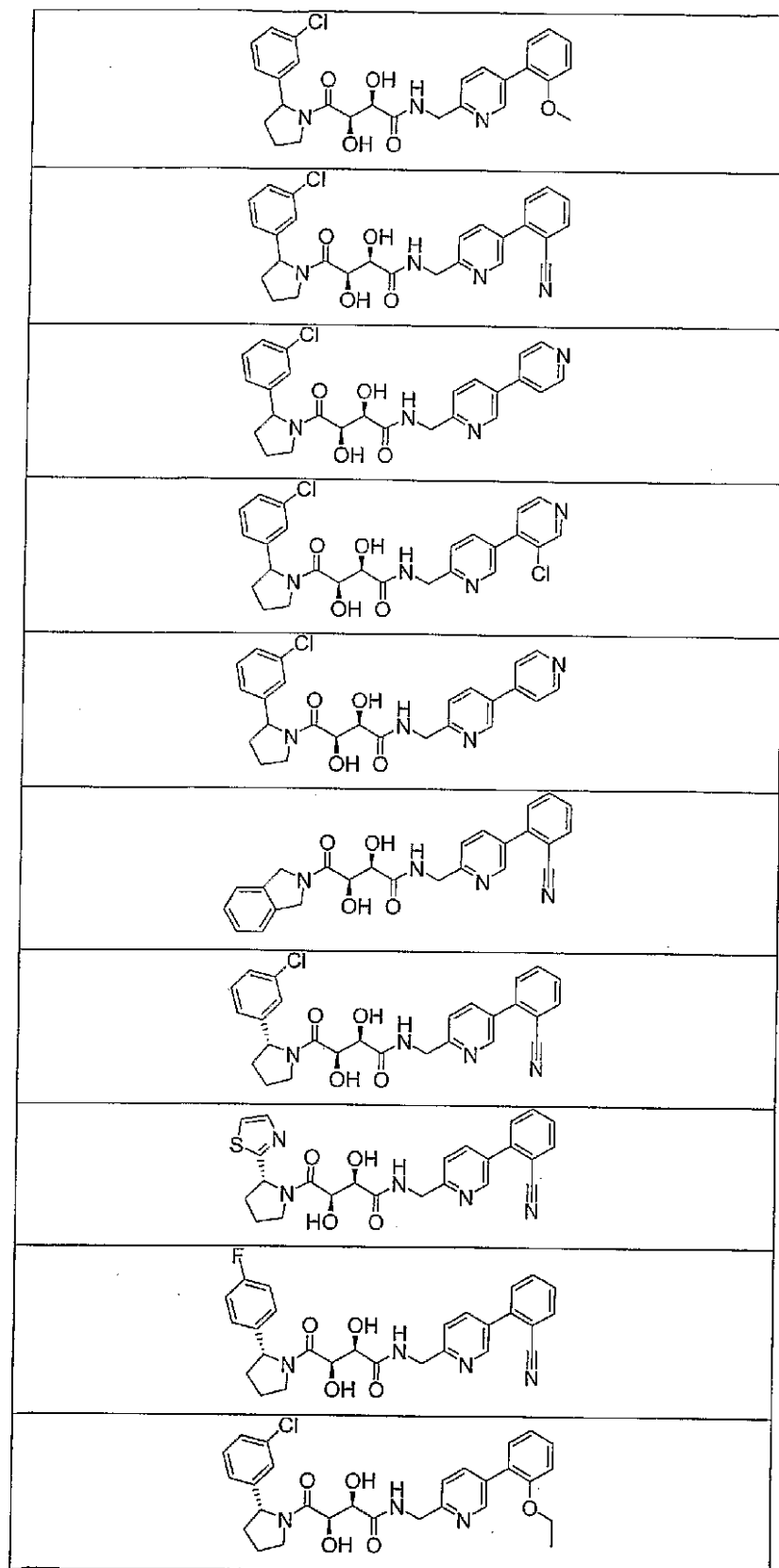
20

30

40

【0 1 9 7】

【化 2 3 5】



10

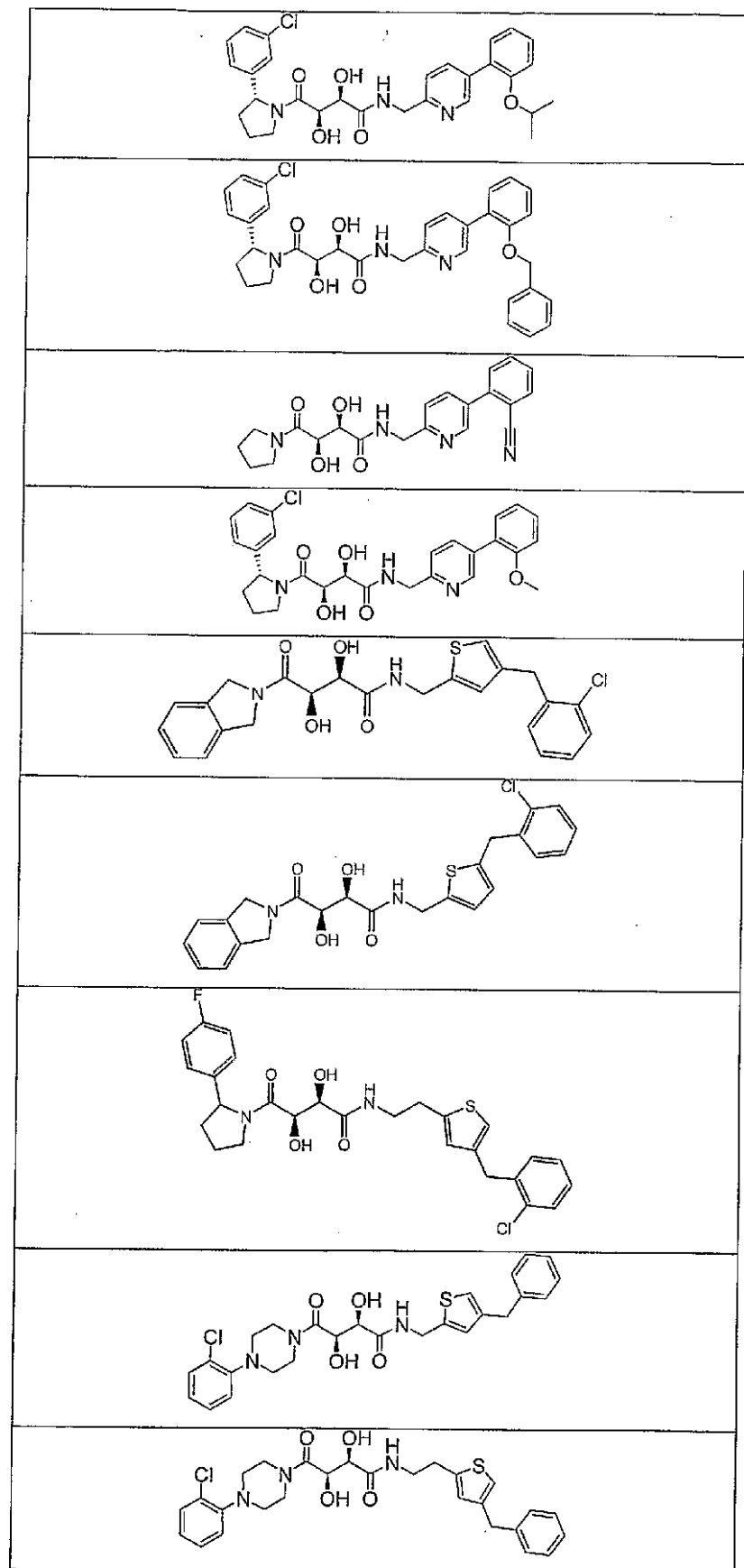
20

30

40

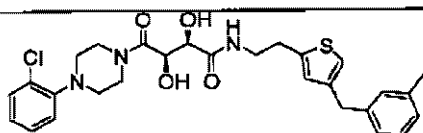
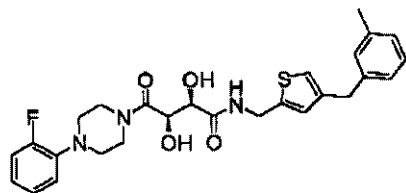
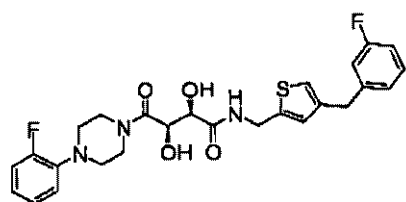
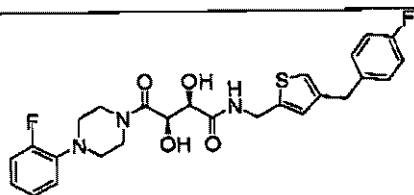
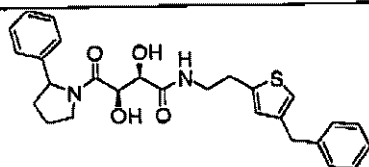
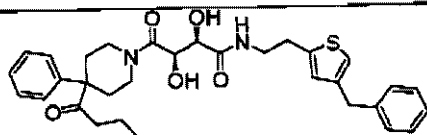
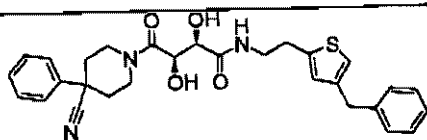
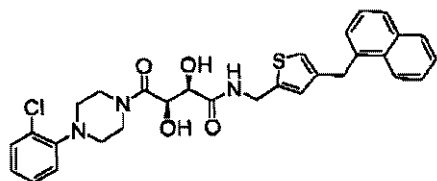
【0 1 9 8】

【化 2 3 6】



【0 1 9 9】

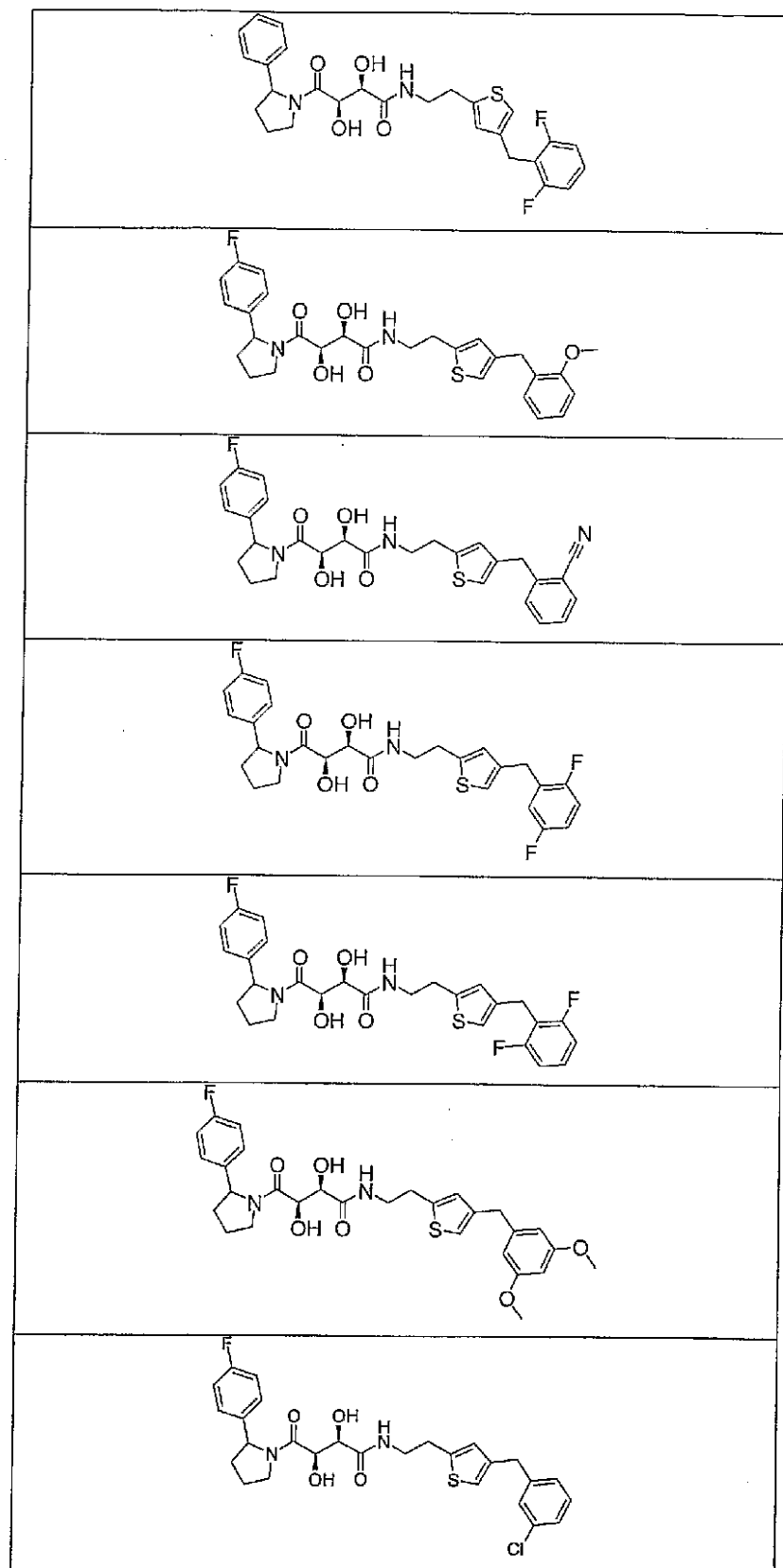
10



40

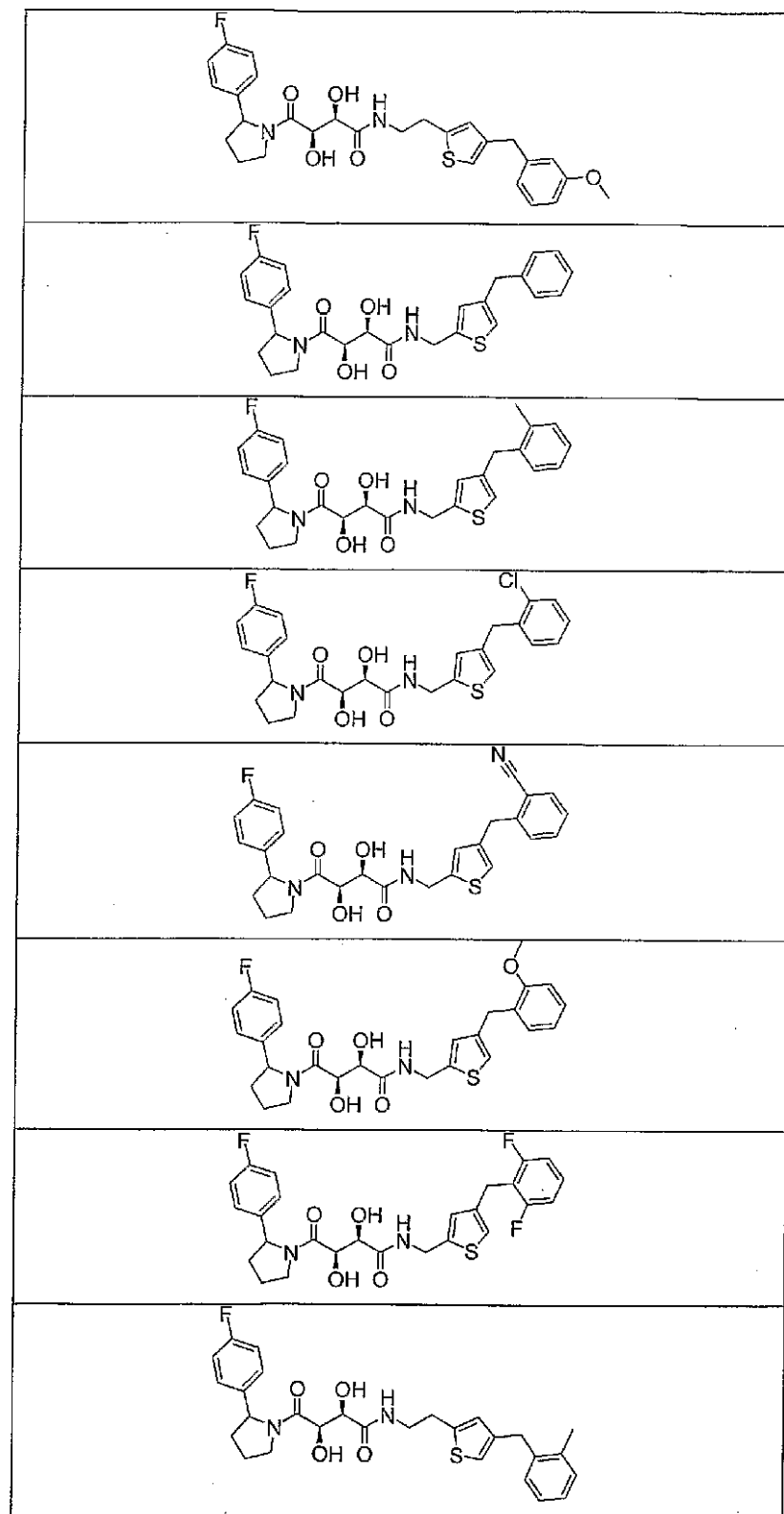
【 0 2 0 0 】

【化 2 3 8】



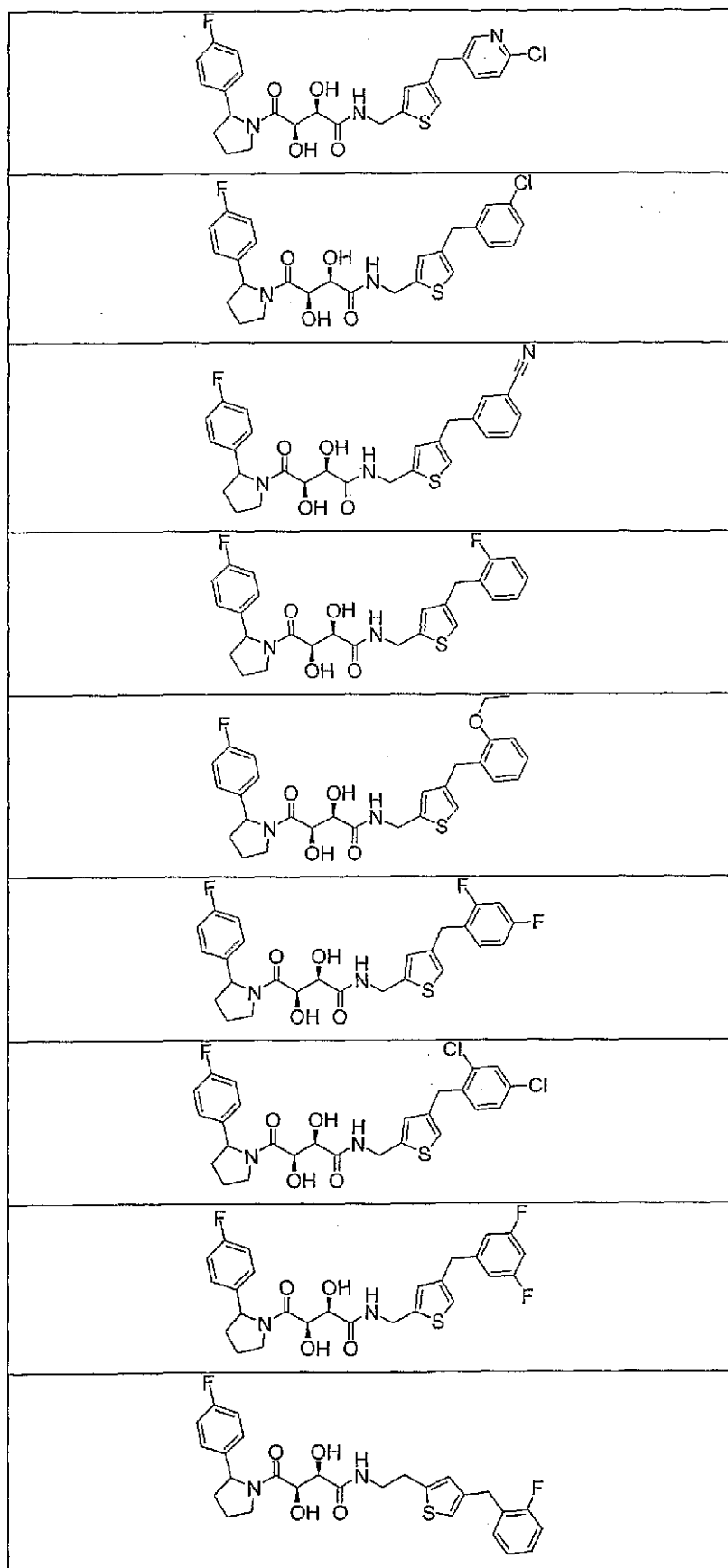
【0 2 0 1】

【化 2 3 9】



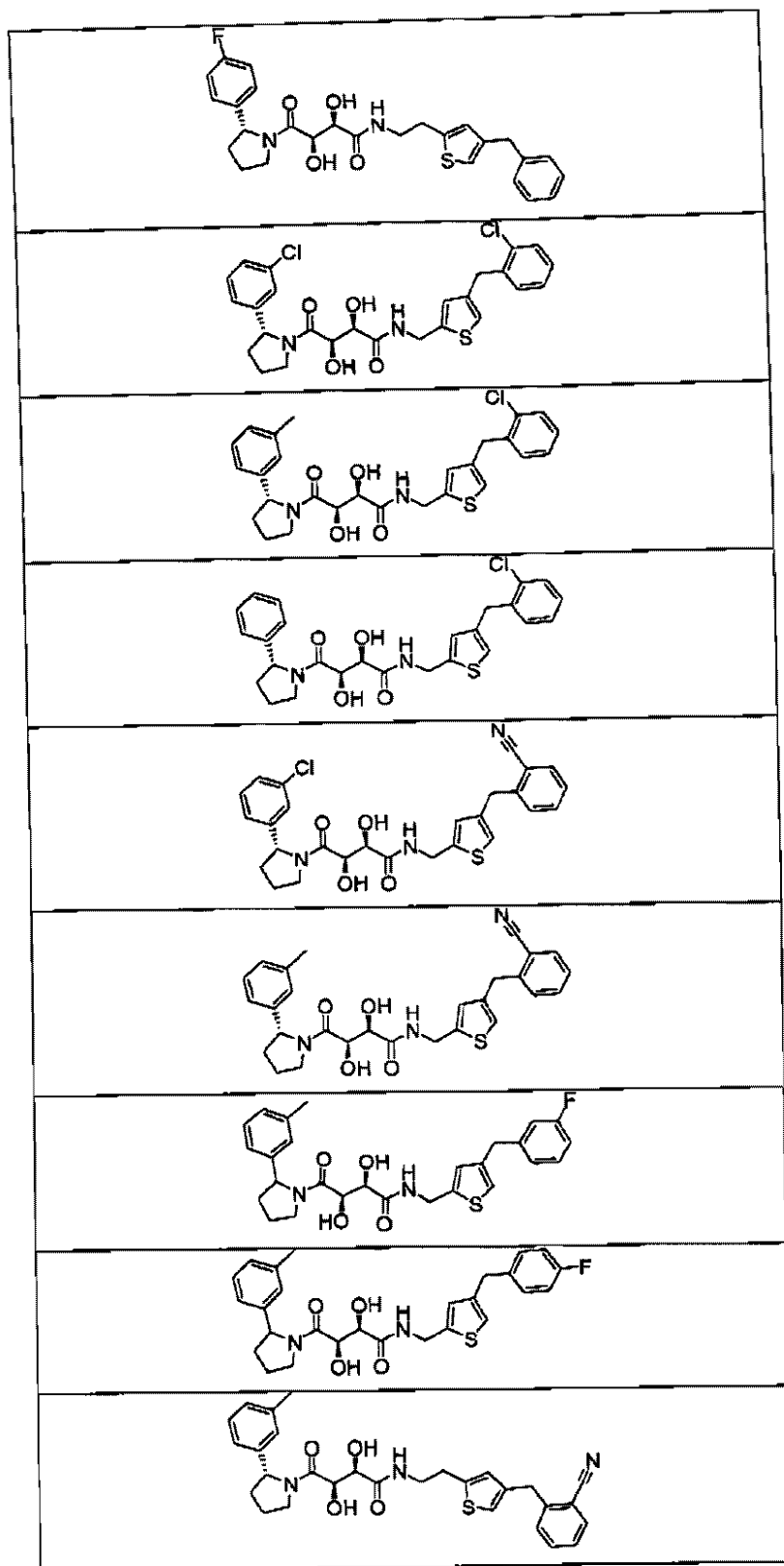
【0 2 0 2】

【化 2 4 0】



【0 2 0 3】

【化 2 4 1】



10

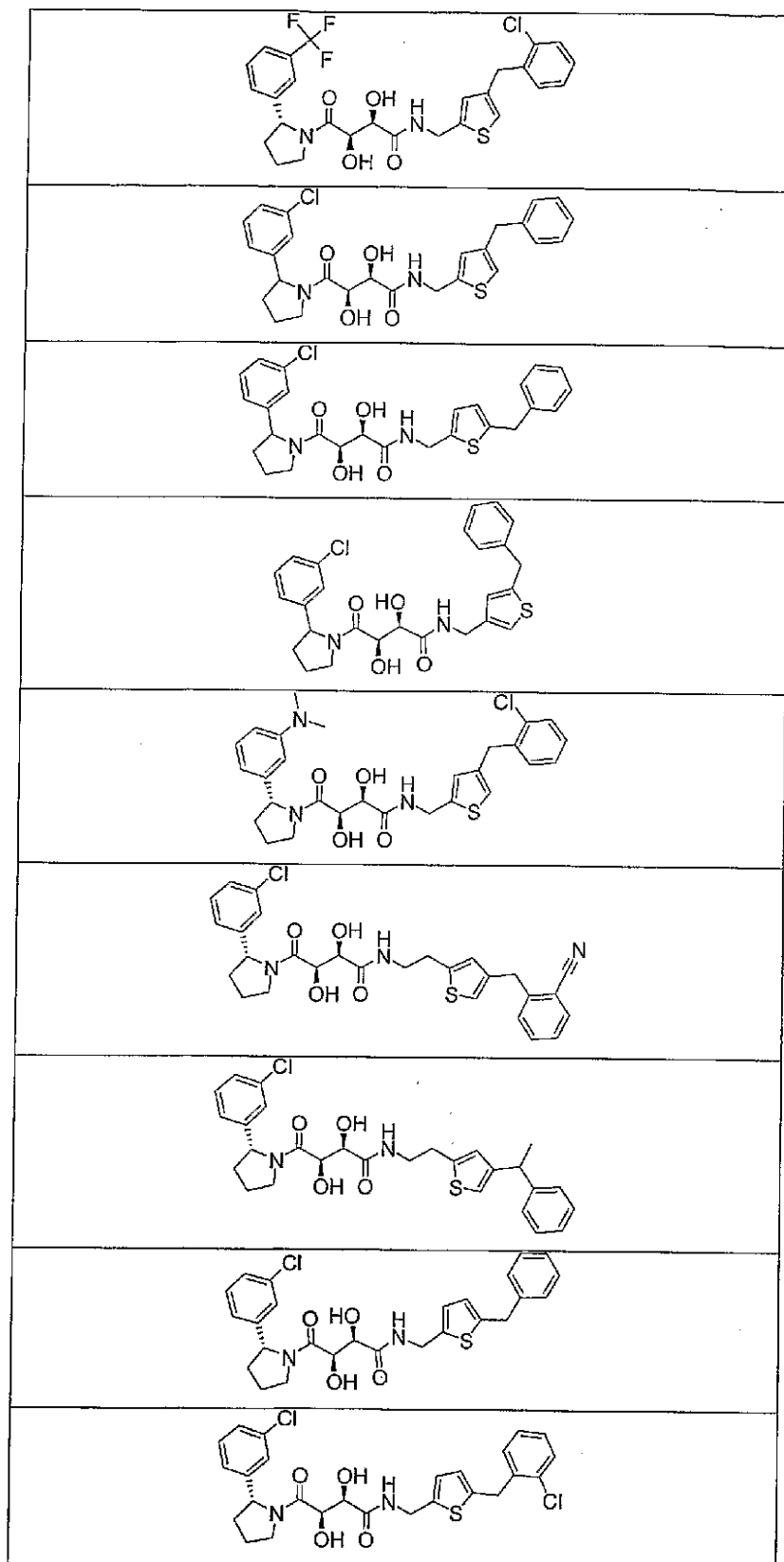
20

30

40

【 0 2 0 4 】

【化 2 4 2】



10

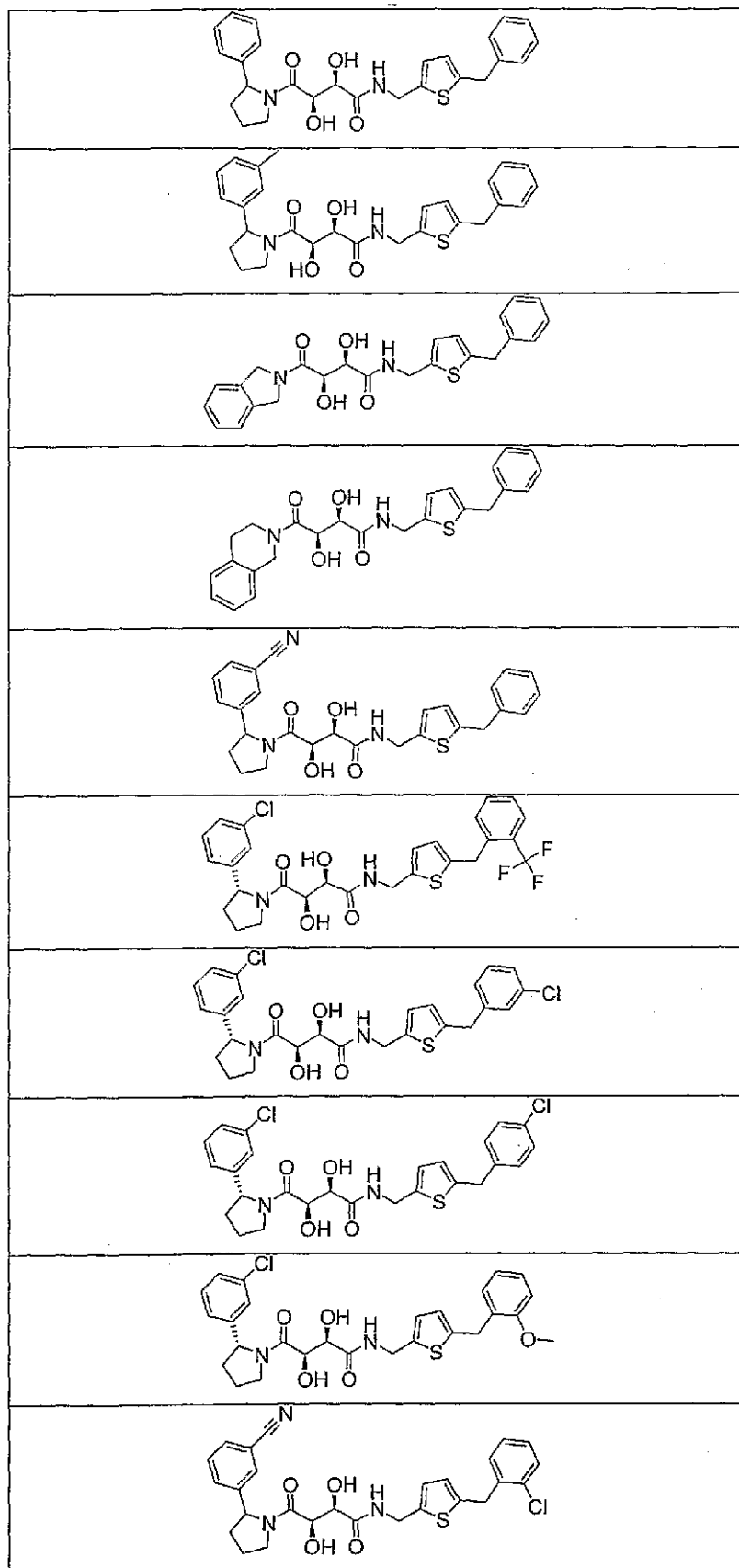
20

30

40

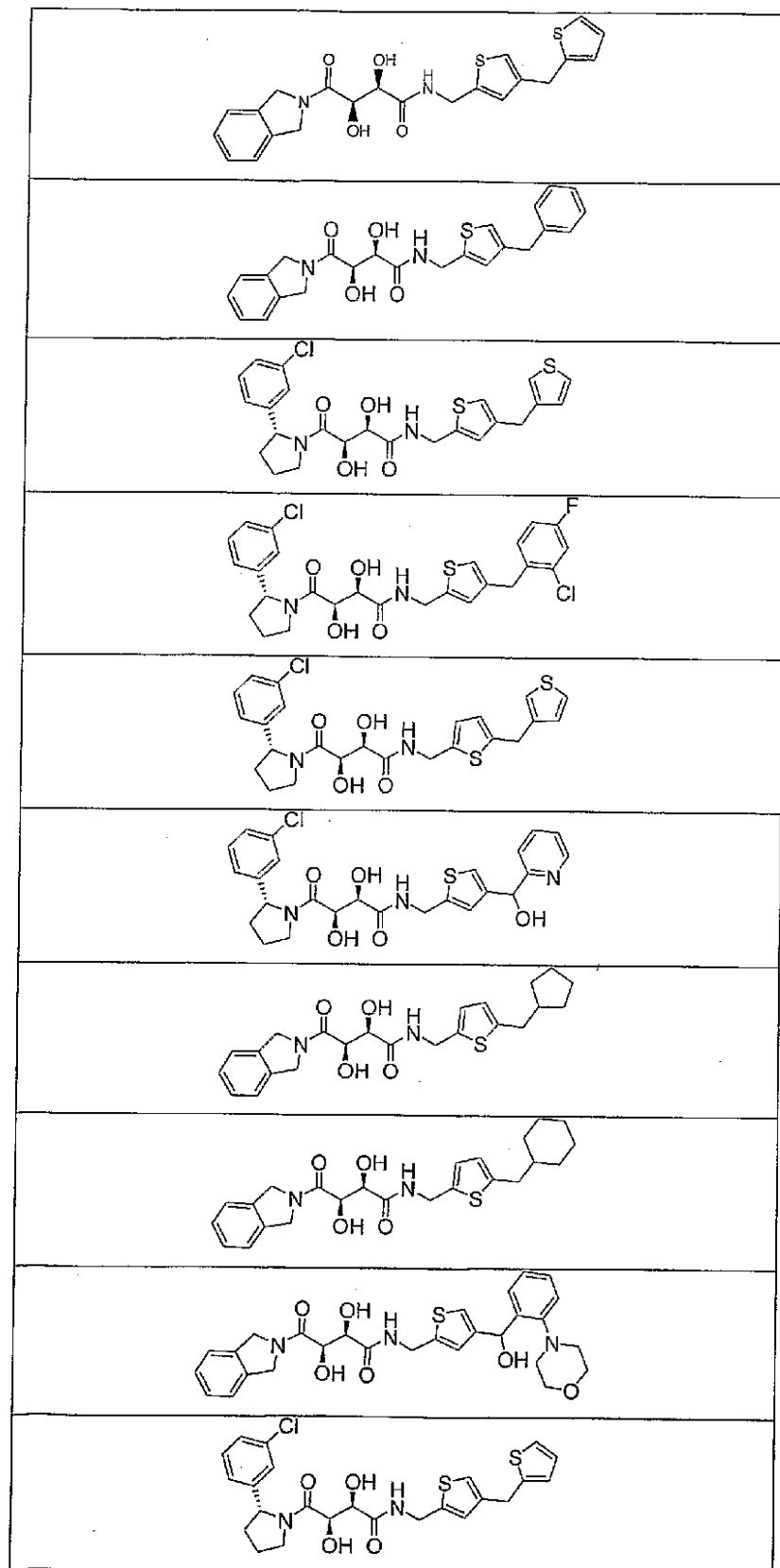
【0 2 0 5】

【化 2 4 3】



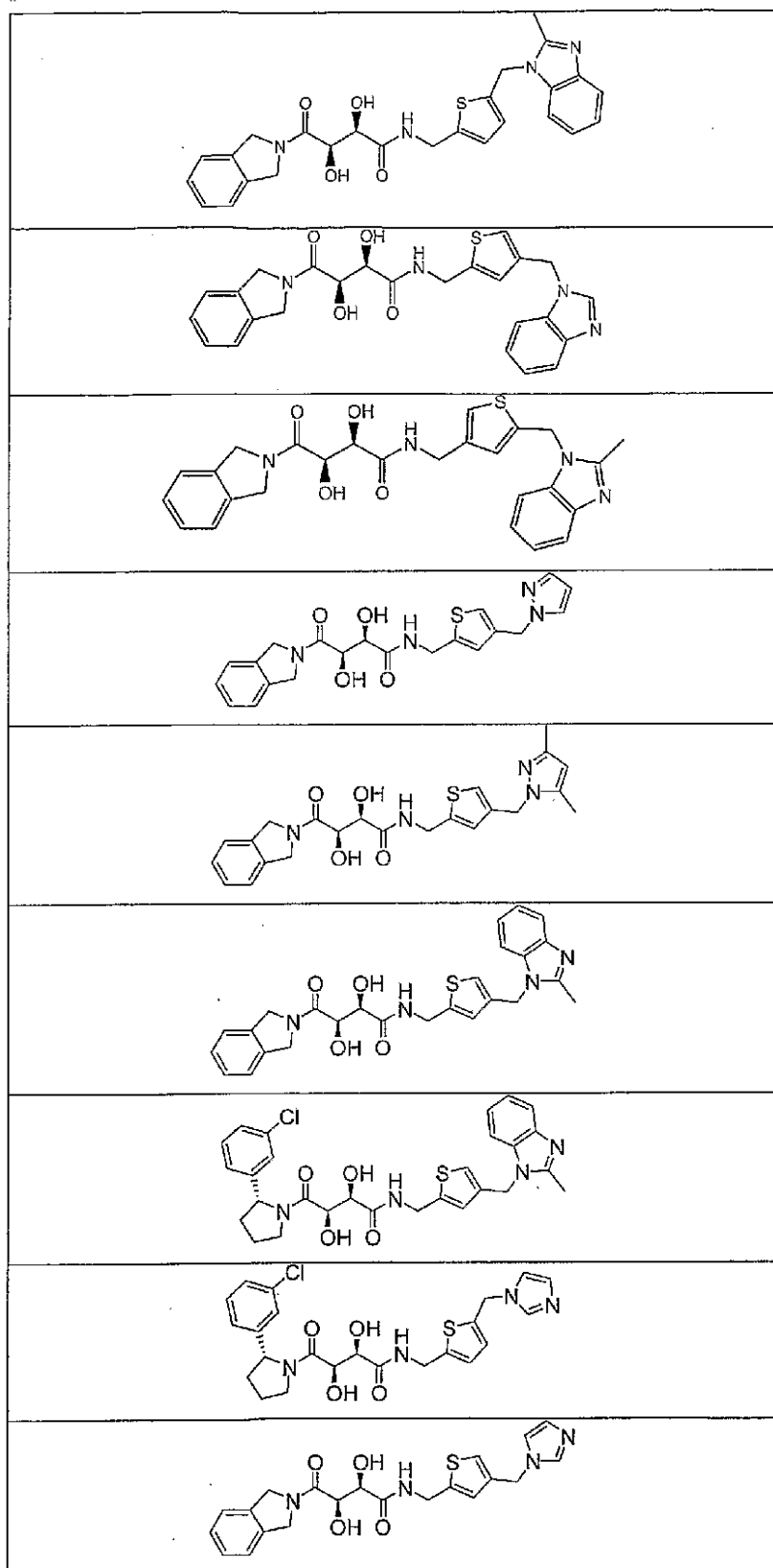
【0 2 0 6】

【化 2 4 4】



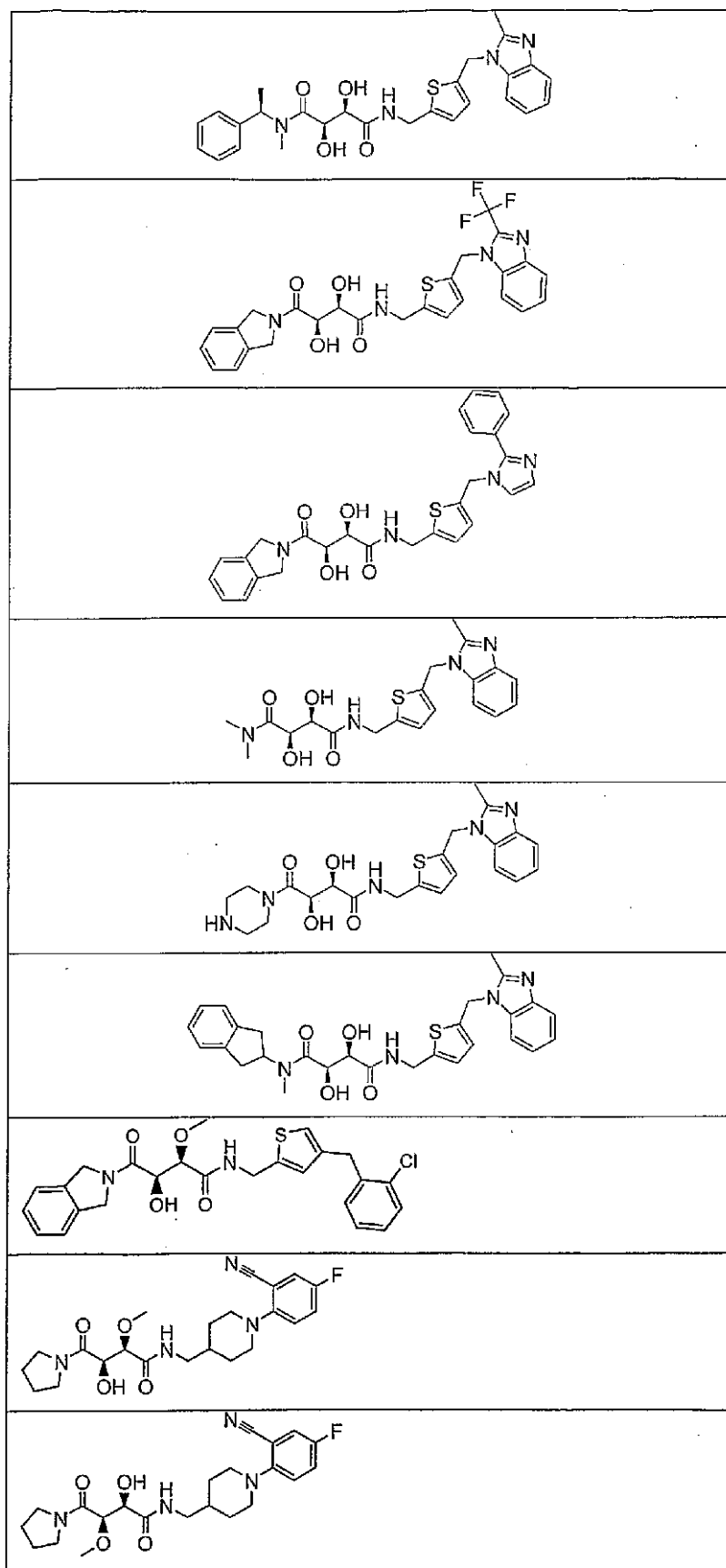
【0 2 0 7】

【化 2 4 5】



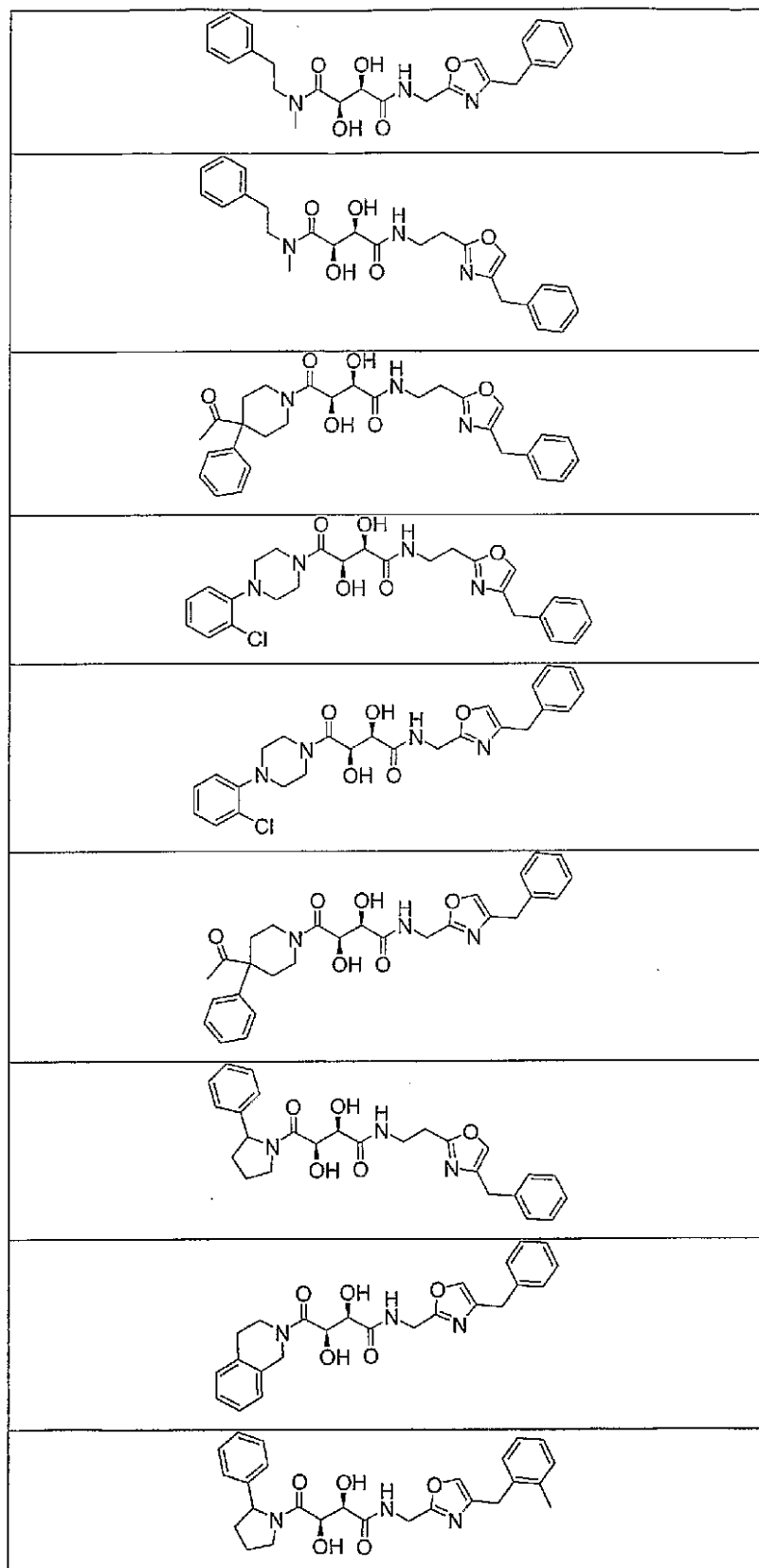
【0 2 0 8】

【化 2 4 6】



【0 2 0 9】

【化 2 4 7】



10

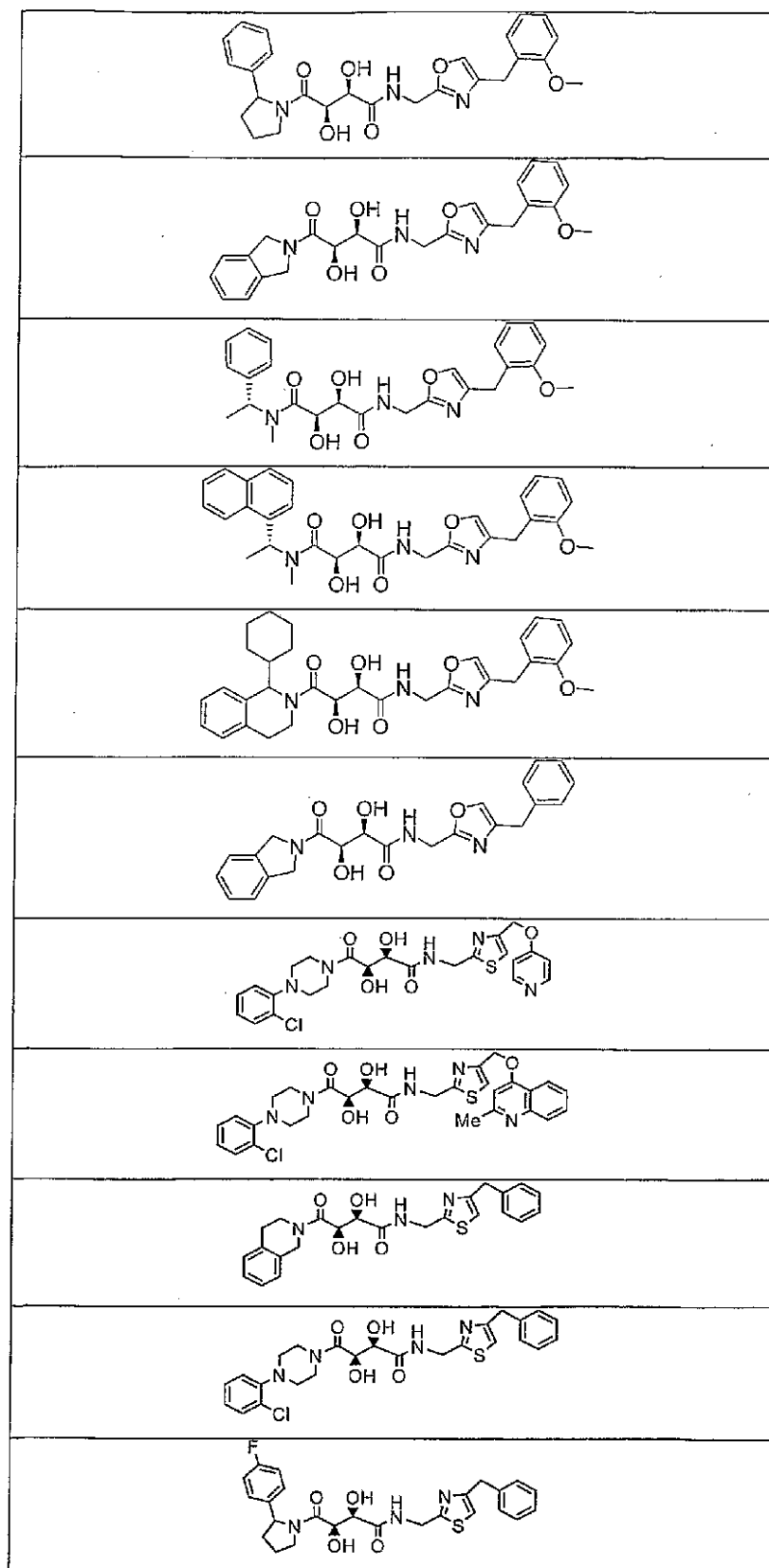
20

30

40

【0 2 1 0】

【化 2 4 8】



10

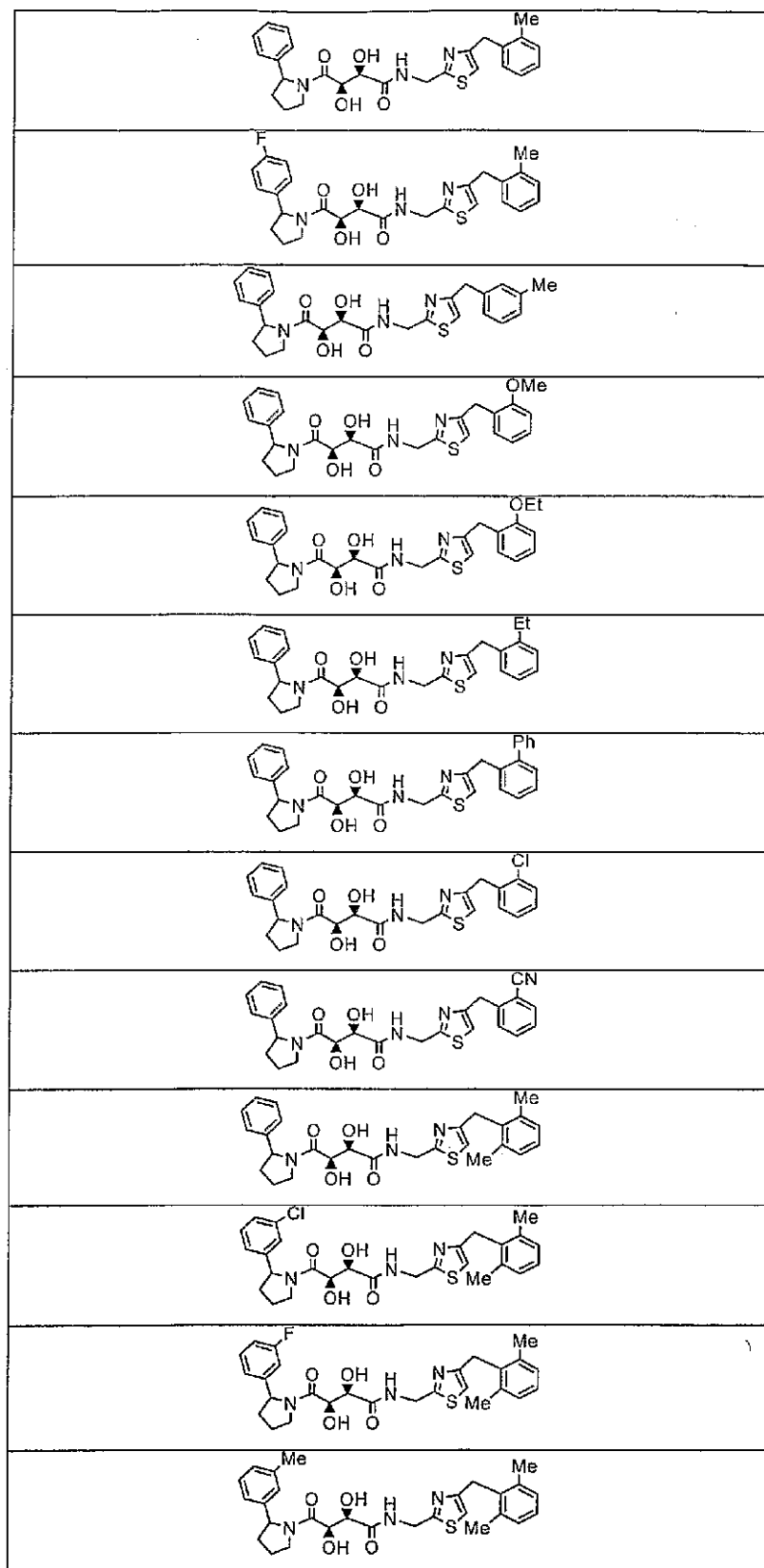
20

30

40

【0 2 1 1】

【化 2 4 9】



10

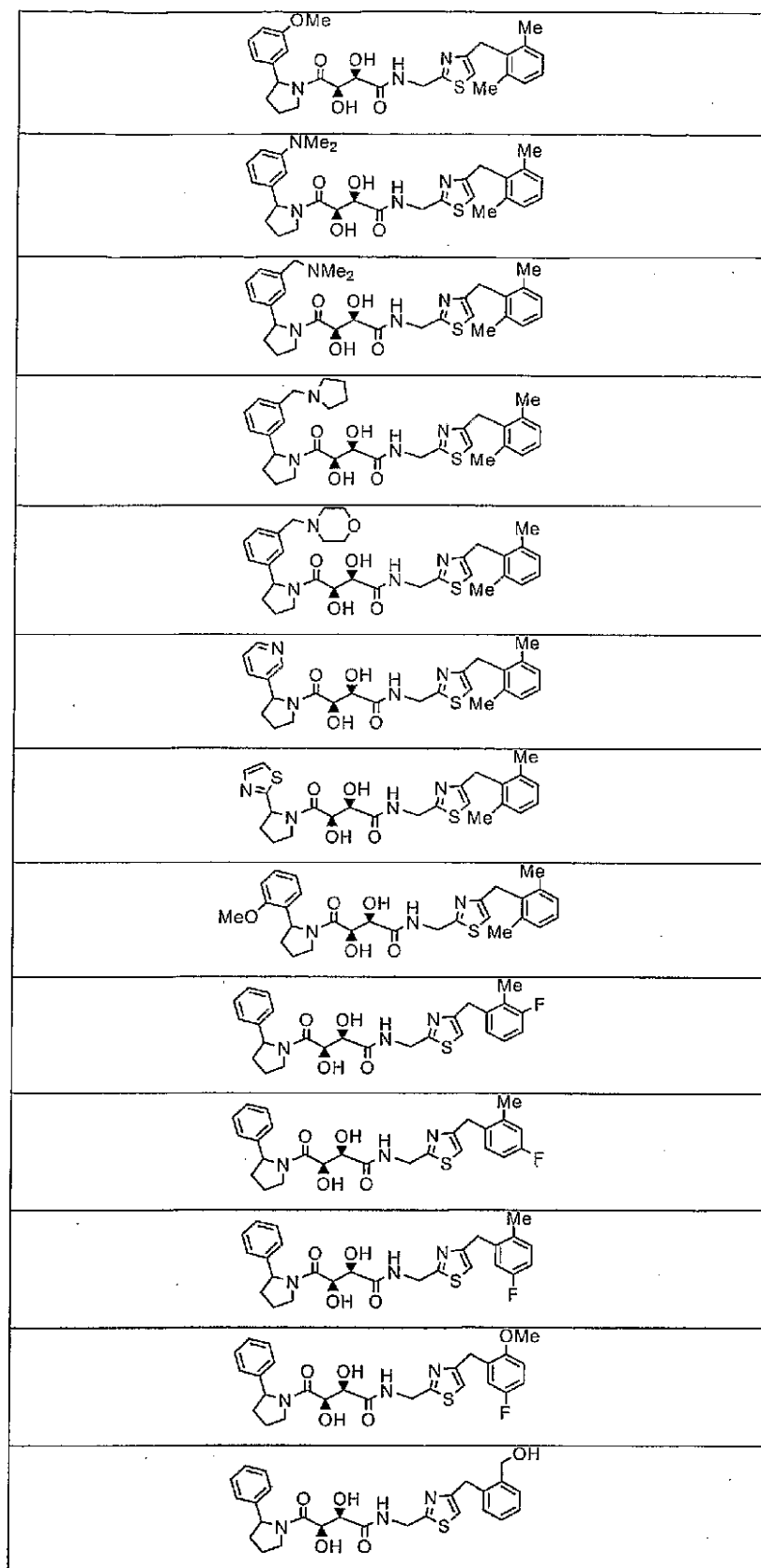
20

30

40

【0 2 1 2】

【化 2 5 0】



10

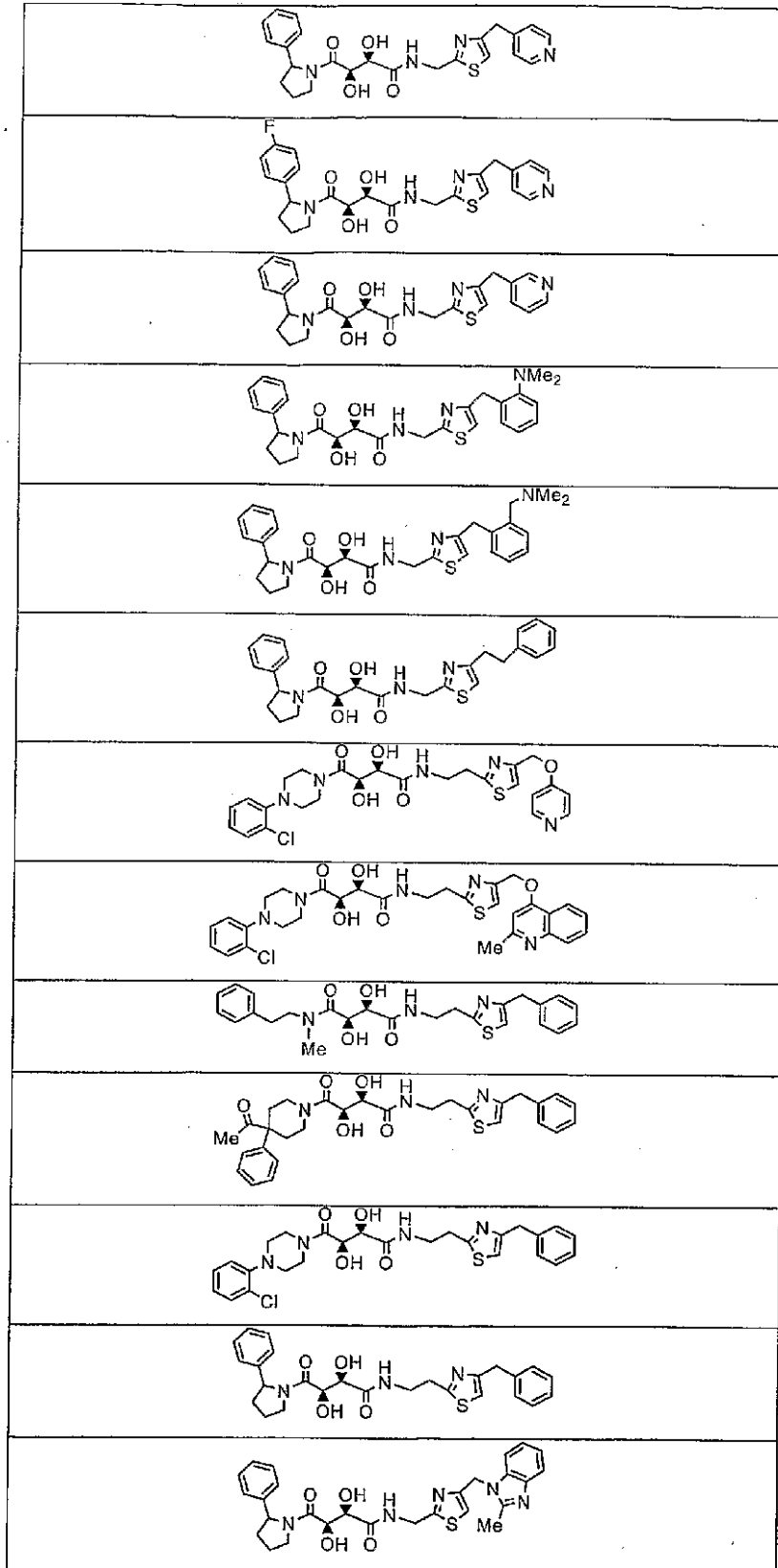
20

30

40

【 0 2 1 3 】

【化 2 5 1】



10

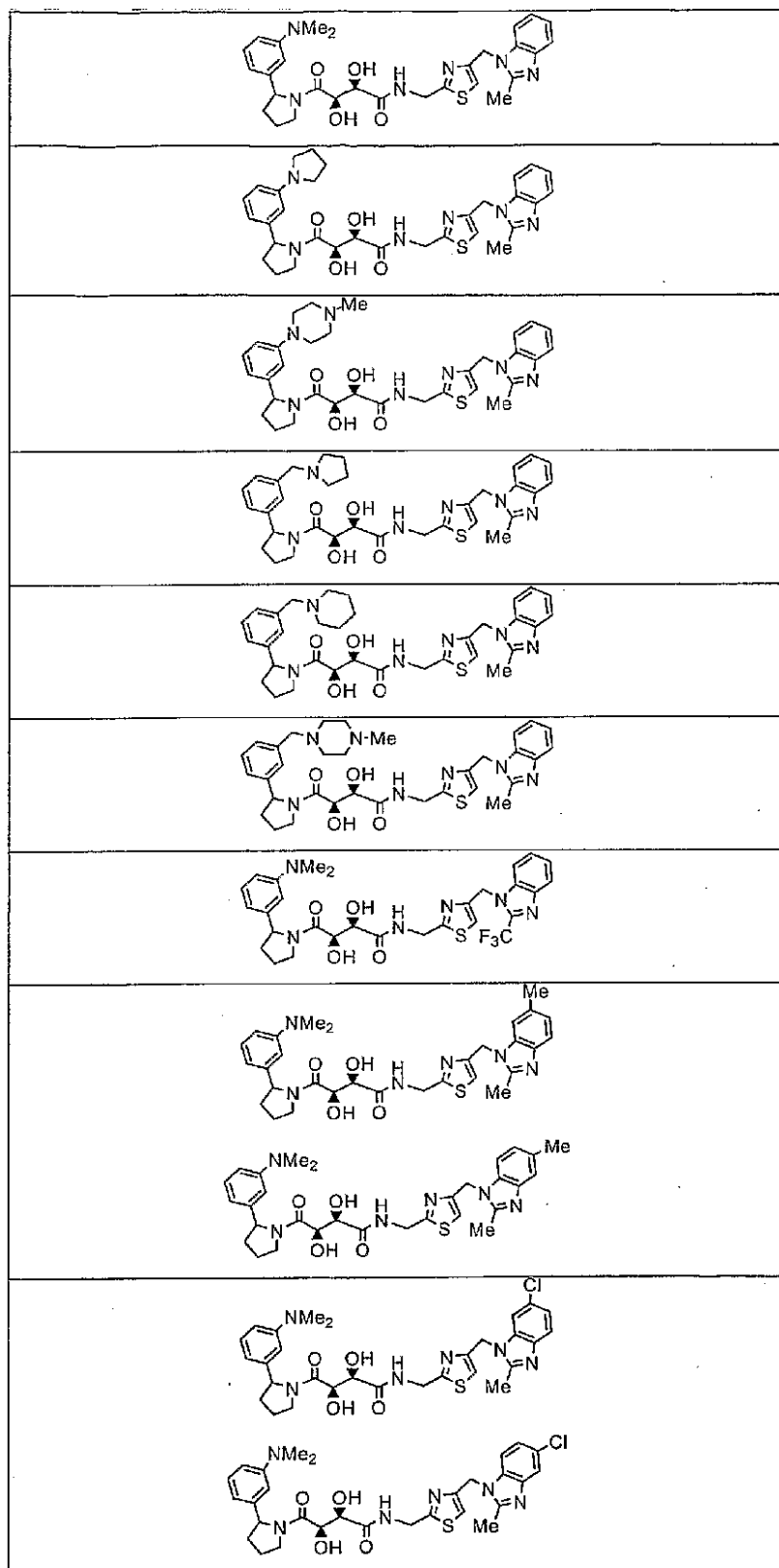
20

30

40

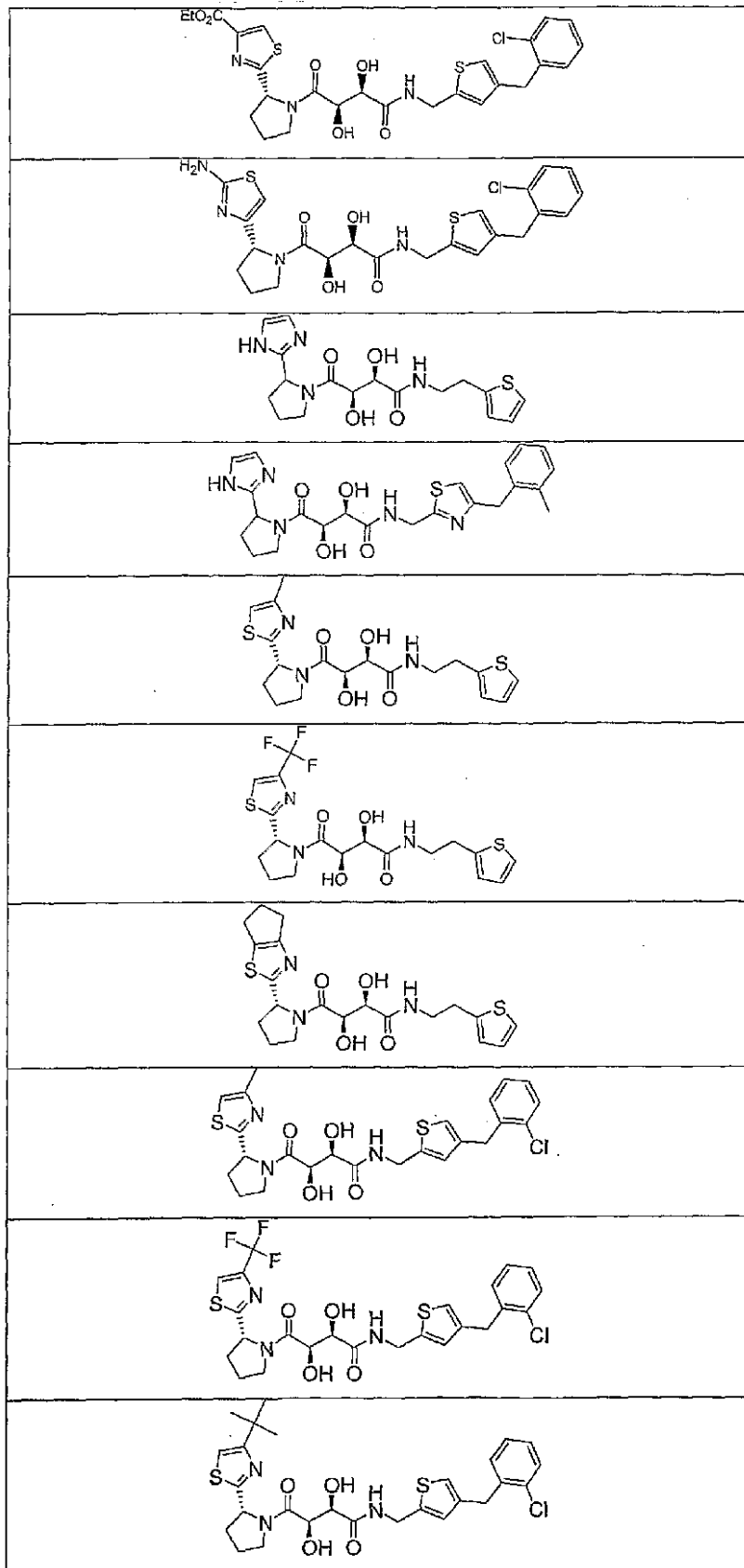
【 0 2 1 4】

【化 2 5 2】



【0 2 1 5】

【化 2 5 3】



10

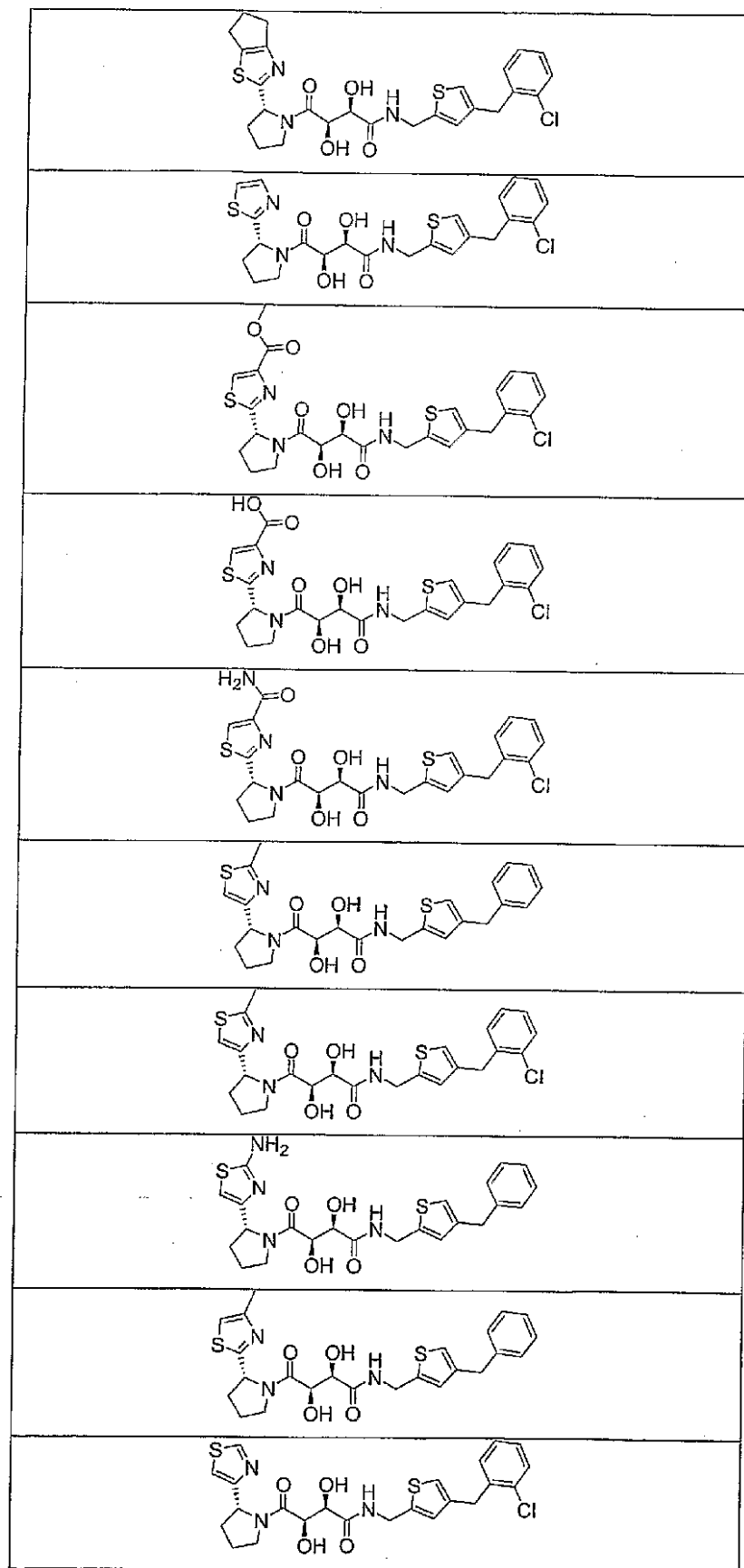
20

30

40

【 0 2 1 6 】

【化 2 5 4】



10

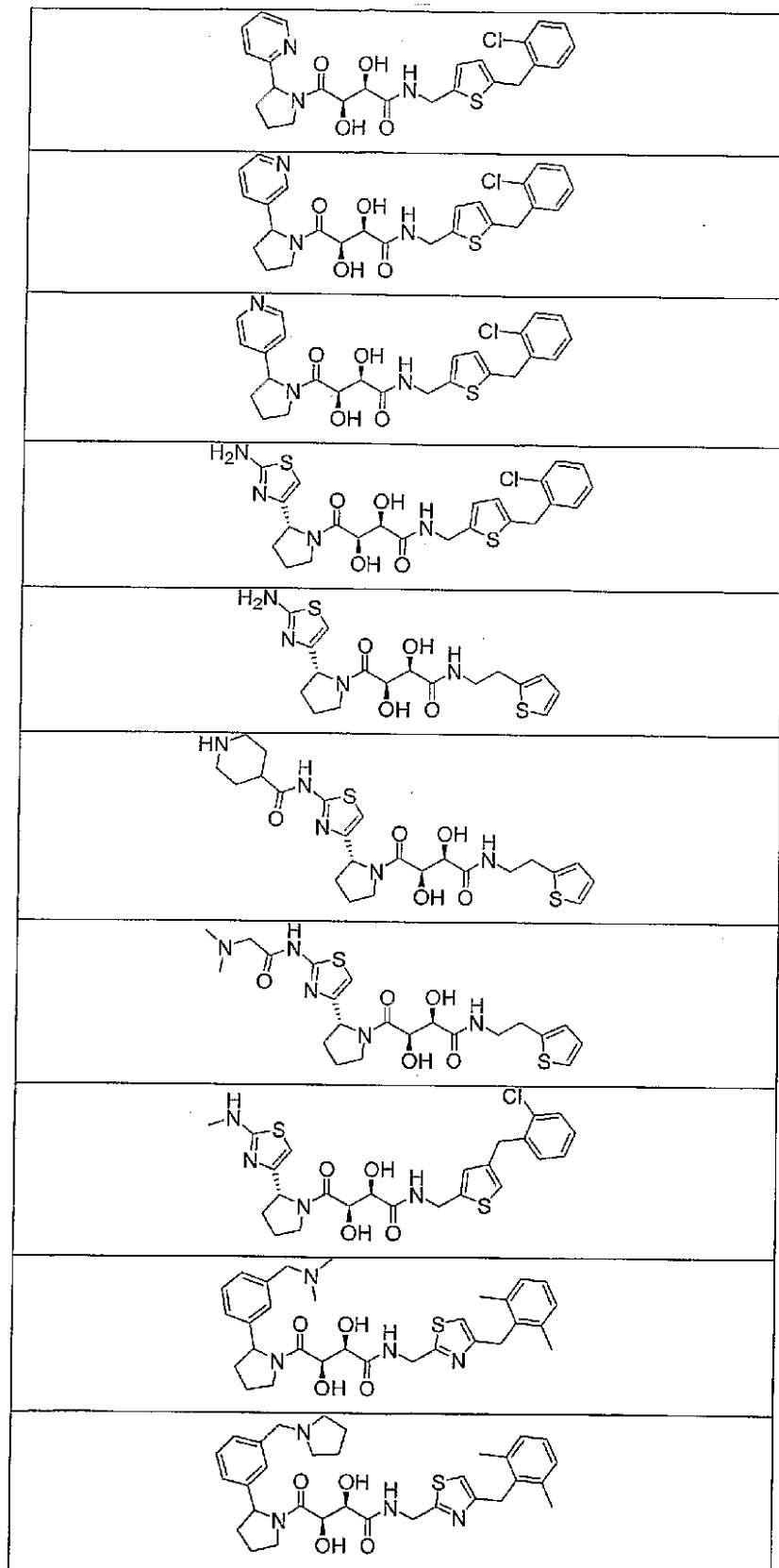
20

30

40

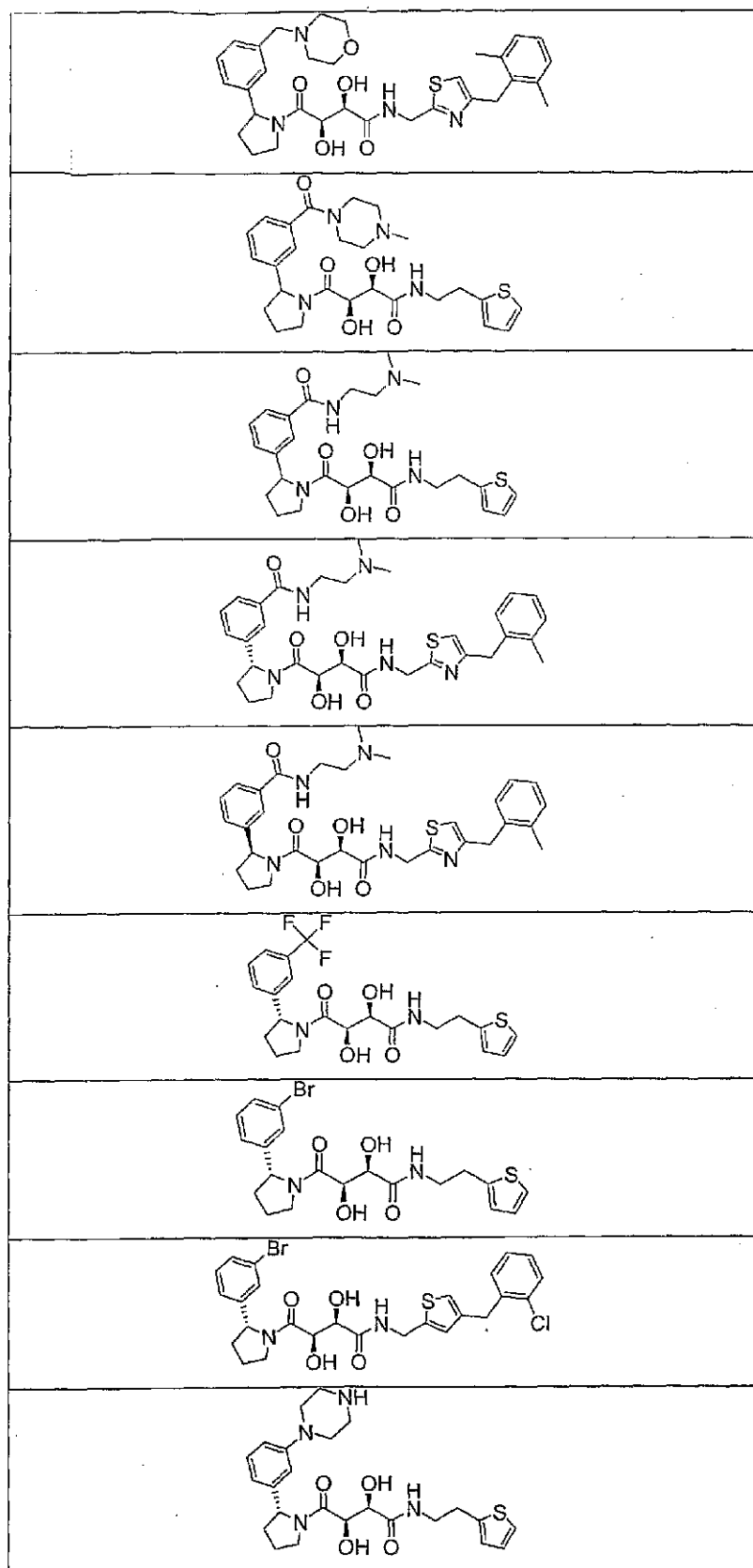
【 0 2 1 7 】

【化 2 5 5】



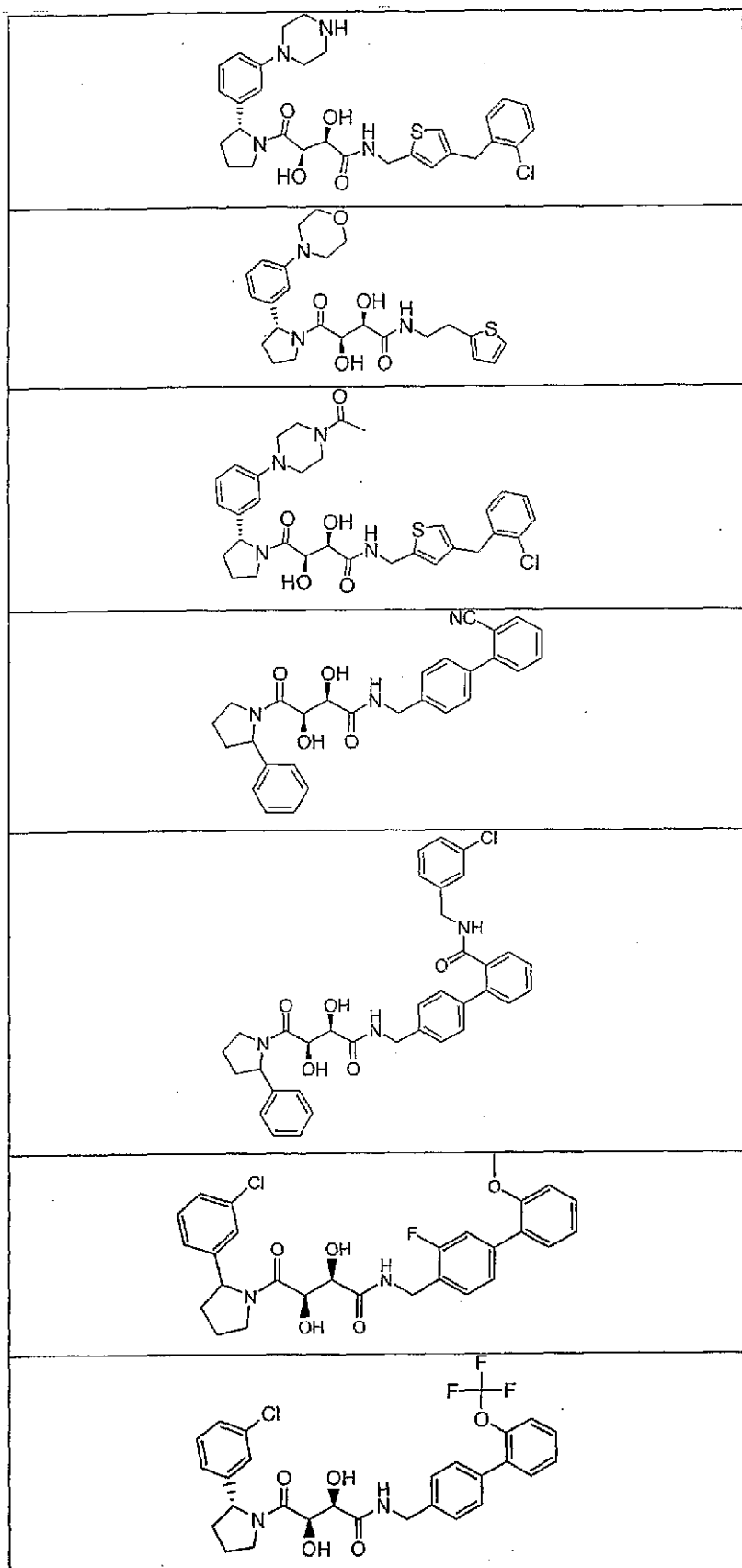
【 0 2 1 8 】

【化 2 5 6】



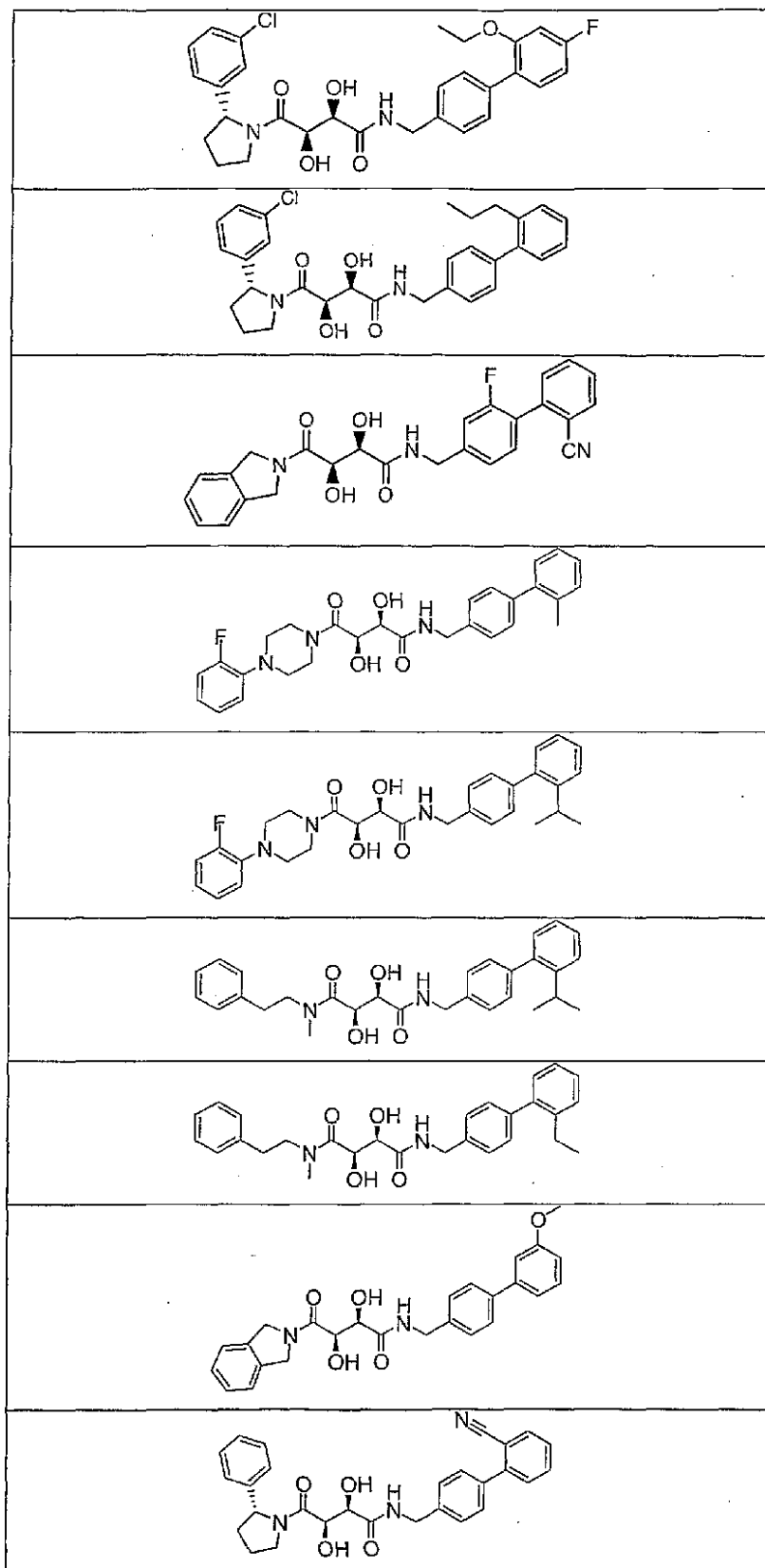
【 0 2 1 9 】

【化 2 5 7】



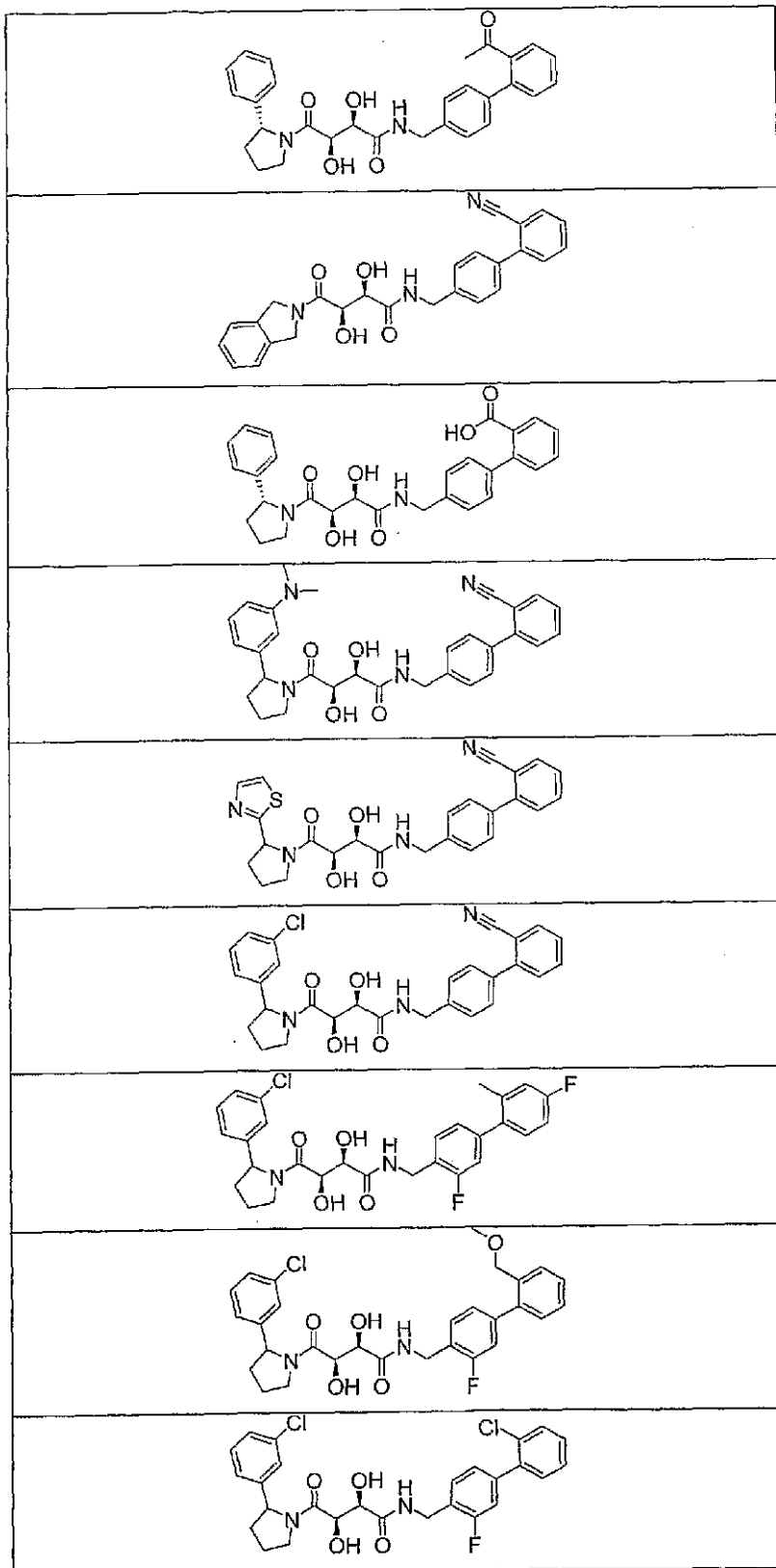
【0 2 2 0】

【化 2 5 8】



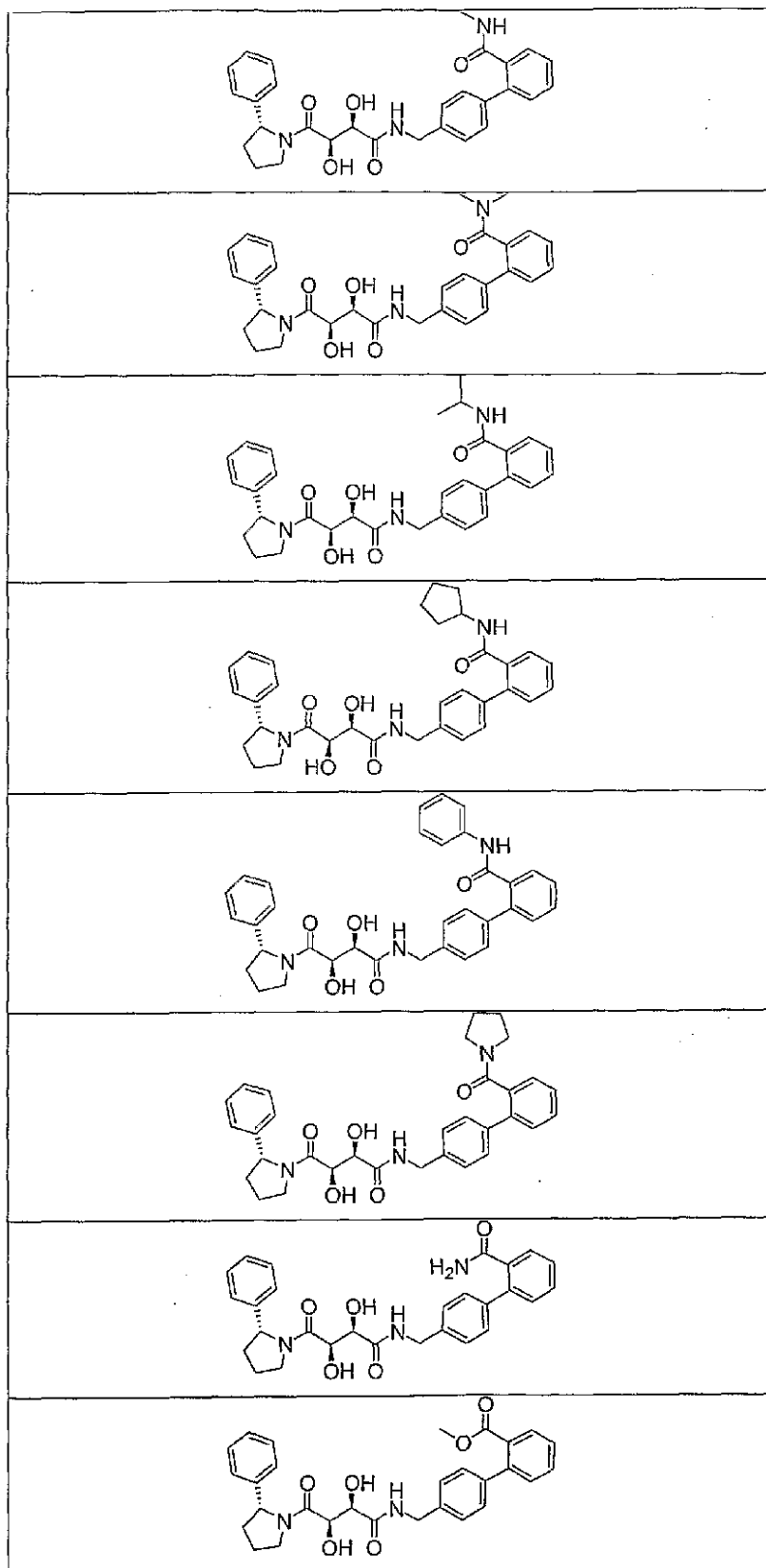
【0 2 2 1】

【化 2 5 9】



【 0 2 2 2 】

【化 2 6 0】



10

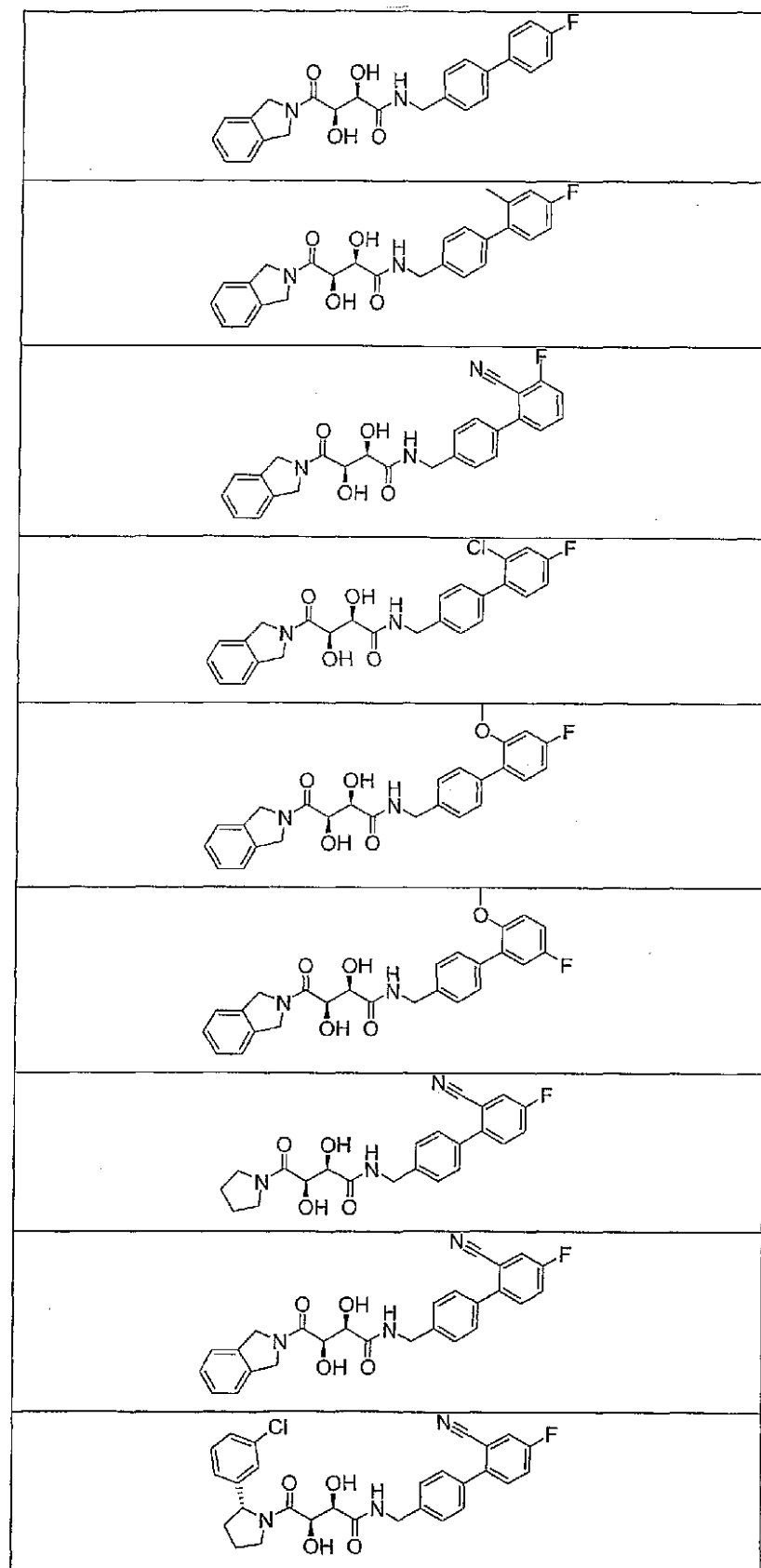
20

30

40

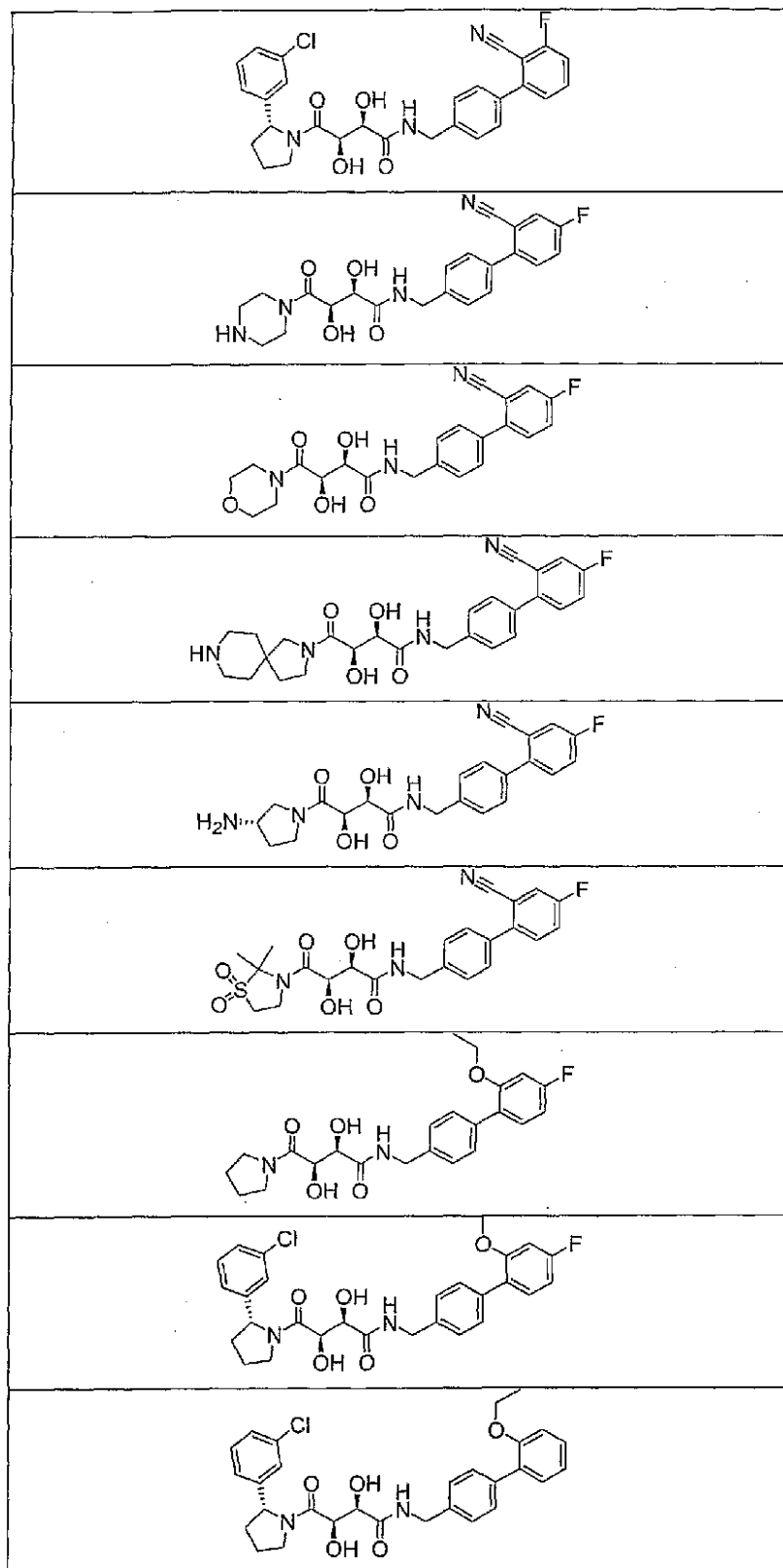
【 0 2 2 3 】

【化 2 6 1】



【0 2 2 4】

【化 2 6 2】



10

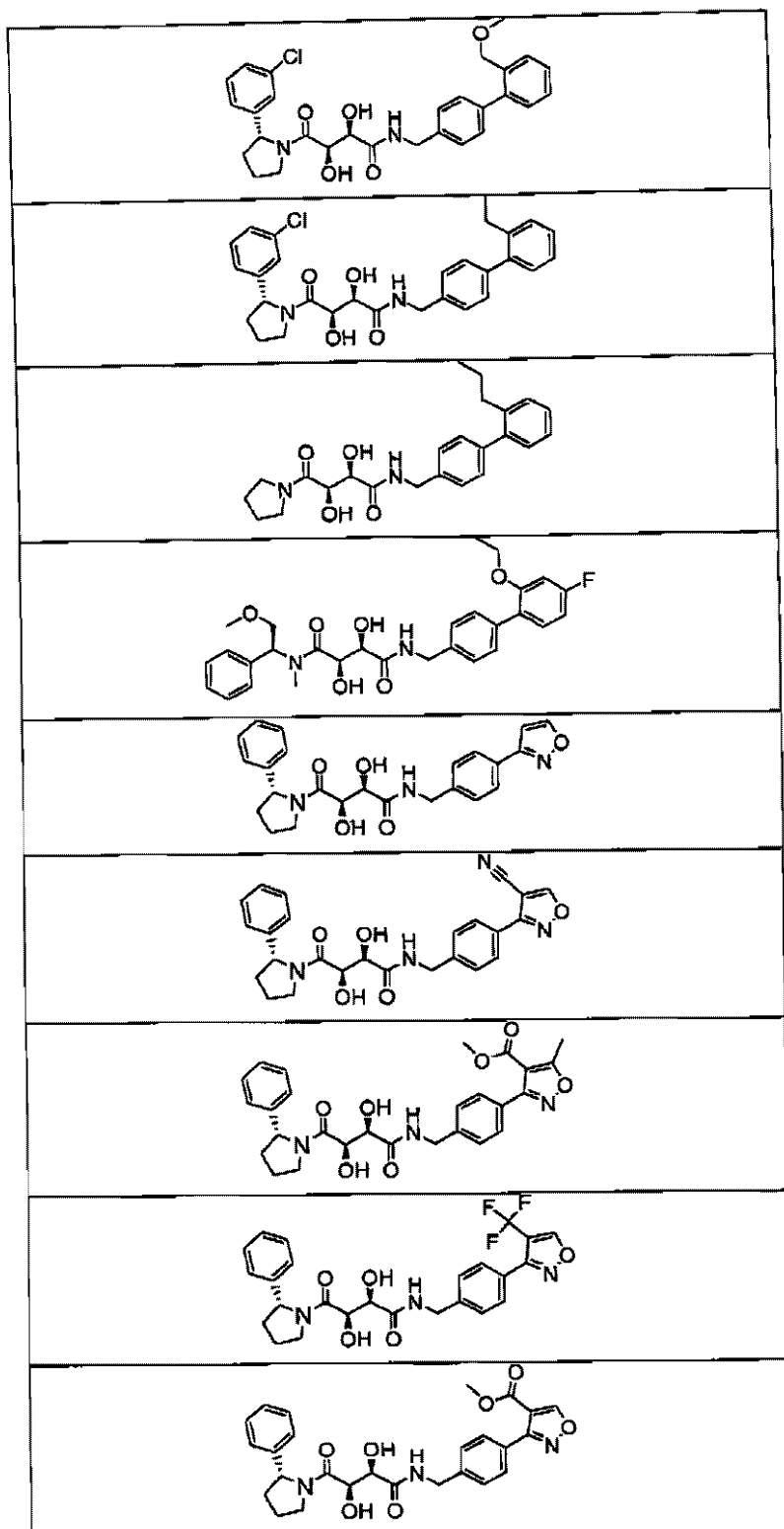
20

30

40

【 0 2 2 5】

【化 2 6 3】



10

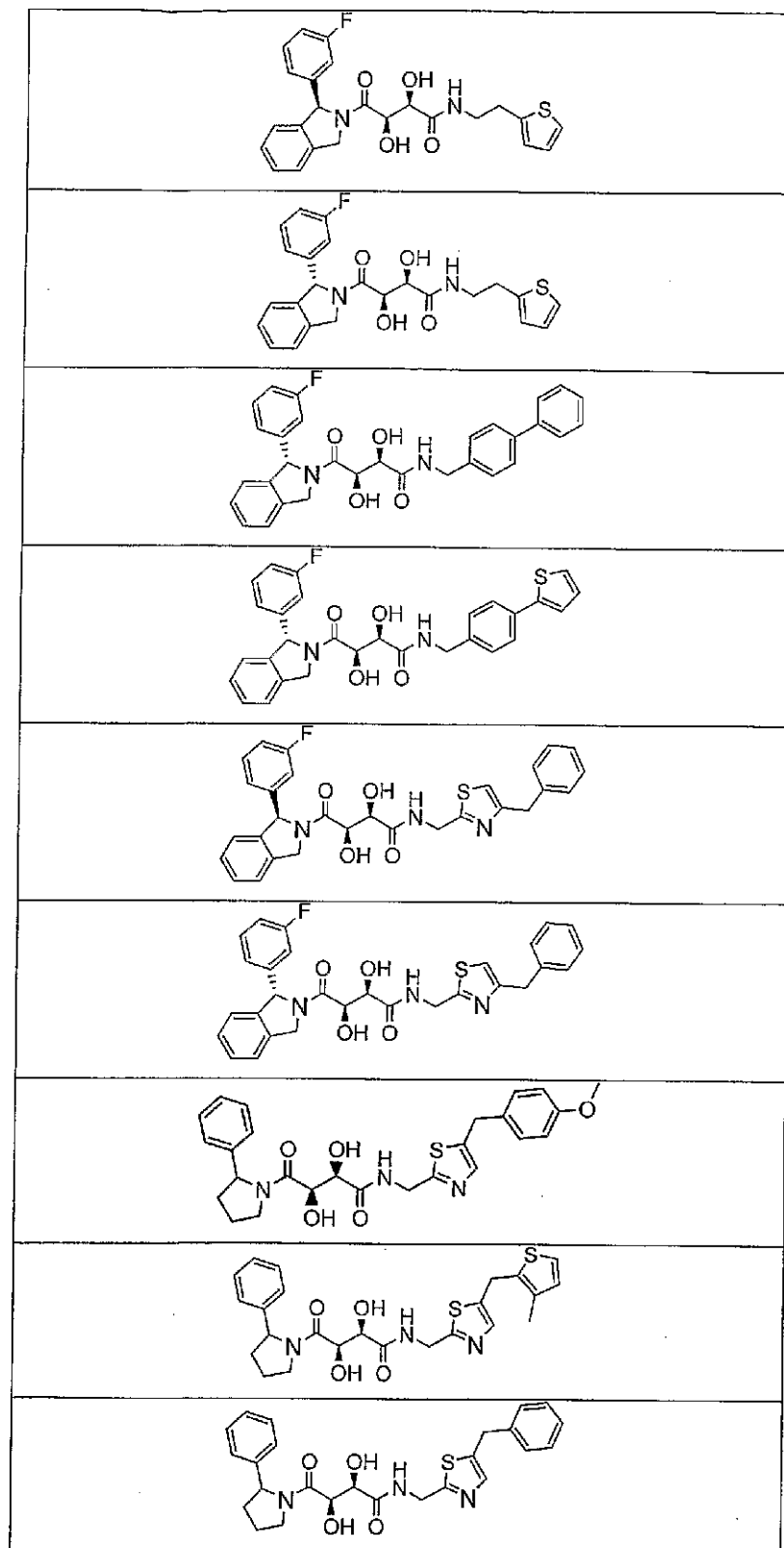
20

30

40

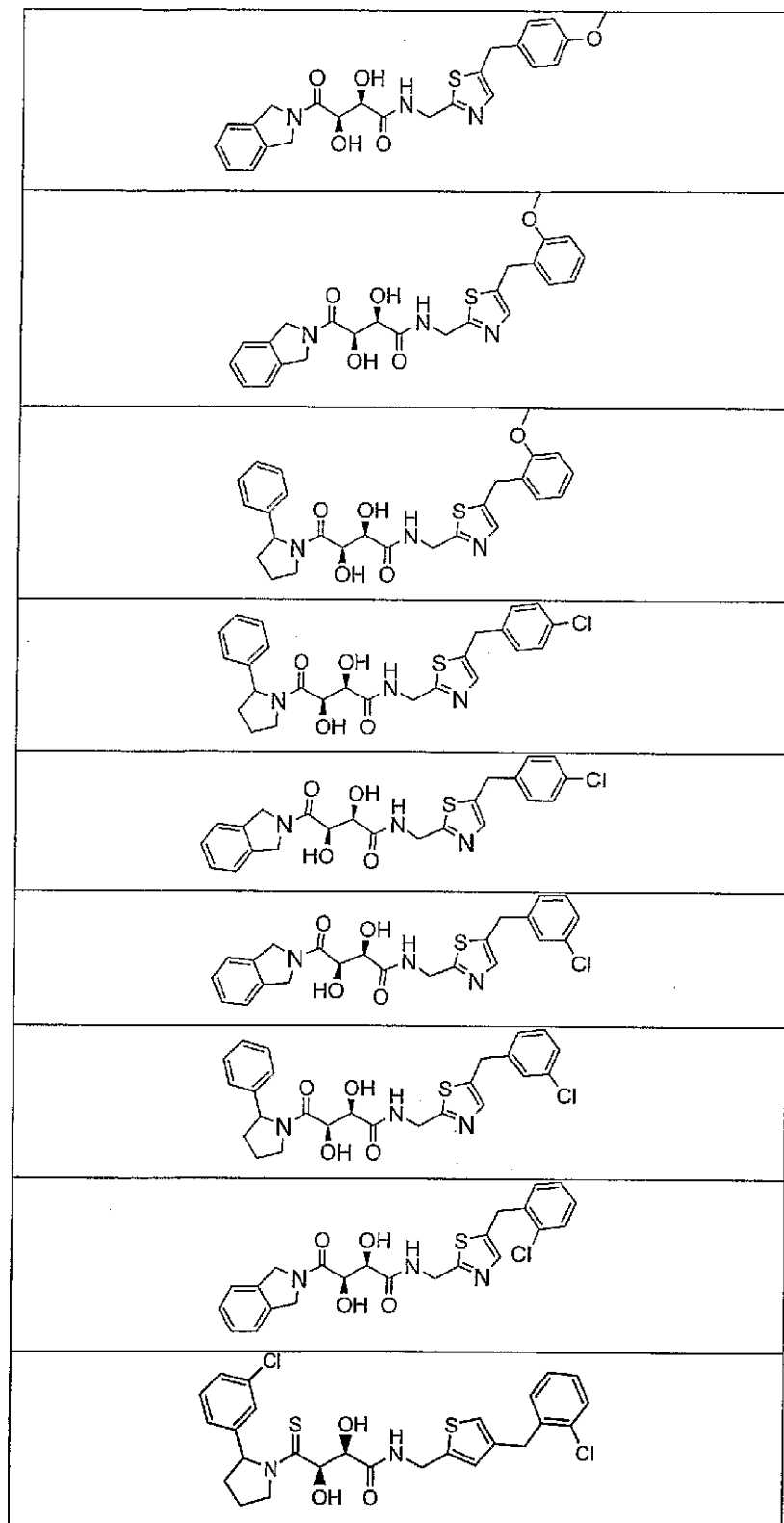
【 0 2 2 6 】

【化 2 6 4】



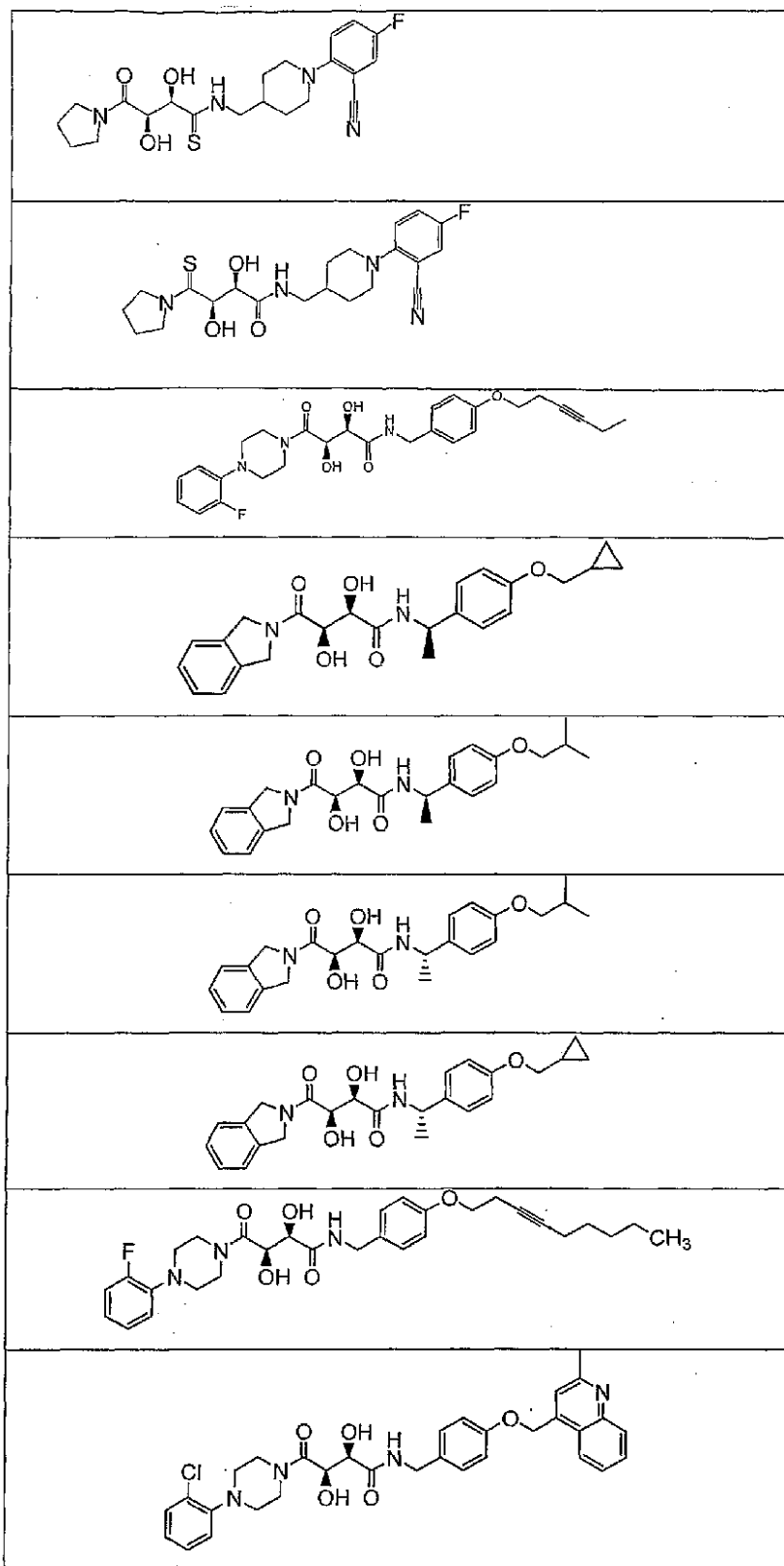
【0 2 2 7】

【化 2 6 5】



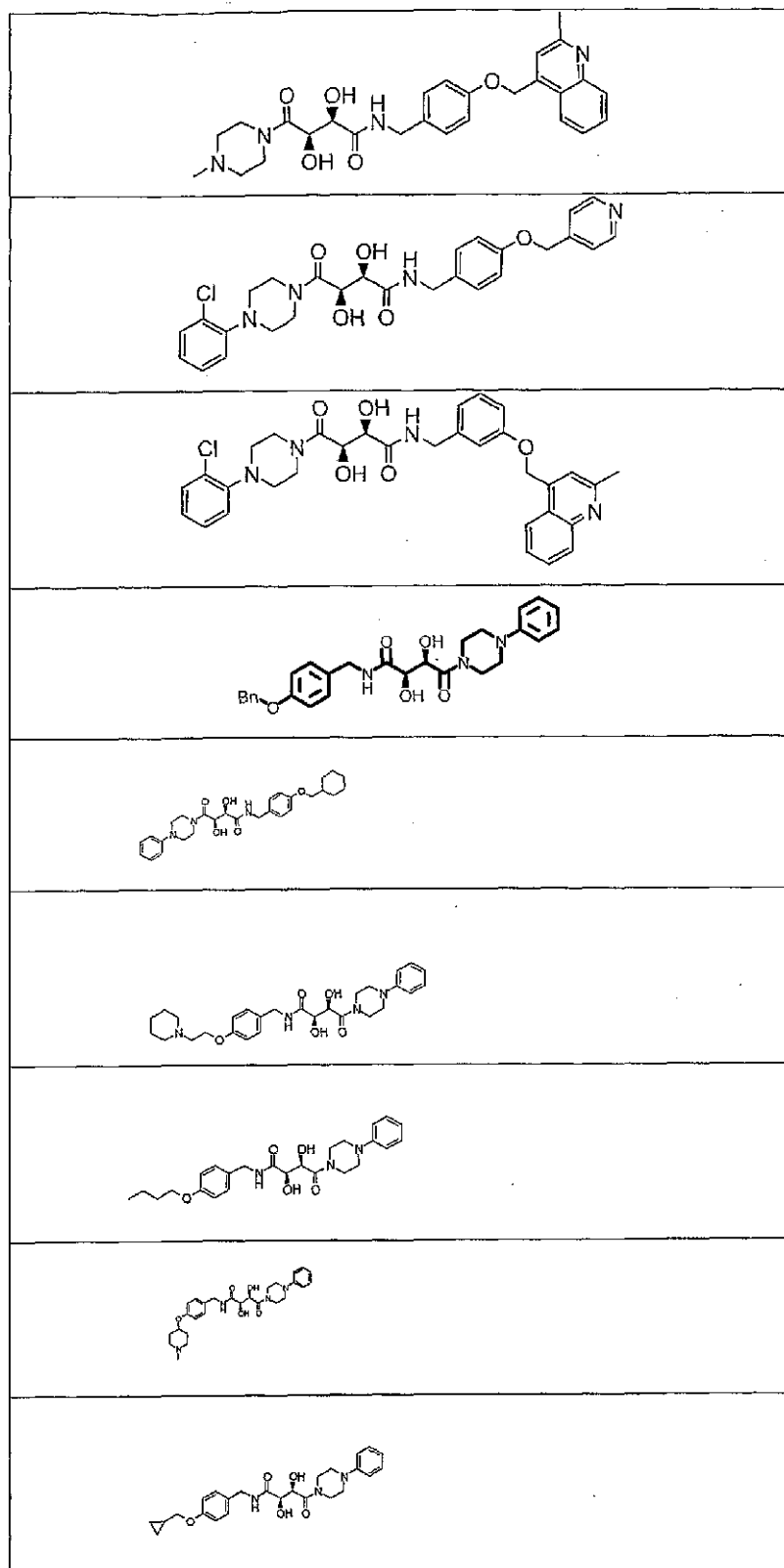
【 0 2 2 8 】

【化 2 6 6】



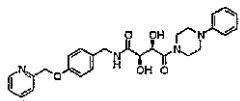
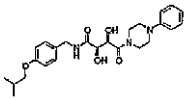
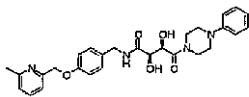
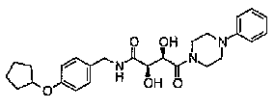
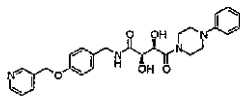
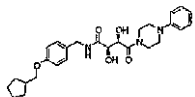
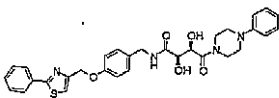
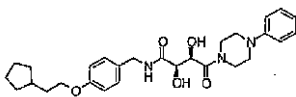
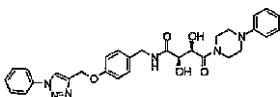
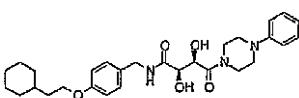
【0 2 2 9】

【化 2 6 7】



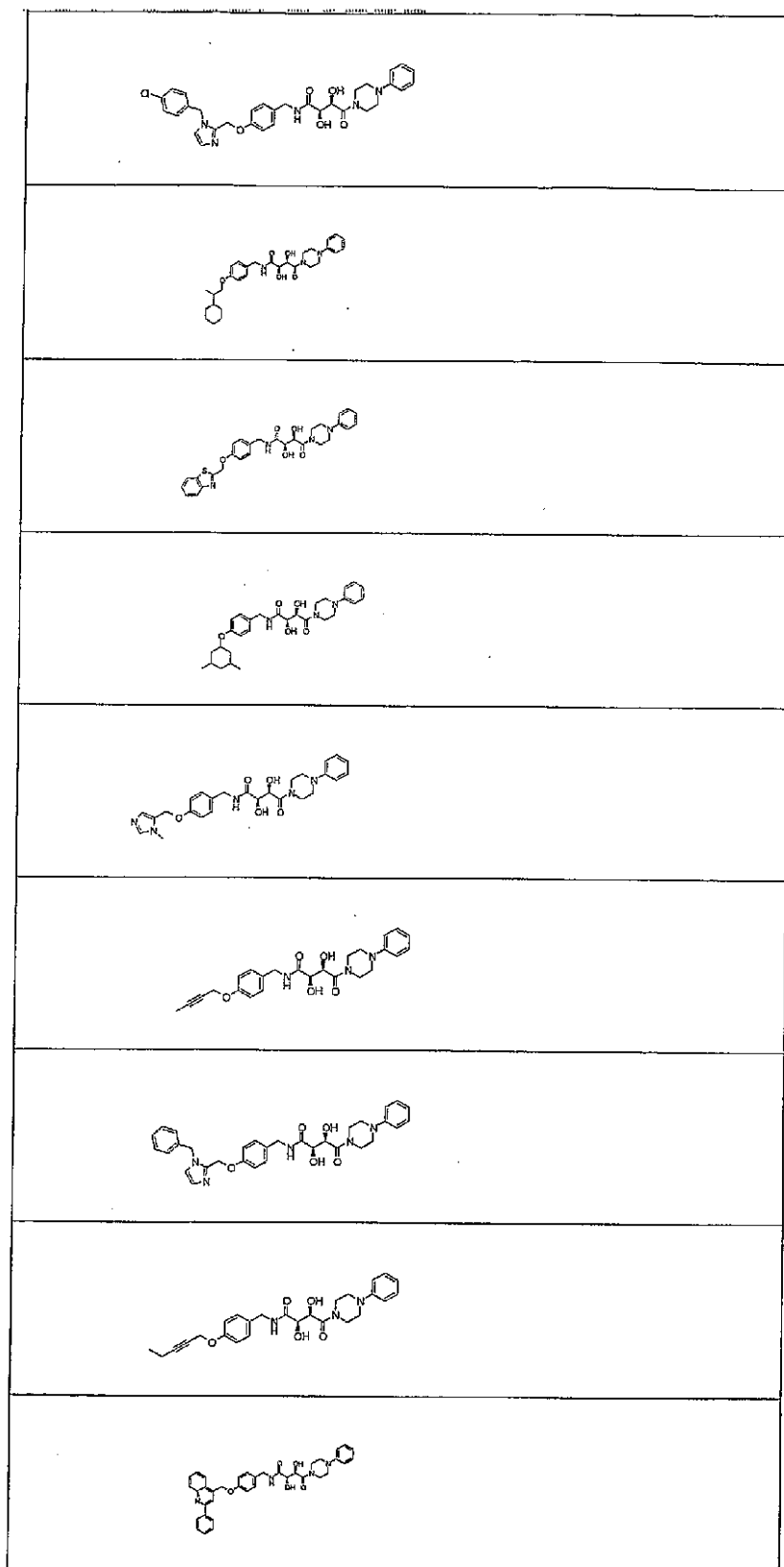
【0 2 3 0】

【化 2 6 8】

	
	
	10
	
	20
	
	30
	
	40
	

【 0 2 3 1 】

【化 2 6 9】



10

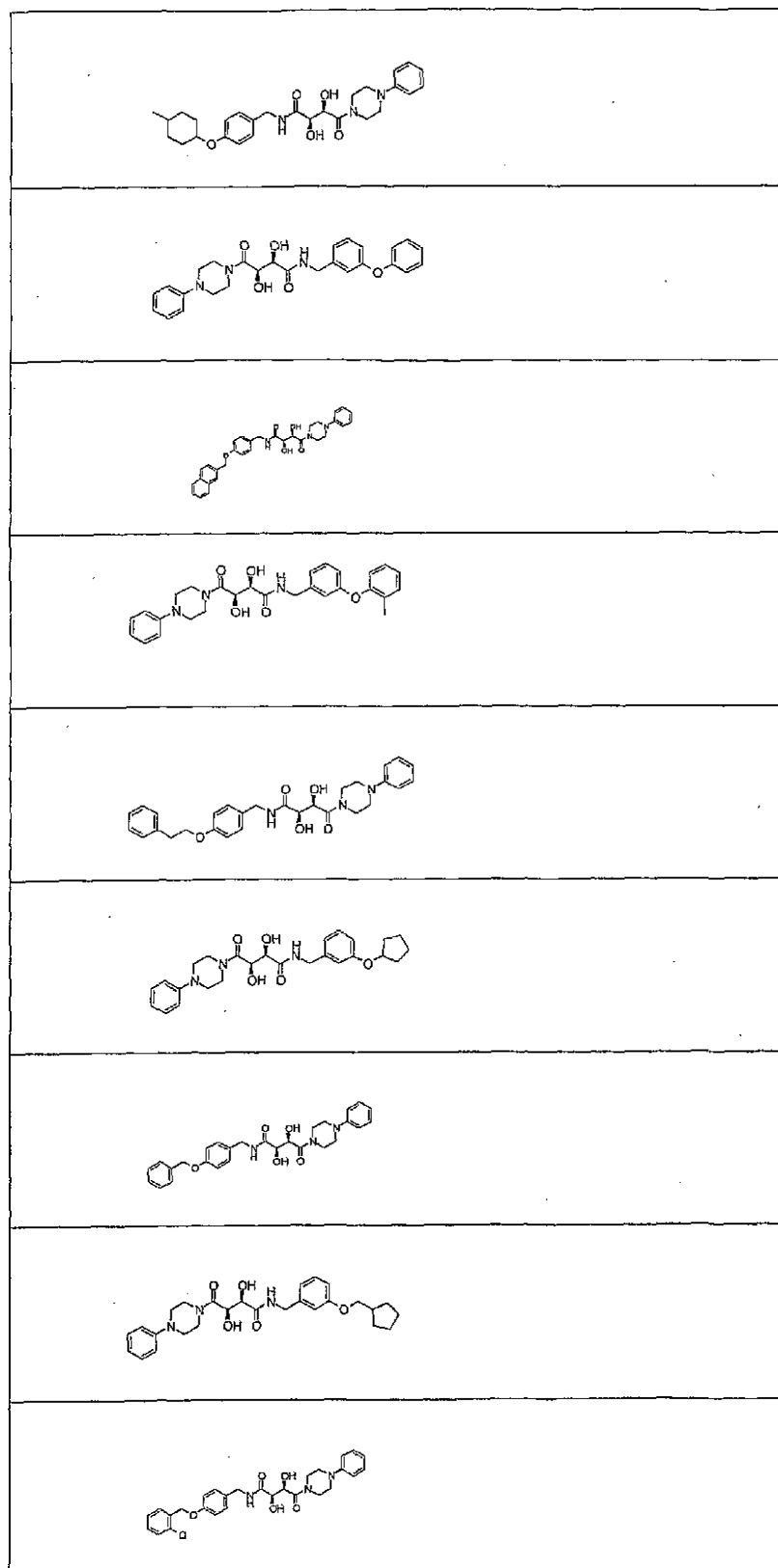
20

30

40

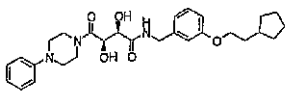
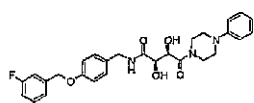
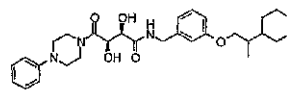
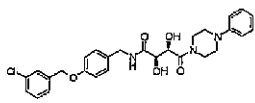
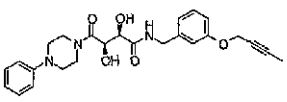
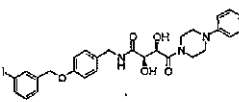
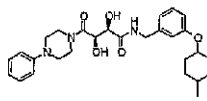
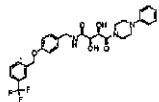
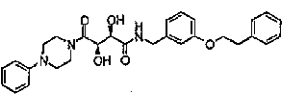
【 0 2 3 2 】

【化 2 7 0】



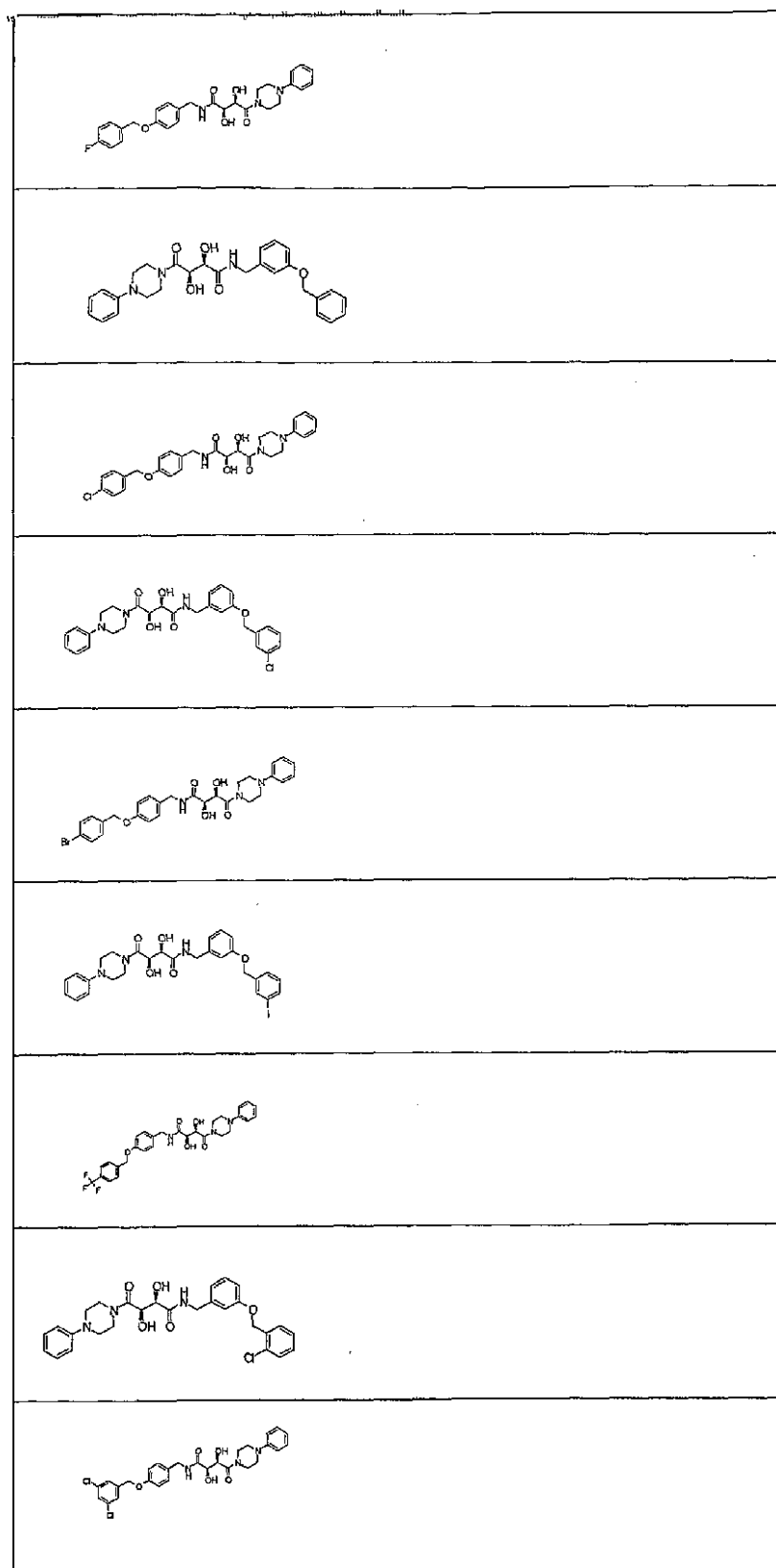
【 0 2 3 3】

【化 2 7 1】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	
	40

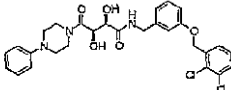
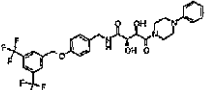
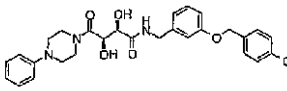
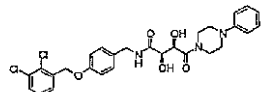
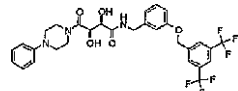
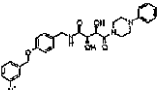
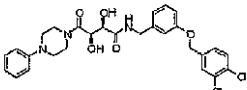
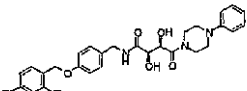
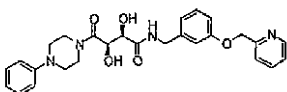
【 0 2 3 4】

【化 2 7 2】



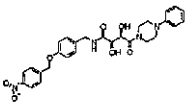
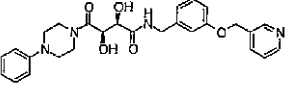
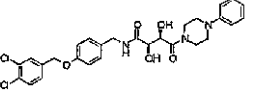
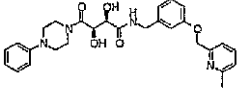
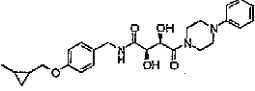
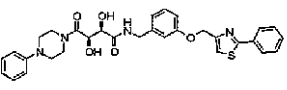
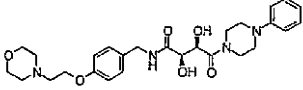
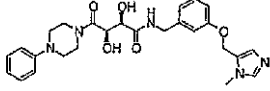
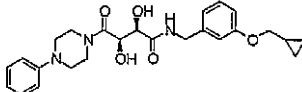
【 0 2 3 5】

【化 2 7 3】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40
	

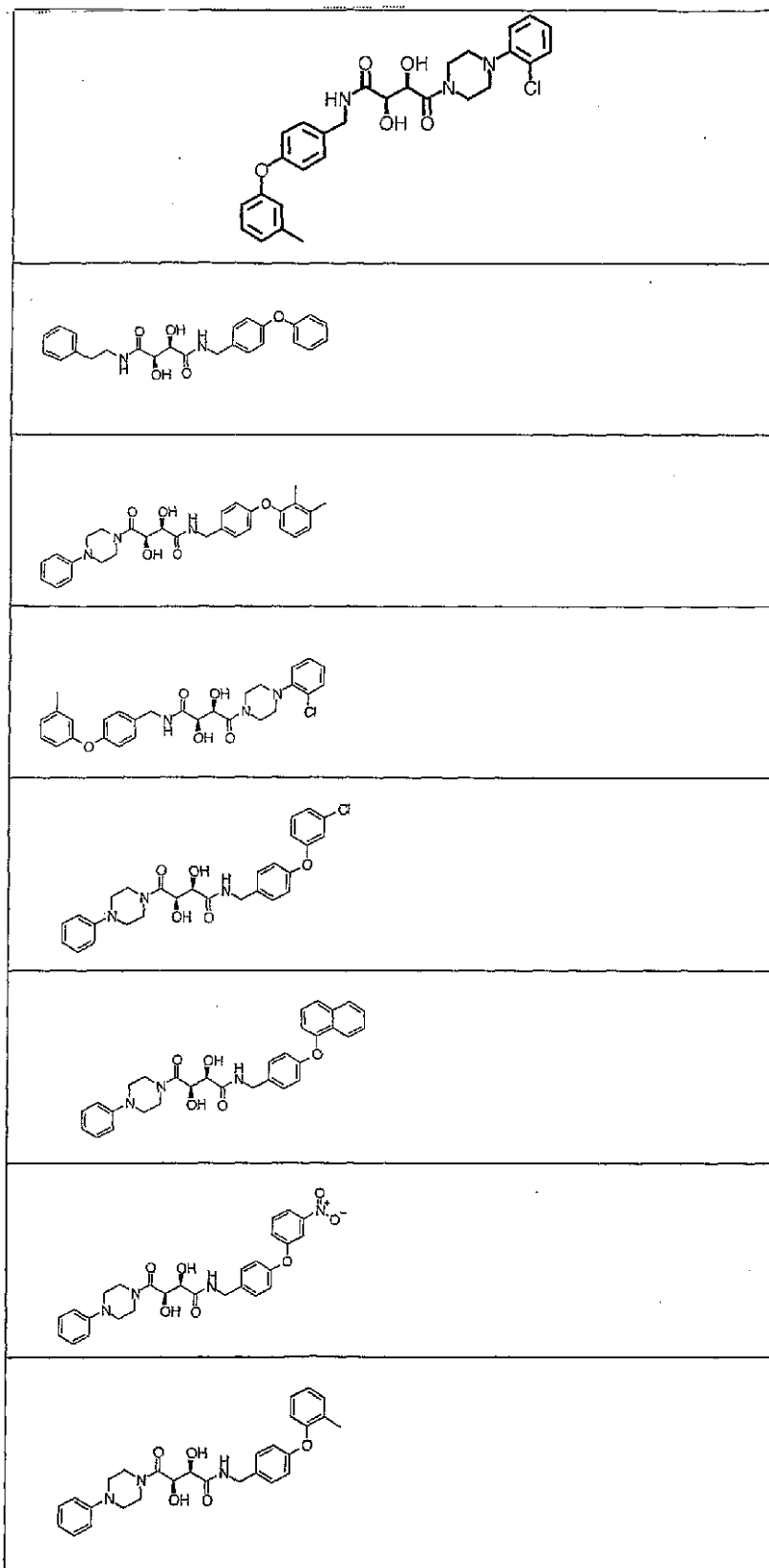
【 0 2 3 6】

【化 2 7 4】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40
	

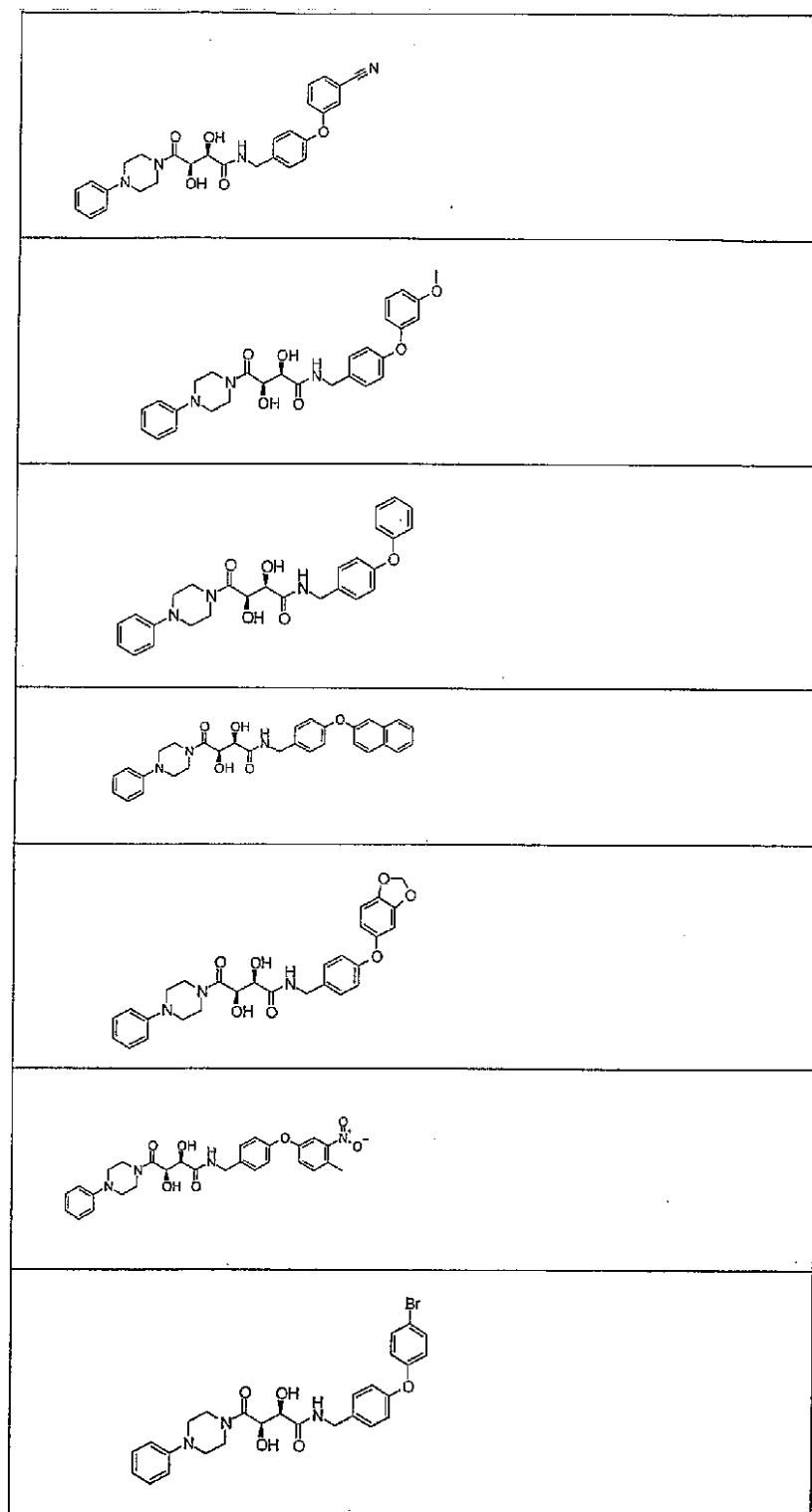
【 0 2 3 7 】

【化 2 7 5】



【 0 2 3 8 】

【化 2 7 6】



10

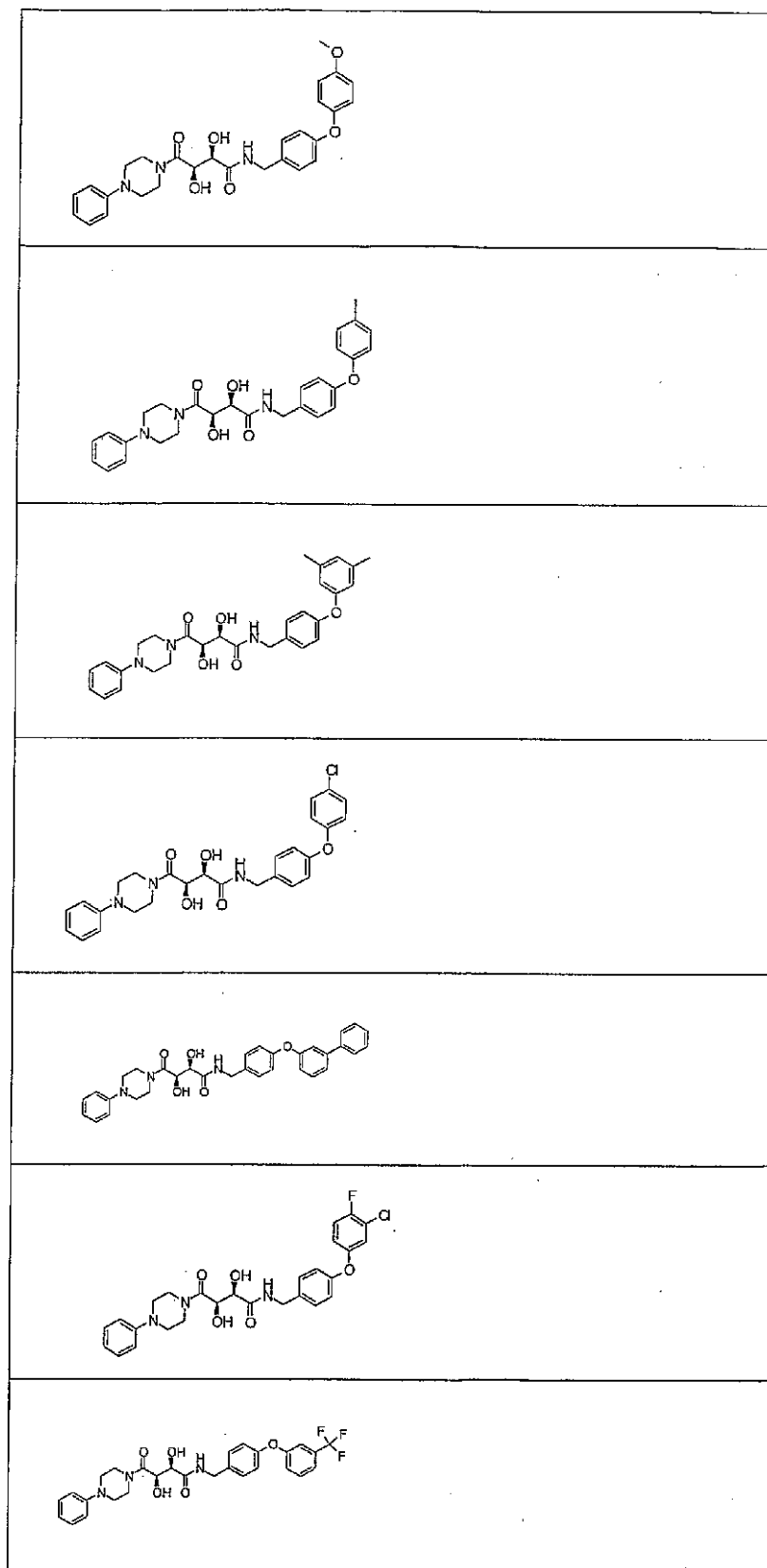
20

30

40

【 0 2 3 9 】

【化 2 7 7】



10

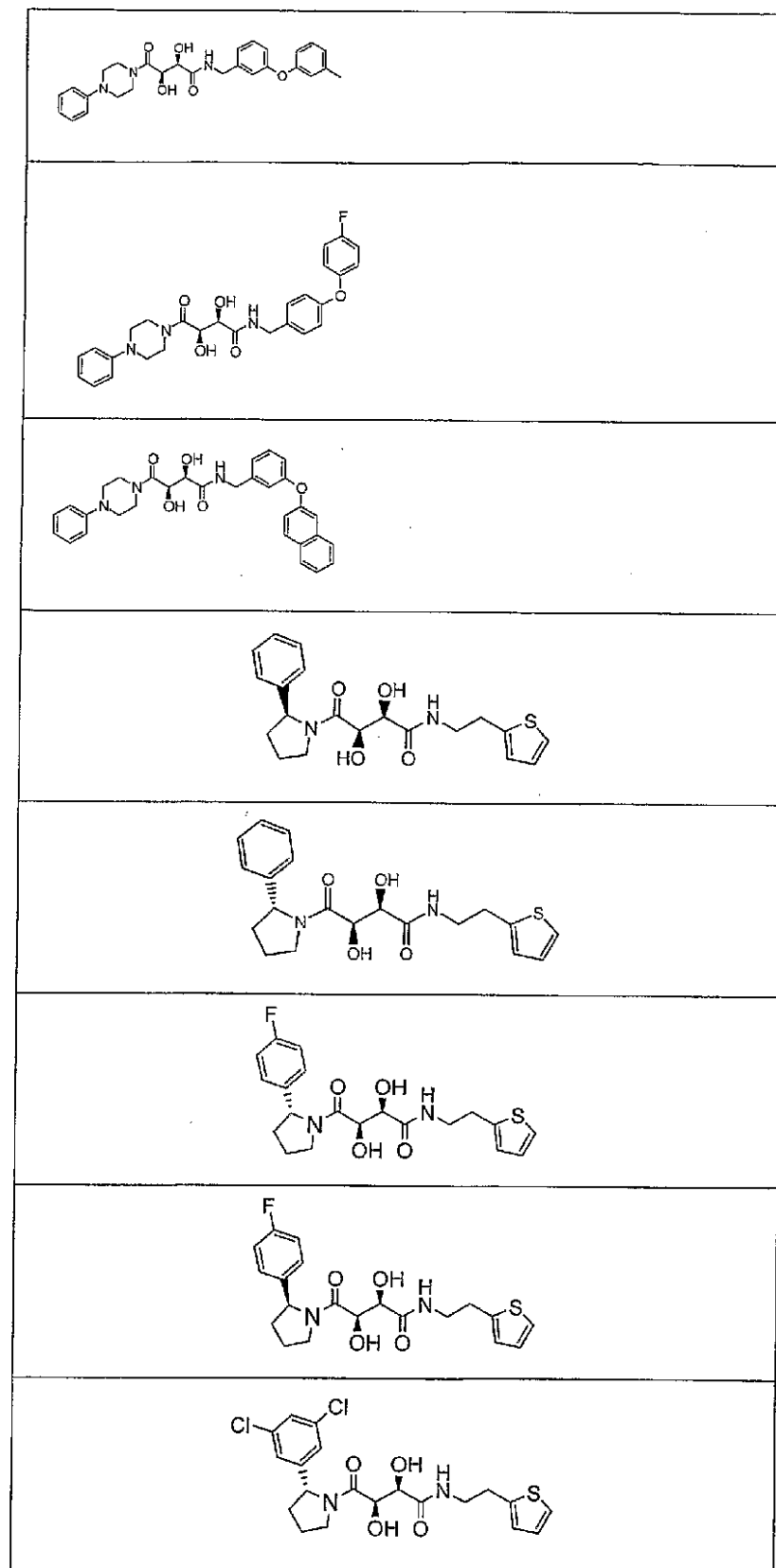
20

30

40

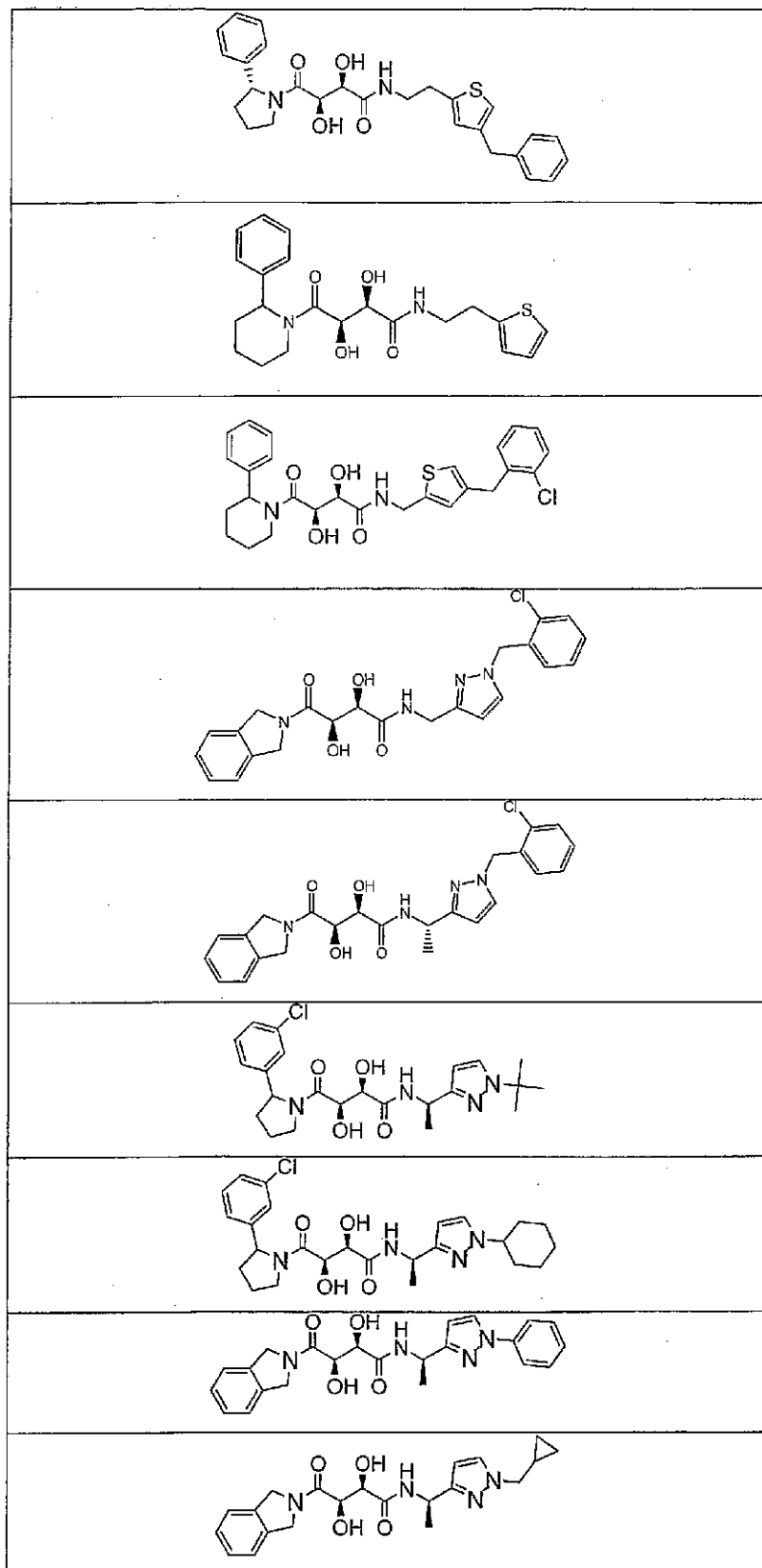
【 0 2 4 0 】

【化 2 7 8】



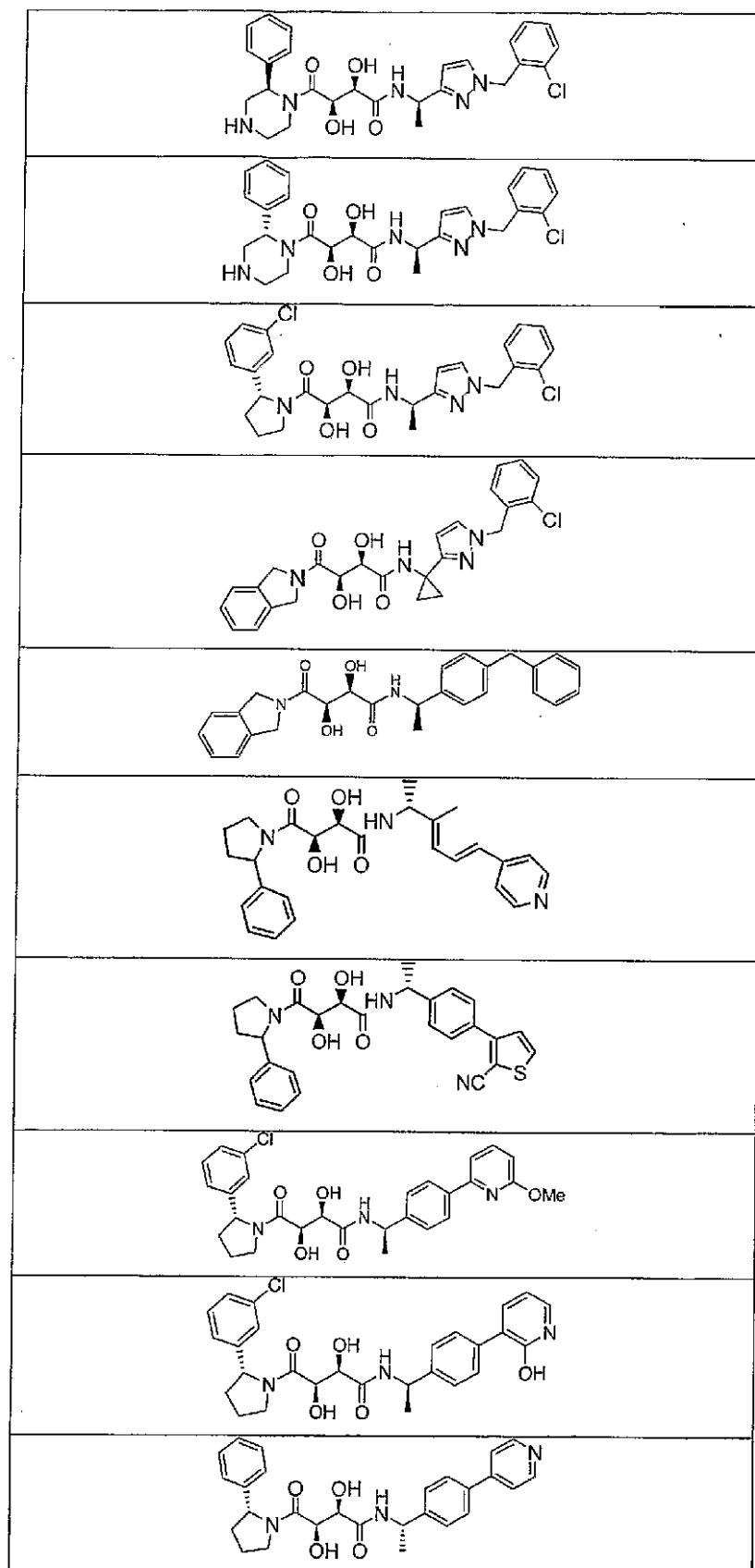
【0 2 4 1】

【化 2 7 9】



【0 2 4 2】

【化 2 8 0】



10

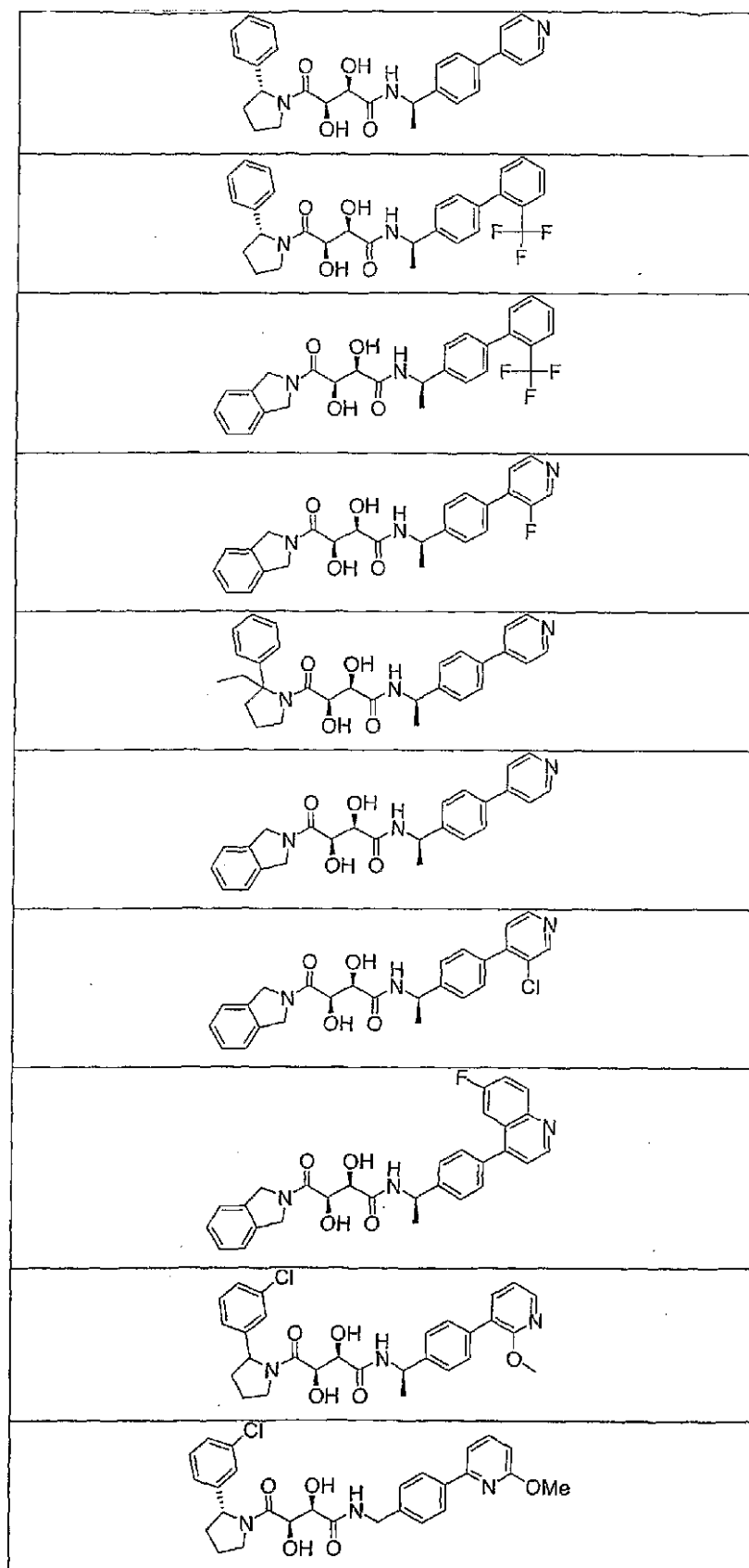
20

30

40

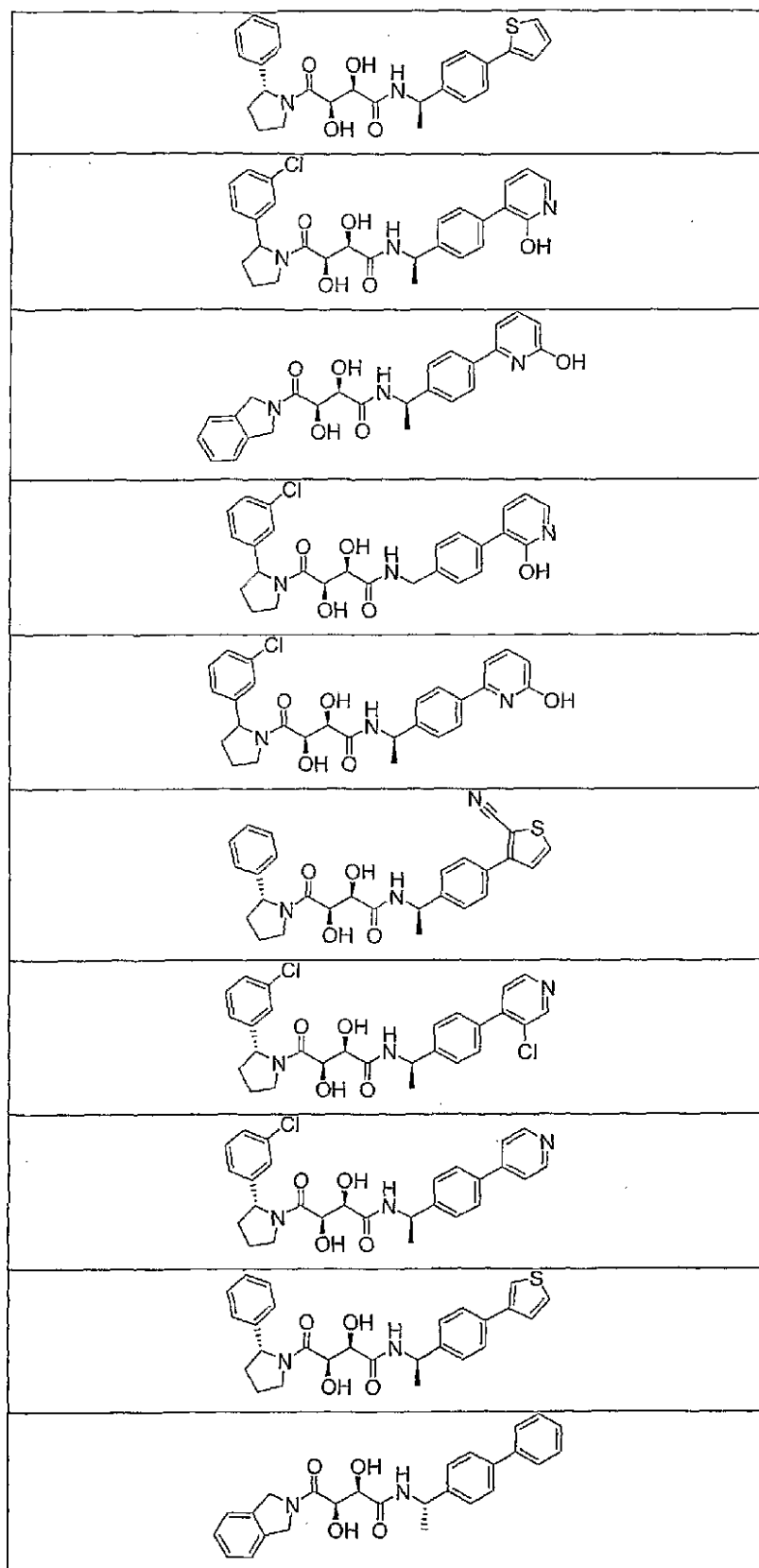
【 0 2 4 3 】

【化 2 8 1】



【0 2 4 4】

【化 2 8 2】



10

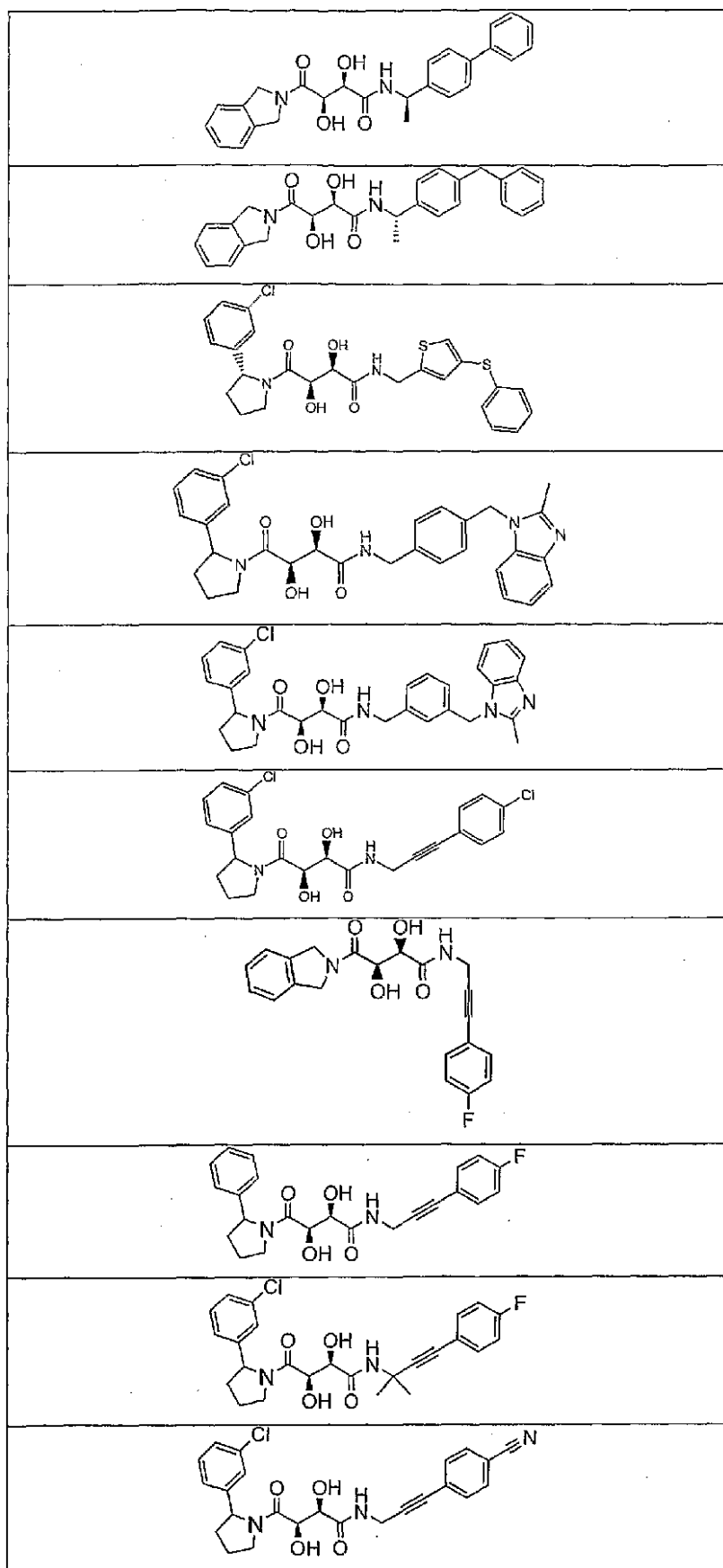
20

30

40

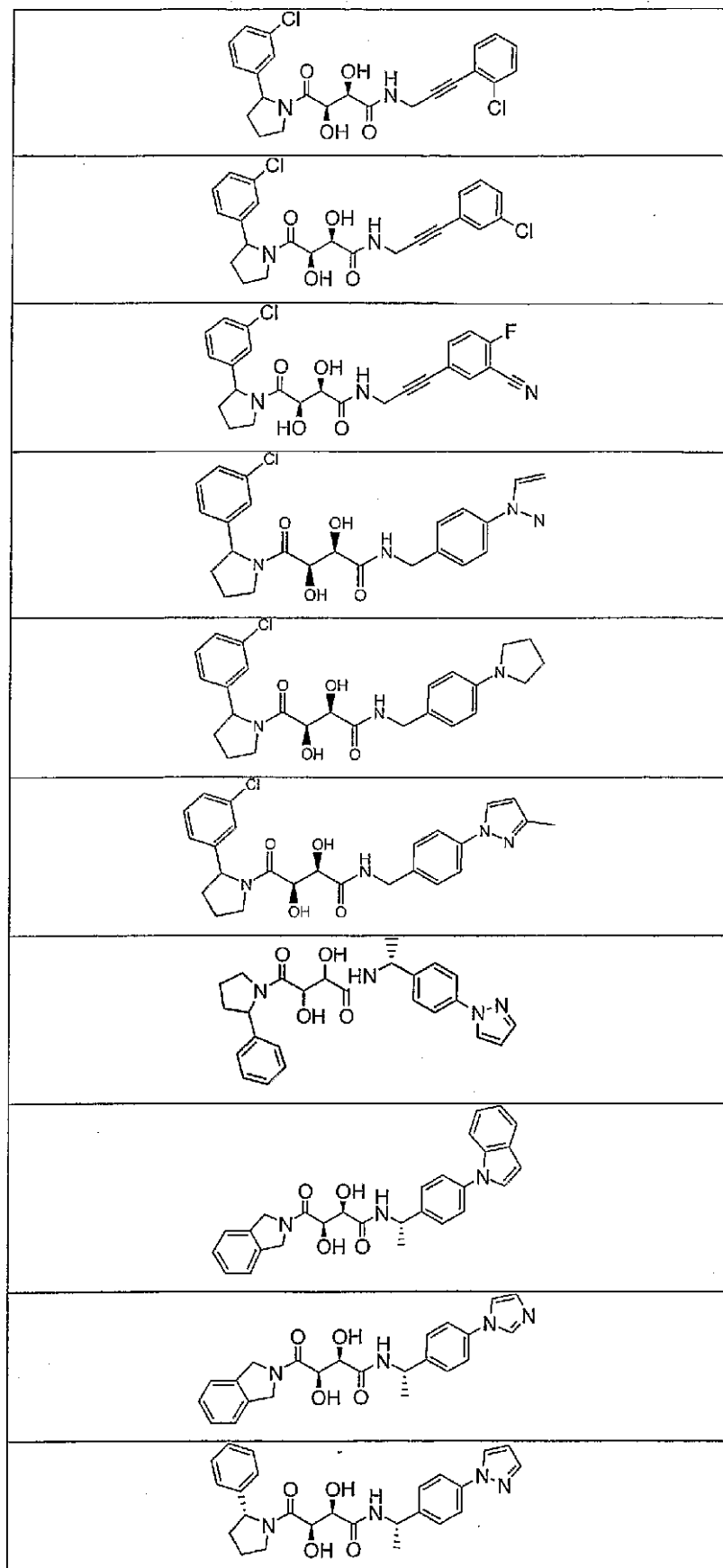
【 0 2 4 5】

【化 2 8 3】



【 0 2 4 6 】

【化 2 8 4】



10

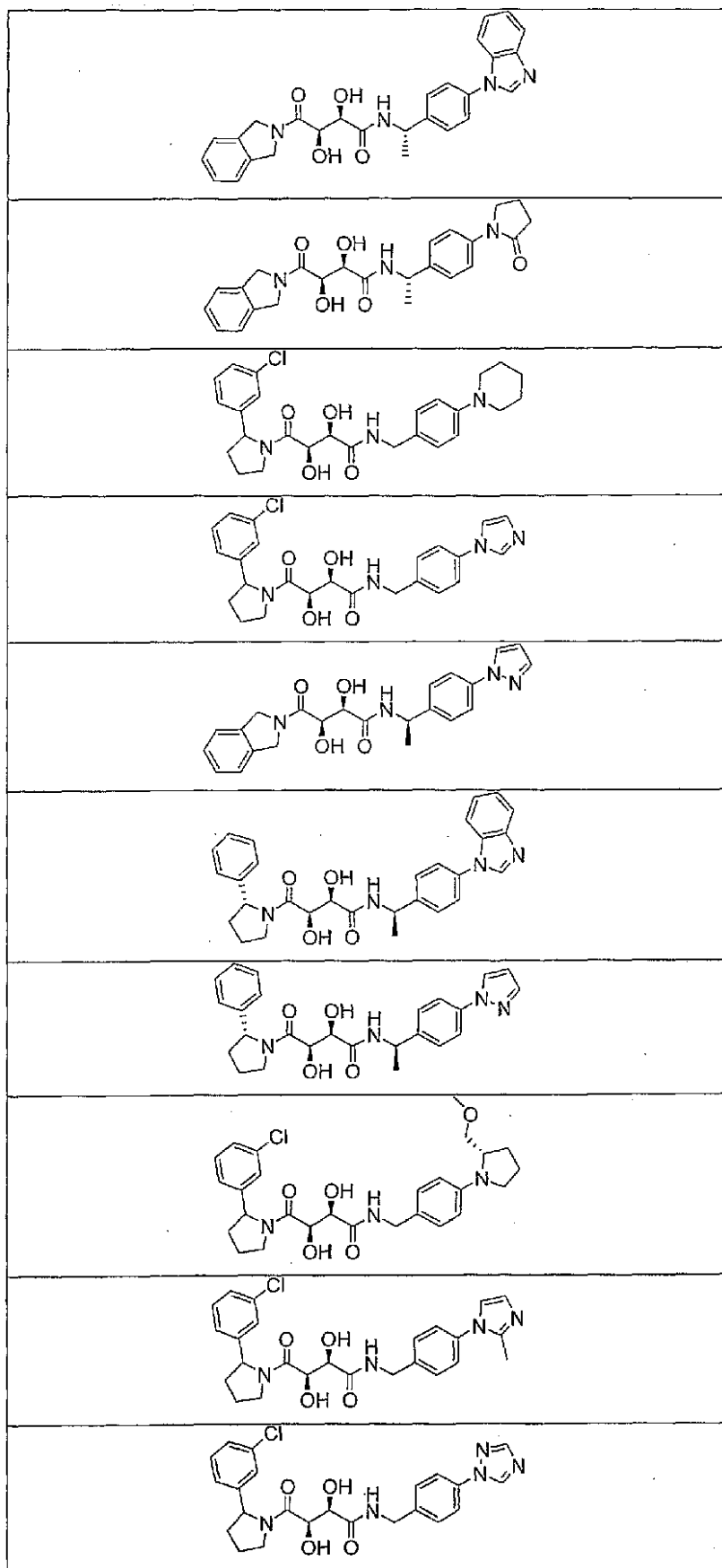
20

30

40

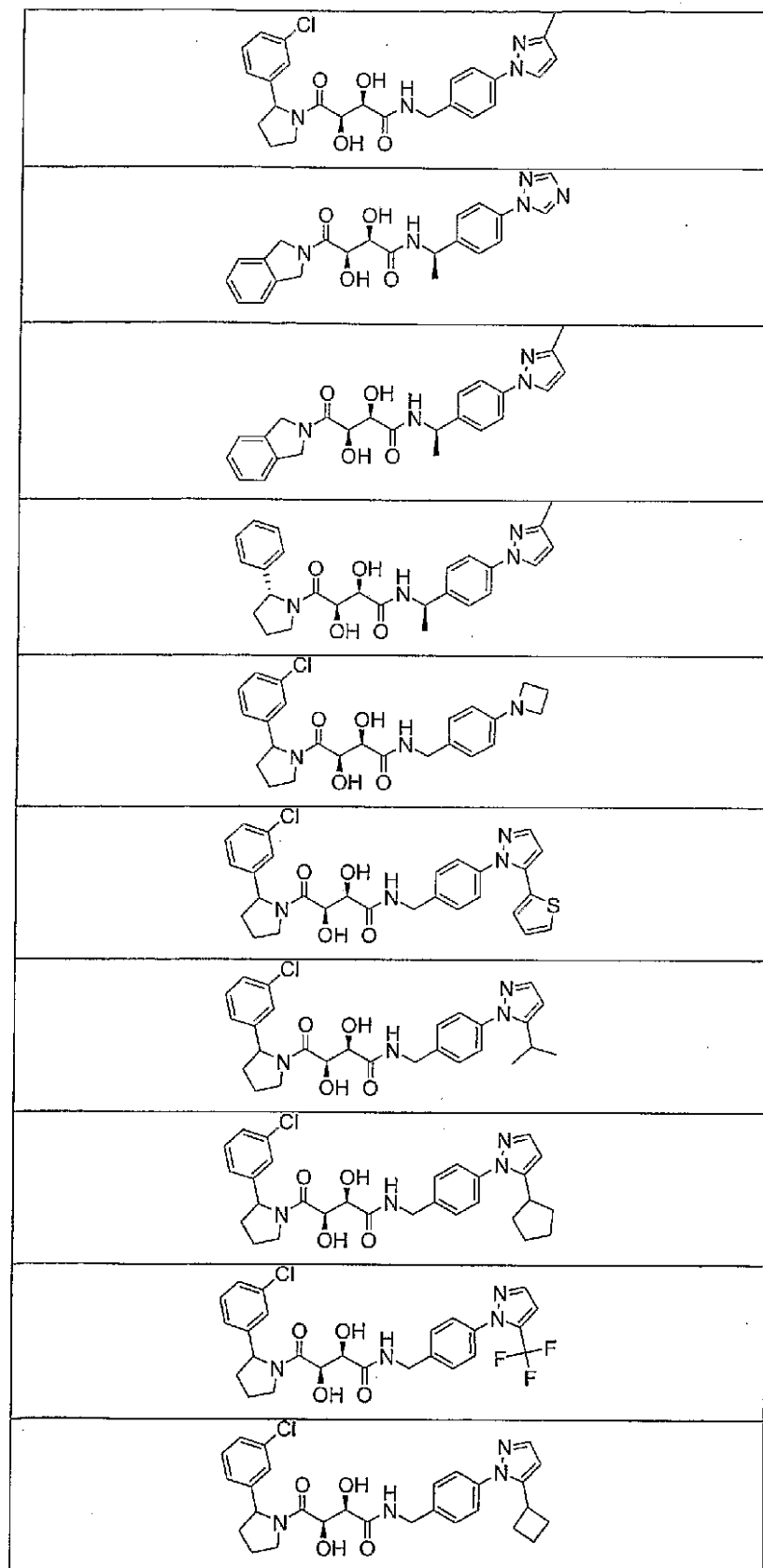
【0 2 4 7】

【化 2 8 5】



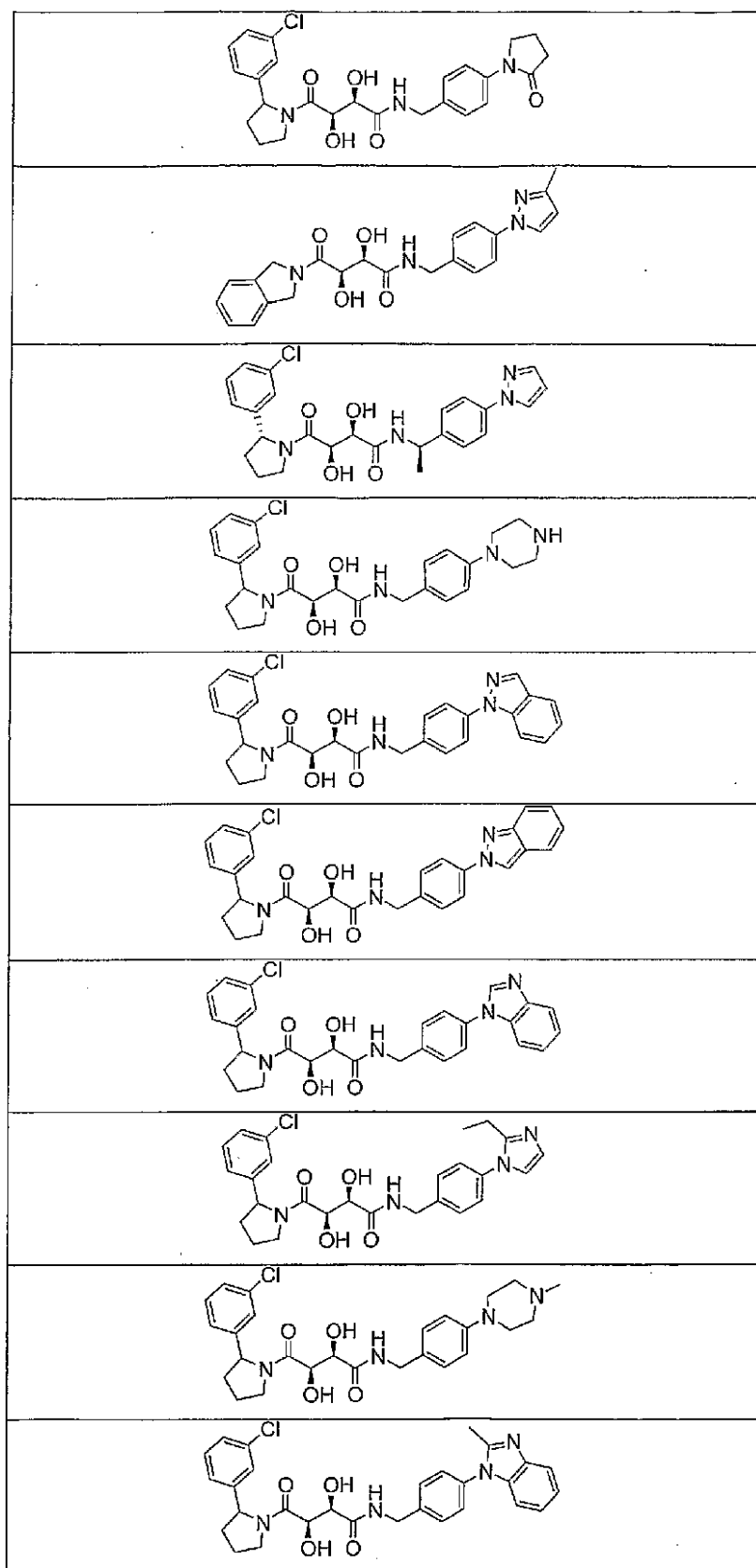
【 0 2 4 8 】

【化 2 8 6】



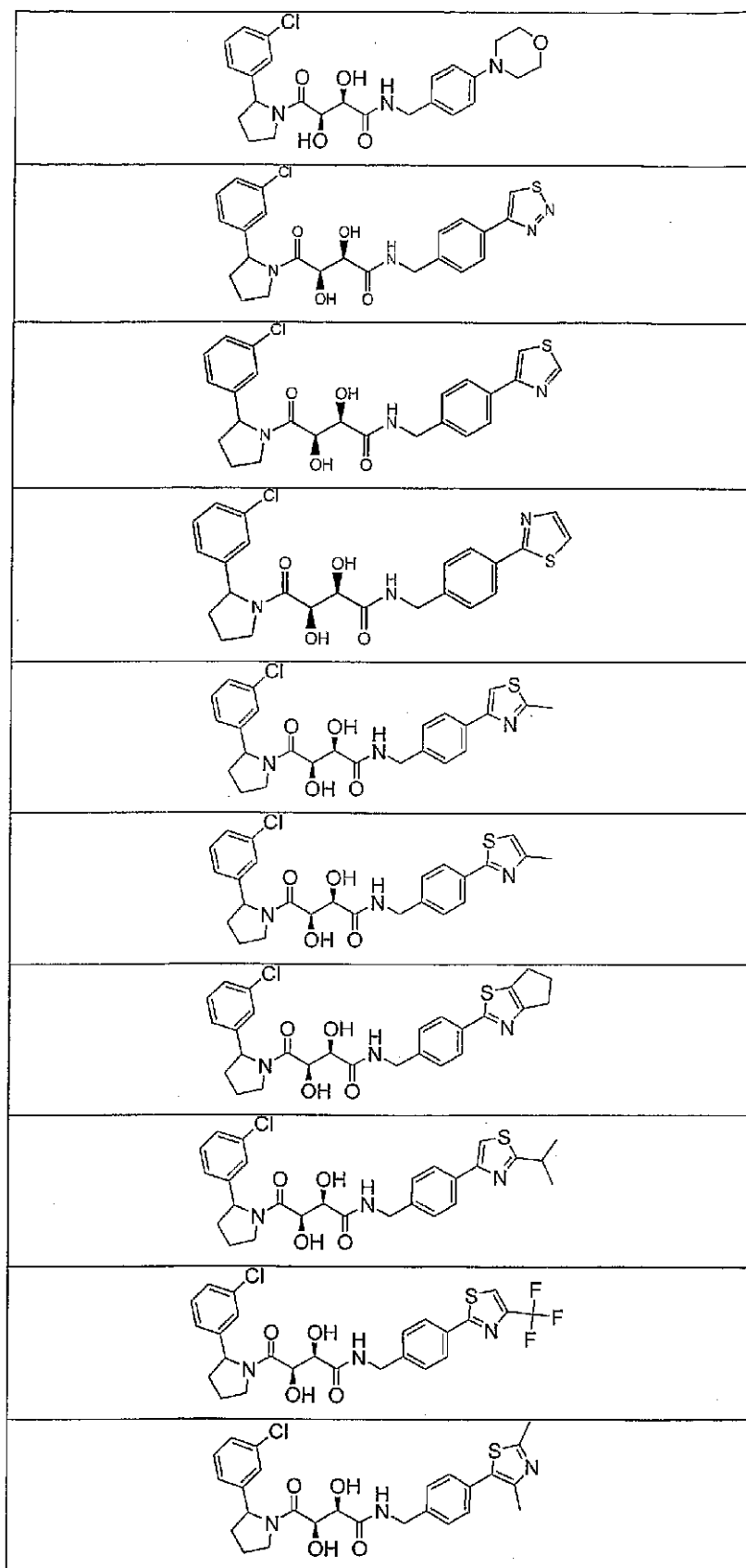
【0 2 4 9】

【化 2 8 7】



【0 2 5 0】

【化 2 8 8】



10

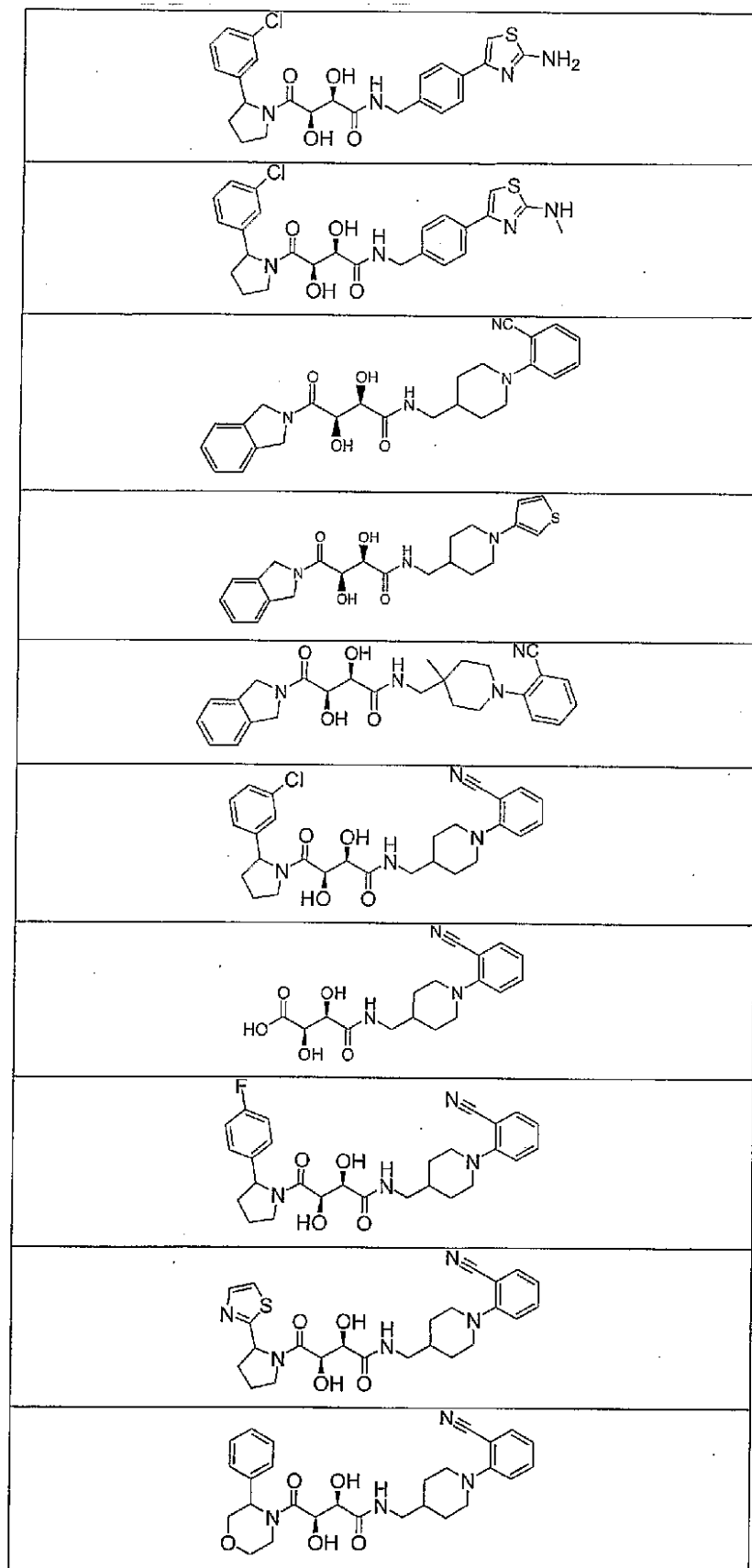
20

30

40

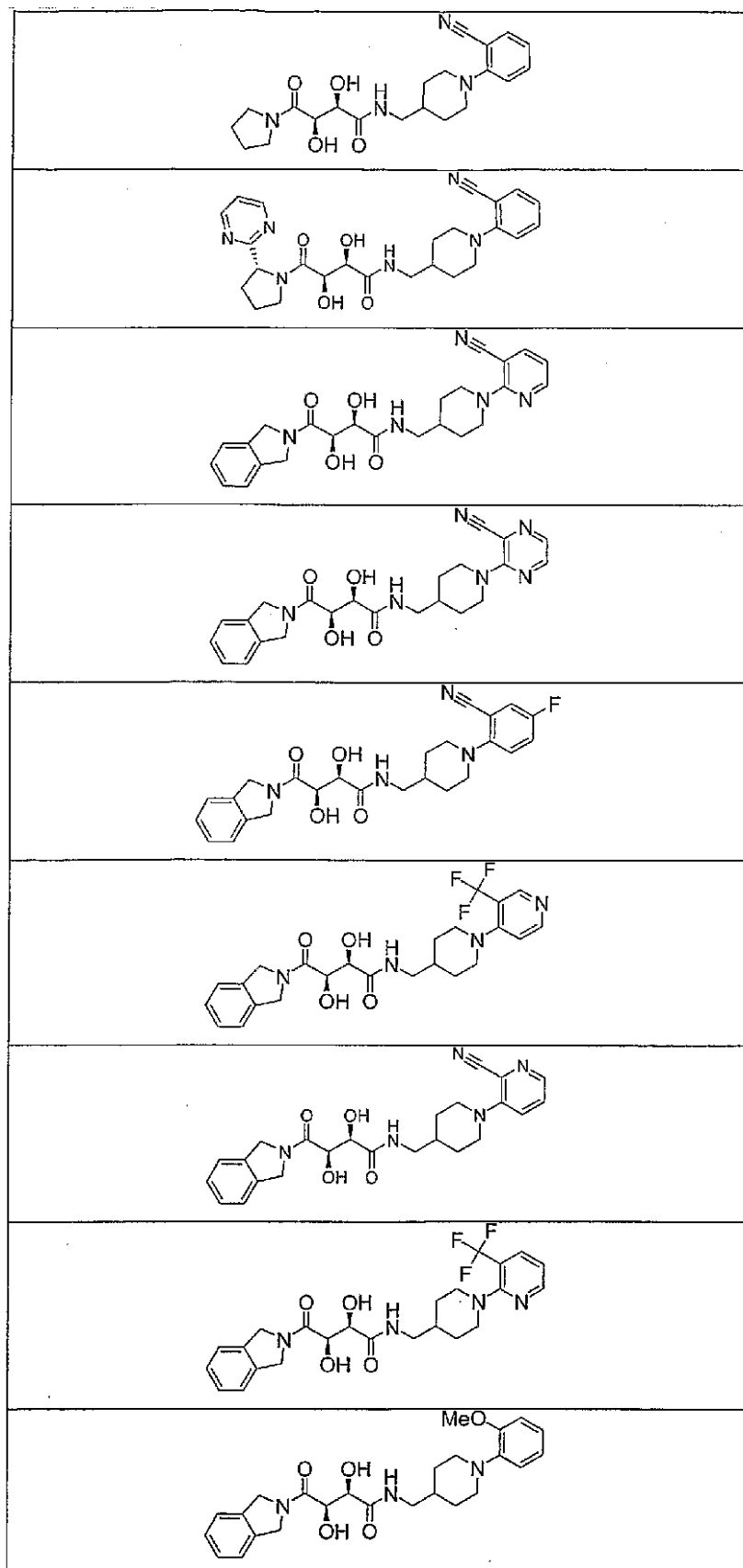
【 0 2 5 1】

【化 2 8 9】



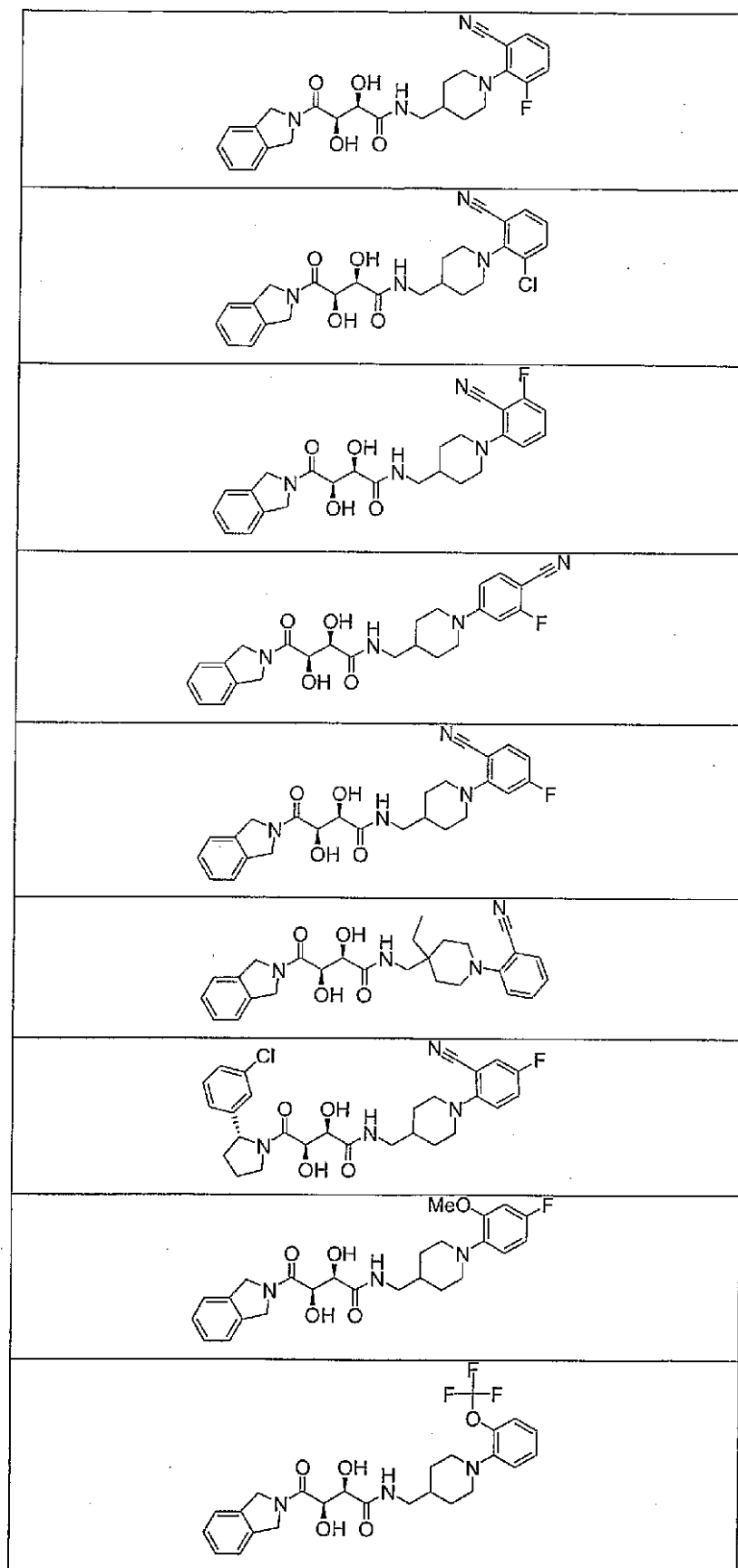
【0 2 5 2】

【化 2 9 0】



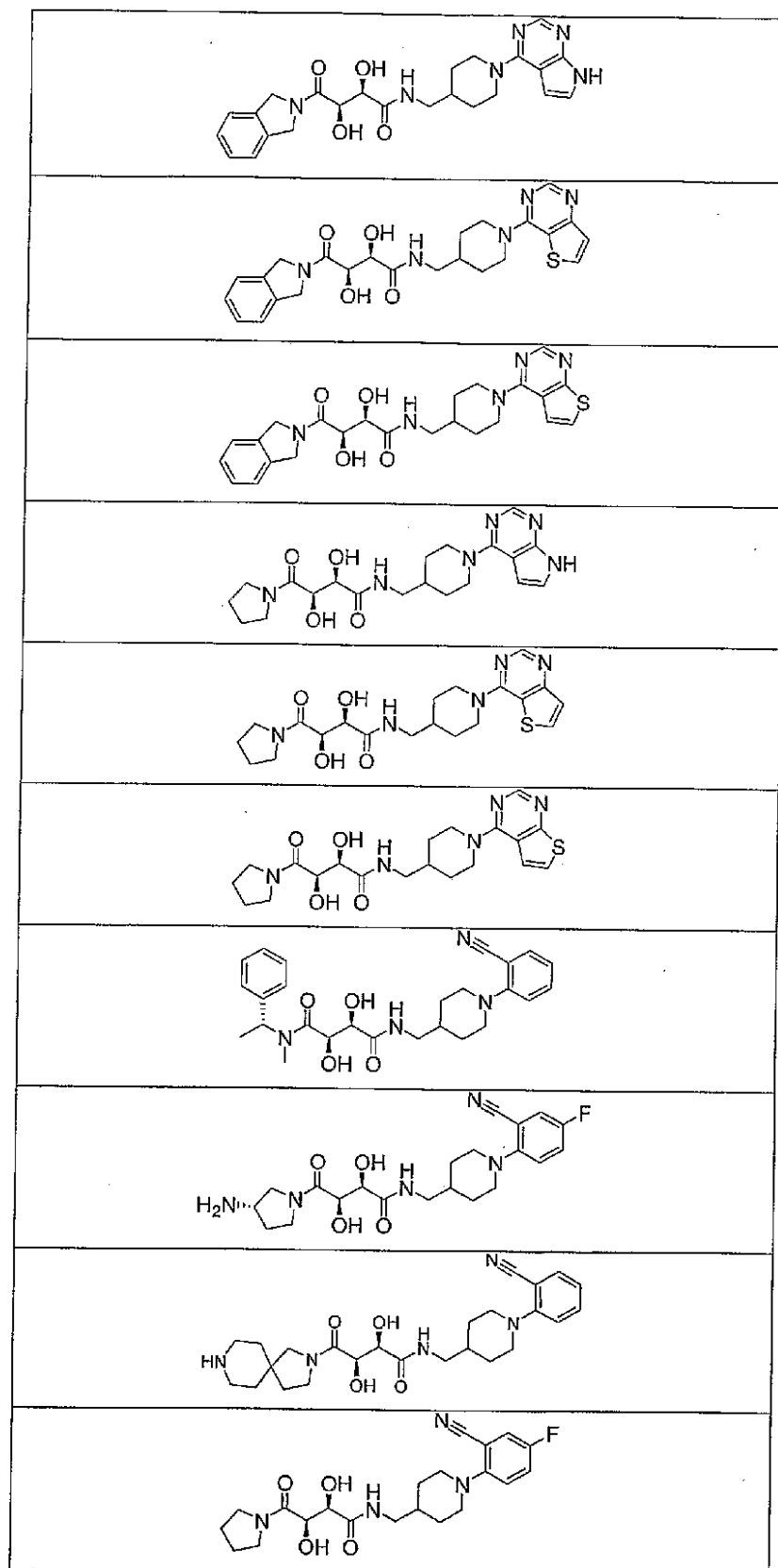
【 0 2 5 3】

【化 2 9 1】



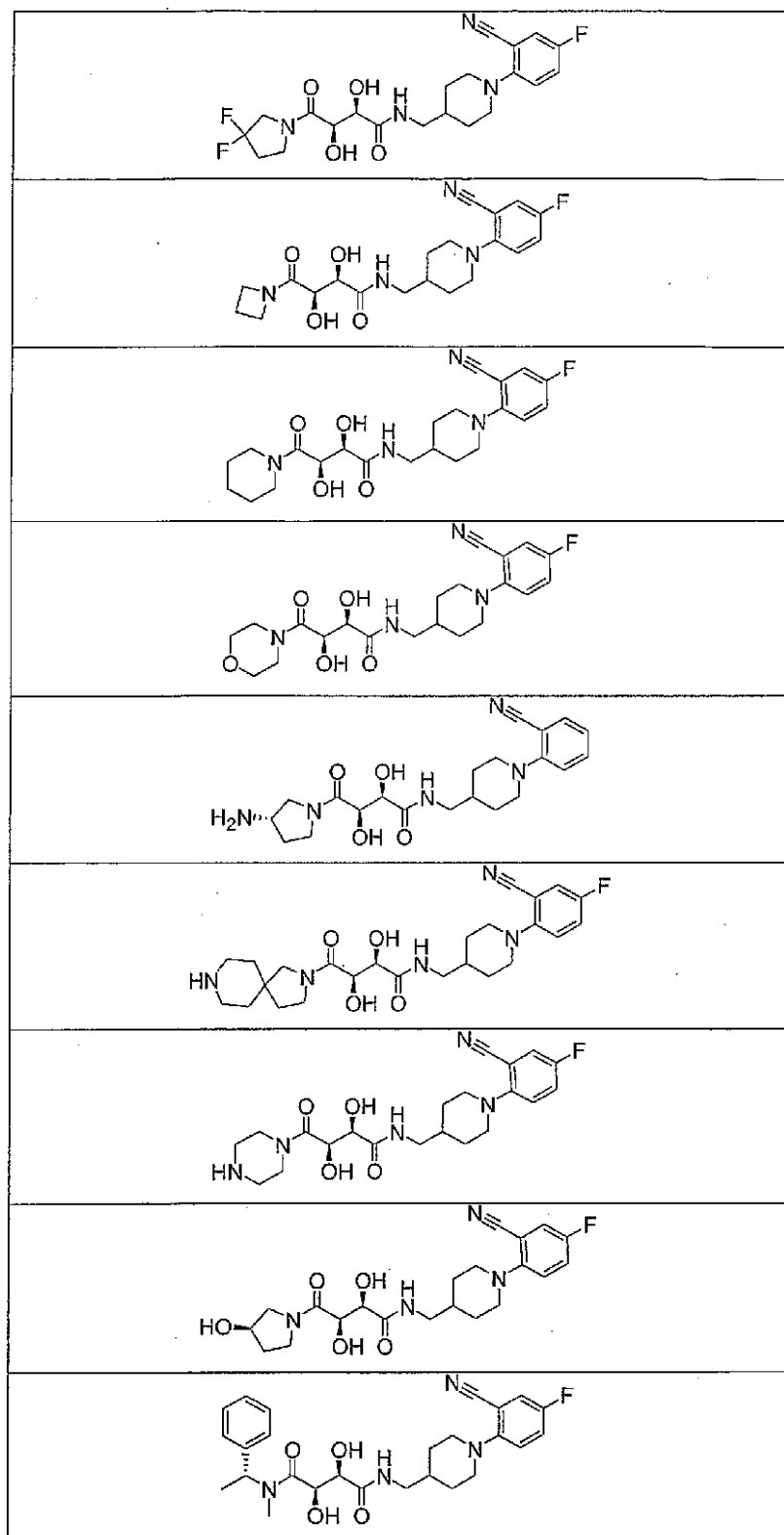
【0 2 5 4】

【化 2 9 2】



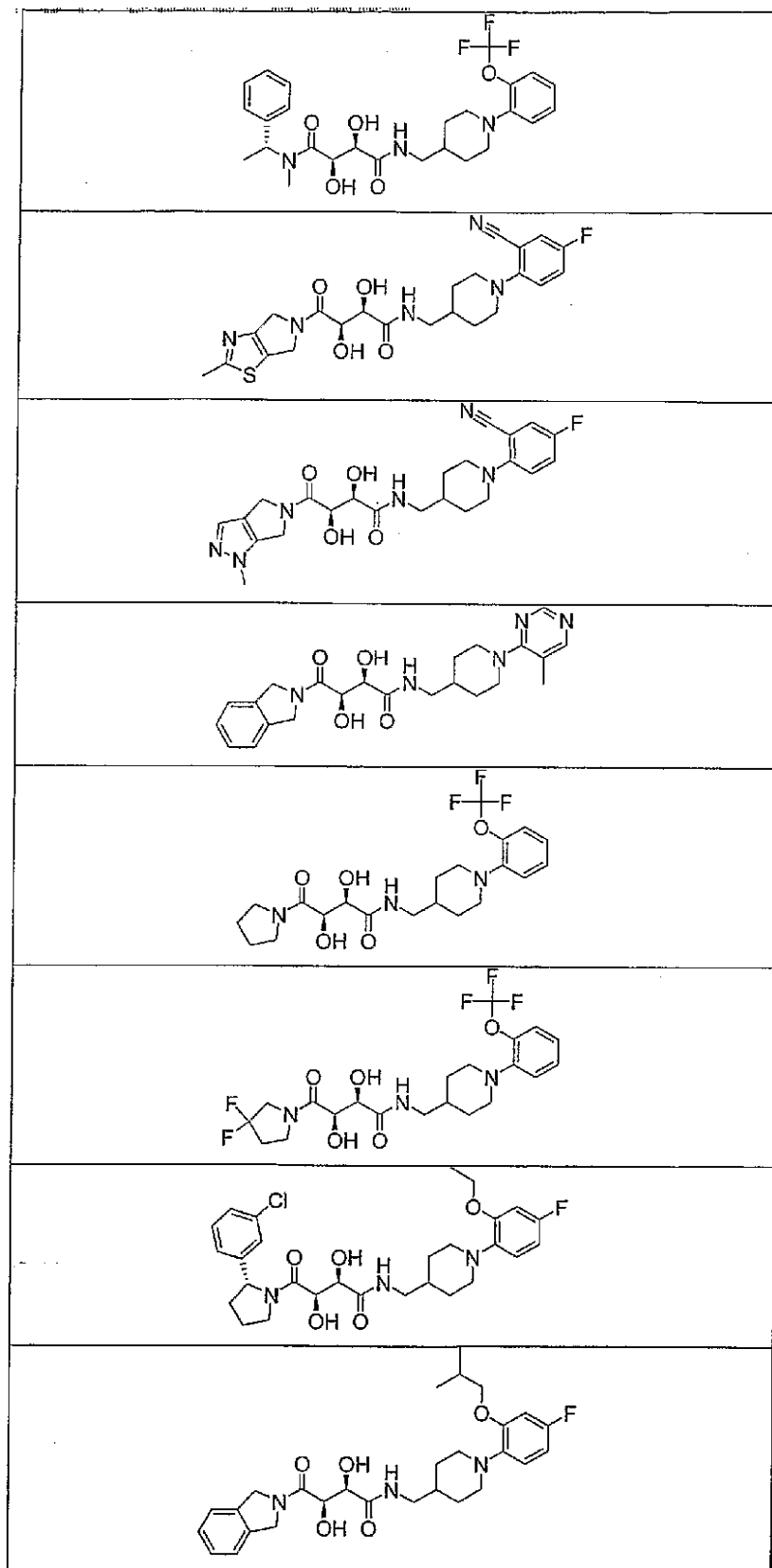
【0 2 5 5】

【化 2 9 3】



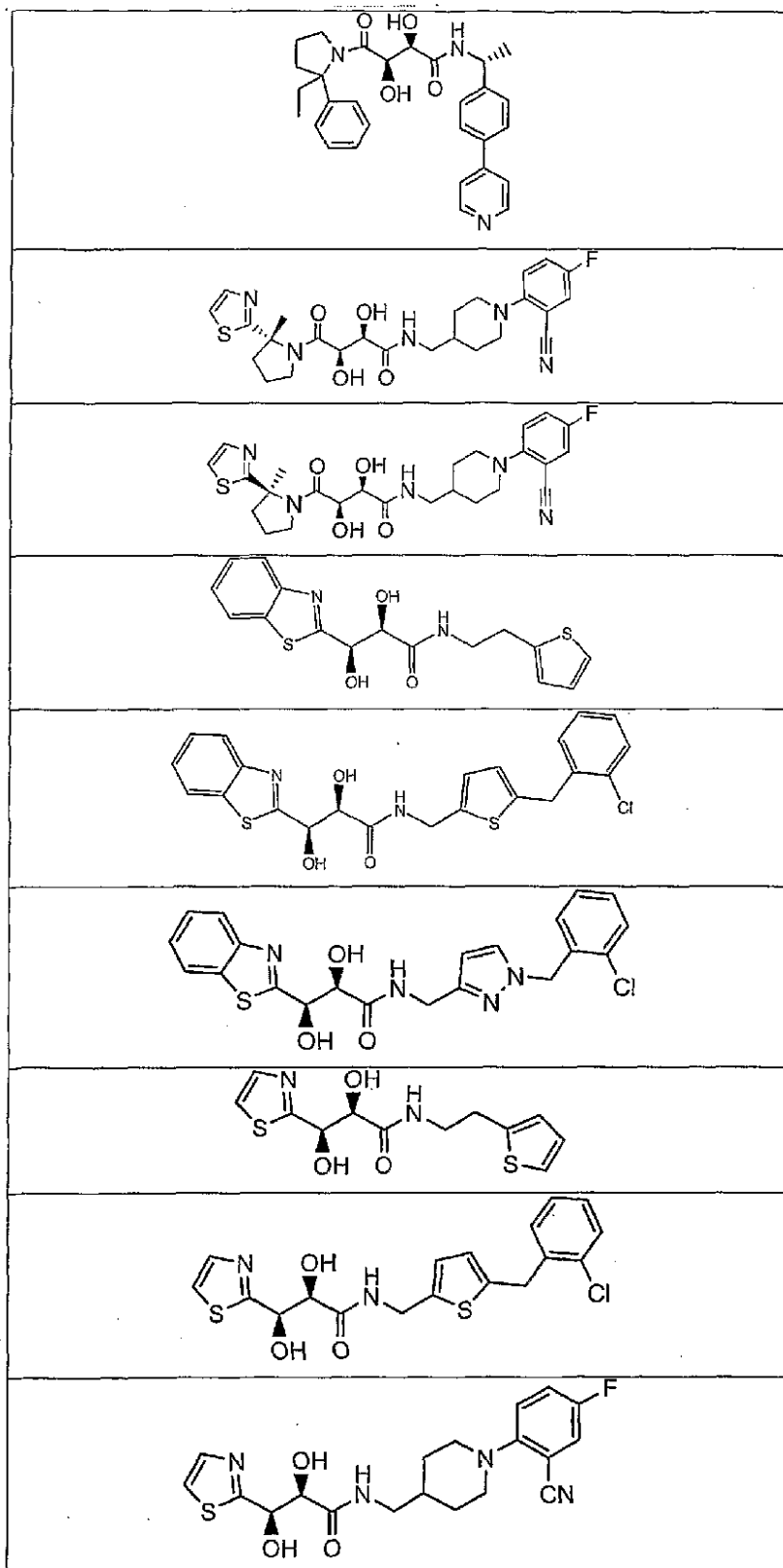
【 0 2 5 6 】

【化 2 9 4】



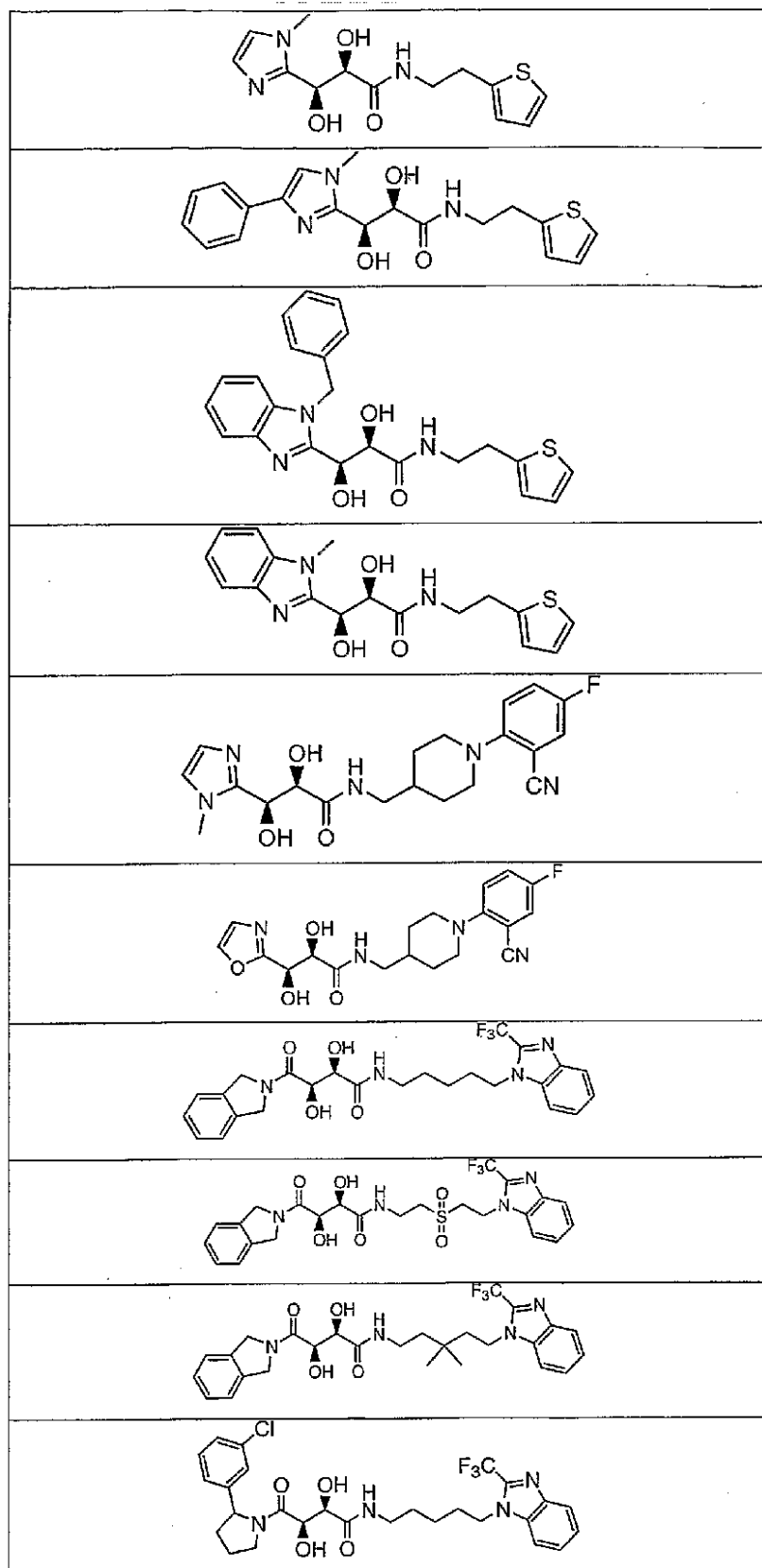
【 0 2 5 7】

【化 2 9 5】



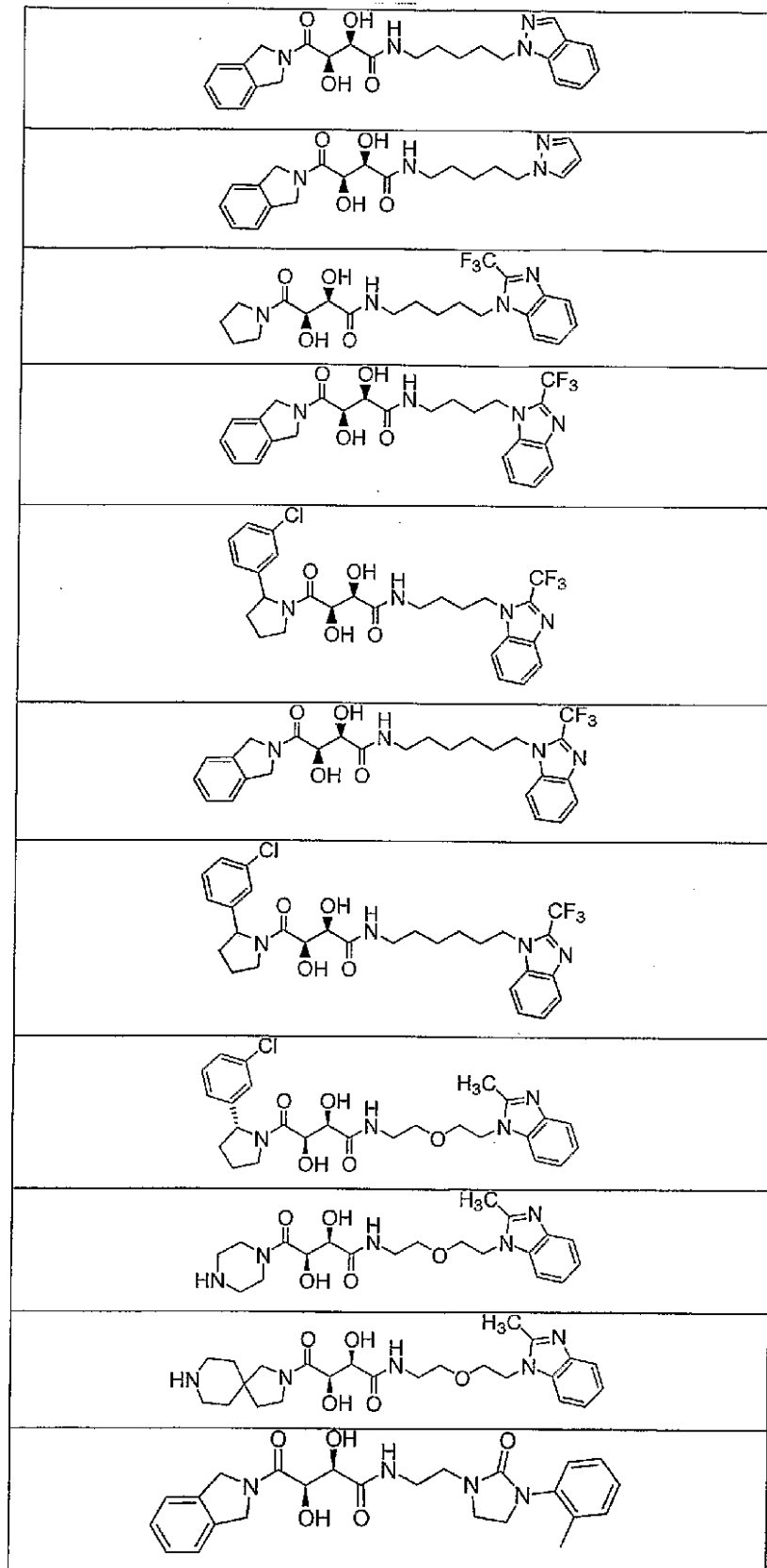
【0 2 5 8】

【化 2 9 6】



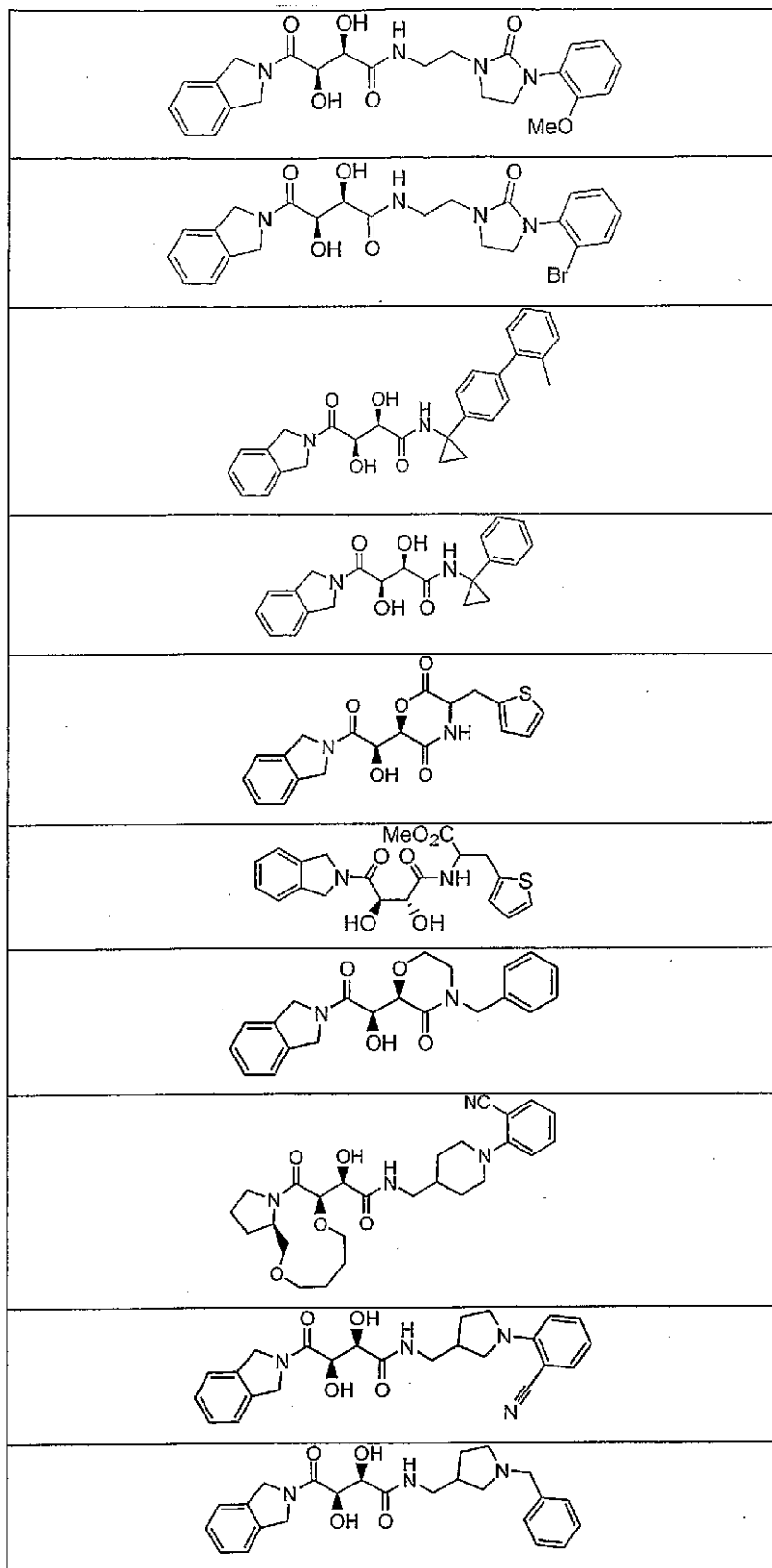
【0 2 5 9】

【化 2 9 7】



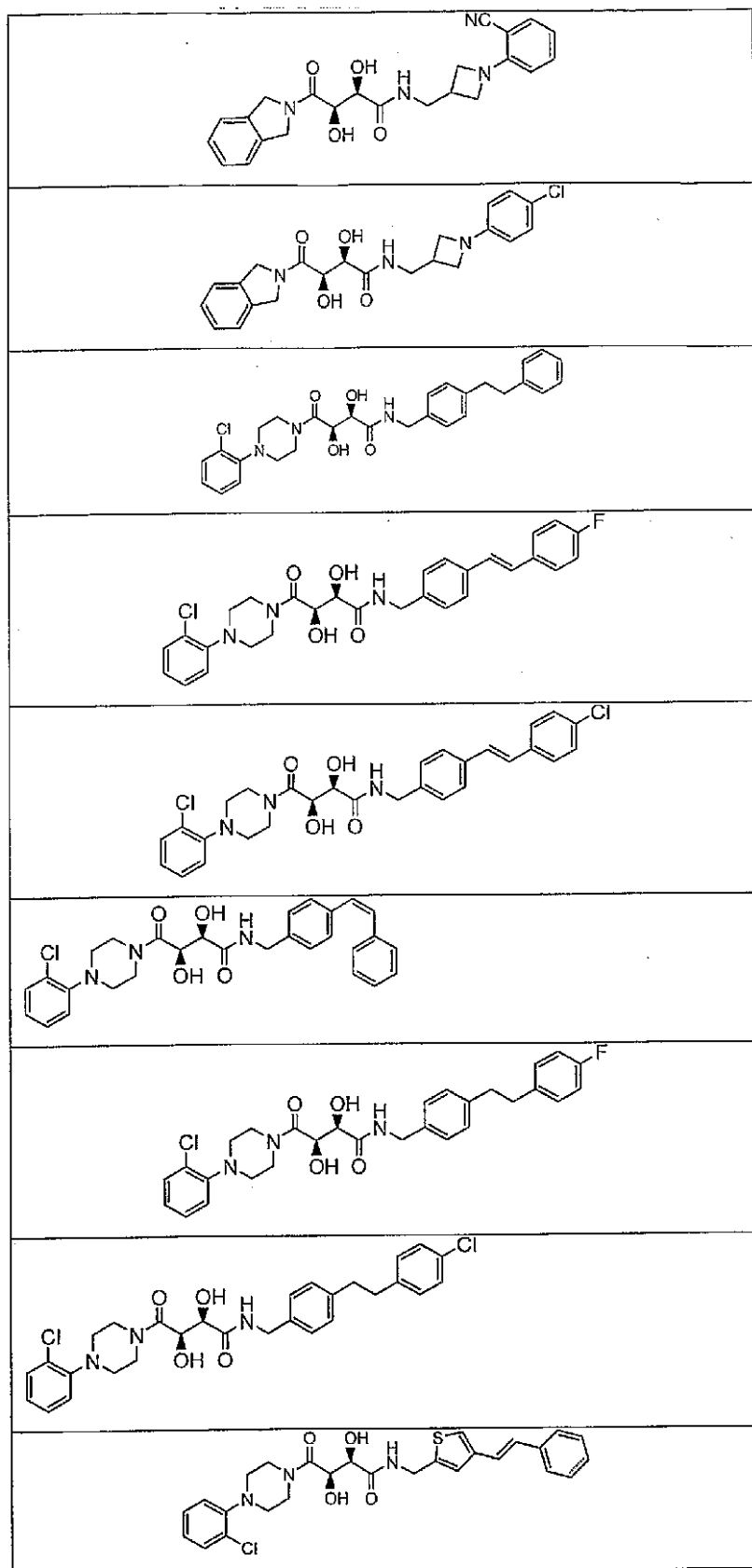
【0 2 6 0】

【化 2 9 8】



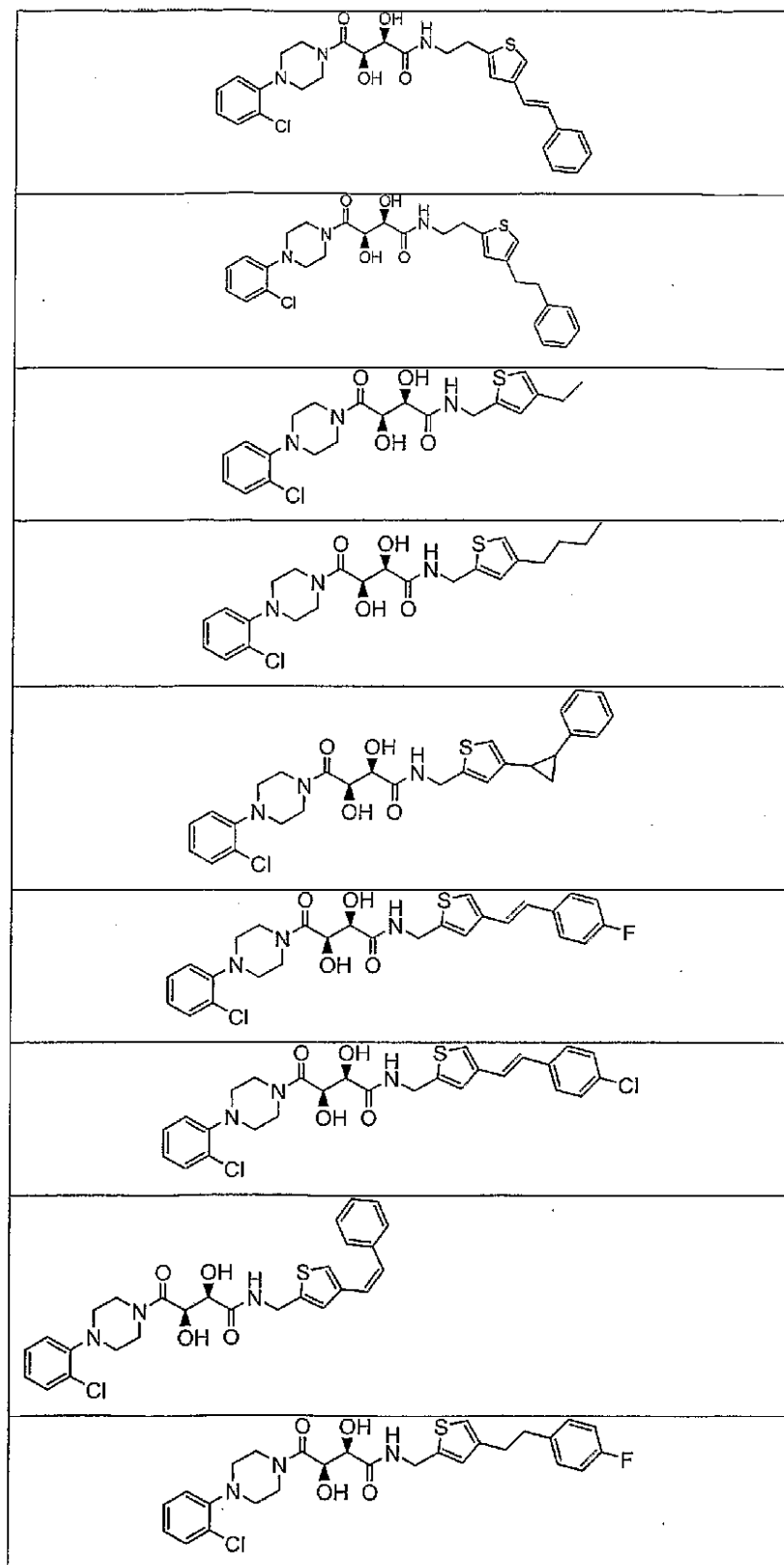
【0 2 6 1】

【化 2 9 9】



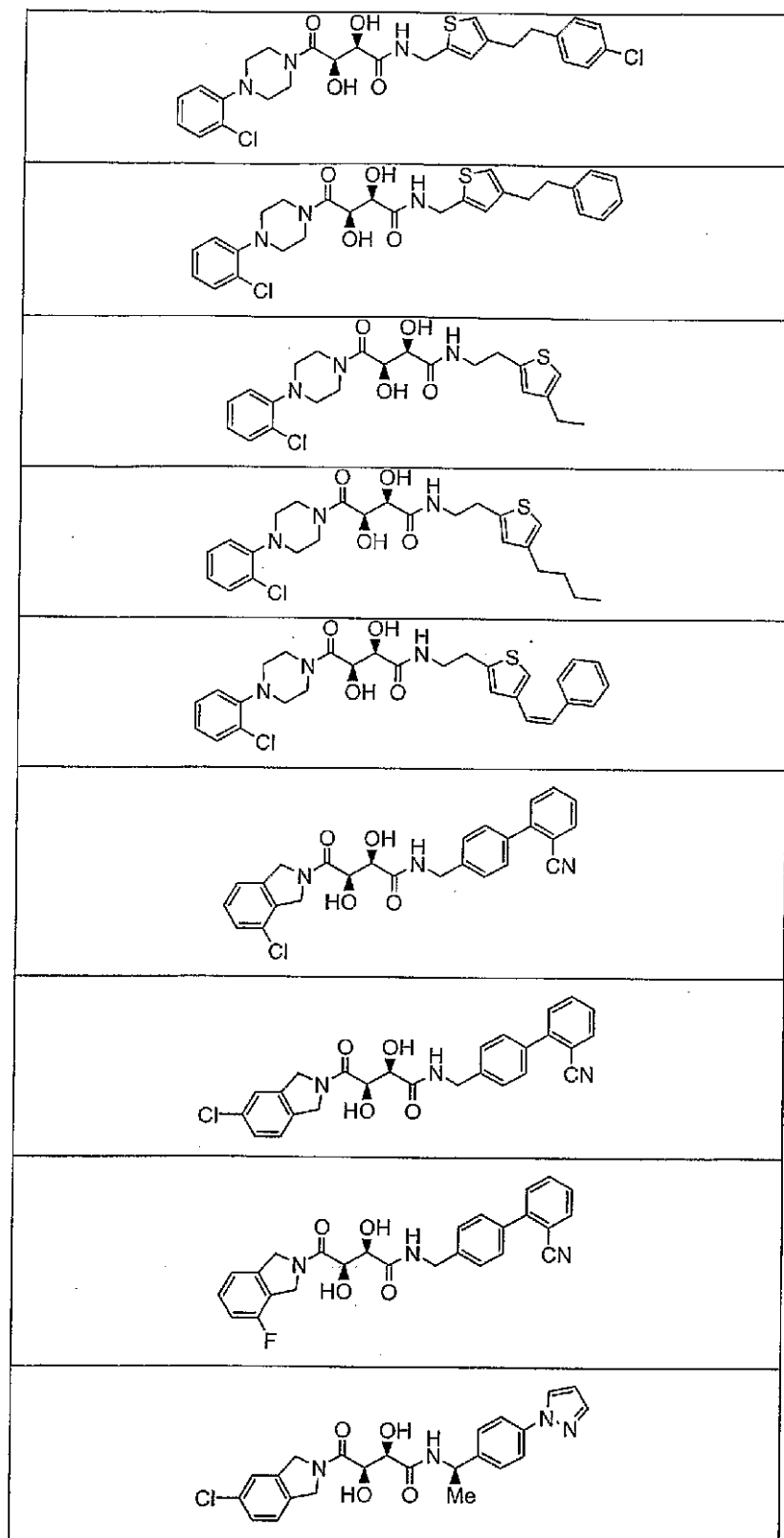
【 0 2 6 2】

【化 3 0 0】



【 0 2 6 3】

【化 3 0 1】



10

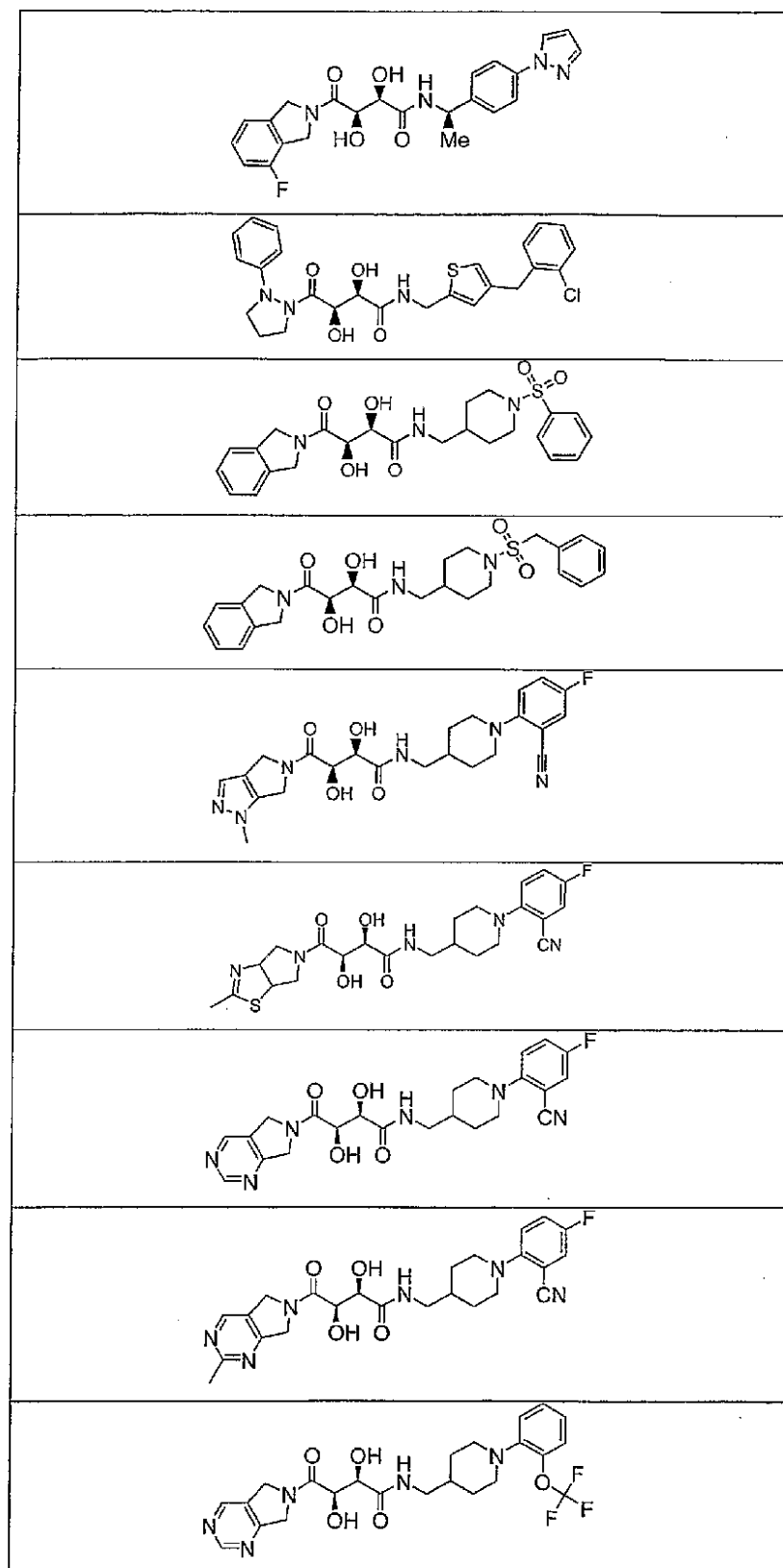
20

30

40

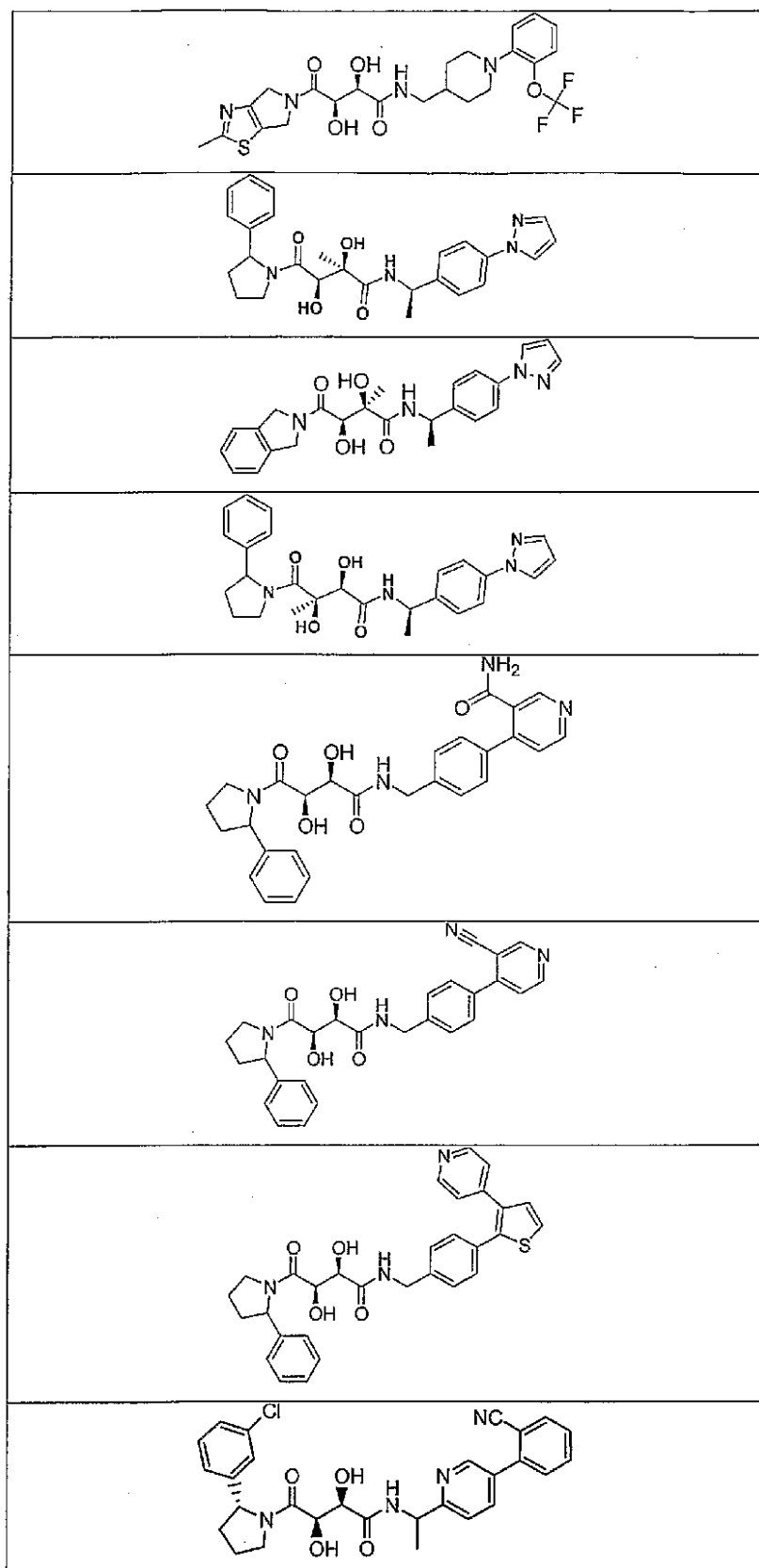
【 0 2 6 4】

【化 3 0 2】



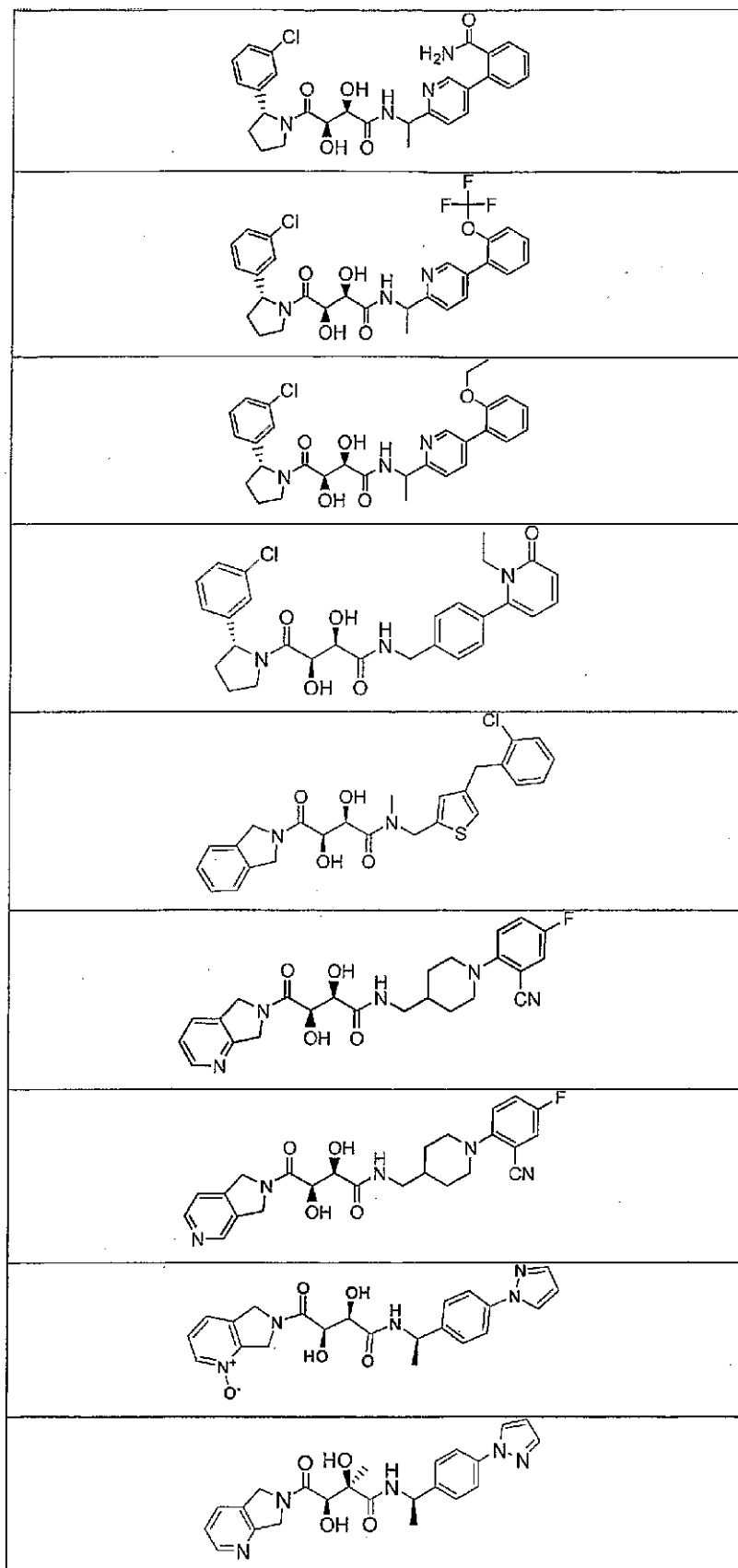
【 0 2 6 5】

【化 3 0 3】



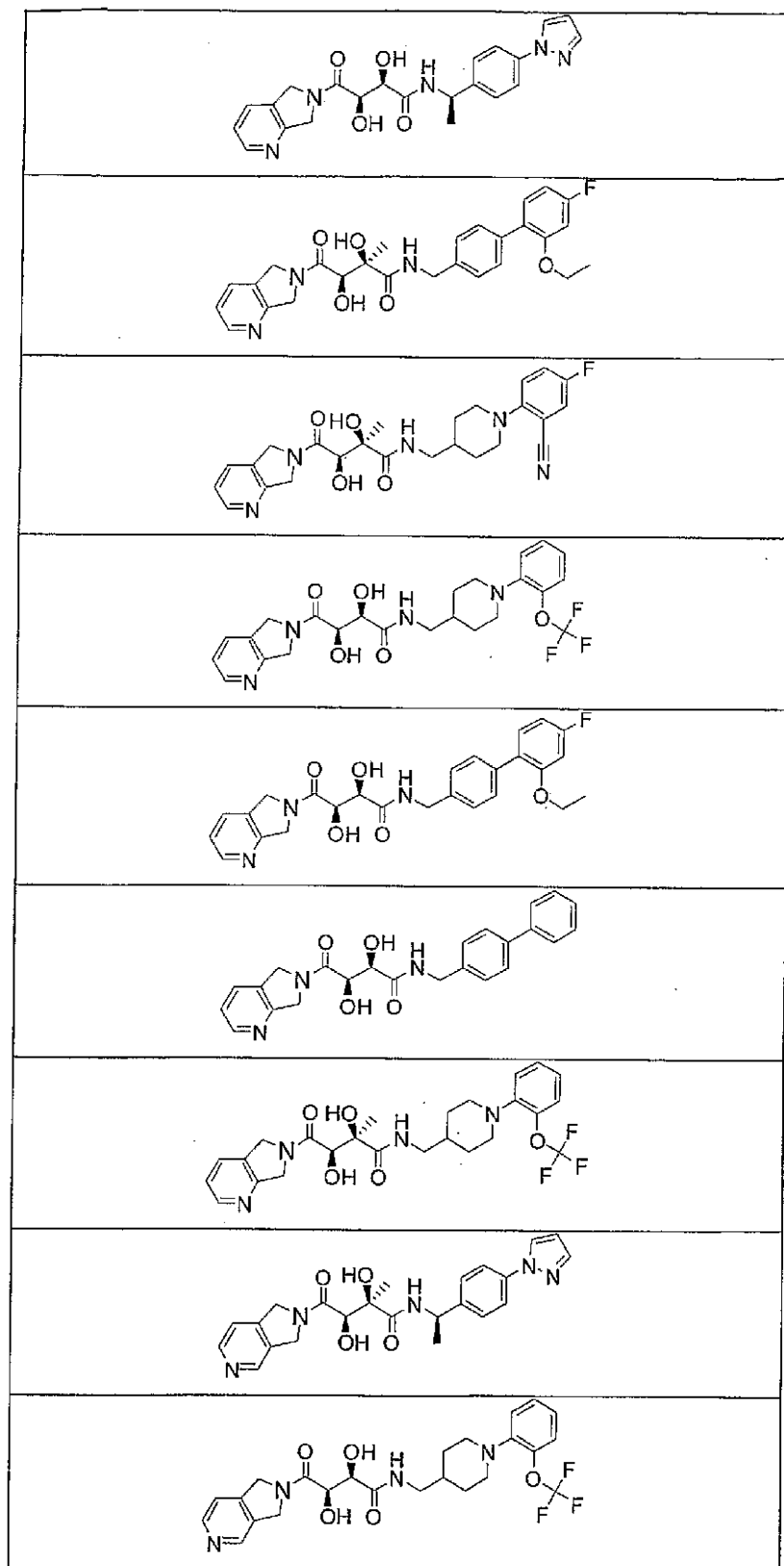
【 0 2 6 6】

【化 3 0 4】



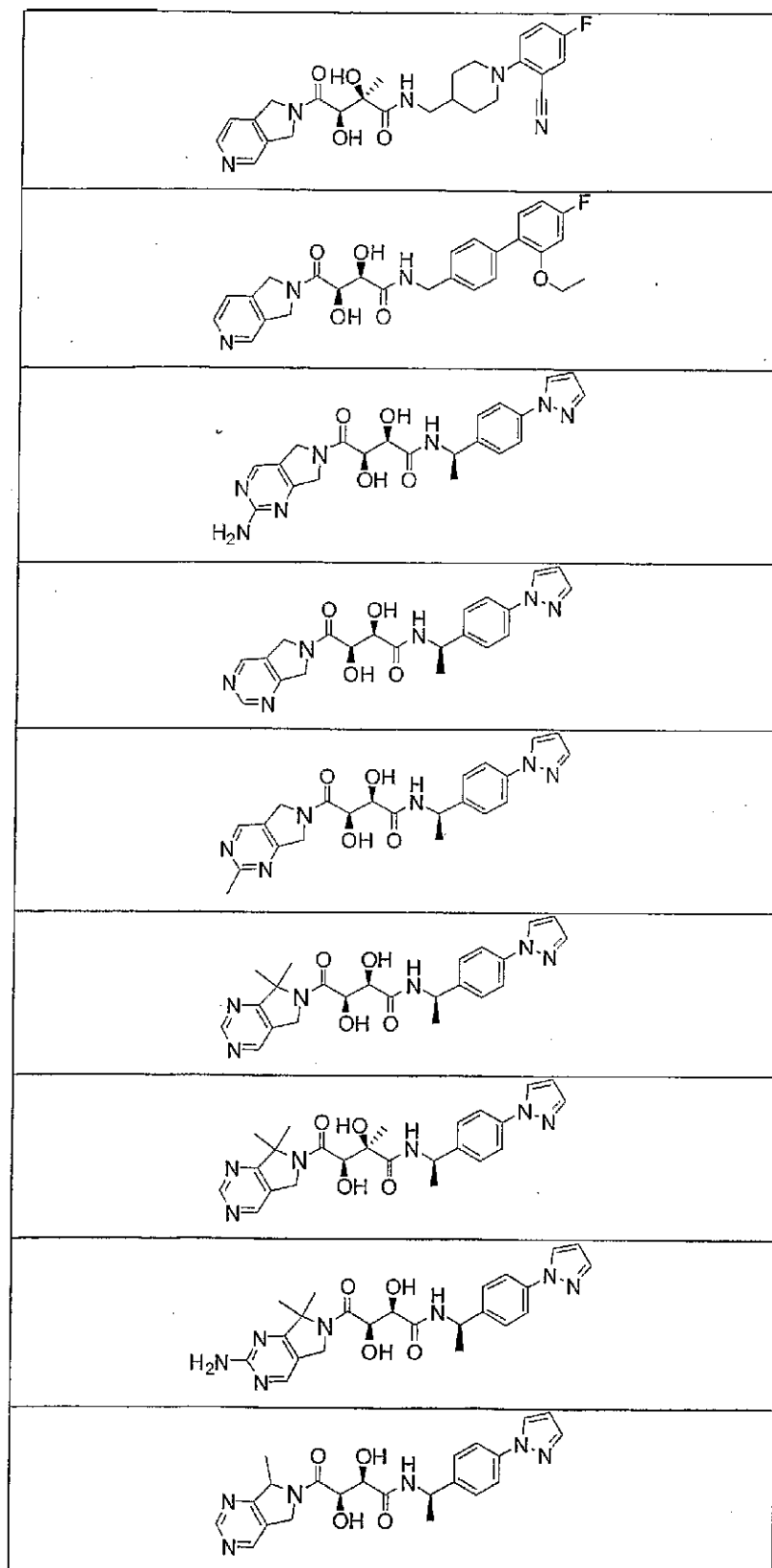
【 0 2 6 7】

【化 3 0 5】



【 0 2 6 8】

【化 3 0 6】



10

20

30

40

【 0 2 6 9】

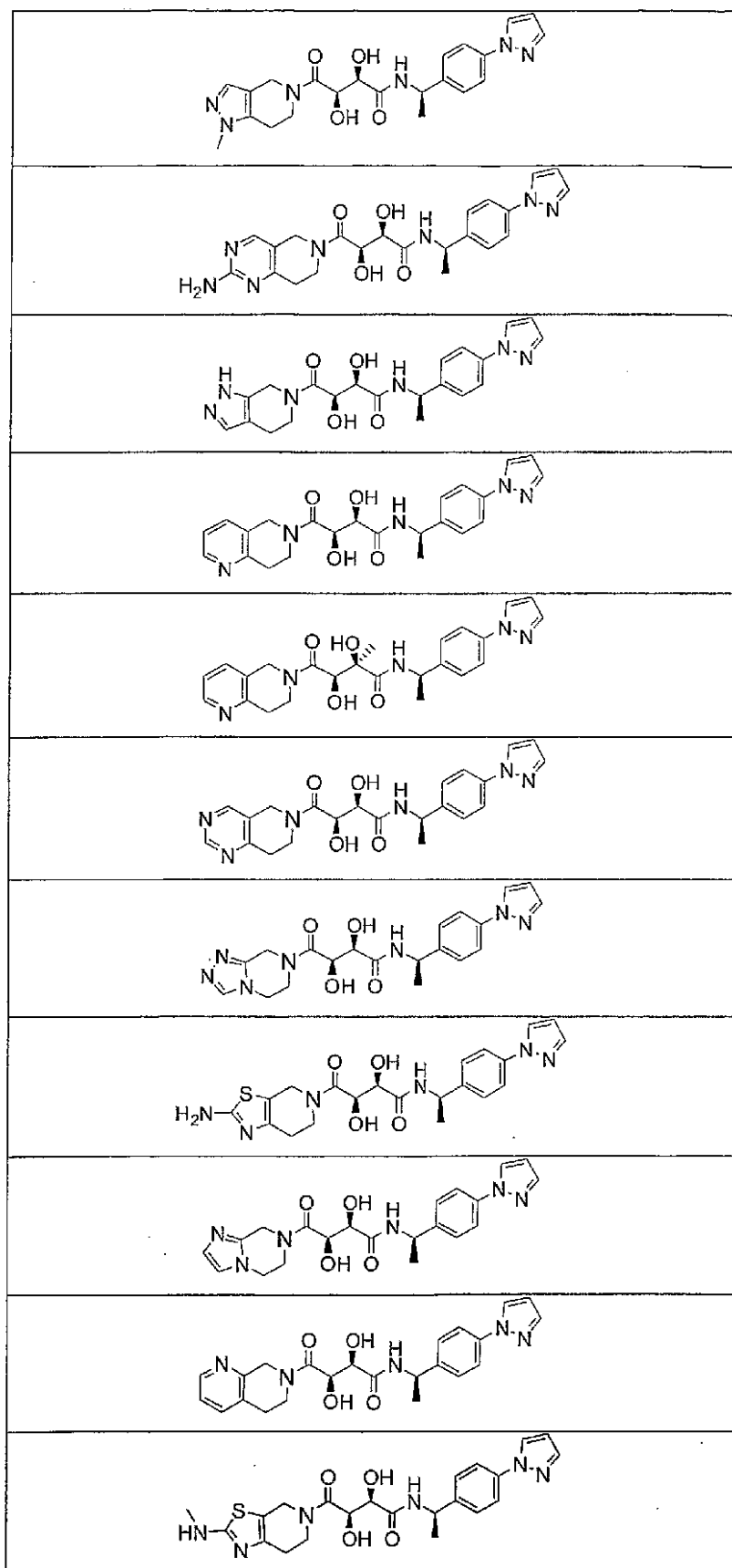
20

30

40

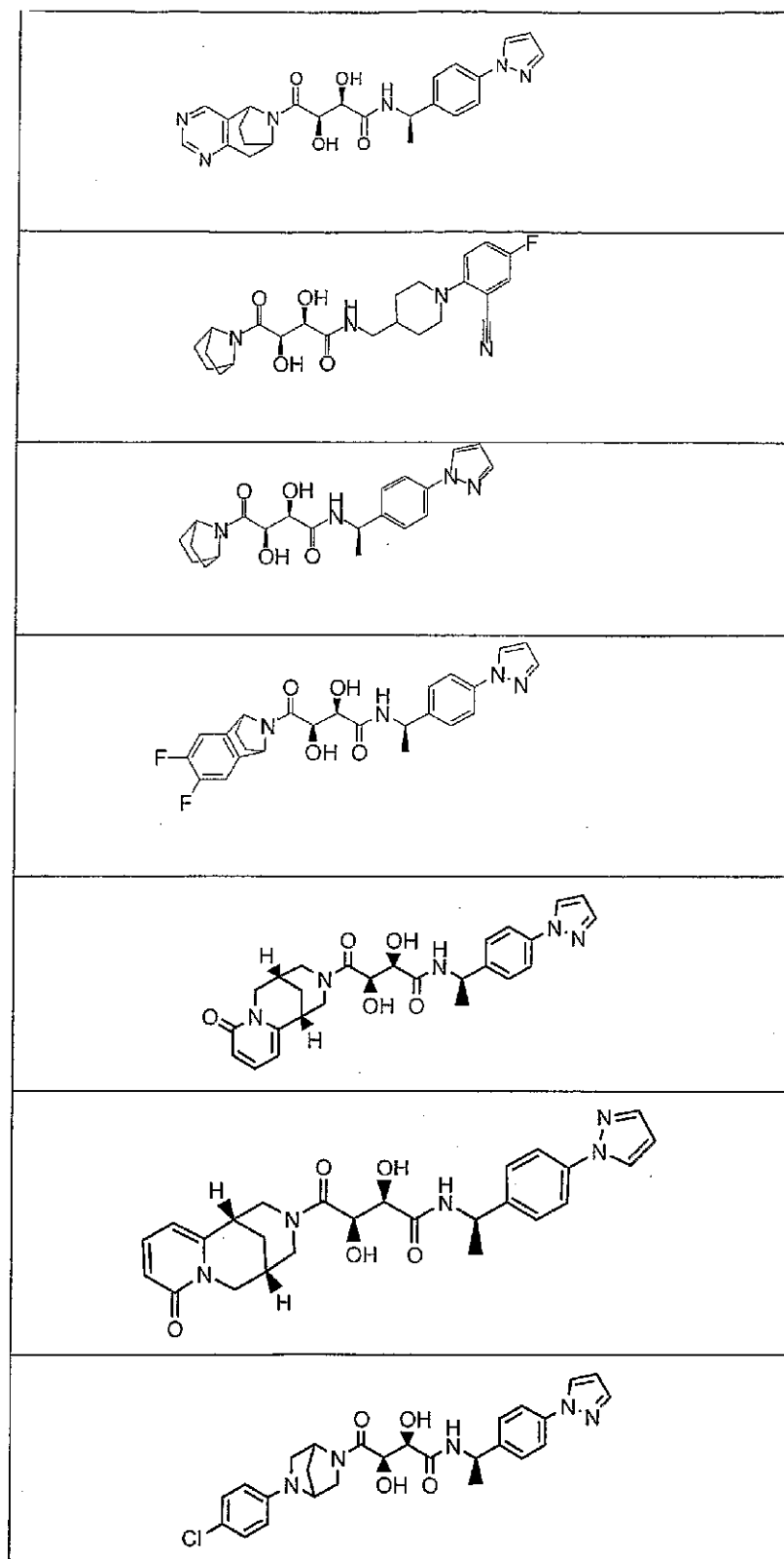
【 0 2 7 0 】

【化 3 0 8】



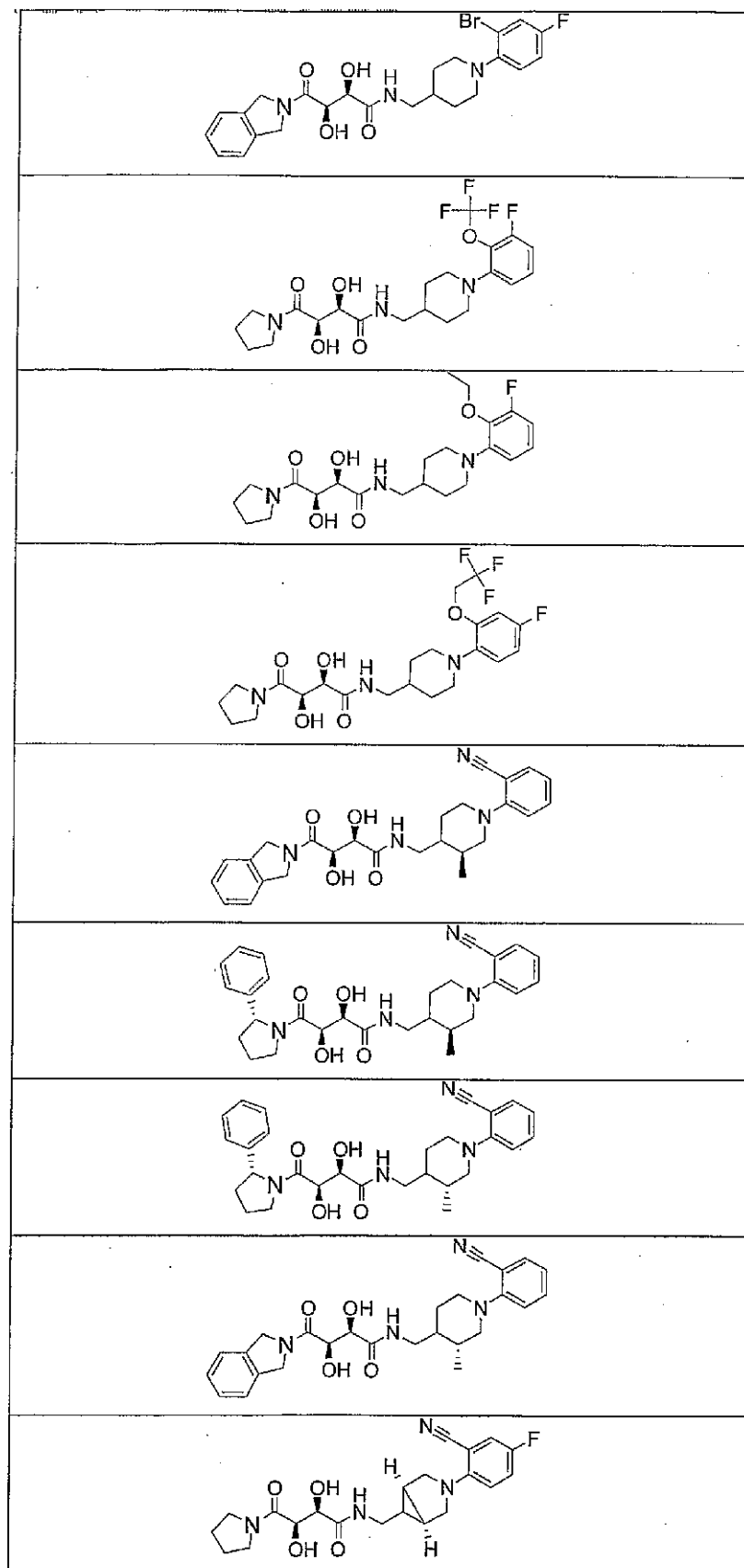
【 0 2 7 1】

【化 3 0 9】



【 0 2 7 2】

【化 3 1 0】



10

20

30

40

【 0 2 7 3 】

10

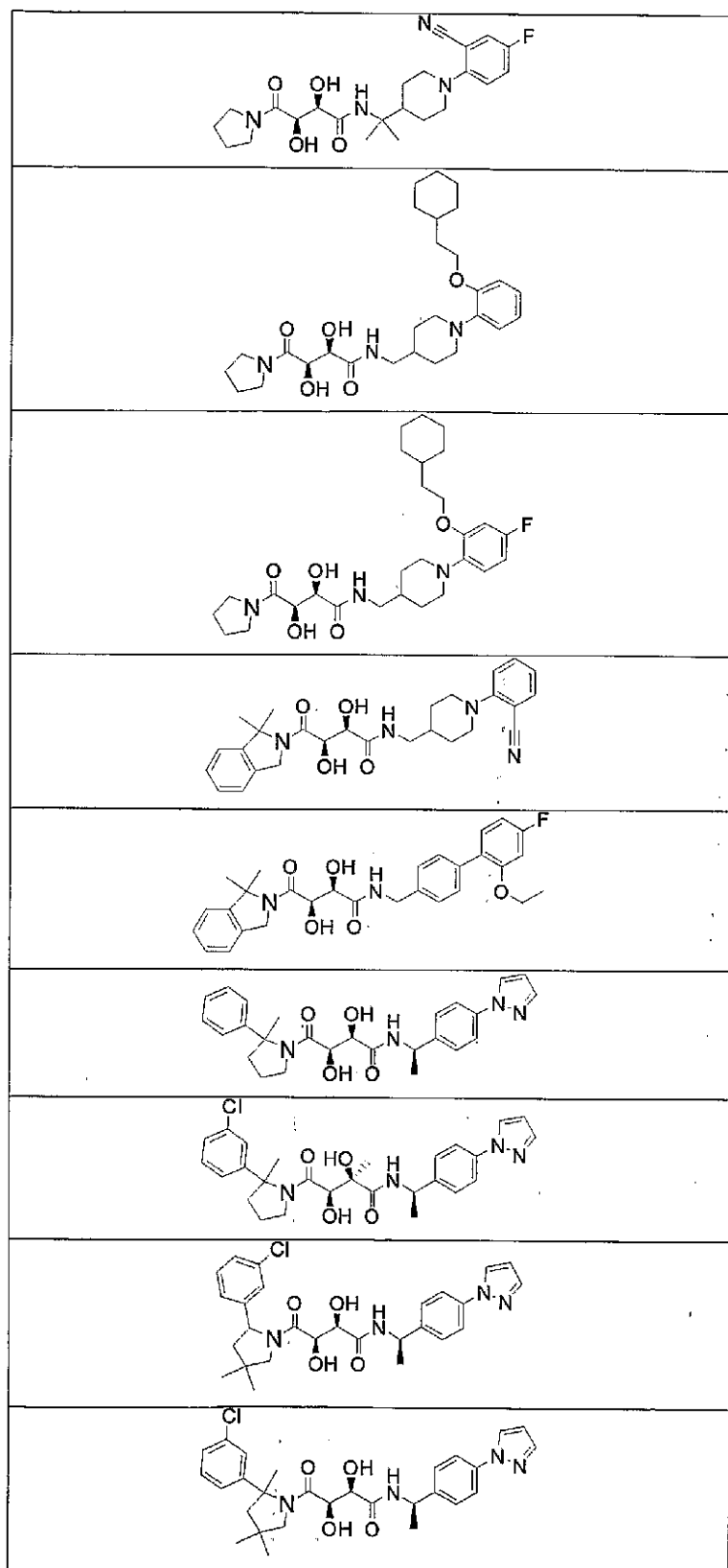


30

40

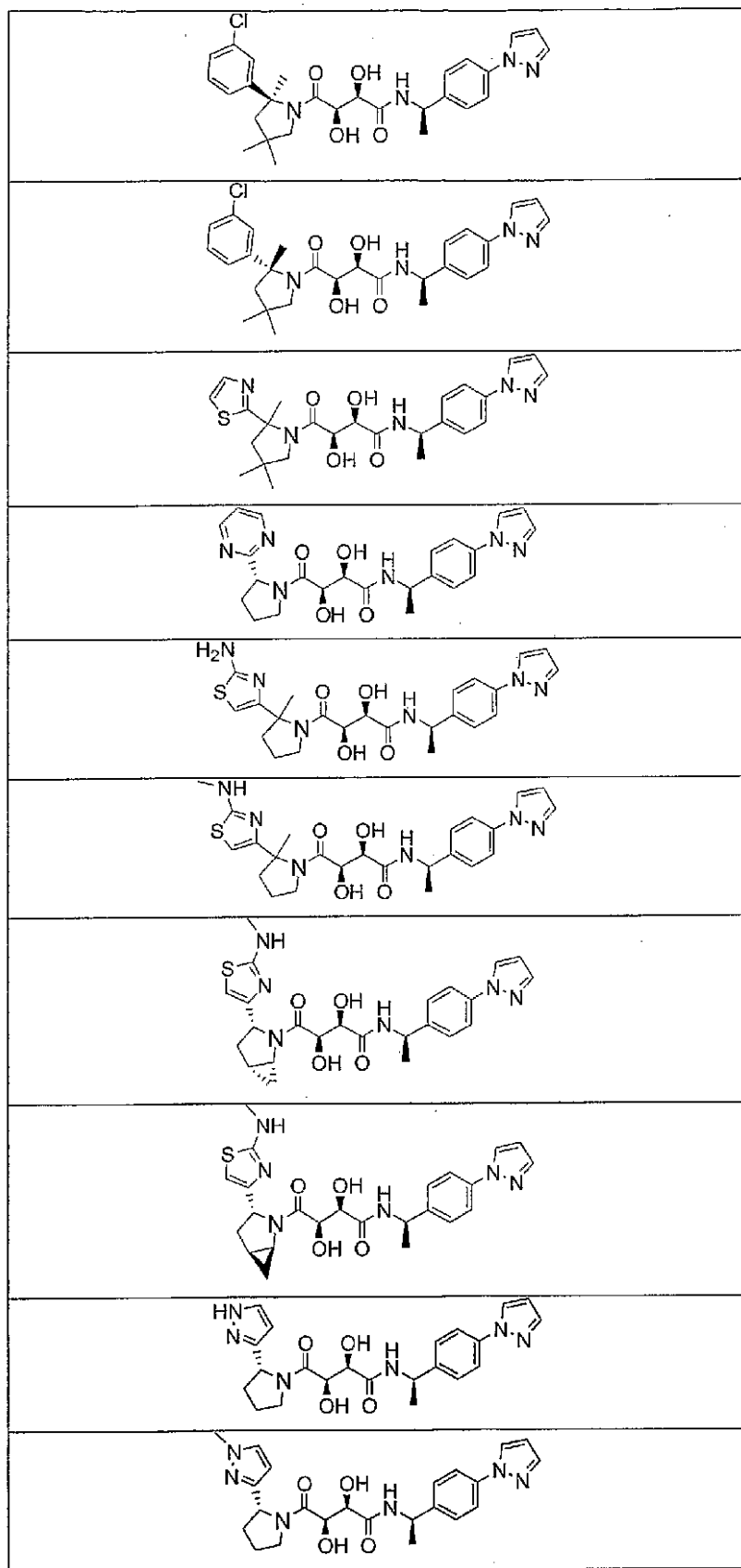
【 0 2 7 4 】

【化 3 1 2】



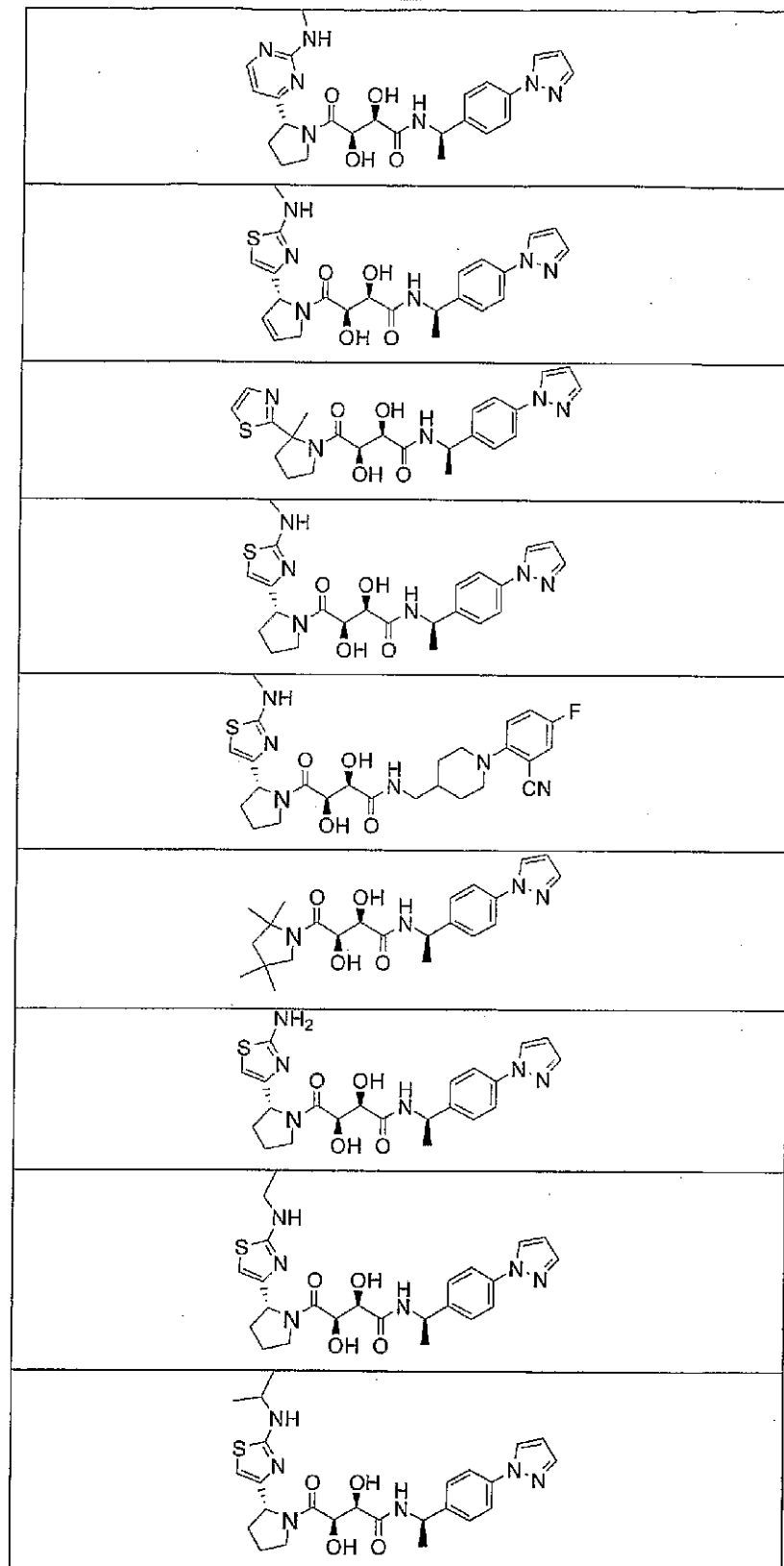
【 0 2 7 5】

【化 3 1 3】



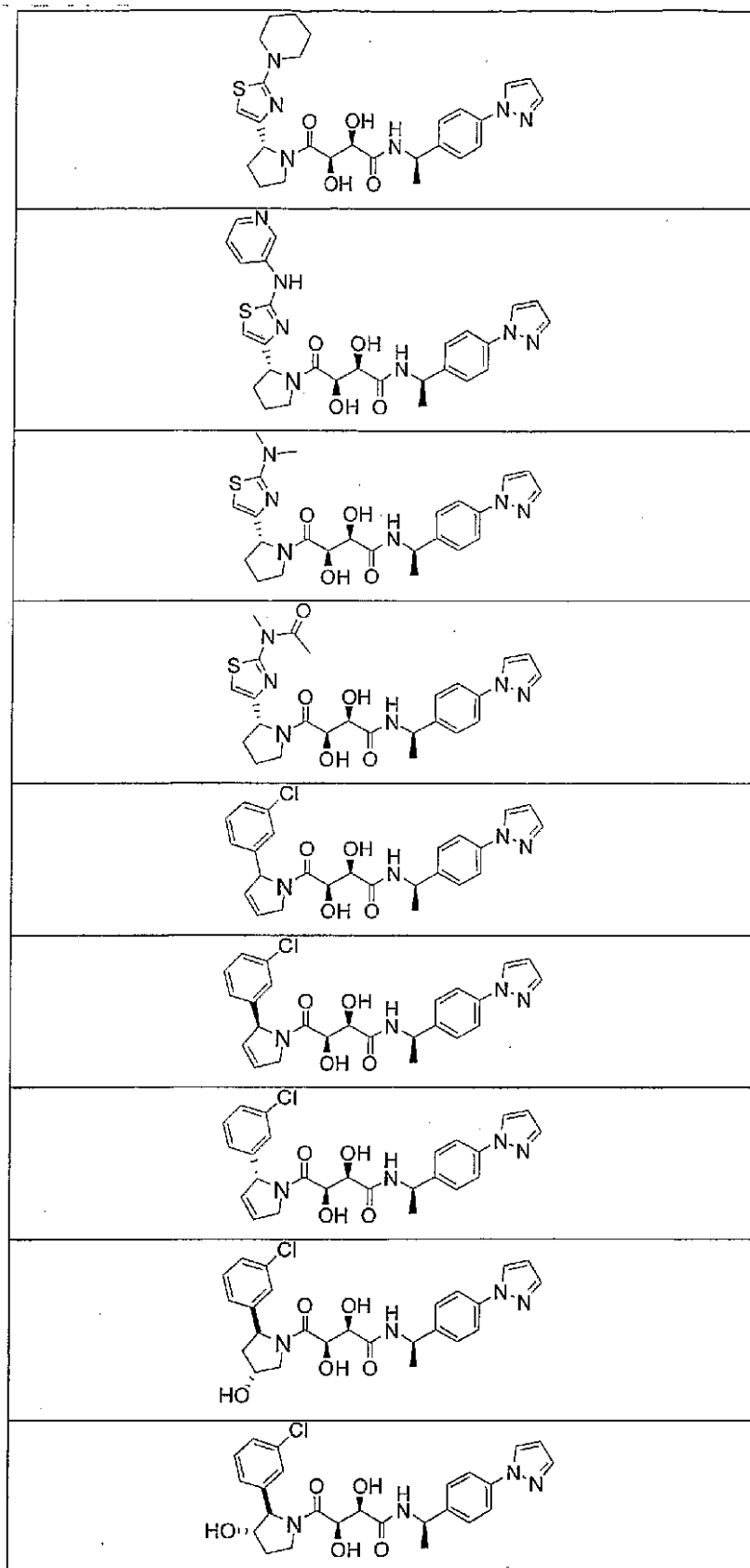
【0 2 7 6】

【化 3 1 4】



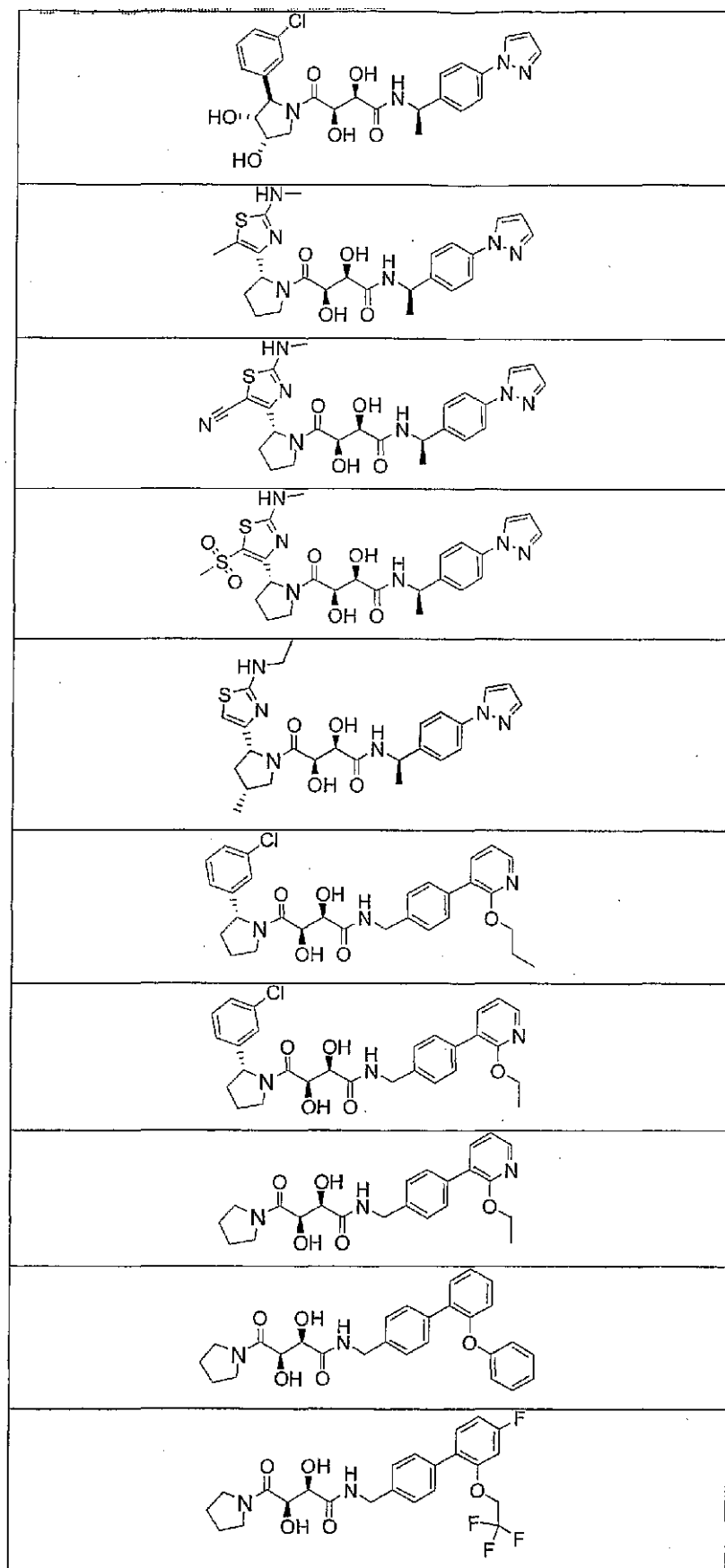
【0 2 7 7】

【化 3 1 5】



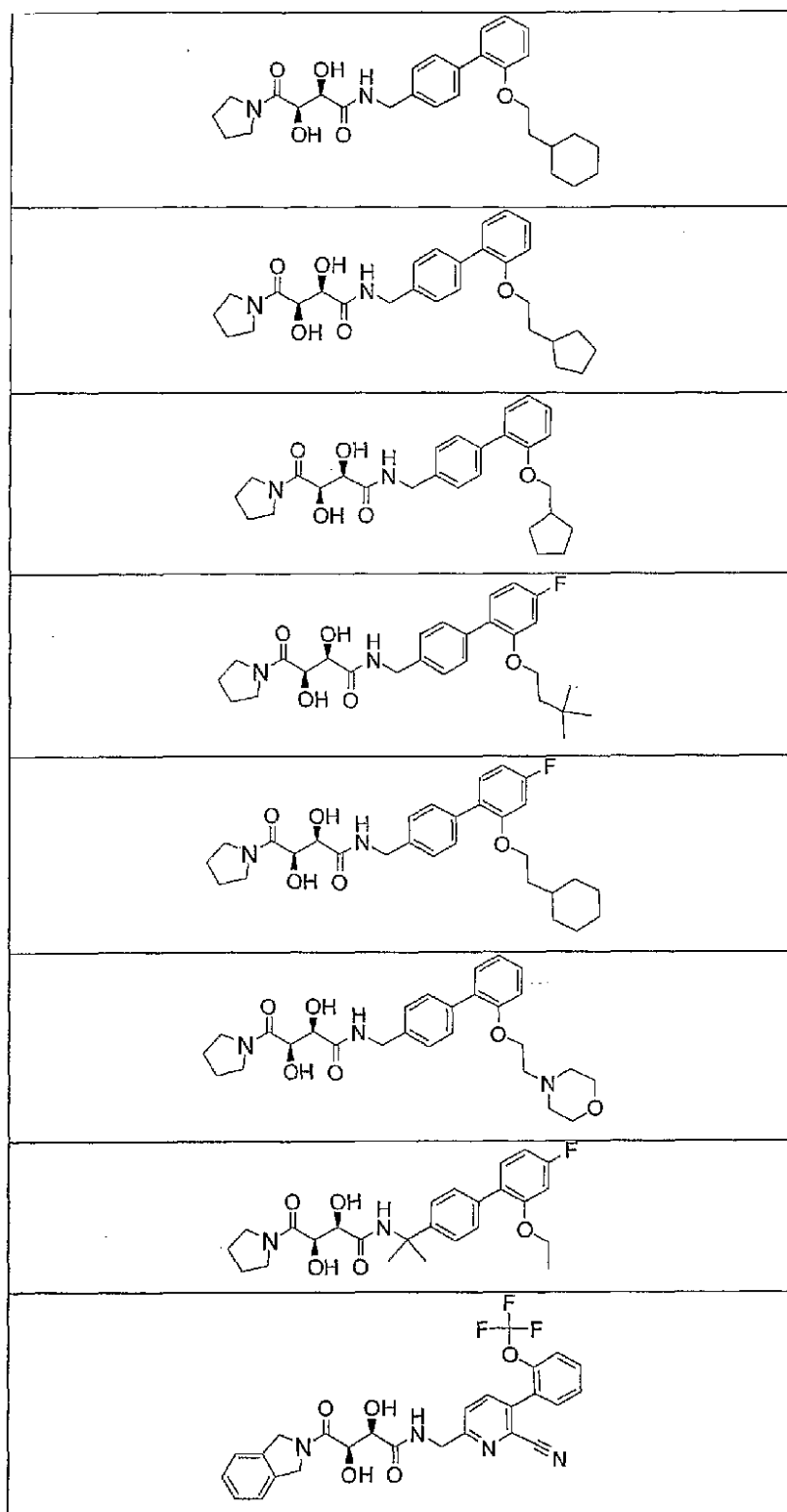
【 0 2 7 8 】

【化 3 1 6】



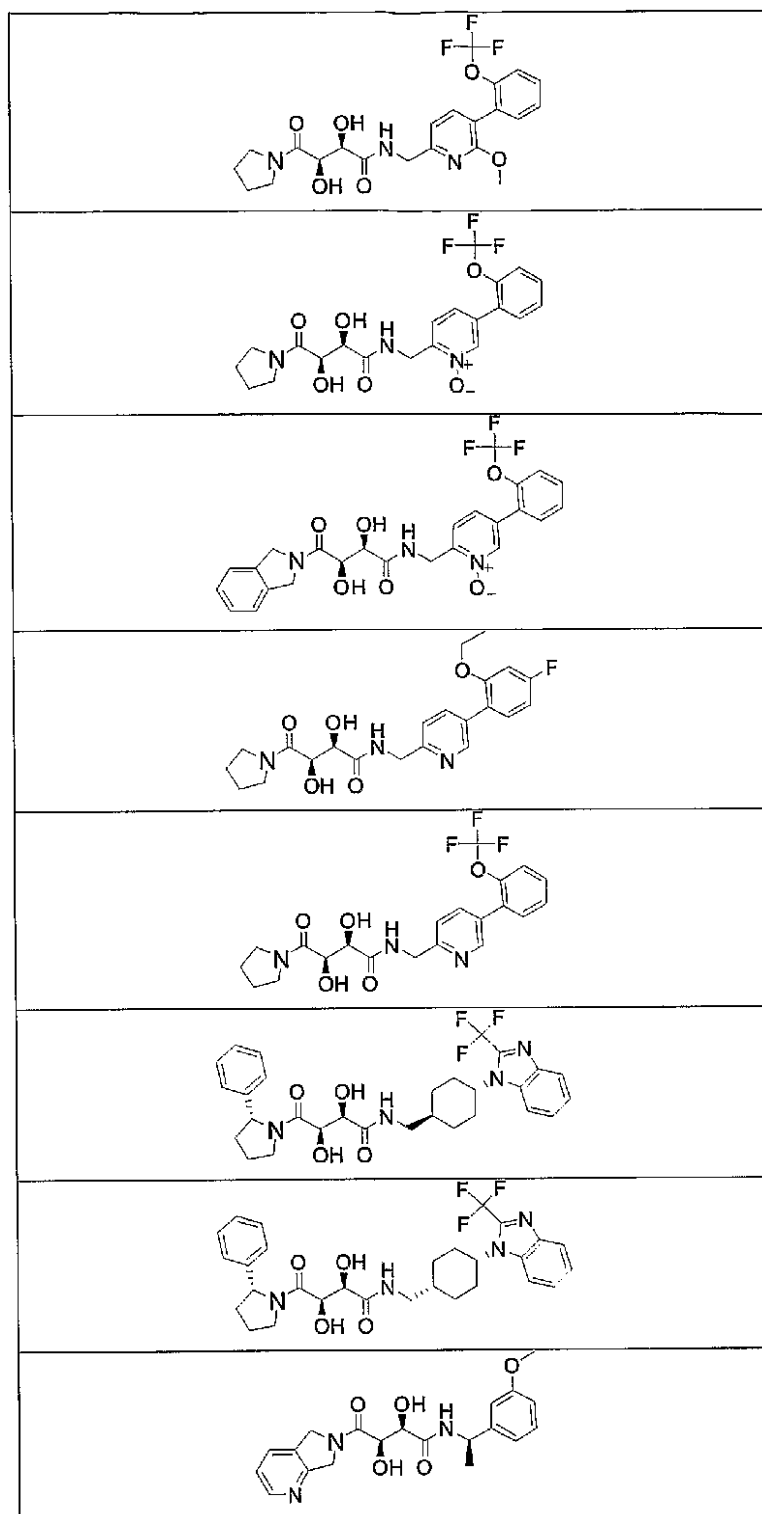
【 0 2 7 9 】

【化 3 1 7】



【0 2 8 0】

【化 3 1 8】



10

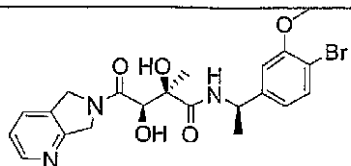
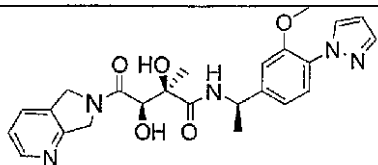
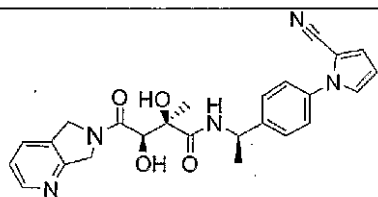
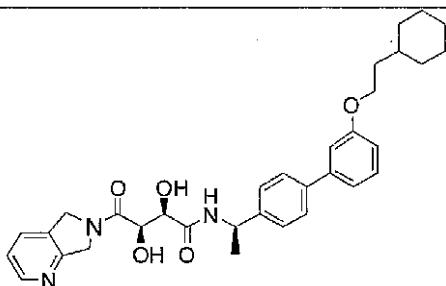
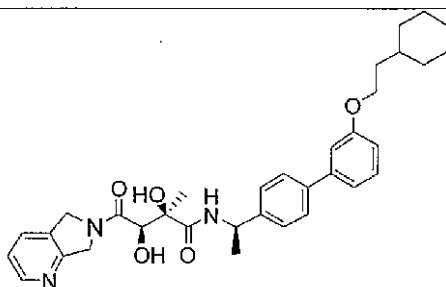
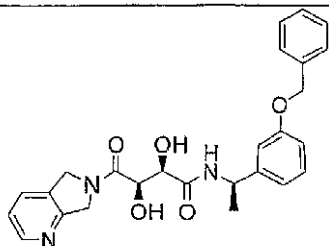
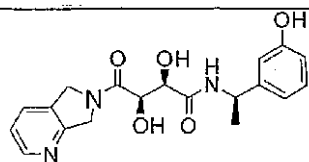
20

30

40

【 0 2 8 1】

10



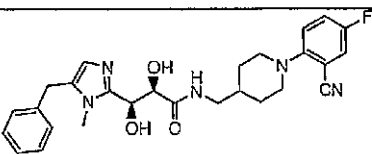
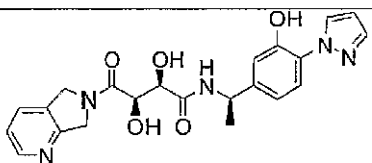
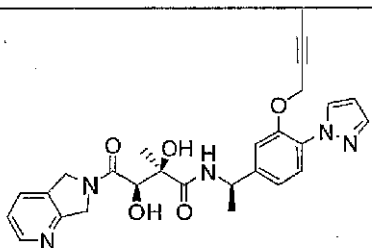
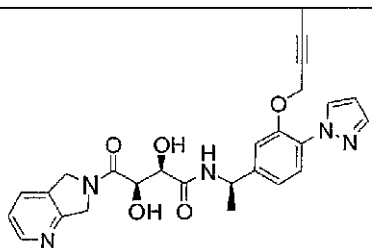
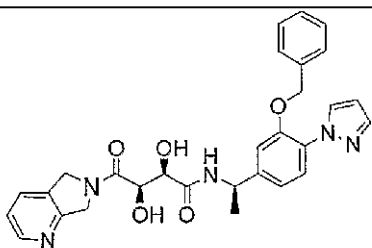
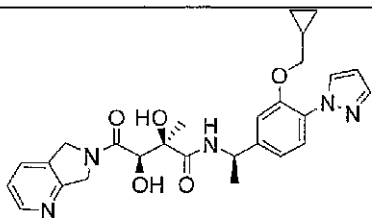
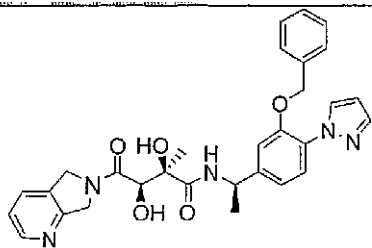
20

30

40

【 0 2 8 2 】

10



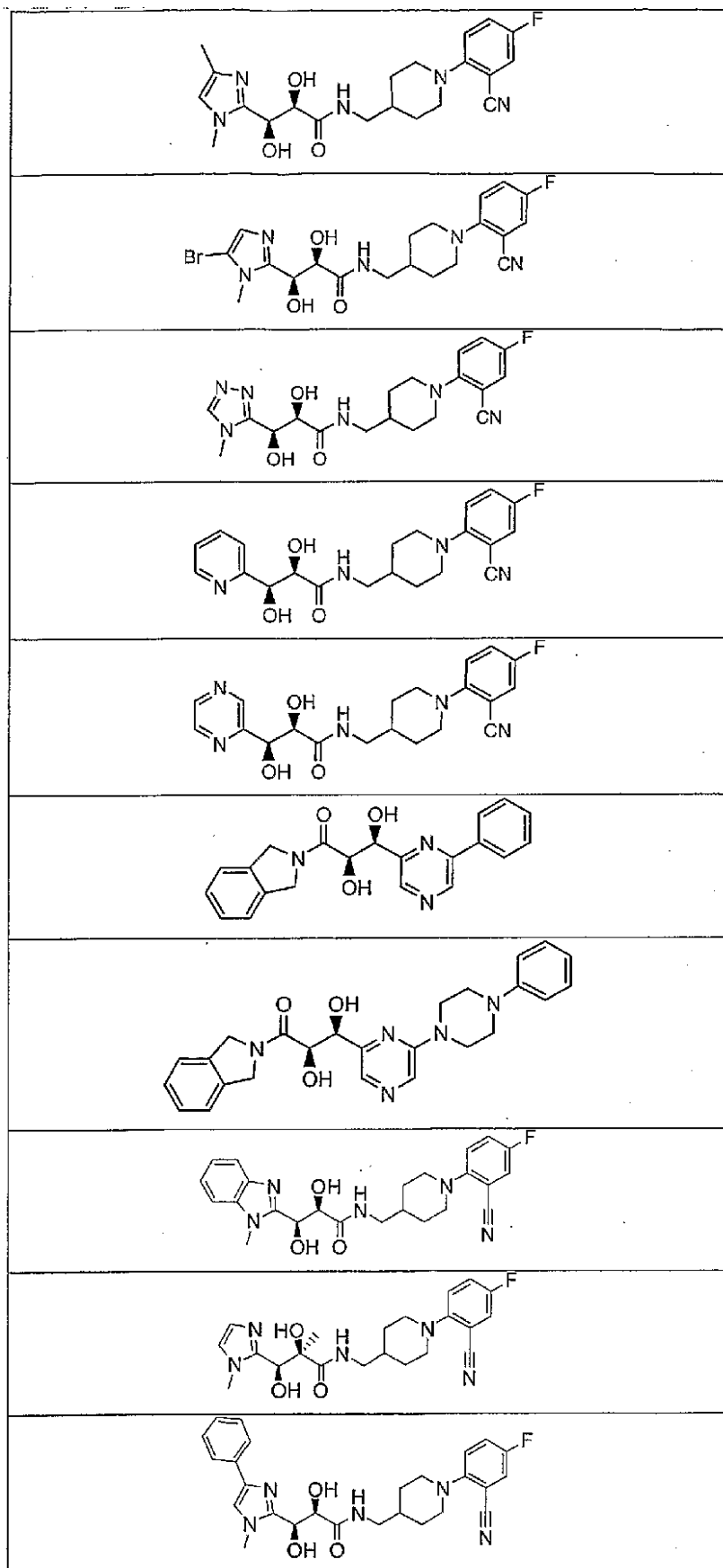
20

30

40

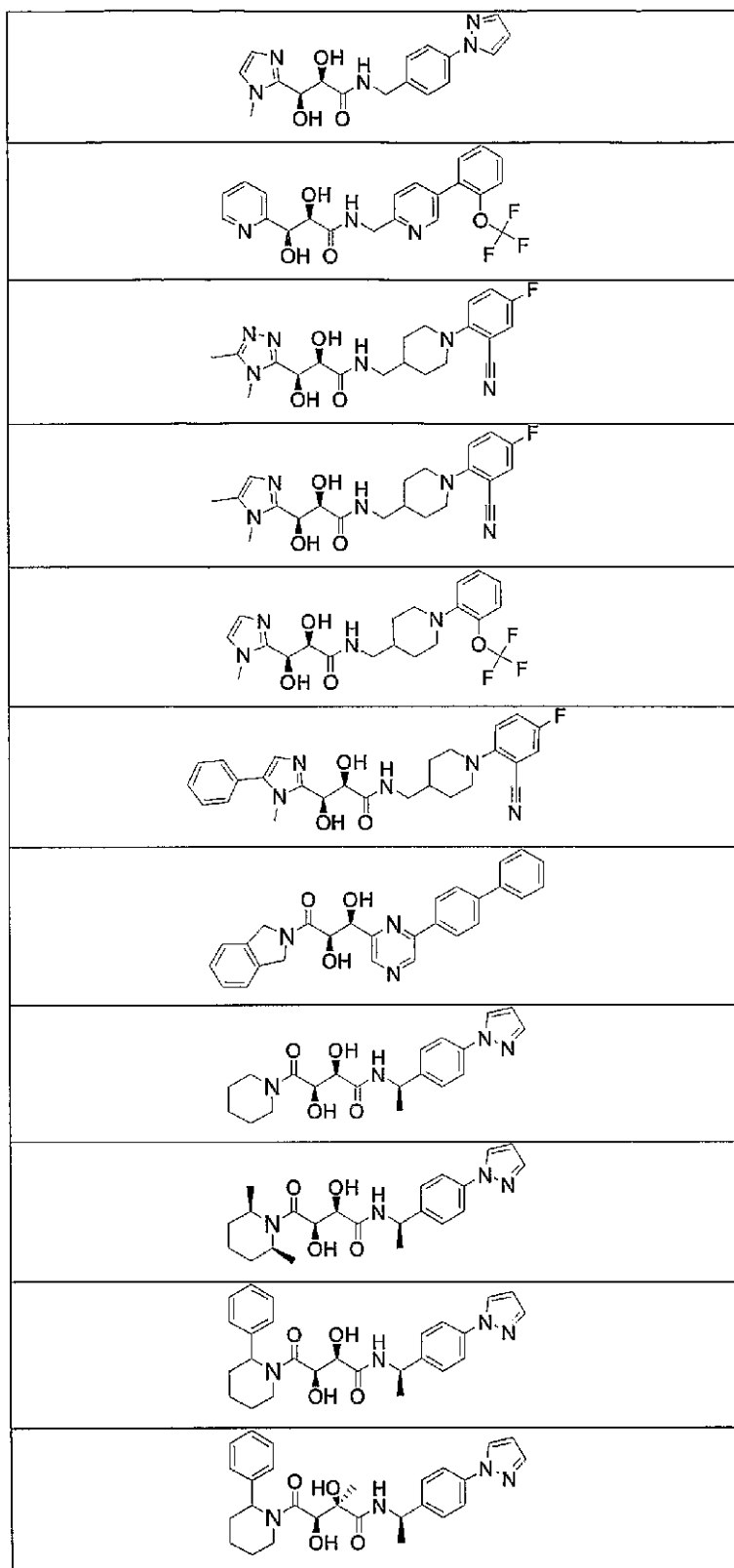
【 0 2 8 3 】

【化 3 2 1】



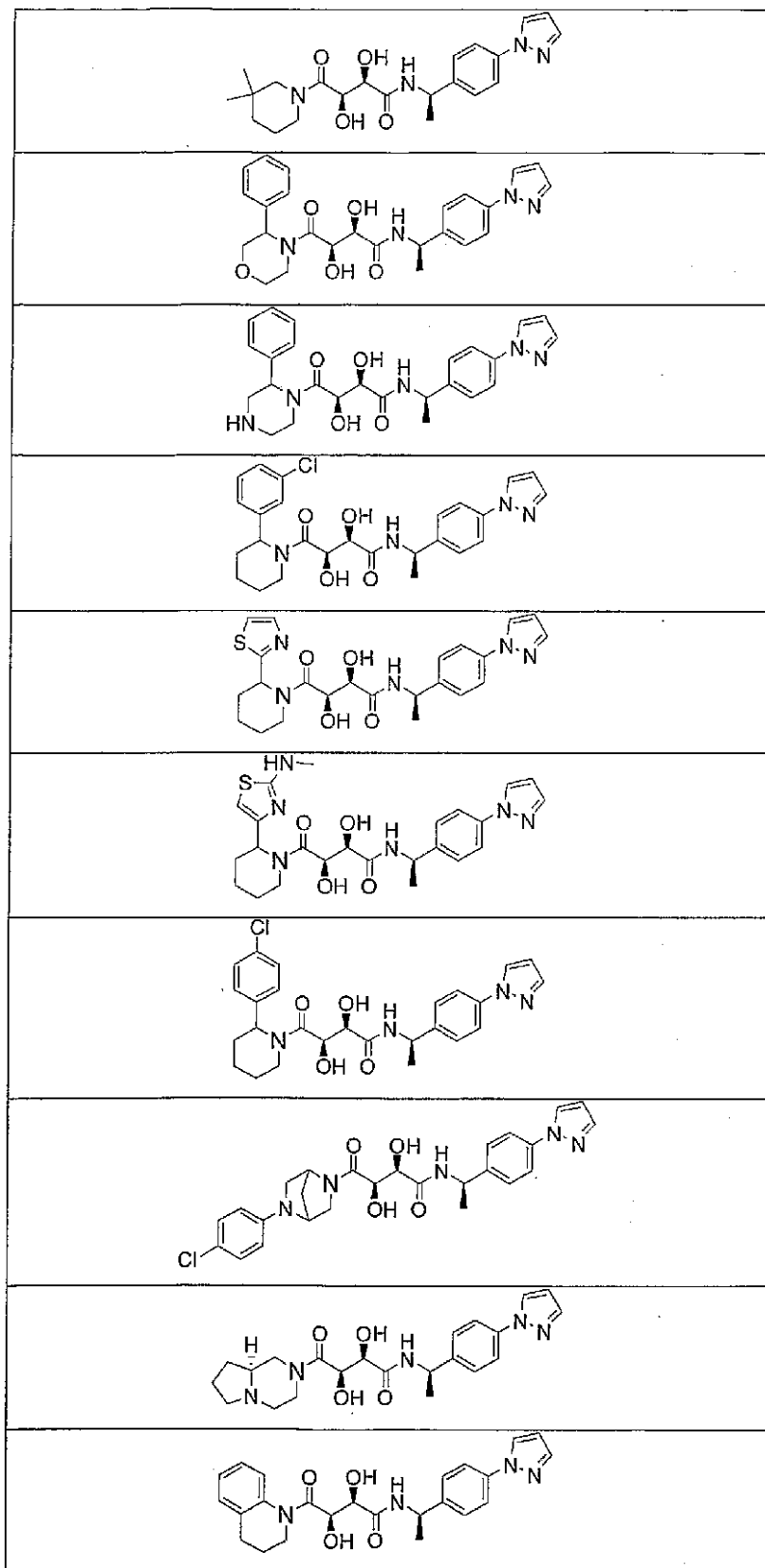
【 0 2 8 4】

【化 3 2 2】



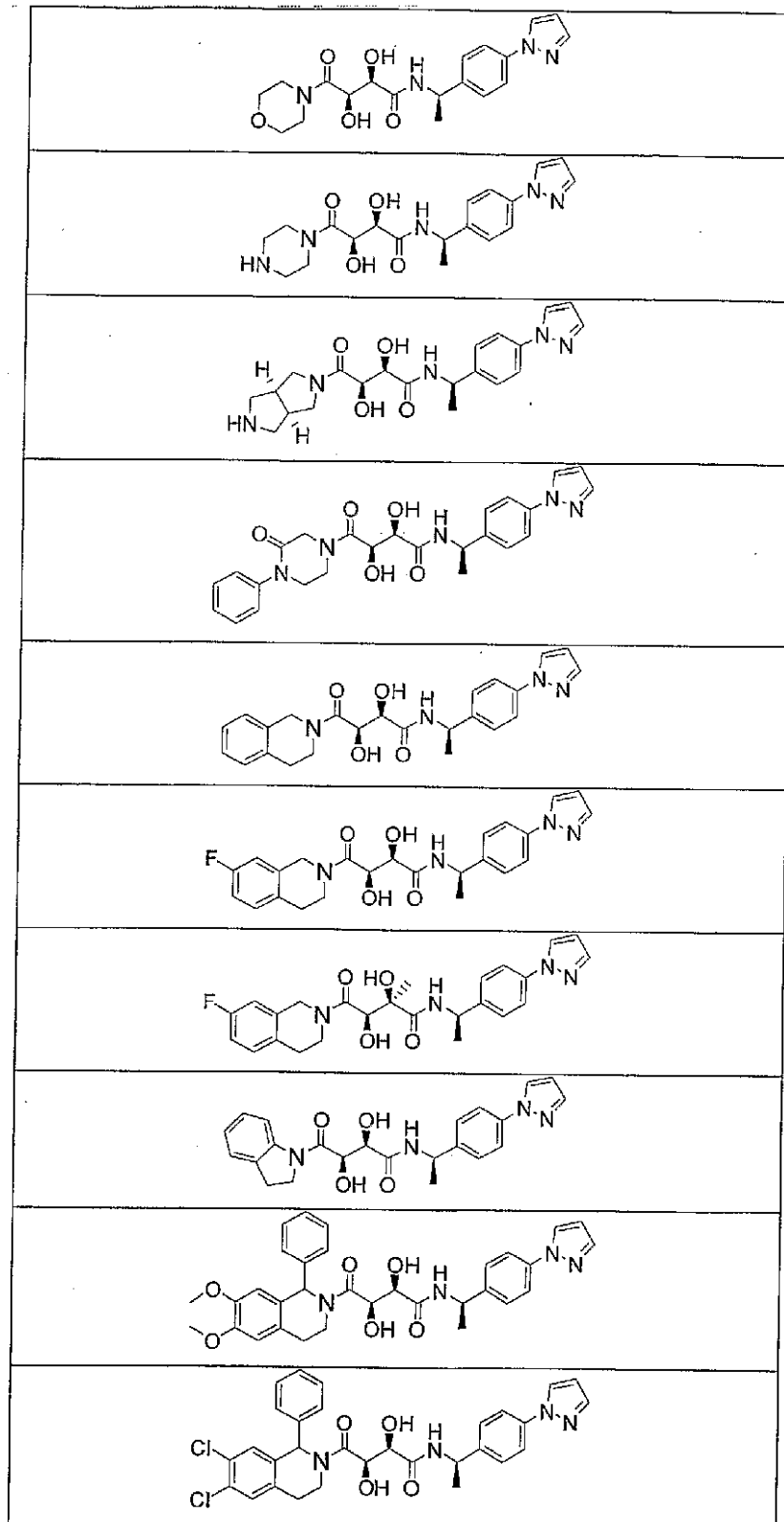
【 0 2 8 5】

【化 3 2 3】



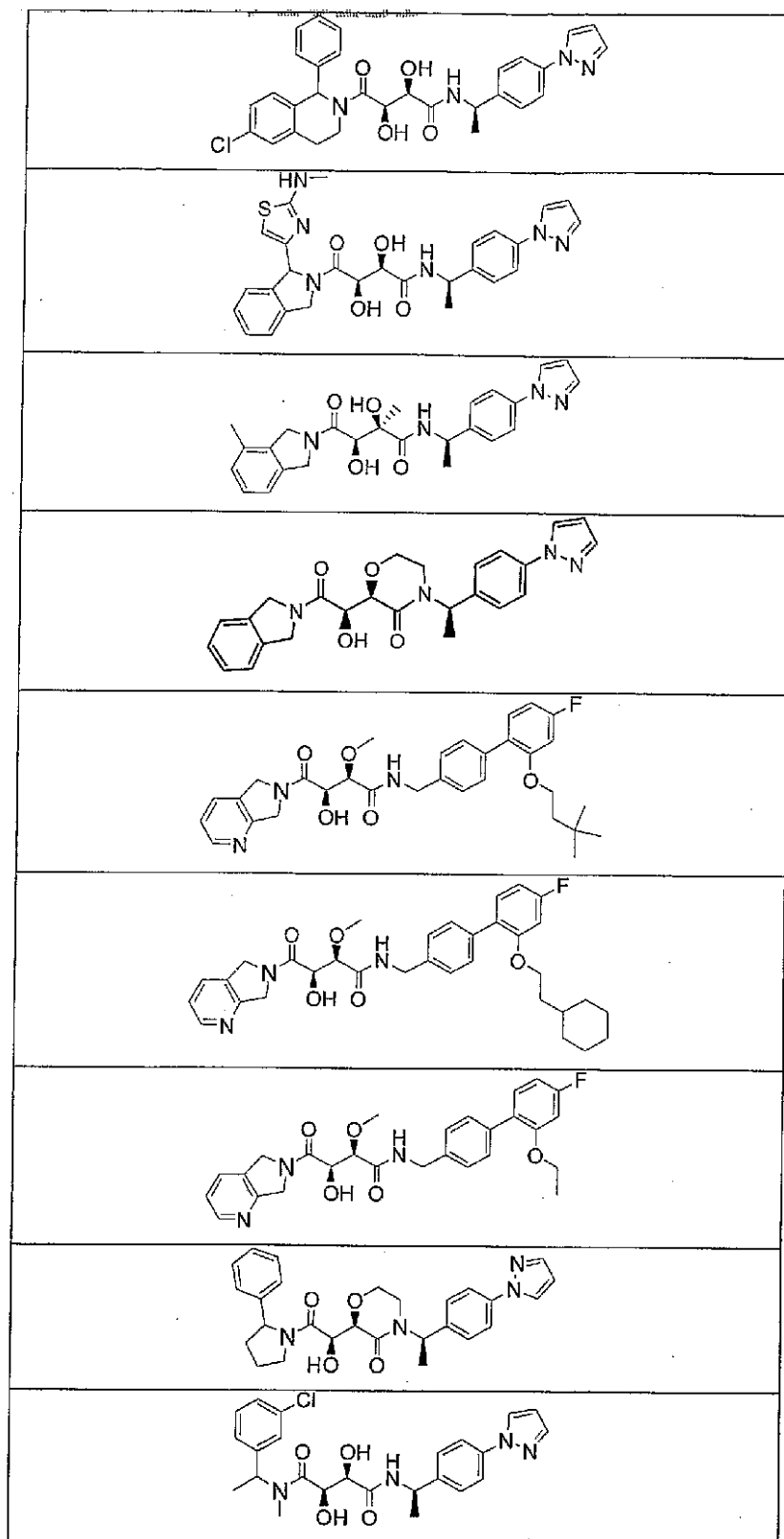
【0 2 8 6】

【化 3 2 4】



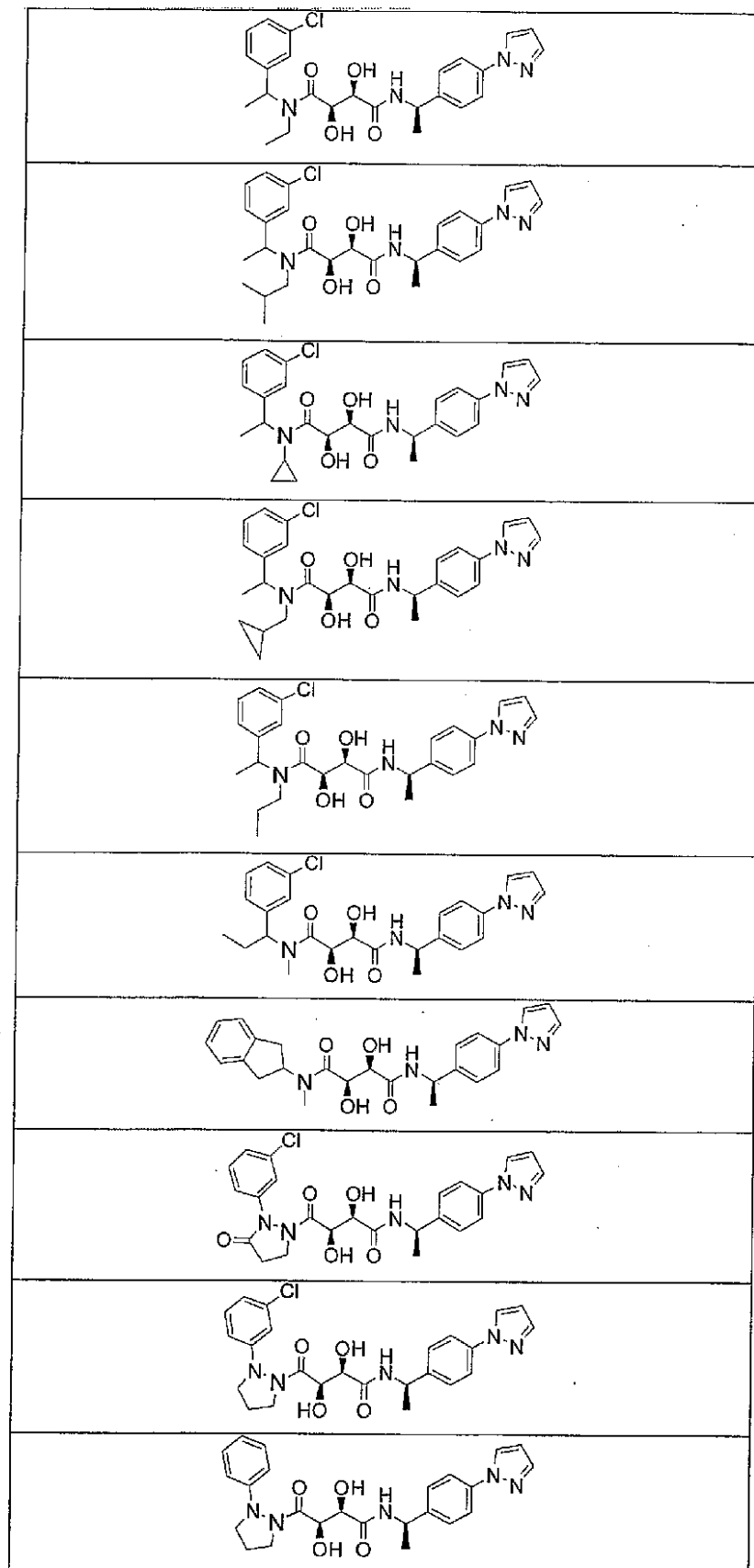
【0 2 8 7】

【化 3 2 5】



【0 2 8 8】

【化 3 2 6】



10

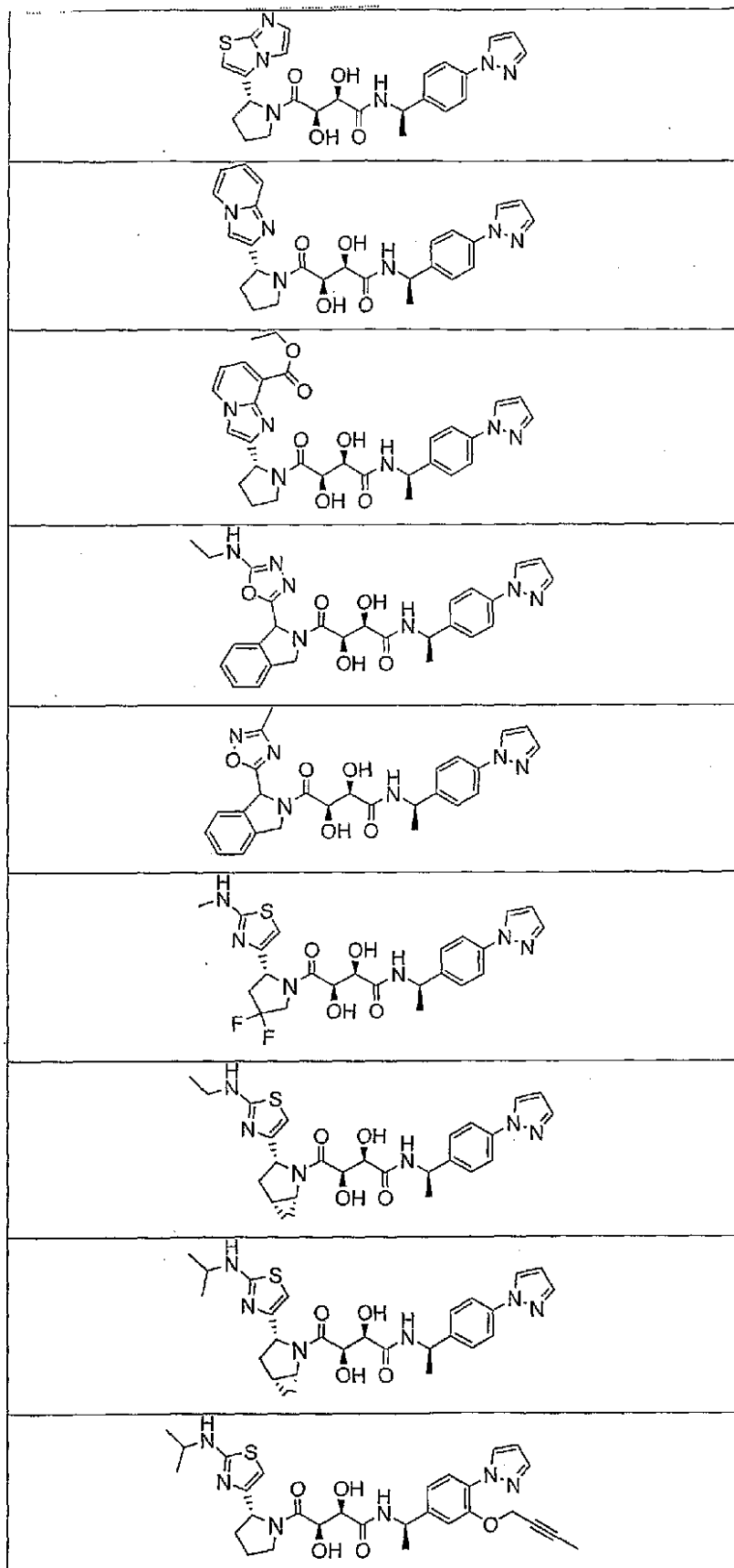
20

30

40

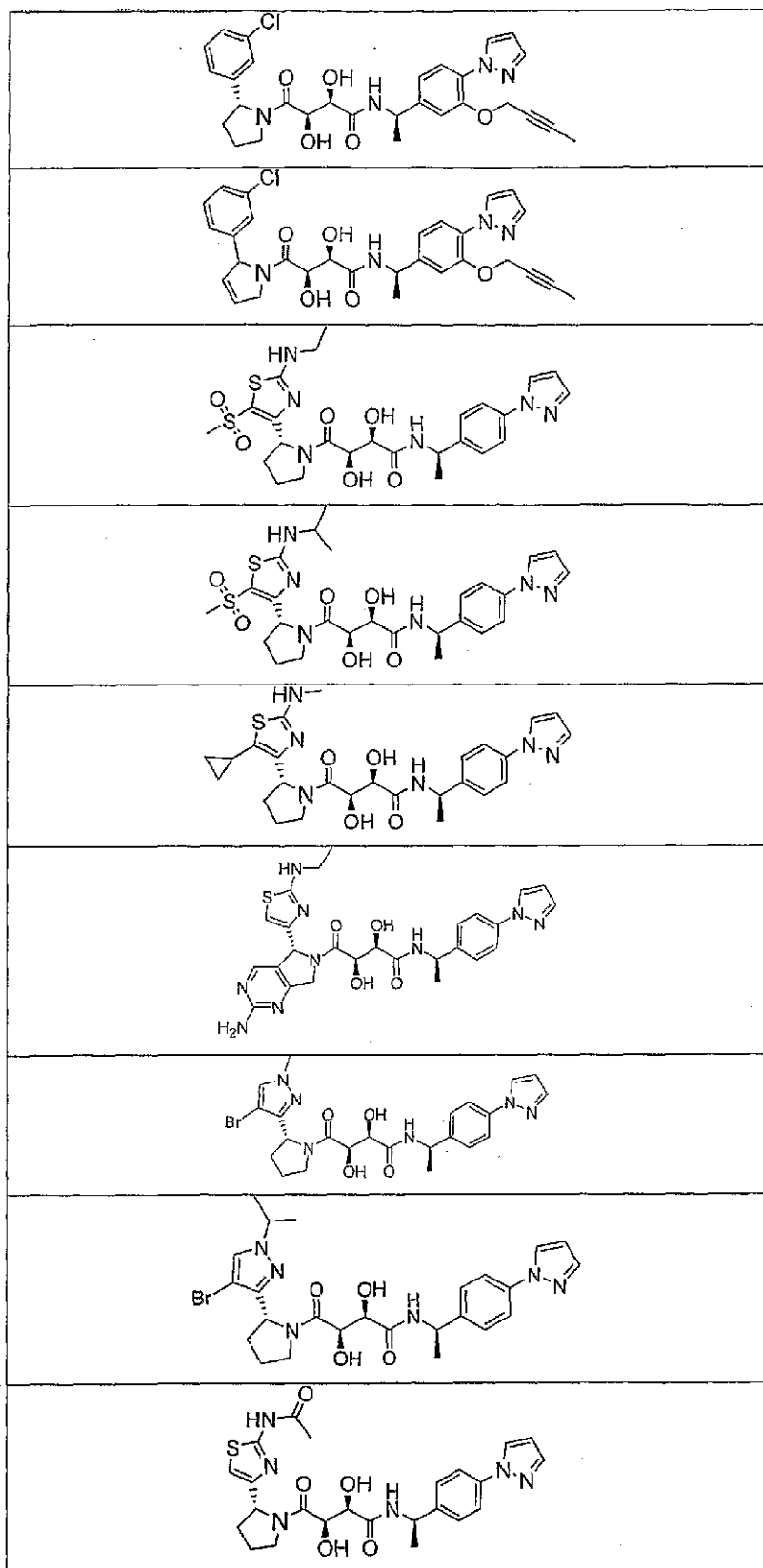
【0 2 8 9】

【化 3 2 7】



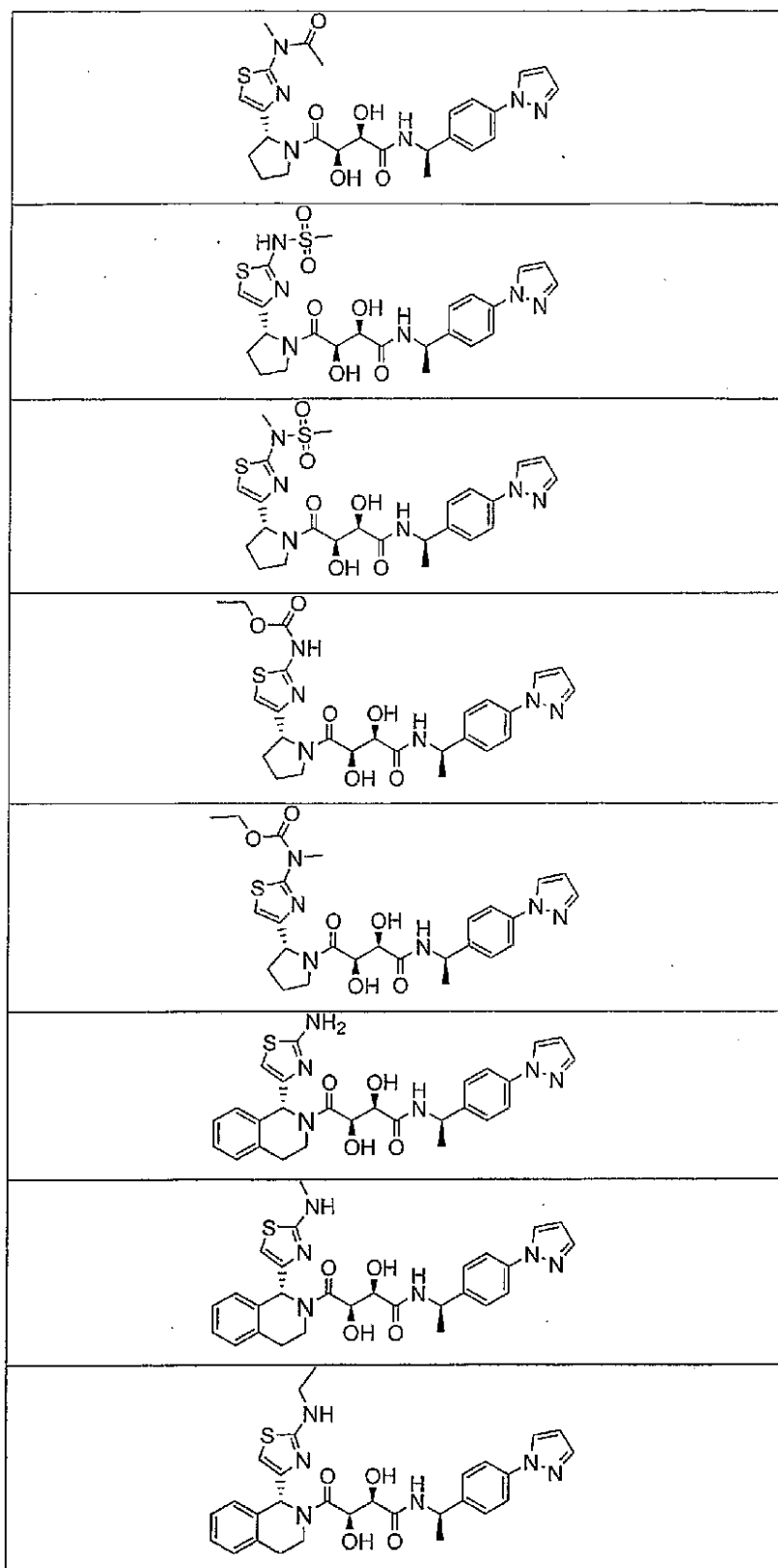
【0 2 9 0】

【化 3 2 8】



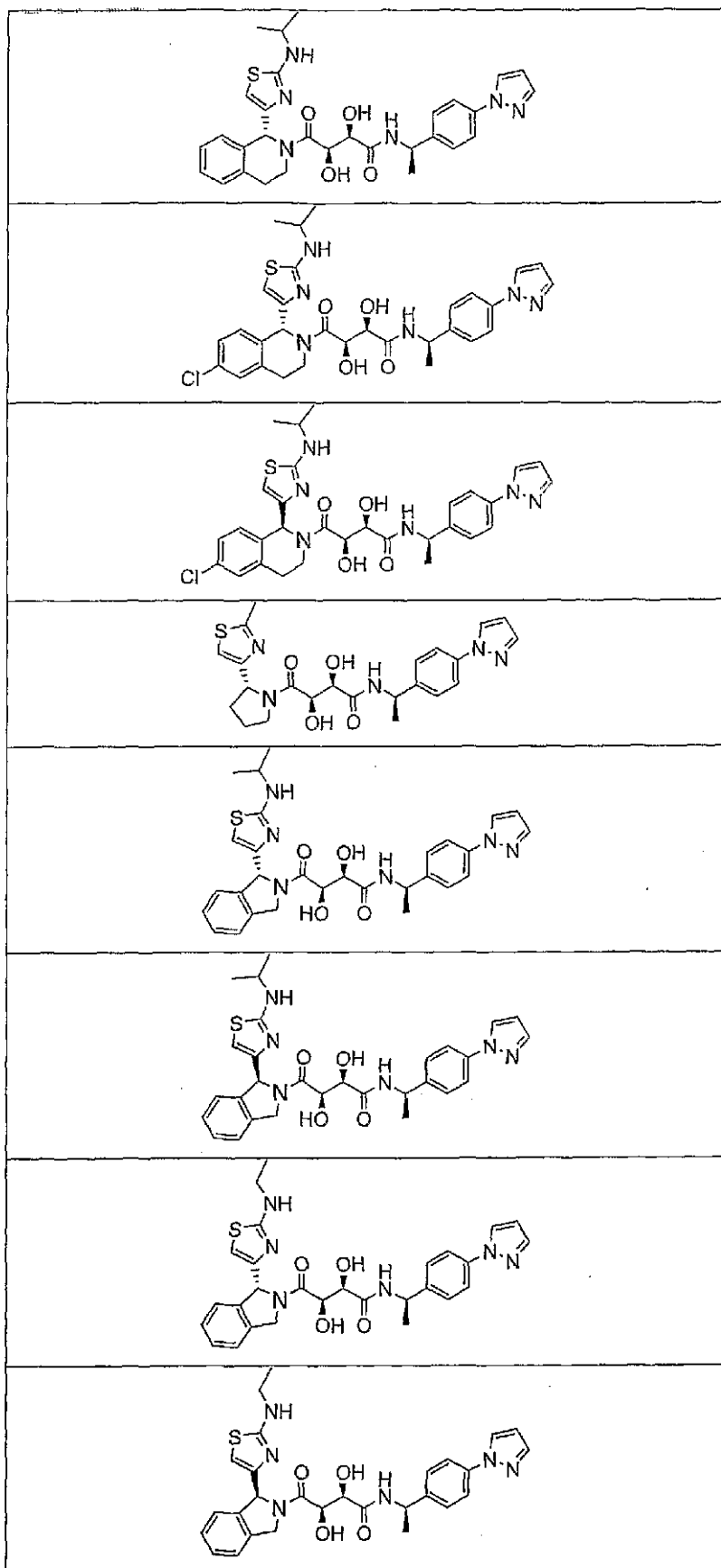
【0 2 9 1】

【化 3 2 9】



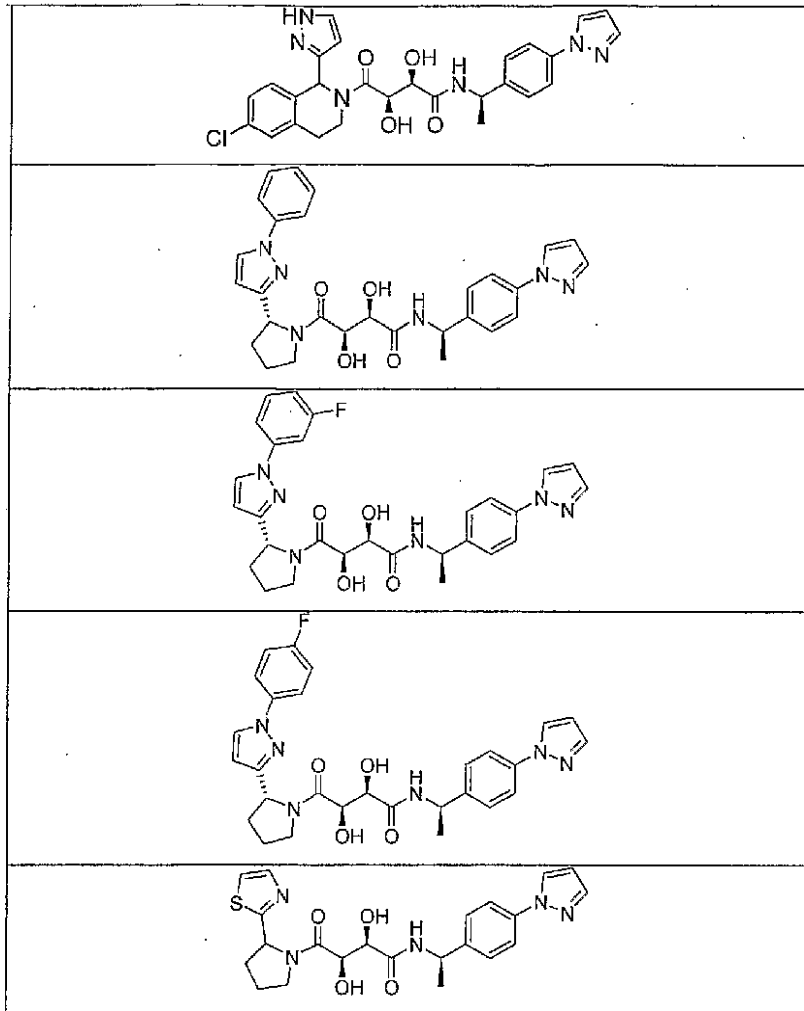
【0 2 9 2】

【化 2 3 0】



【 0 2 9 3 】

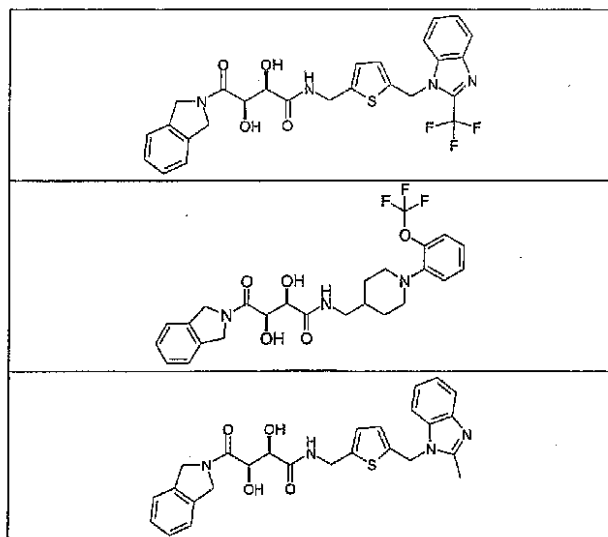
【化 3 3 1】



好ましい実施態様では、この化合物は、以下からなる群から選択される：

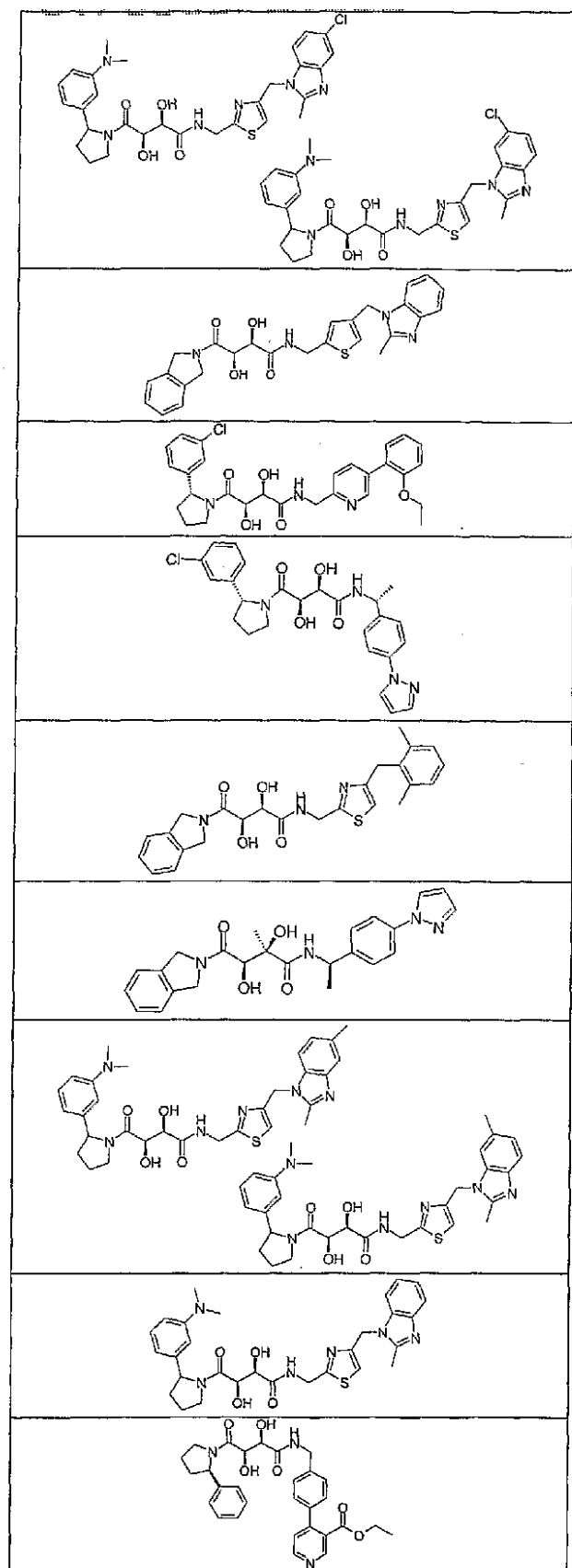
【0 2 9 4】

【化 3 3 2】

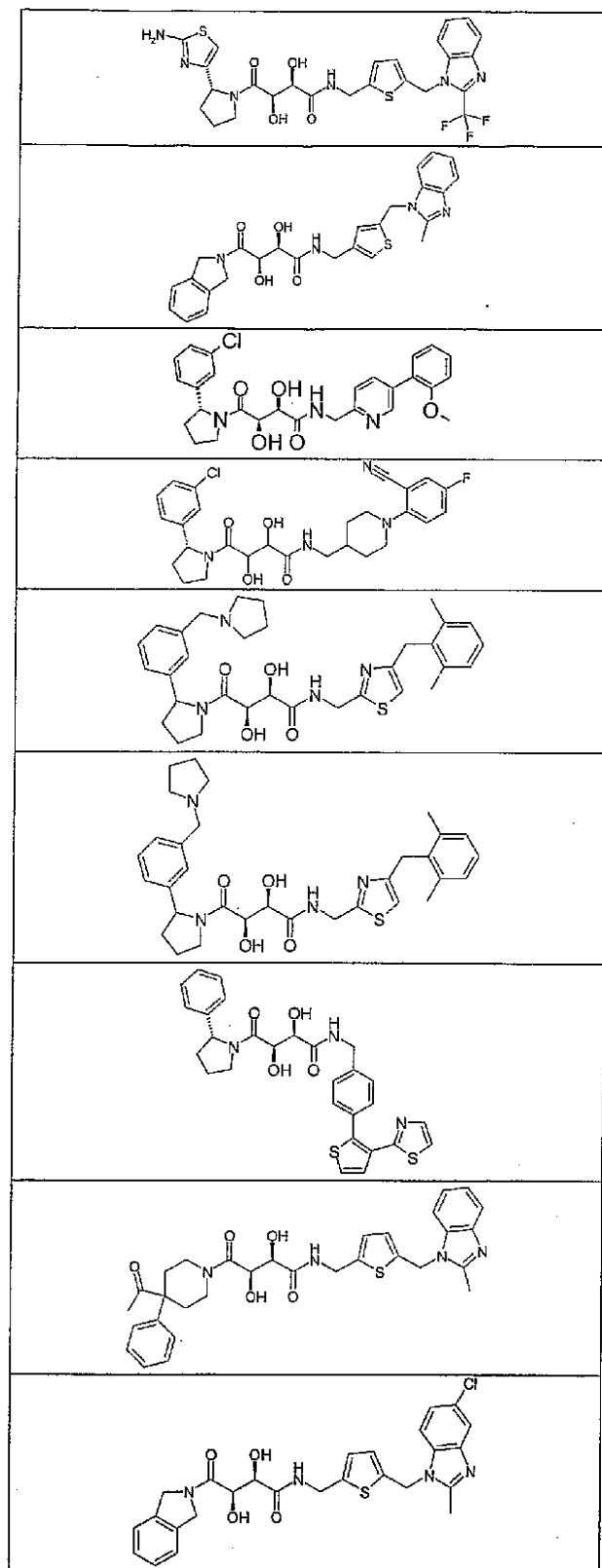


【0 2 9 5】

【化 3 3 3】



【化 3 3 4】



10

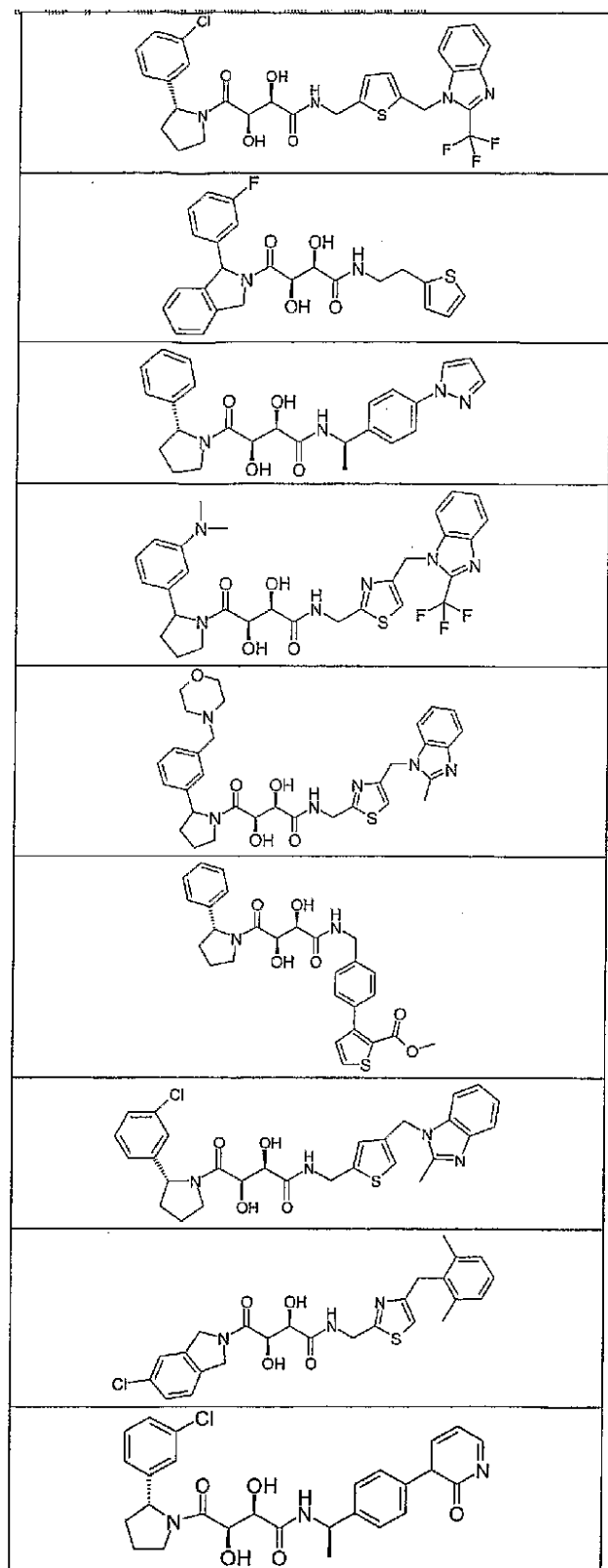
20

30

40

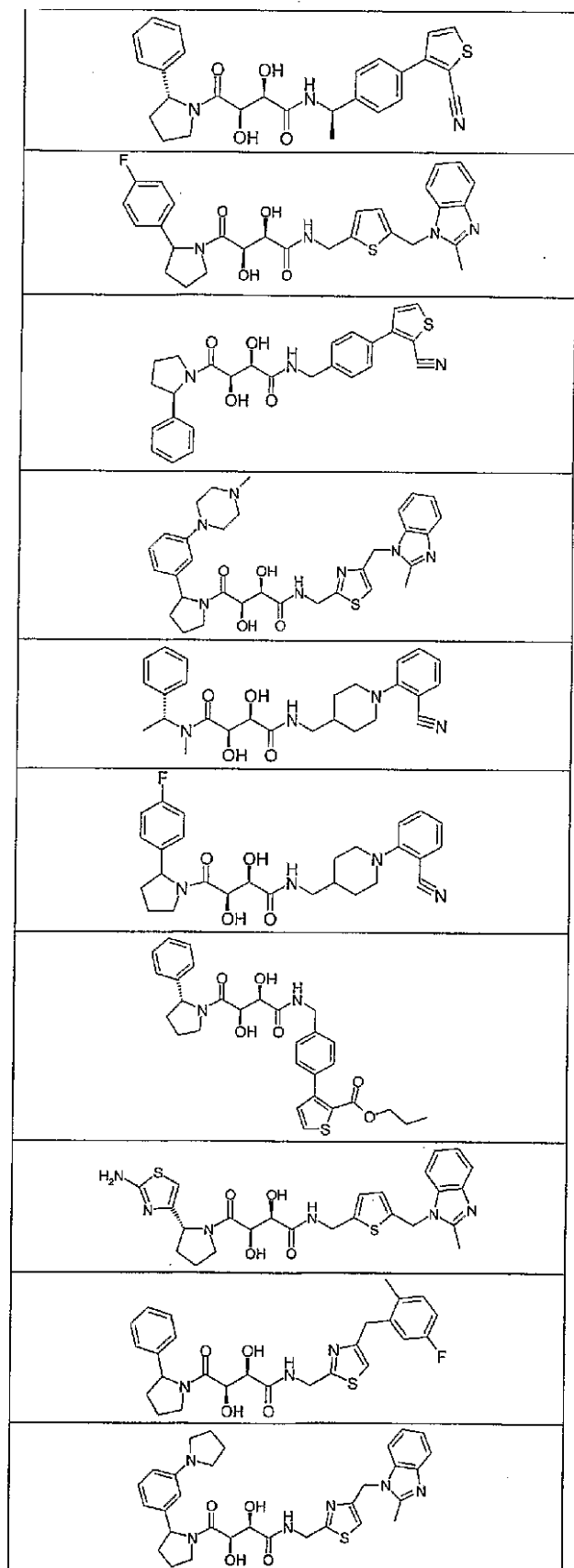
【 0 2 9 7 】

【化 3 3 5】



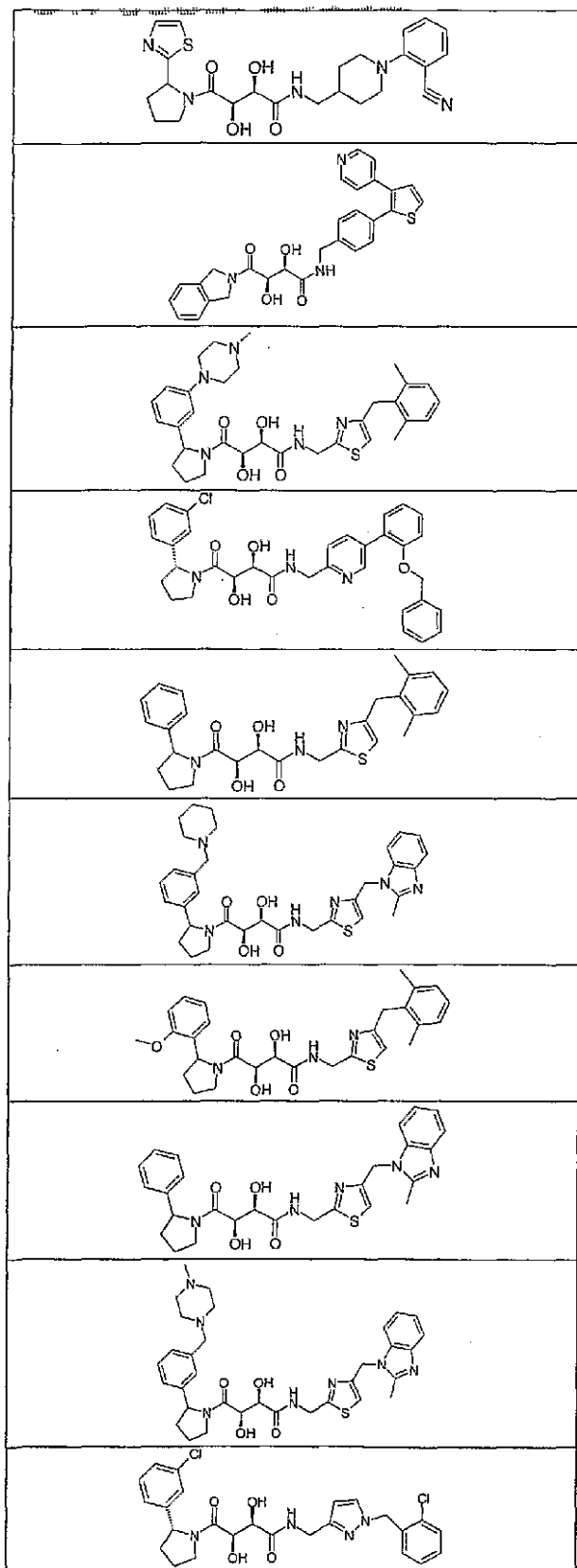
【 0 2 9 8 】

【化 3 3 6】



【0 2 9 9】

【化 3 3 7】



10

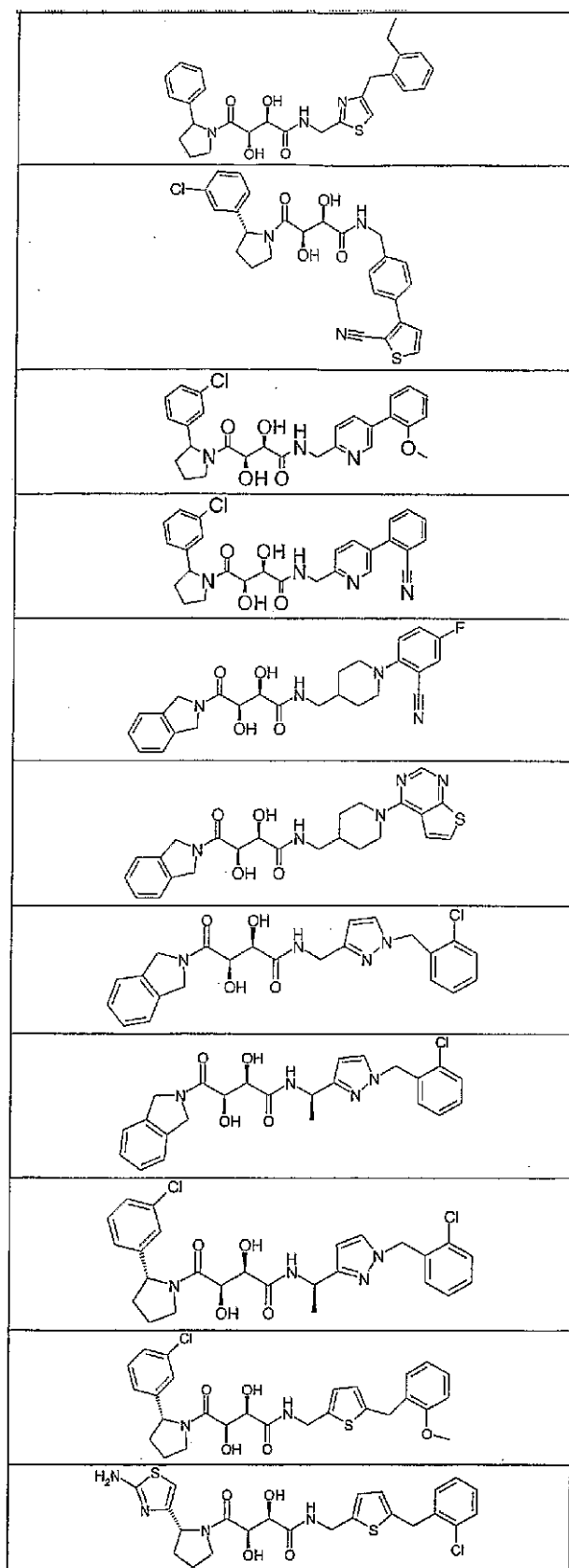
20

30

40

【0 3 0 0】

【化 3 3 8】



10

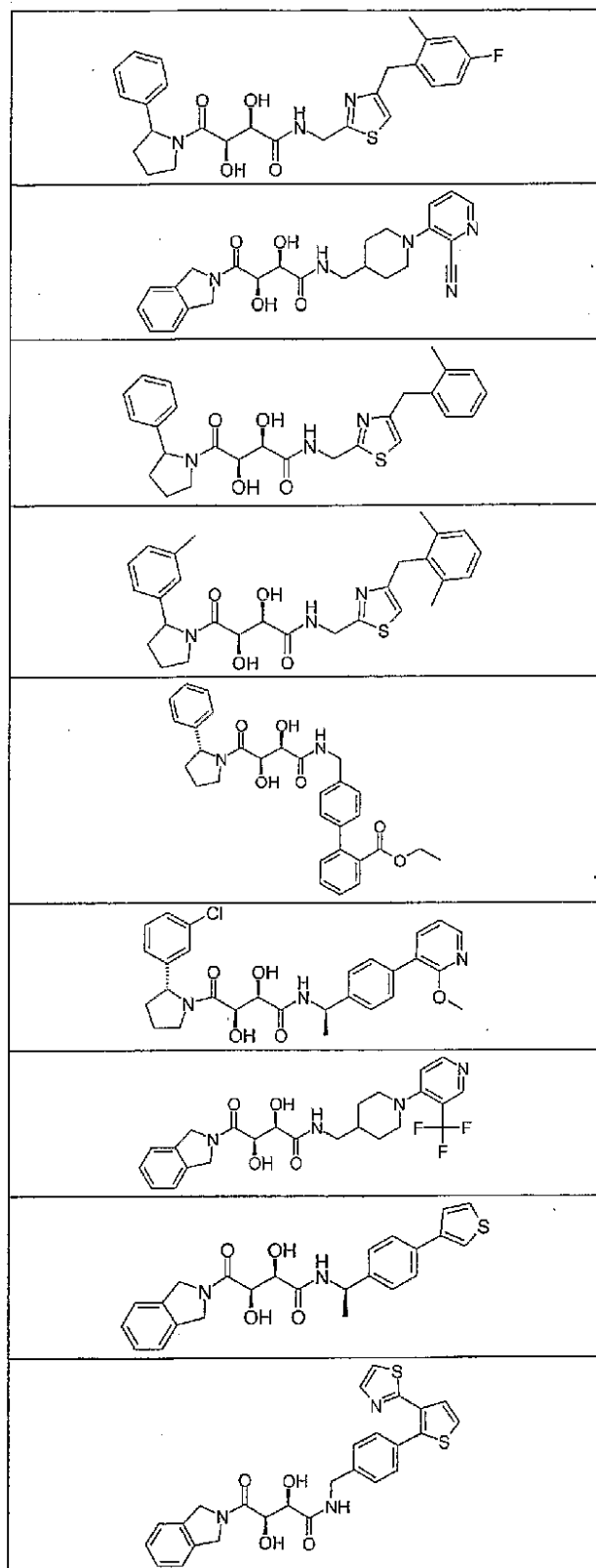
20

30

40

【0 3 0 1】

【化 3 4 0】



10

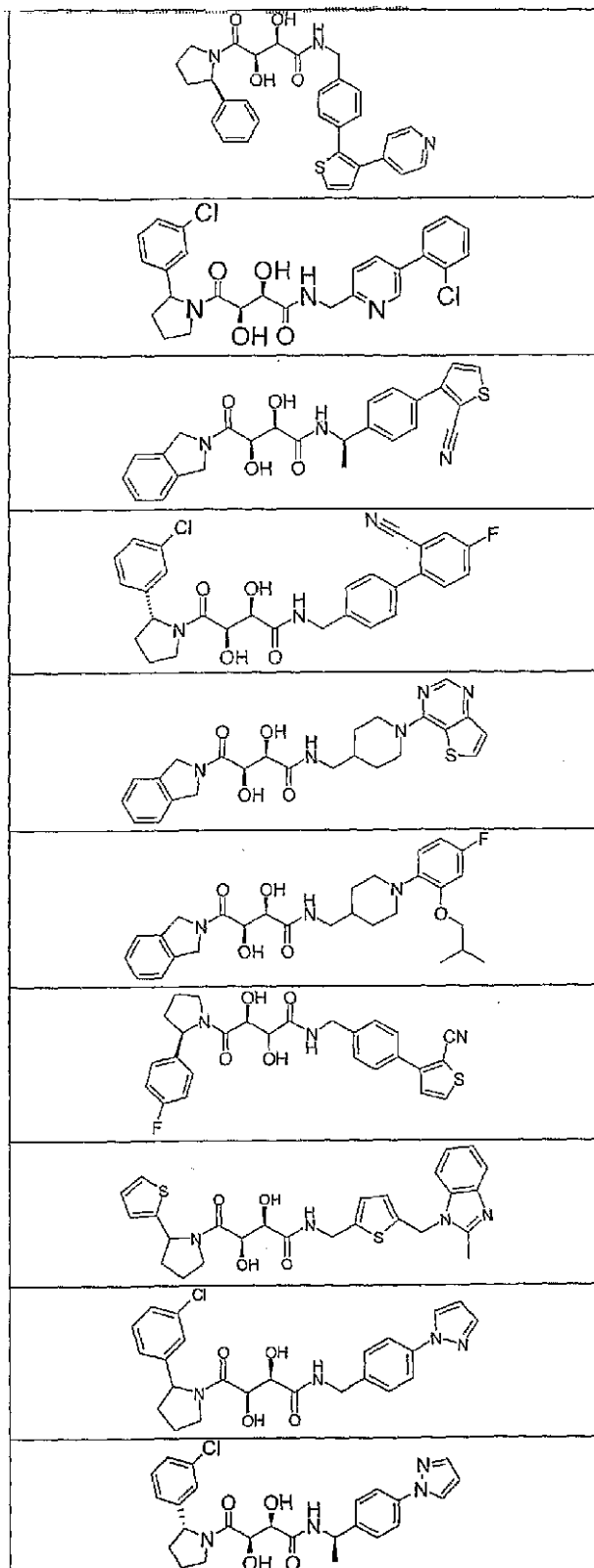
20

30

40

【 0 3 0 3】

【化 3 4 1】



10

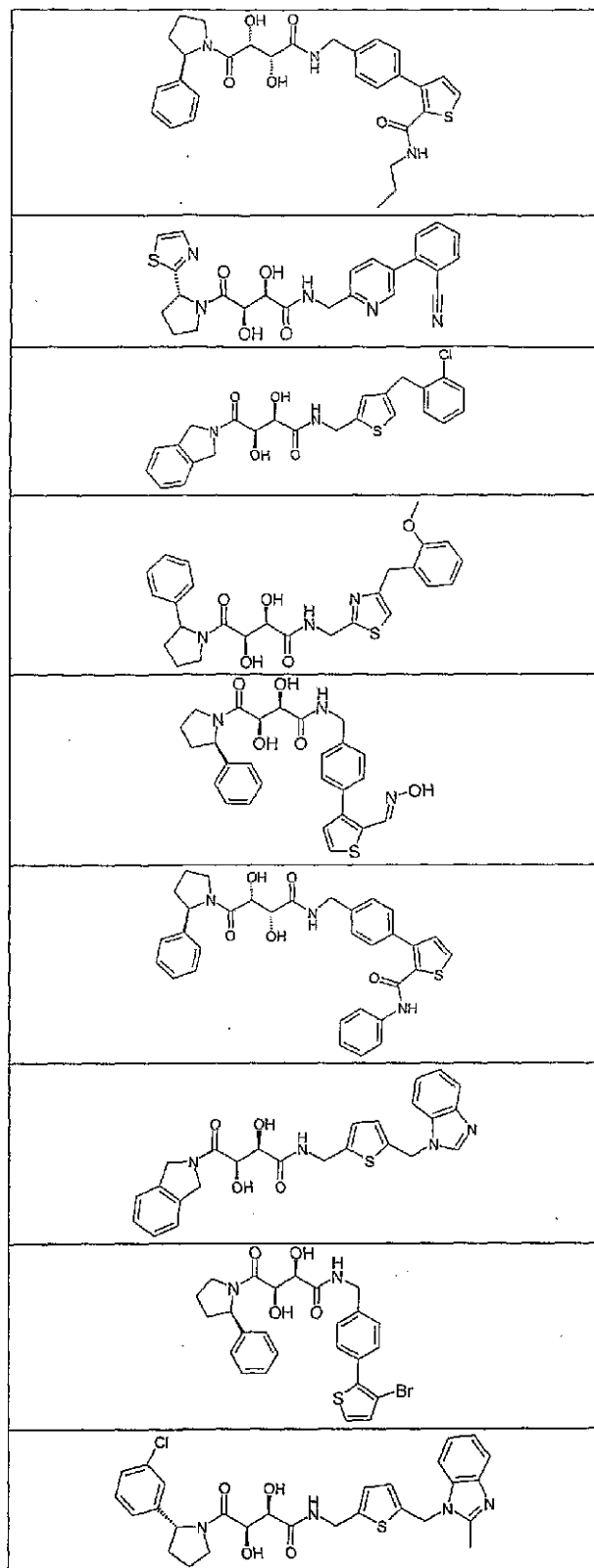
20

30

40

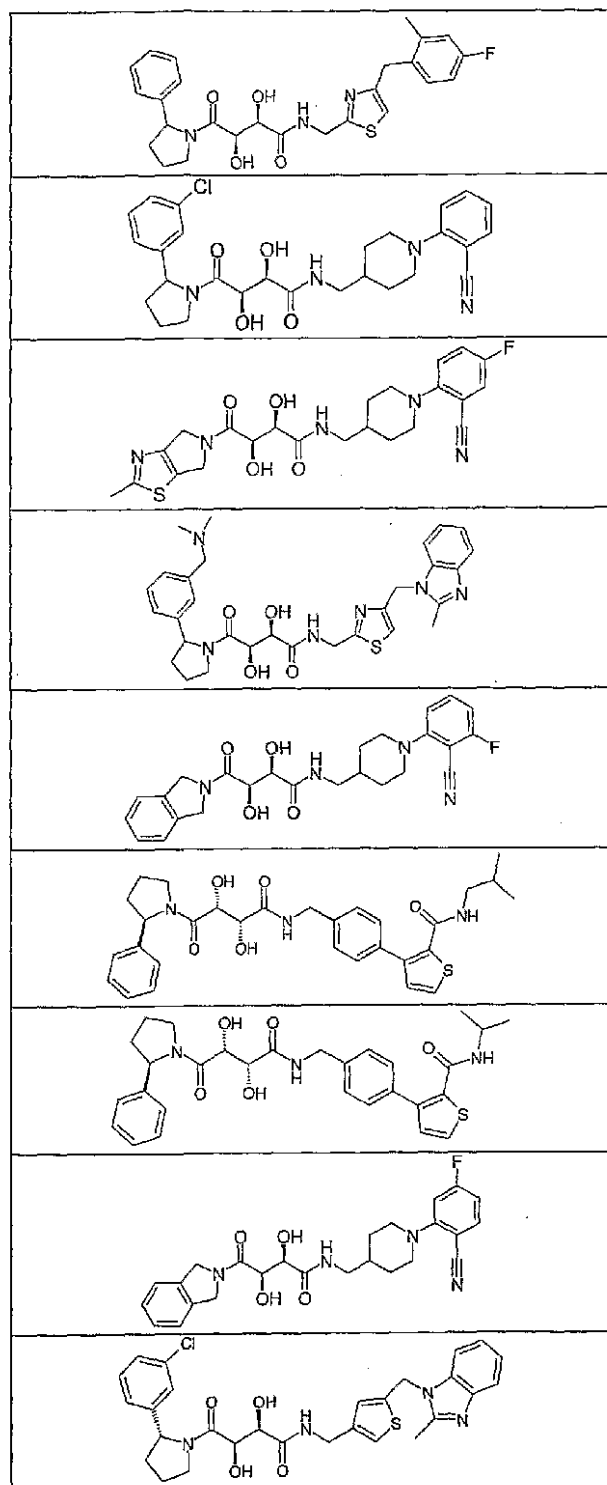
【0 3 0 4】

【化 3 4 2】



【0 3 0 5】

【化 3 4 3】



10

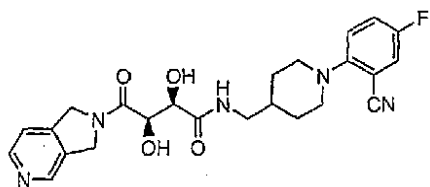
20

30

40

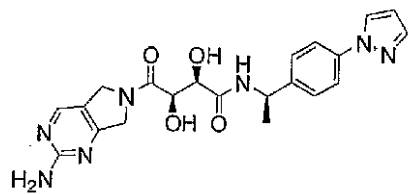
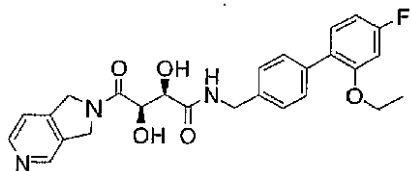
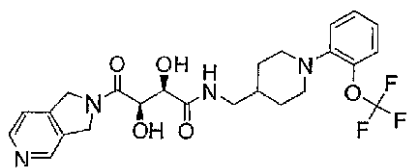
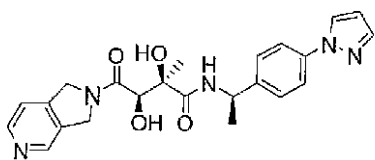
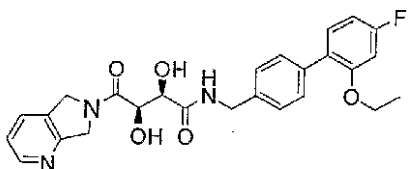
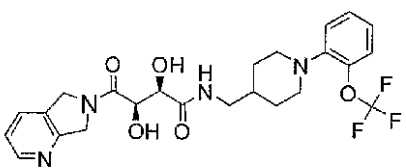
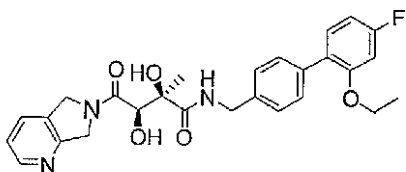
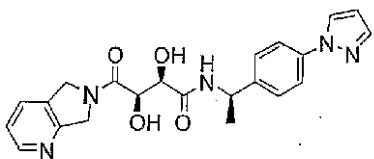
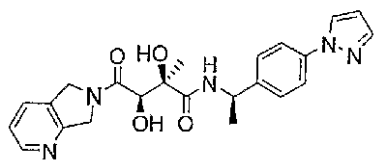
【 0 3 0 6 】

【化 3 4 4】



【 0 3 0 7 】

【化 3 4 5】



10

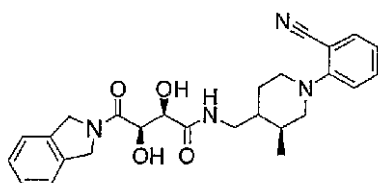
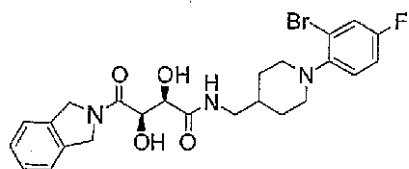
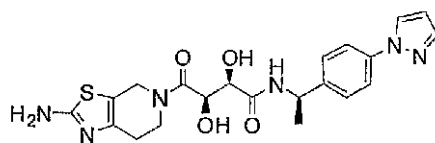
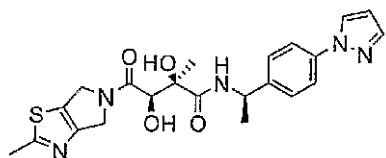
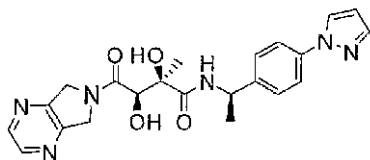
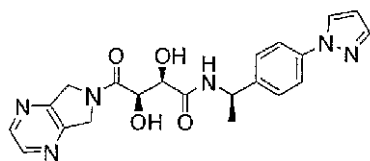
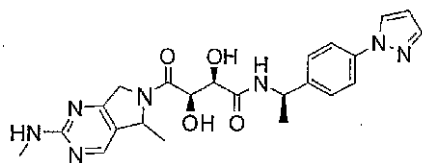
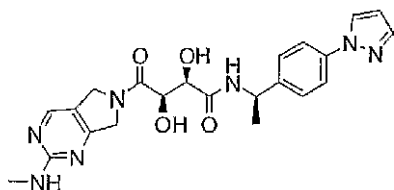
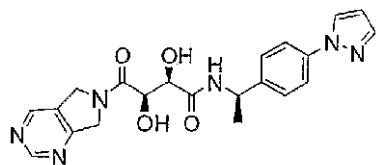
20

30

40

【0 3 0 8】

【化 3 4 6】



10

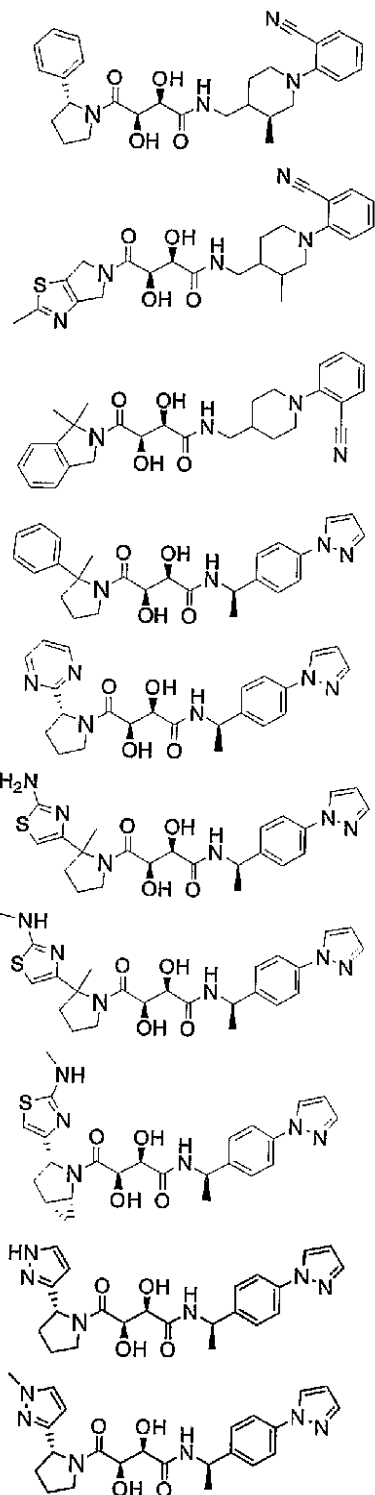
20

30

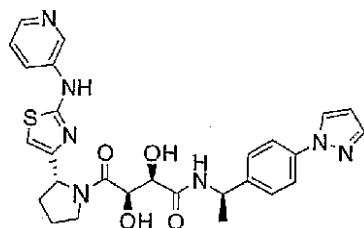
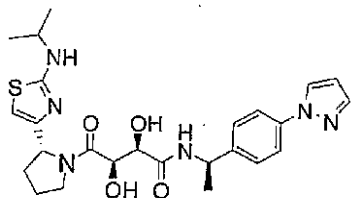
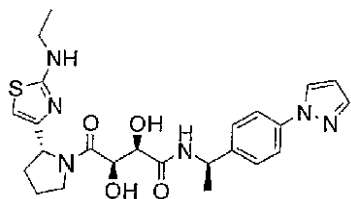
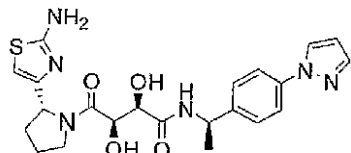
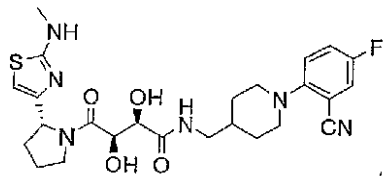
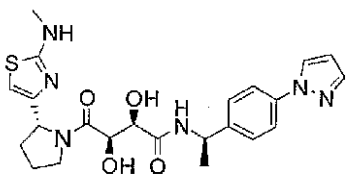
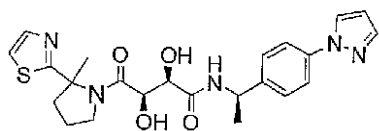
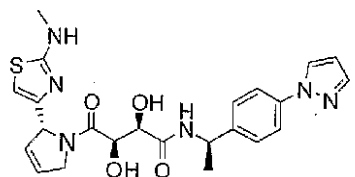
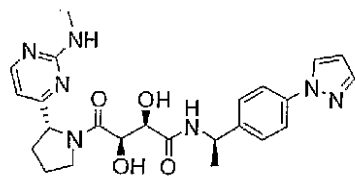
40

【0 3 0 9】

【化 3 4 7】



【化 3 4 8】



10

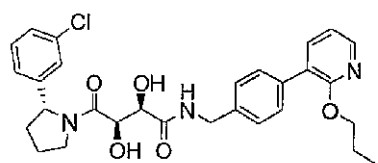
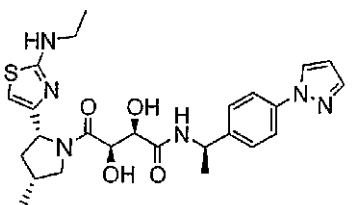
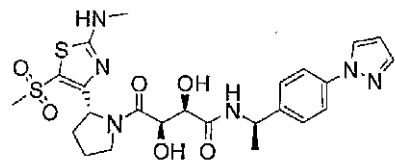
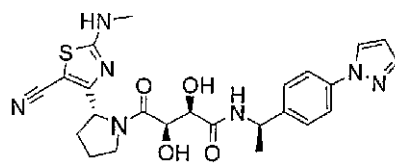
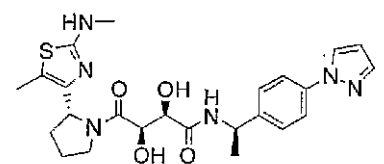
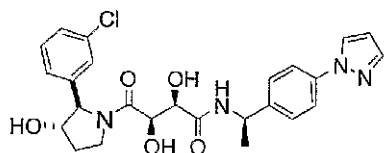
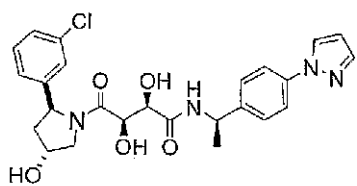
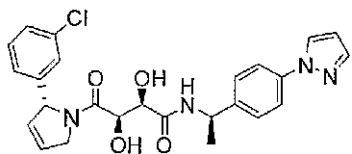
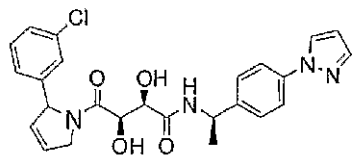
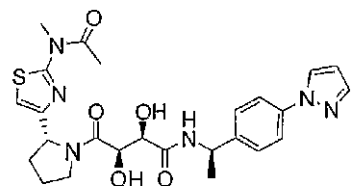
20

30

40

【 0 3 1 1 】

【化 3 4 9】



10

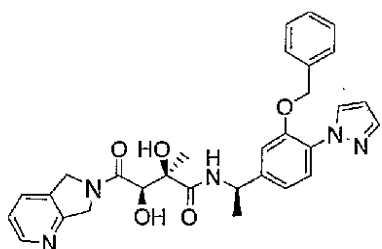
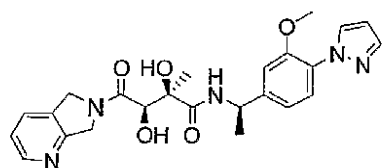
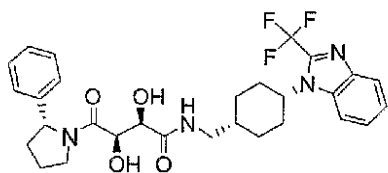
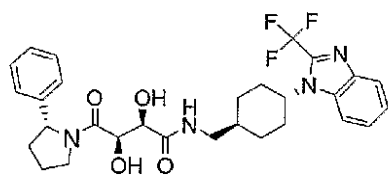
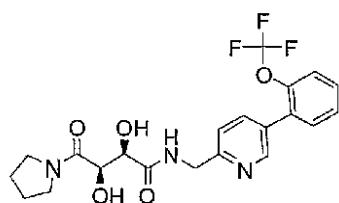
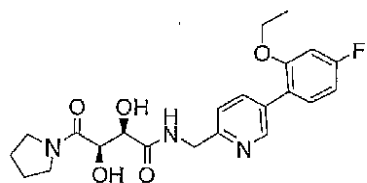
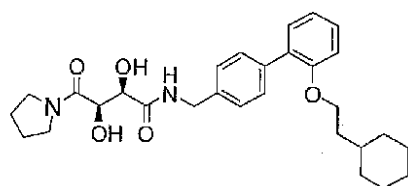
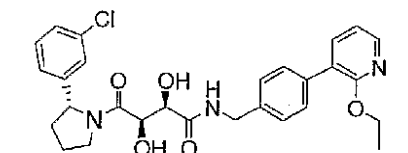
20

30

40

【 0 3 1 2 】

【化 3 5 0】



10

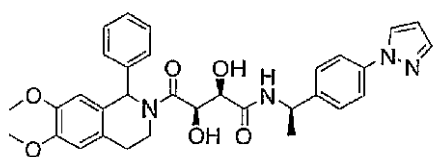
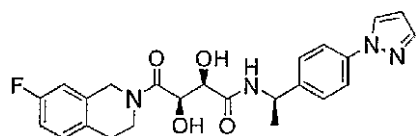
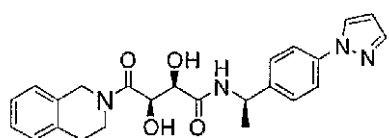
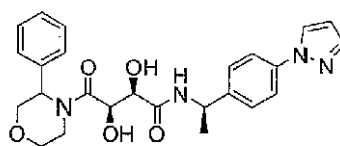
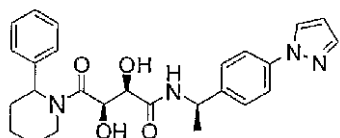
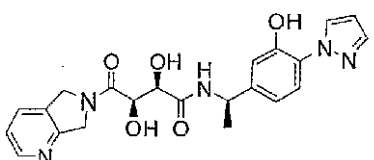
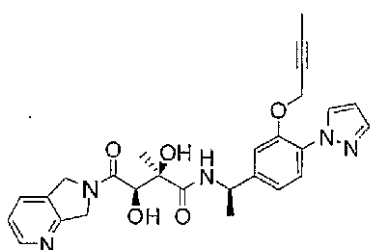
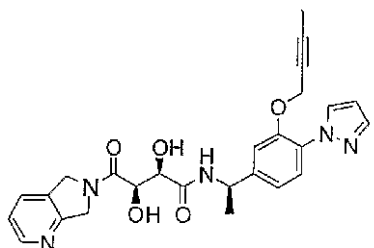
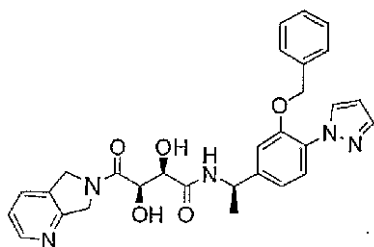
20

30

40

【 0 3 1 3 】

【化 3 5 1】



10

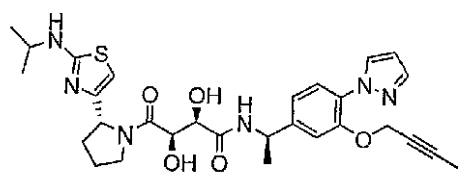
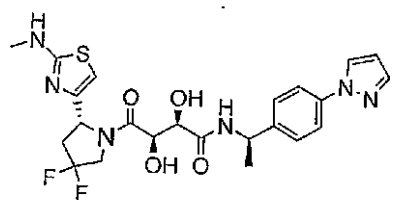
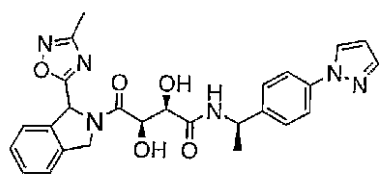
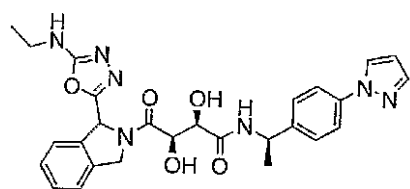
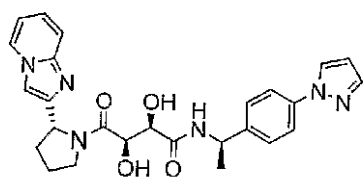
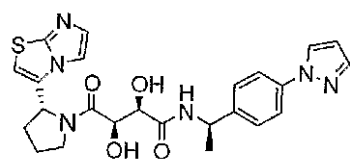
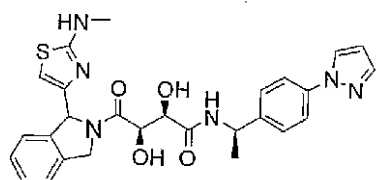
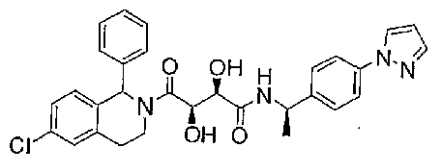
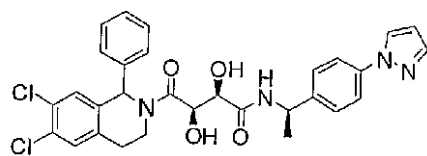
20

30

40

【 0 3 1 4 】

【化 3 5 2】



10

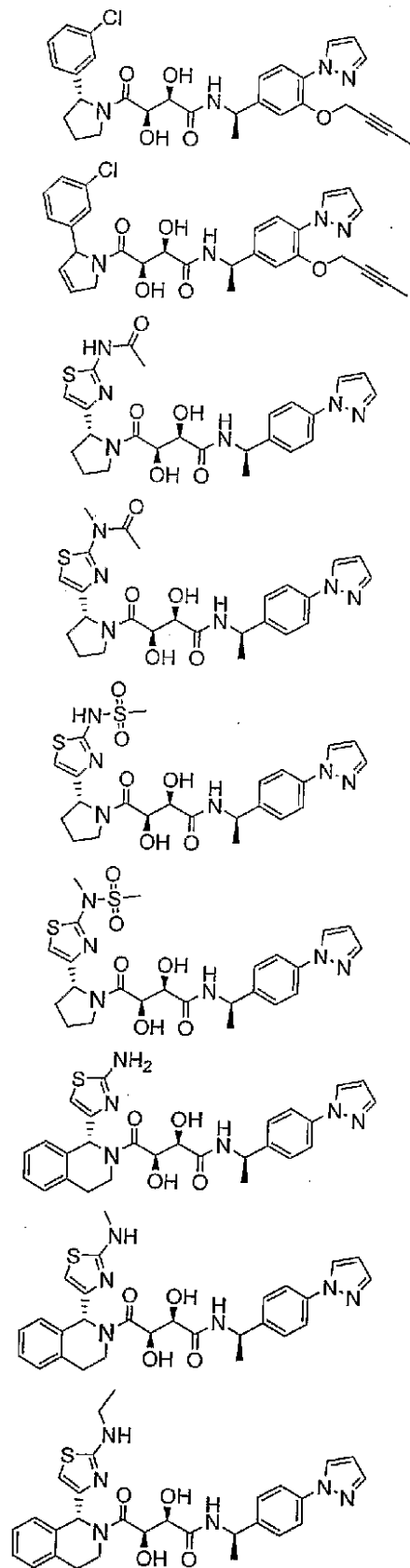
20

30

40

【 0 3 1 5 】

【化 3 5 3】



10

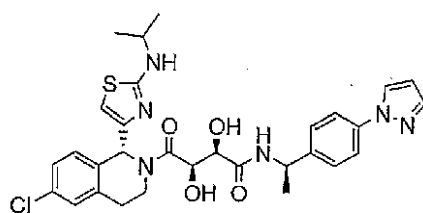
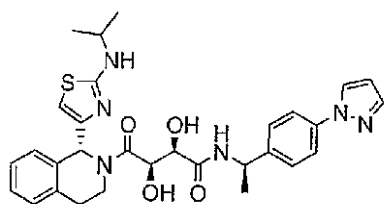
20

30

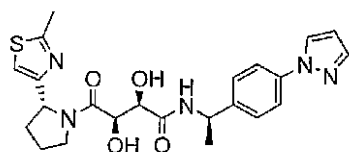
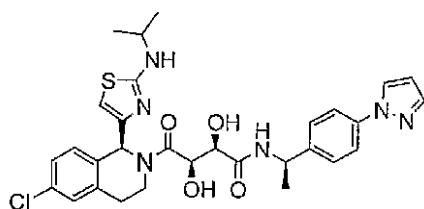
40

【 0 3 1 6 】

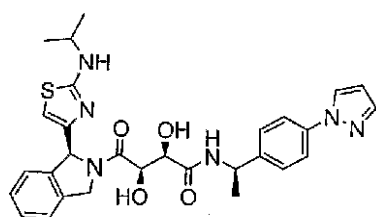
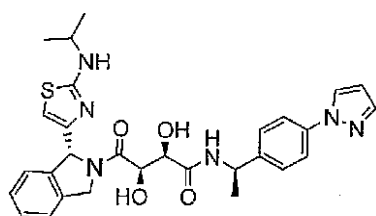
【化 3 5 4】



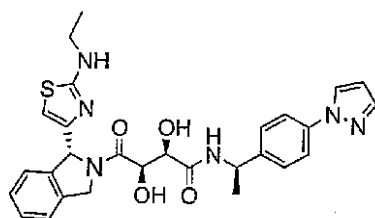
10



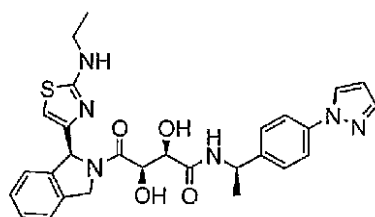
20



30

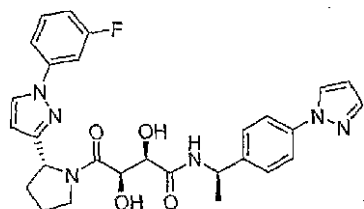
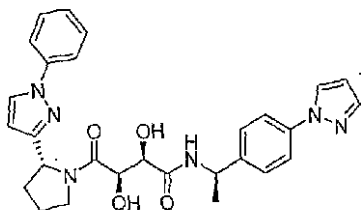
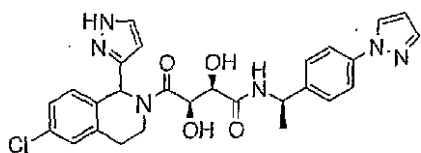


40

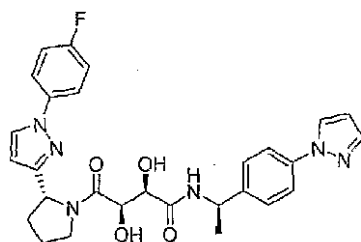


【 0 3 1 7 】

【化 3 5 5】



および



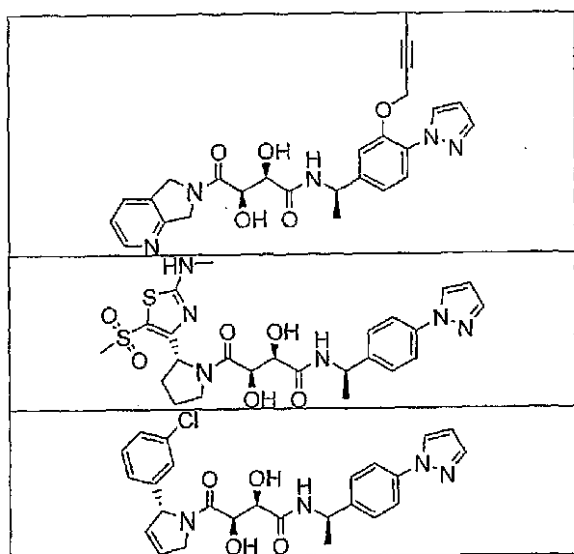
上記の好ましい化合物は、20 nM未満のTACE K_i 値を有する。

【0 3 1 8】

さらに好ましい実施態様では、この化合物は、以下からなる群から選択される：

【0 3 1 9】

【化 3 5 6】



【0 3 2 0】

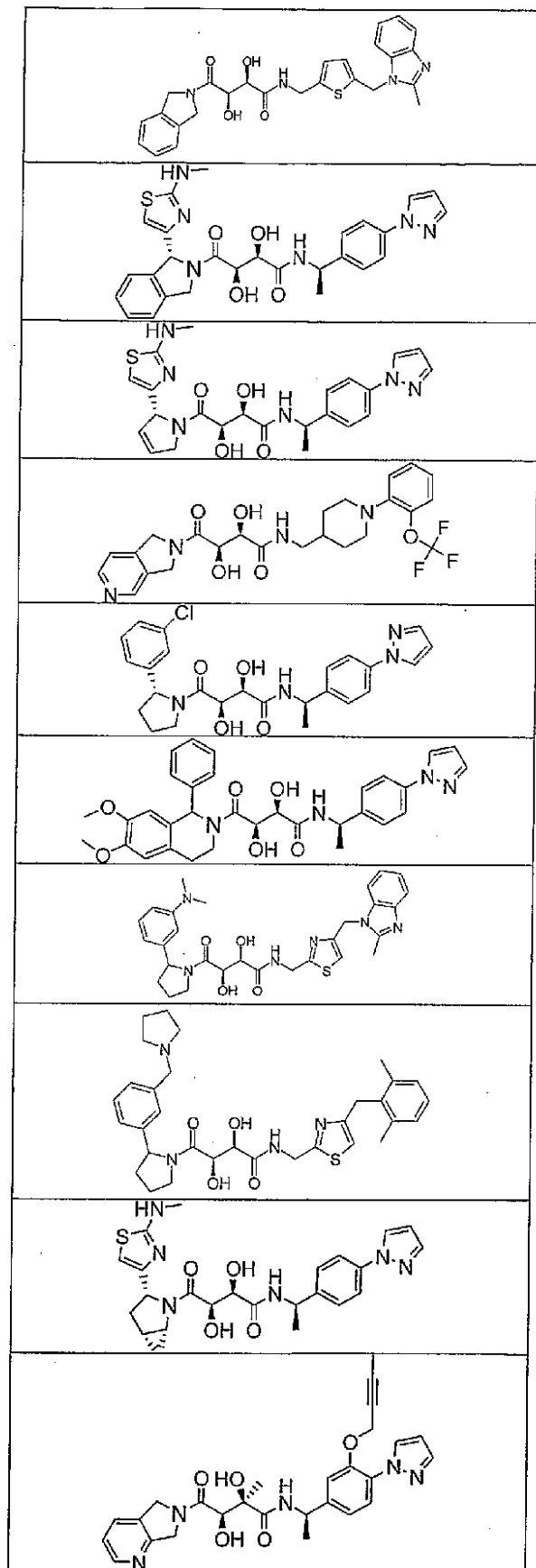
10

20

30

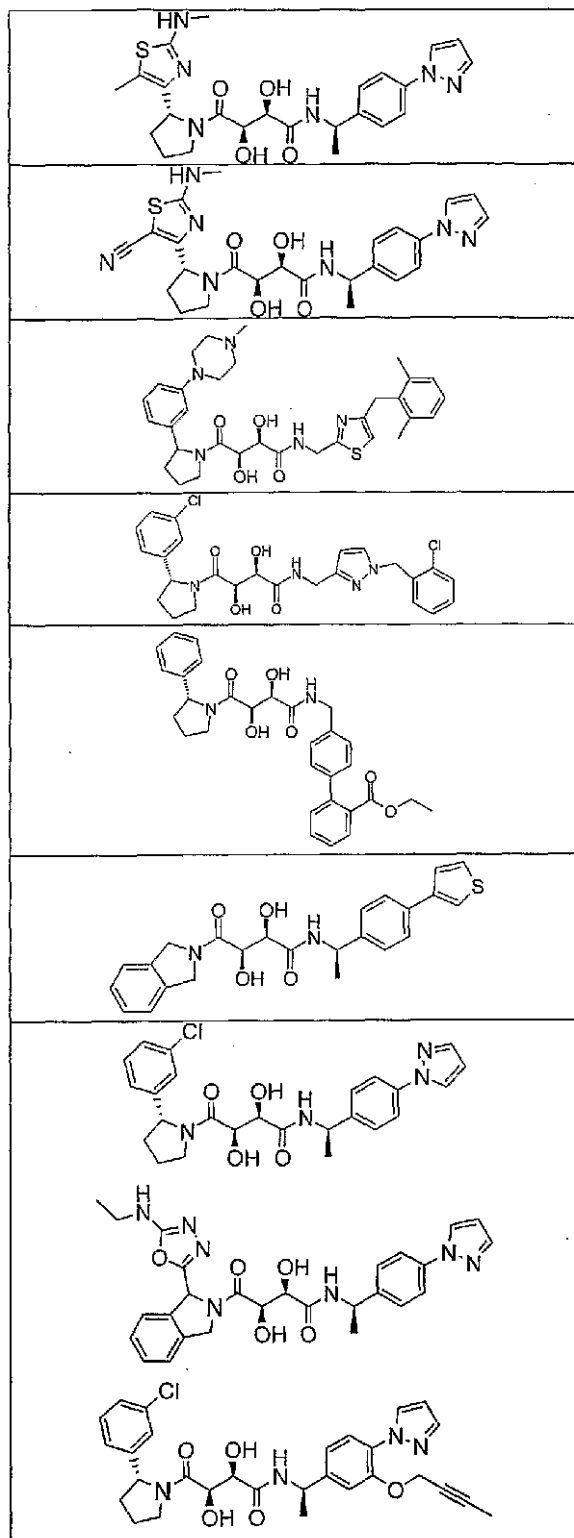
40

【化 3 5 7】



【 0 3 2 1 】

【化 3 5 8】



10

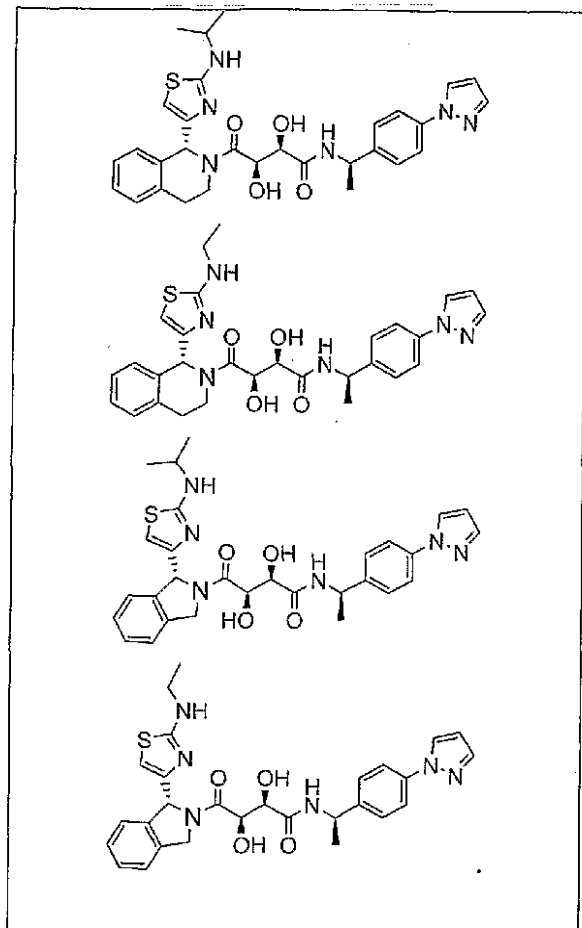
20

30

40

【 0 3 2 2 】

【化 3 5 9】



10

20

上記のさらに好ましい化合物は、5 nM未満のTACE K_i 値を有する。

【0323】

別の局面では、本発明は、被験体におけるTACE、TNF- α 、MMP、ADAMまたはそれらの任意の組み合わせに関連した障害を治療する医薬組成物を提供し、該組成物は、このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程を包含する。

30

【0324】

別の局面では、本発明は、精製した形態の式1の化合物を提供する。

【0325】

別の局面では、本発明は、被験体におけるTACE、MMP、TNF- α 、アグレカナーゼ（例えば、アグレカナーゼ1またはアグレカナーゼ2）、またはそれらの任意の組み合わせに関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

40

【0326】

別の局面では、本発明は、被験体における関節リウマチ、骨関節炎、歯周病、歯肉炎、角膜潰瘍、二次転移による固形腫瘍増殖および腫瘍浸潤、血管新生緑内障、炎症性腸疾患、多発性硬化症および乾癬からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0327】

別の局面では、本発明は、被験体における発熱、心血管病、出血、凝血、悪液質、拒食

50

症、アルコール依存症、急性期応答、急性伝染病、ショック、移植片対宿主反応、自己免疫疾患およびH I V感染からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0328】

別の局面では、本発明は、被験体における敗血症ショック、血行動態ショック、敗血症候群、虚血後再灌流傷害、マラリア、放線菌感染、髄膜炎、乾癬、鬱血性心不全、線維疾患、悪液質、移植片拒絶、癌（例えば、癌性Tー細胞リンパ腫）、血管形成が関与している疾患、自己免疫疾患、皮膚炎症疾患、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および大腸炎）、骨および関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、成人スティル病、尿道炎、ウェジナー肉芽腫症、ベーチェット病、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、多発性筋炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、坐骨神経症、複合性局所疼痛症候群、放射線障害、過酸素症肺胞傷害、歯周病、H I V、インシュリン非依存性糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、緑内障、サルコイドーシス、特発性肺線維症、気管支肺異形成症、網膜症、強皮症、骨粗鬆症、腎虚血、心筋梗塞、脳卒中、脳虚血、腎炎、肝炎、糸球体腎炎、特発性線維化肺胞炎、乾癬、移植片拒絶、アトピー性皮膚炎、血管炎、アレルギー、季節性アレルギー性鼻炎、可逆性気道閉塞、成人性呼吸窮迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）および気管支炎からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0329】

別の局面では、本発明は、C O P Dに関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0330】

別の局面では、本発明は、関節リウマチに関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0331】

別の局面では、本発明は、クローン病に関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0332】

別の局面では、本発明は、乾癬に関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0333】

別の局面では、本発明は、強直性脊椎炎に関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0334】

別の局面では、本発明は、坐骨神経症に関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の

少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0335】

別の局面では、本発明は、複合性局所疼痛症候群に関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0336】

別の局面では、本発明は、乾癬性関節炎に関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

10

【0337】

別の局面では、本発明は、多発性硬化症に関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、アボネックス（登録商標）、ベタセロン、コパキソンまたは多発性硬化症治療用に指定された他の化合物からなる群から選択される化合物と併用して、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0338】

さらに、本発明の化合物は、疾患緩和抗リウマチ薬（DMARDs）（例えば、メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ペンシリナミン（pencillinamine）、金塩、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドおよび他の類似の薬剤）と同時投与または併用され得る。それらはまた、N-SAIDs（例えば、ピロキシカム、ナプロキセン、インドメタシン、イブプロフェンなど）；COX-2選択的阻害剤（例えば、Vioxx（登録商標）およびCelebrex（登録商標））；免疫抑制薬（例えば、ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシンなど）；生体応答調整物質（BRMs）（例えば、Enbrel（登録商標）、Remicade（登録商標）、IL-1アンタゴニスト、抗-CD40、抗-CD28、IL-10、抗-接着分子など）；および他の抗炎症性薬（例えば、p38キナーゼ阻害剤、PDE4阻害剤、他の化学的に異なるTACE阻害剤、ケモカインレセプタアンタゴニスト、サリドマイドおよび炎症誘発性サイトカインの他の小分子阻害剤）と同時投与または併用され得る。

20

30

【0339】

また、本発明の化合物は、季節性アレルギー性鼻炎および／または喘息を治療するために、H1アンタゴニストと同時投与または併用され得る。適当なH1アンタゴニストは、例えば、Claritin（登録商標）、Clarinet（登録商標）、Allegra（登録商標）またはZyrtec（登録商標）であり得る。

【0340】

別の局面では、本発明は、被験体におけるTACE、MMP、TNF- α 、アグレカナーゼ、またはそれらの任意の組み合わせに関連した病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、NSAID、COX-2阻害剤、COX-1阻害剤、免疫抑制薬、生物学的応答調節物質（BRM）、抗炎症薬およびH1アンタゴニストからなる群から選択される少なくとも1種の医薬の治療有効量と併用して、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

40

【0341】

別の局面では、本発明は、被験体における関節リウマチ、骨関節炎、歯周病、歯肉炎、角膜潰瘍、二次転移による固形腫瘍増殖および腫瘍浸潤、血管新生緑内障、炎症性腸疾患、多発性硬化症および乾癬からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法を提

50

供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、DMARDS、NSAIDs、COX-2阻害剤、COX-1阻害剤、免疫抑制薬、BRMs、抗炎症薬およびH1アンタゴニストからなる群から選択される少なくとも1種の医薬の治療有効量と併用して、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0342】

別の局面では、本発明は、被験体における敗血症ショック、血行動態ショック、敗血症候群、虚血後再灌流傷害、マラリア、放線菌感染、髄膜炎、乾癬、鬱血性心不全、線維疾患、悪液質、移植片拒絶、癌（例えば、癌性T細胞リンパ腫）、血管形成が関与している疾患、自己免疫疾患、皮膚炎症疾患、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および大腸炎）、骨および関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、成人スティル病、尿道炎、ウェジナー肉芽腫症、ベーチェット病、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、多発性筋炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、坐骨神経症、複合性局所疼痛症候群、放射線障害、過酸素症肺胞傷害、歯周病、HIV、インシュリン非依存性糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、緑内障、サルコイドーシス、特発性肺線維症、気管支肺異形成症、網膜症、強皮症、骨粗鬆症、腎虚血、心筋梗塞、脳卒中、脳虚血、腎炎、肝炎、糸球体腎炎、特発性線維化肺胞炎、乾癬、移植片拒絶、アトピー性皮膚炎、血管炎、アレルギー、季節性アレルギー性鼻炎、可逆性気道閉塞、成人性呼吸窮迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および気管支炎からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法を提供し、該方法は、以下の工程を包含する：このような治療を必要とする該被験体に、DMARDS、NSAIDs、COX-2阻害剤、COX-1阻害剤、免疫抑制薬、BRMs、抗炎症薬およびH1アンタゴニストからなる群から選択される少なくとも1種の医薬の治療有効量と併用して、式1の少なくとも1種の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または異性体の治療有効量を投与する工程。

【0343】

別の局面では、本発明は、RAを治療する方法を提供し、該方法は、COX-2阻害剤（例えば、Celebrex（登録商標）またはVioxx（登録商標））；COX-1阻害剤（例えば、Feldene（登録商標））；免疫抑制薬（例えば、メトトレキサートまたはシクロスポリン）；ステロイド（例えば、 β -メタゾン）および抗-TNF- α 化合物（例えば、Enbrel（登録商標）またはRemicade（登録商標））；PDE IV阻害剤、またはRAの治療用に指定された他の種類の化合物からなる種類から選択される化合物と併用して、式Iの化合物を投与する工程を包含する。

【0344】

別の局面では、本発明は、多発性硬化症を治療する方法を提供し、該方法は、アボネックス（登録商標）、ベタセロン、コパキソンまたは多発性硬化症治療用に指定された他の化合物からなる群から選択される化合物と併用して、式Iの化合物を投与する工程を包含する。

【0345】

TACE活性は、内部でクエンチしたペプチド物質（SPDL-3）のTACE触媒開裂により発生した蛍光強度の増加速度を測定するカイネティックアッセイにより、決定される。このアッセイでは、組換えヒトTACE（rhTACEc、2個の突然変異体（S266AおよびN452Q）を備えた残基215～477および6xHis尾部）が使用される。それは、アフィニティークロマトグラフィーを使用して、バキュロウイルス/Hi5細胞発現系から精製される。この基質SPDL-3は、内部でクエンチしたペプチド（MCA-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Ser-Dpa-Arg-NH₂）であり、その配列は、プロ-TNF開裂部位に由来している。MCAは、（7-メトキシクマリン-4-イル）アセチルである。Dpaは、N-3-（2, 4-ジニトロフェニル）-L-2, 3-ジアミノプロピオニルである。

【0346】

50 μ l アッセイ混合物は、20 mM HEPES（pH 7.3）、5 mM CaCl₂

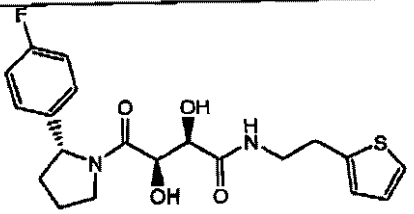
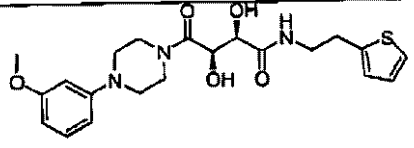
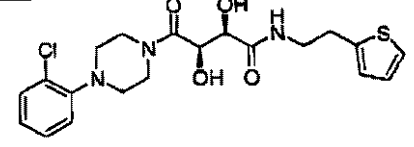
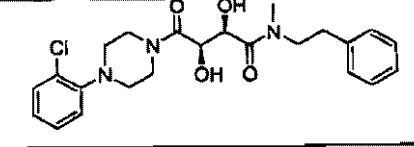
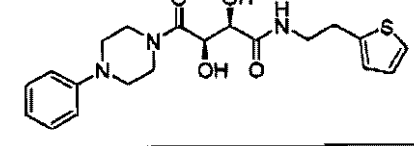
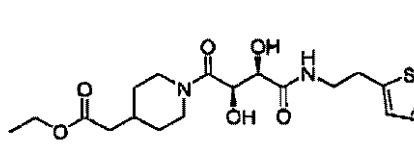
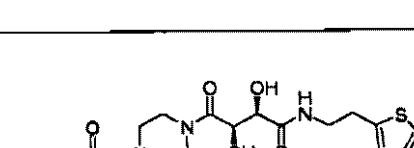
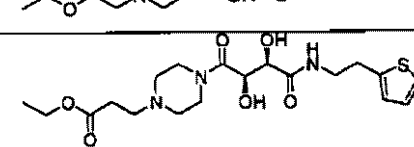
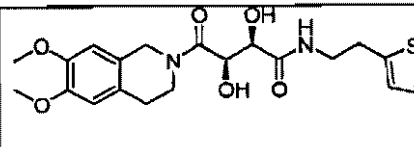
2 、 $100\text{ }\mu\text{M}$ ZnCl_2 、 2% DMSO、 0.04% メチルセルロース、 $30\text{ }\mu\text{M}$ SPDL-3、 70 pM rhTACEc および試験化合物を含有する。RhTACEc は、 90 分間にわたって、この試験化合物と予めインキュベートされる。この基質を加えることにより、反応を開始する。その蛍光強度 (320 nm で励起、 405 nm で発光) は、蛍光分光器 (GEMINI XS, Molecular Devices) を使用して、 30 分間にわたって、 45 秒ごとに測定した。酵素反応の速度は、 1 秒あたりのユニットで示す。試験化合物の効果は、その化合物なしでの TACE 活性の % として示す。

【0347】

代表的な化合物の TACE 阻害活性は、以下の表で示されている。 1000 nM ($1\text{ }\mu\text{M}$) より高い K_j 値は、D 類と命名されている。 100 nM ($0.1\text{ }\mu\text{M}$) と 1000 nM ($1\text{ }\mu\text{M}$) の間の K_j 値は、C 類と命名されている。 20 nM ($0.02\text{ }\mu\text{M}$) と 100 nM ($0.1\text{ }\mu\text{M}$) の間の K_j 値は、B 類と命名されている。 20 nM ($0.02\text{ }\mu\text{M}$) 未満の K_j 値は、A 類と命名されている。

【0348】

【化 3 6 0】

5		
6		
7A		
7B		
8		
9		
10		
11		
12		

10

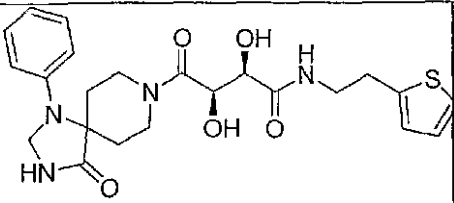
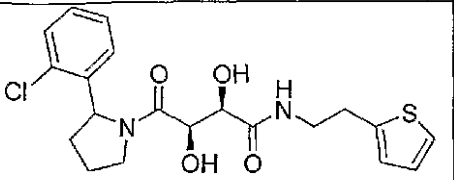
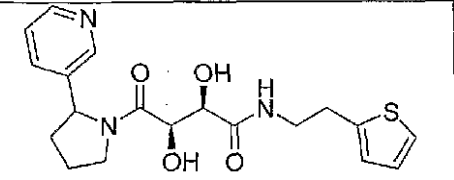
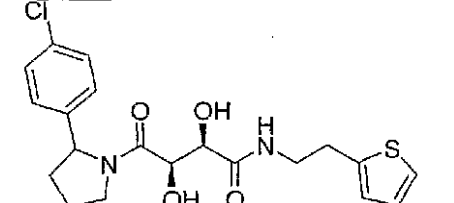
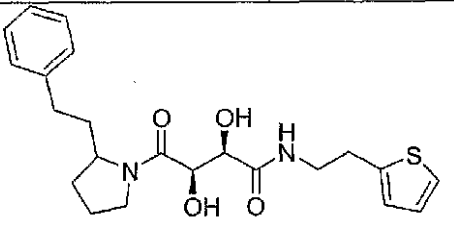
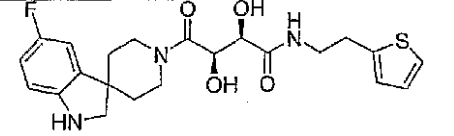
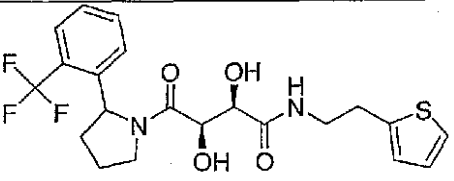
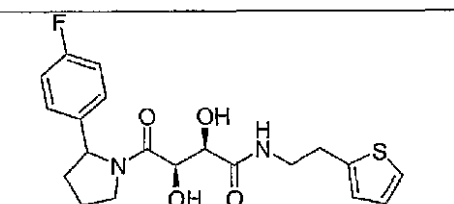
20

30

40

【 0 3 4 9 】

【化 3 6 1】

13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

10

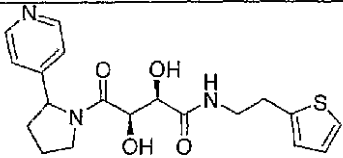
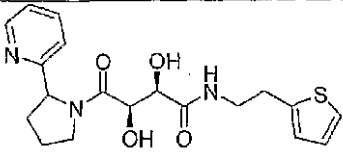
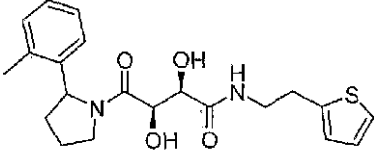
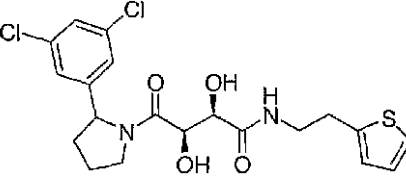
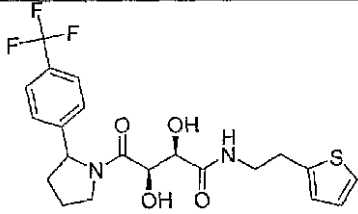
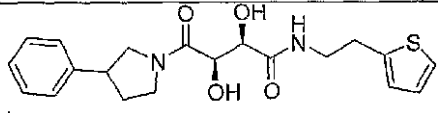
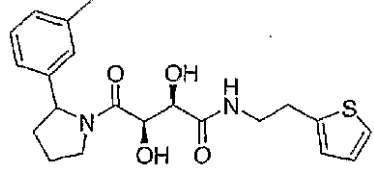
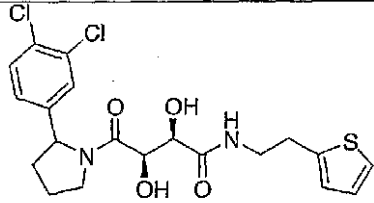
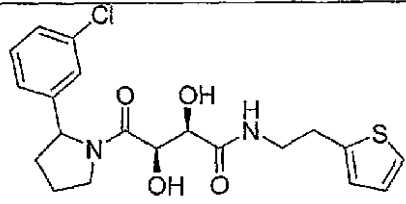
20

30

40

【 0 3 5 0 】

【化 3 6 2】

21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29A		

10

20

30

40

【 0 3 5 1】

10

20

30

40

【 0 3 5 2 】

【化 3 6 4】

36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		

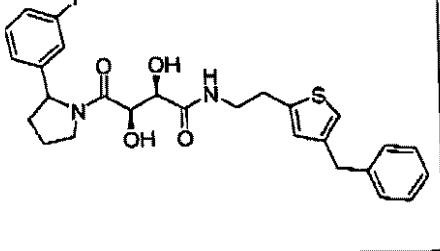
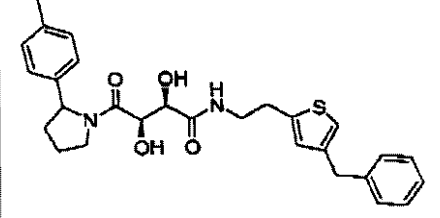
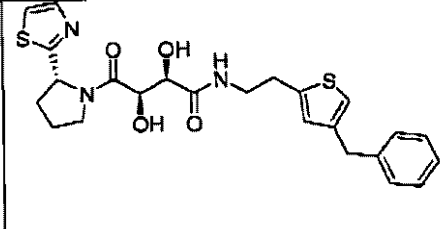
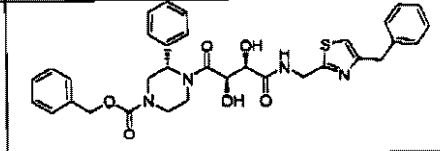
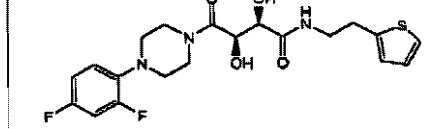
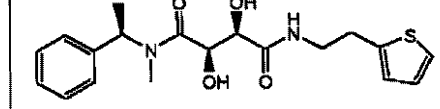
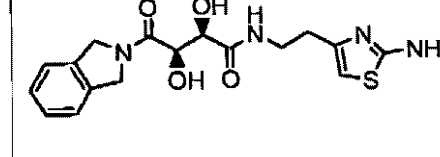
10

20

30

【 0 3 5 3 】

【化 3 6 5】

43		
44		
46		
47		
50		
52		
55		

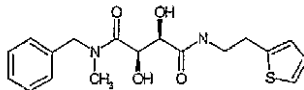
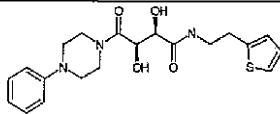
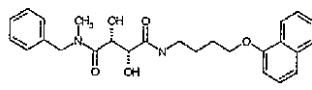
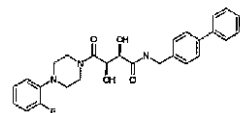
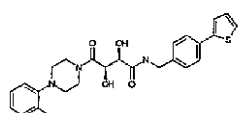
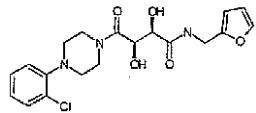
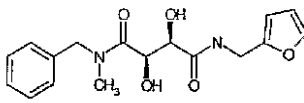
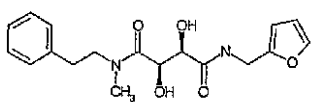
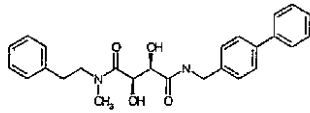
10

20

30

【 0 3 5 4 】

【化 3 6 6】

56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		

10

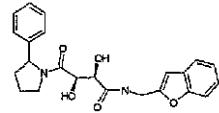
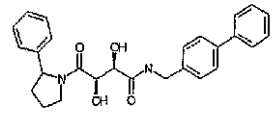
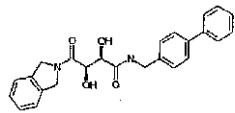
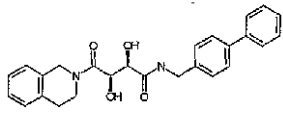
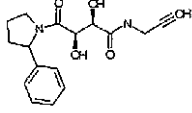
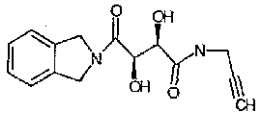
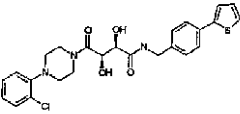
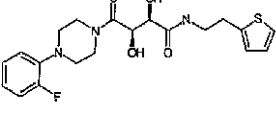
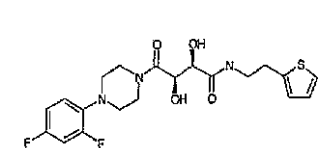
20

30

40

【 0 3 5 5 】

【化 3 6 7】

65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		

10

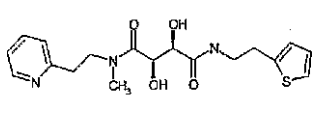
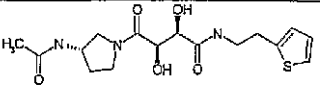
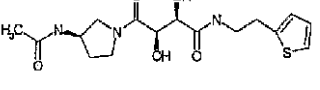
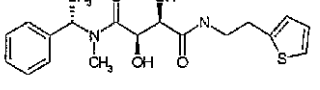
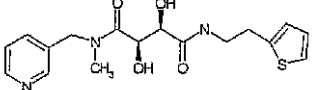
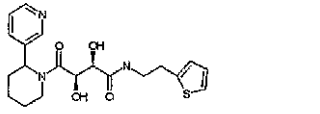
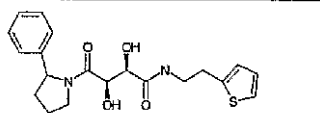
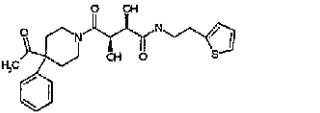
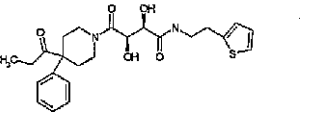
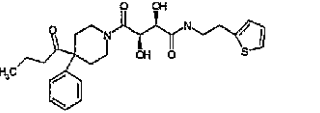
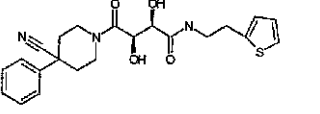
20

30

40

【 0 3 5 6 】

【化 3 6 8】

		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		

10

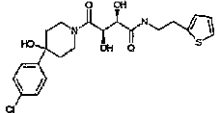
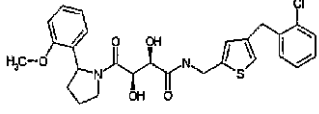
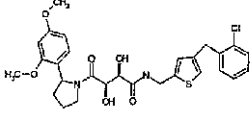
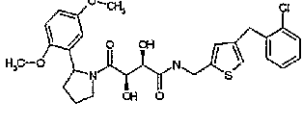
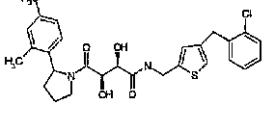
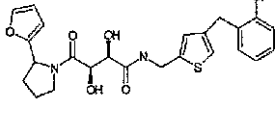
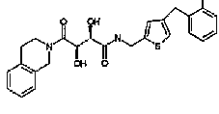
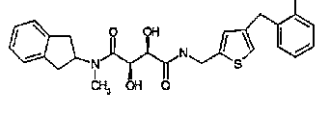
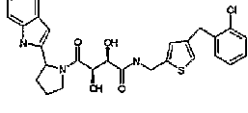
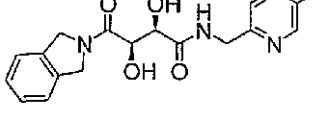
20

30

40

【 0 3 5 7 】

【化 3 6 9】

85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		

10

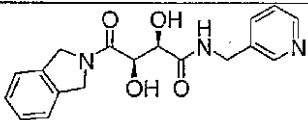
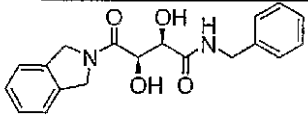
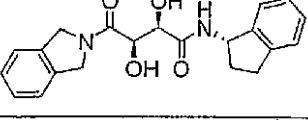
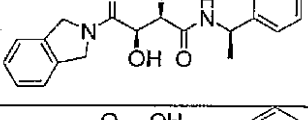
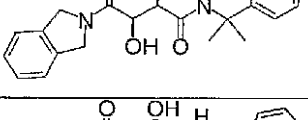
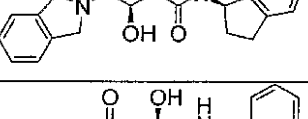
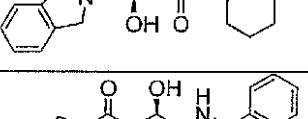
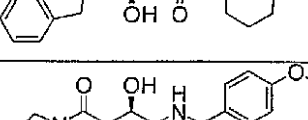
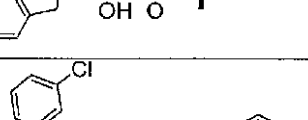
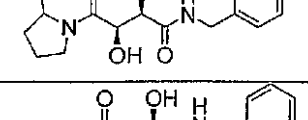
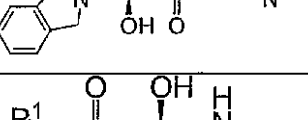
20

30

40

【 0 3 5 8 】

【化 3 7 0】

95		
96		
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		
108	$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{R}^3 \end{array} $ (R¹ = R² = CH₂Ph, R³ = CH₂CH₂(C₄H₄O))	

10

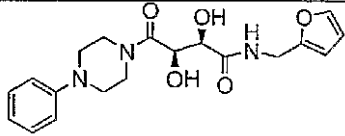
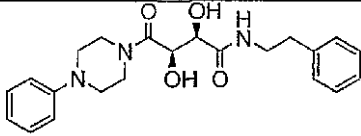
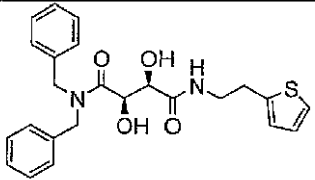
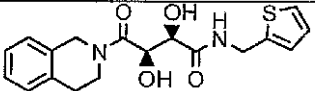
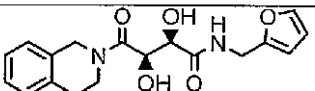
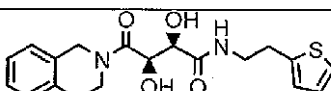
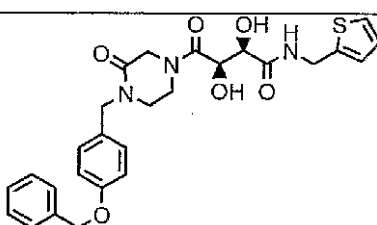
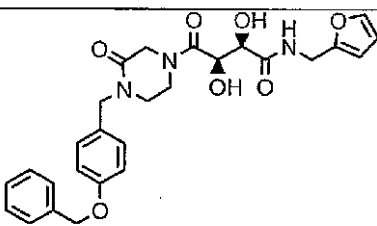
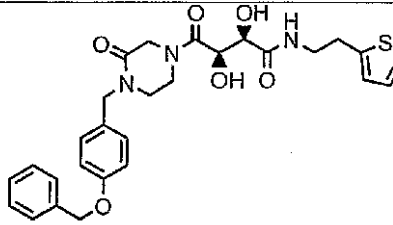
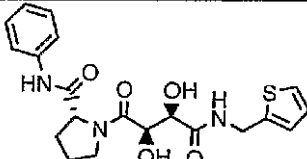
20

30

40

【 0 3 5 9 】

【化 3 7 1】

109		
110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118A		

10

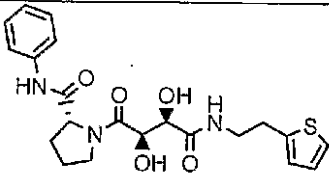
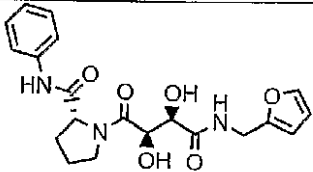
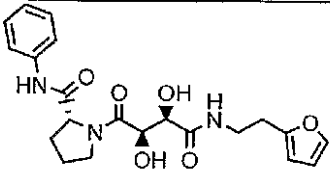
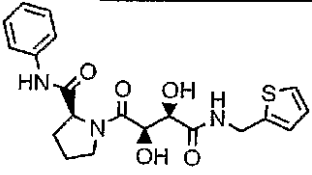
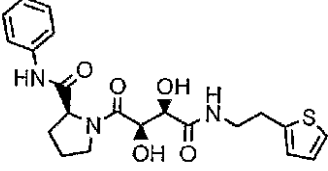
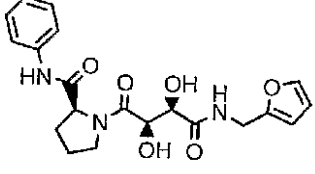
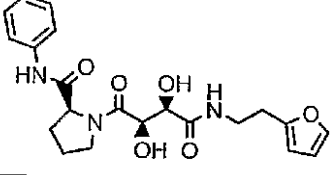
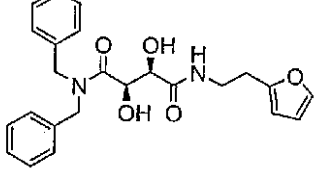
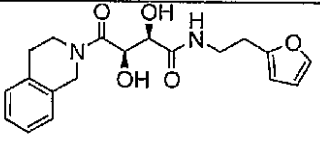
20

30

40

【 0 3 6 0】

【化 3 7 2】

118B		
119		
120		
121		
122		
123		
124		
108		
125		

10

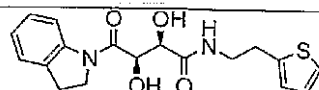
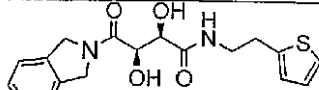
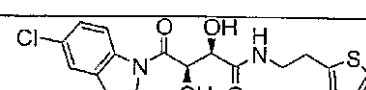
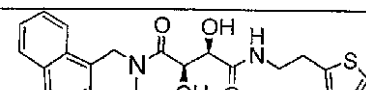
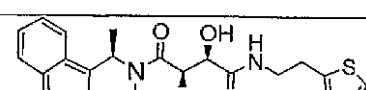
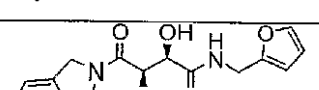
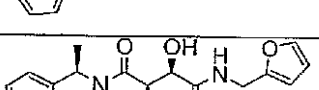
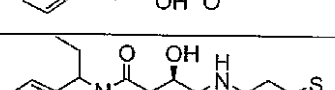
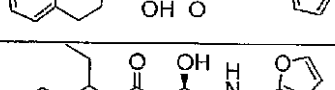
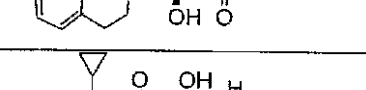
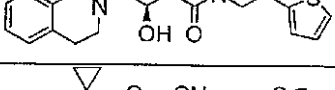
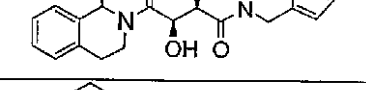
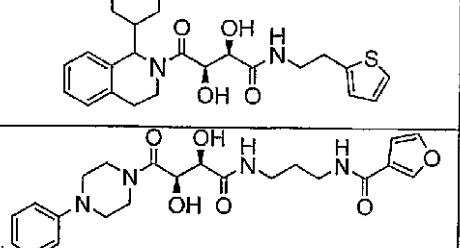
20

30

40

【 0 3 6 1】

【化 3 7 3】

38		
39		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		
136		

10

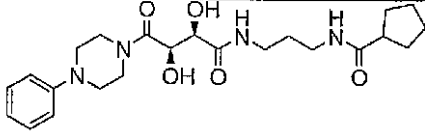
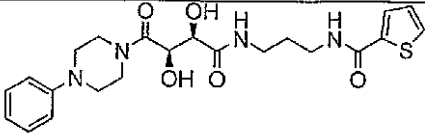
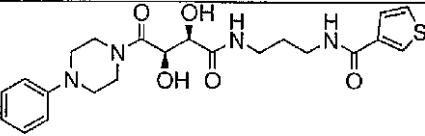
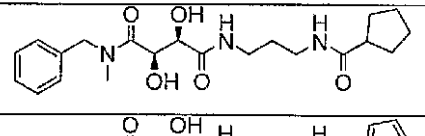
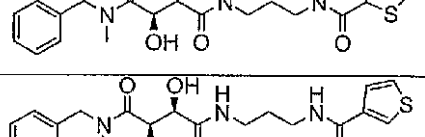
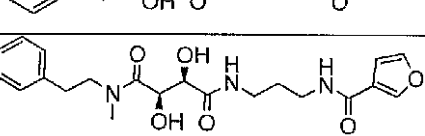
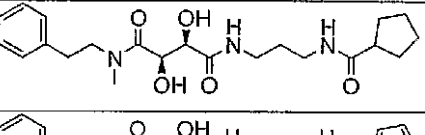
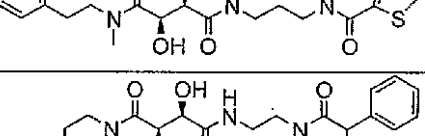
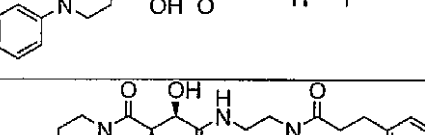
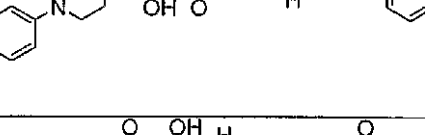
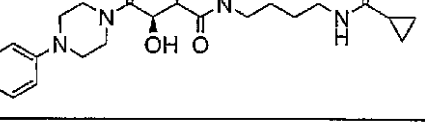
20

30

40

【 0 3 6 2】

【化 3 7 4】

137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		

10

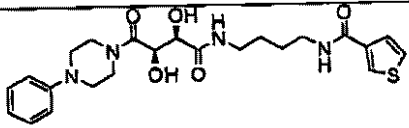
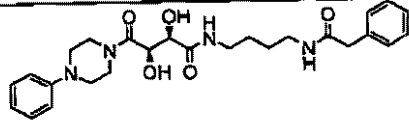
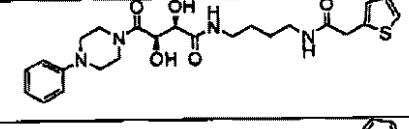
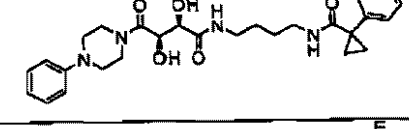
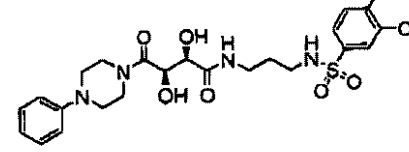
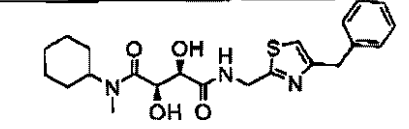
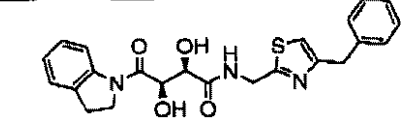
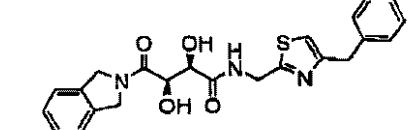
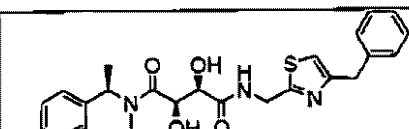
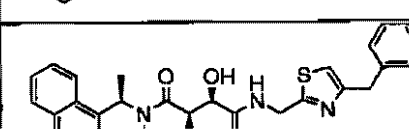
20

30

40

【 0 3 6 3 】

【化 3 7 5】

149		
150		
151		
152		
157		
158		
159		
160		
161		
162		

10

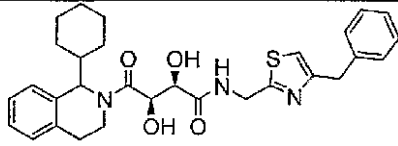
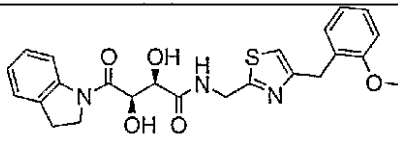
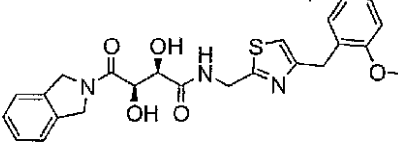
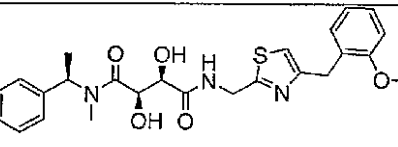
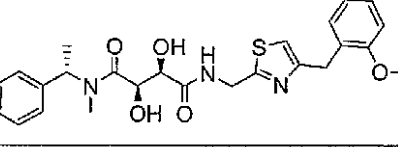
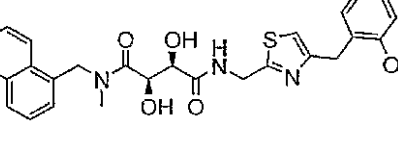
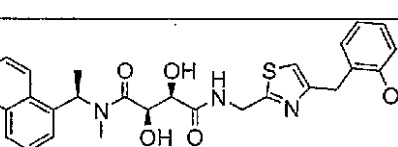
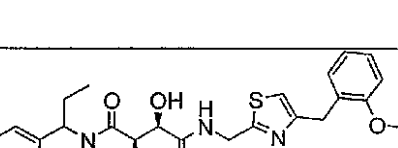
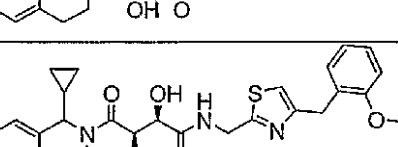
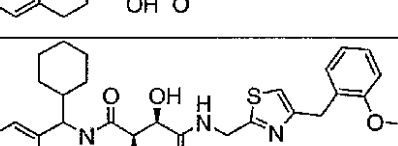
20

30

40

【 0 3 6 4 】

【化 3 7 6】

163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		
170		
171		
172		

10

20

30

40

【 0 3 6 5】

【化 3 7 7】

173		
174		
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		
182		
191		

10

20

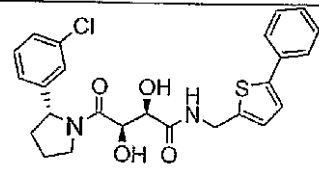
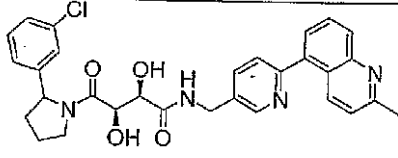
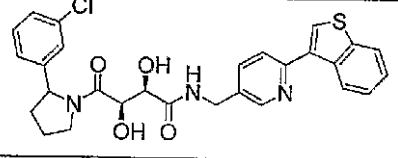
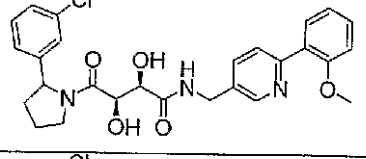
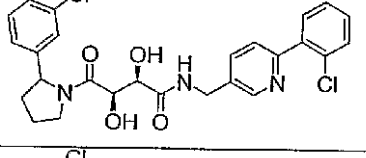
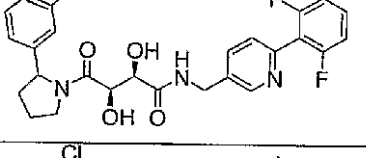
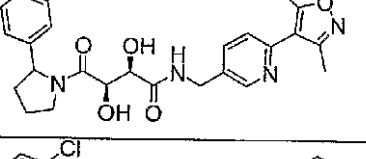
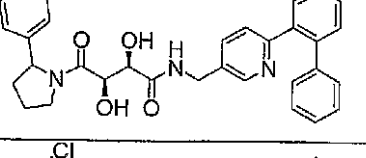
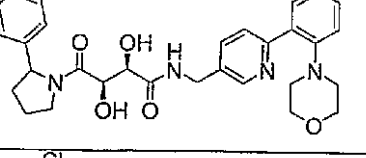
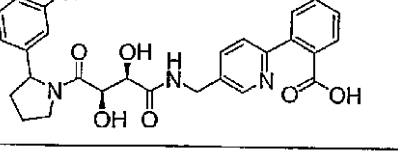
30

40

【 0 3 6 6 】

50

【化 3 7 8】

192		
197		
198		
199		
200		
201		
202		
203		
204		
205		

10

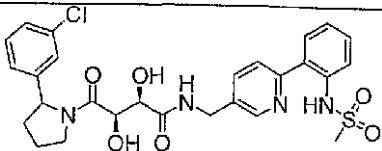
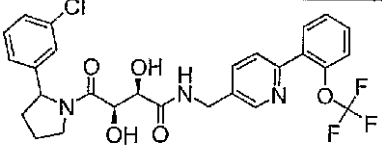
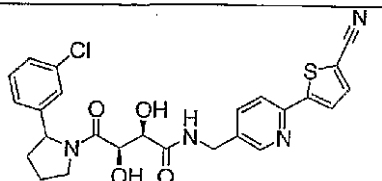
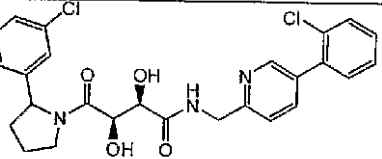
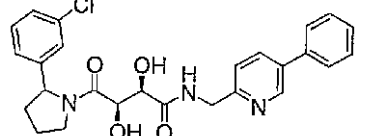
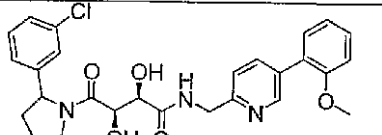
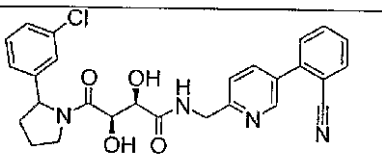
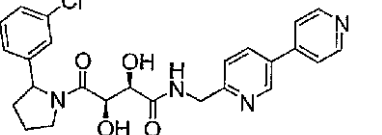
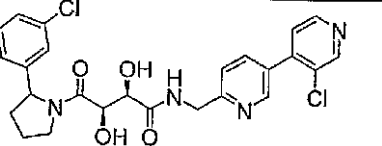
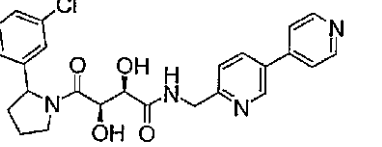
20

30

40

【 0 3 6 7 】

【化 3 7 9】

206		
207		
208		
212		
213		
214		
215		
216		
217		
218		

10

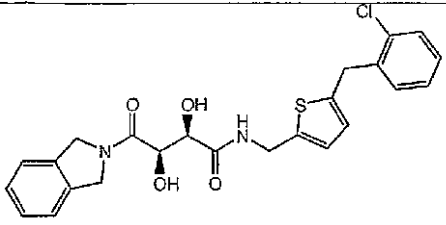
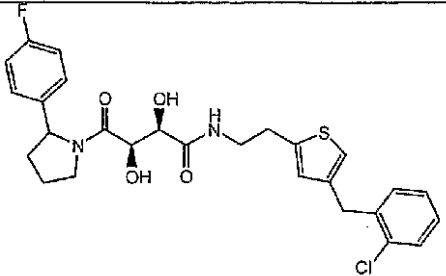
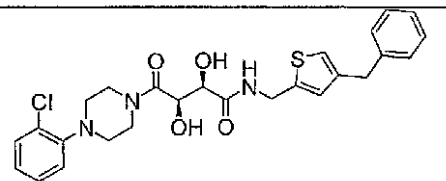
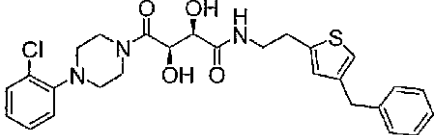
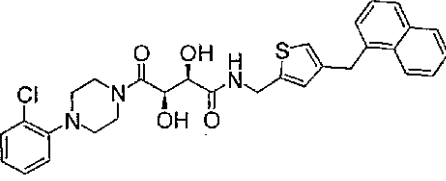
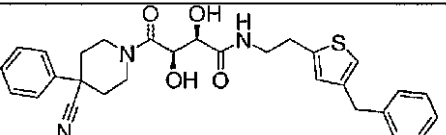
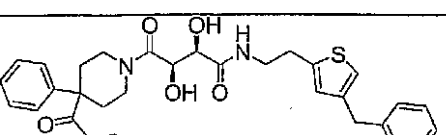
20

30

40

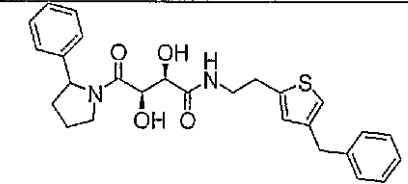
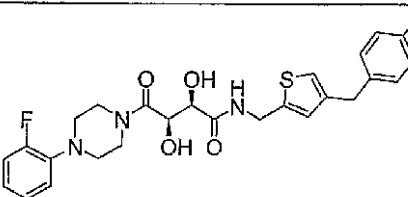
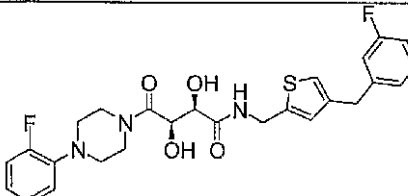
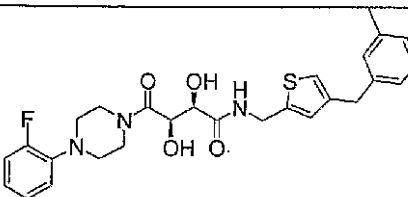
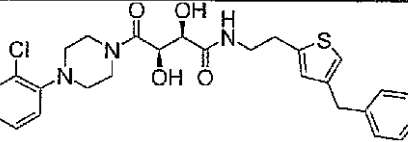
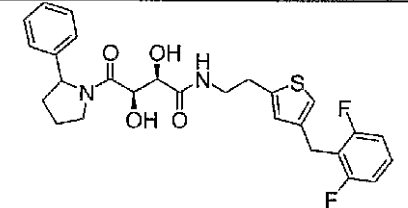
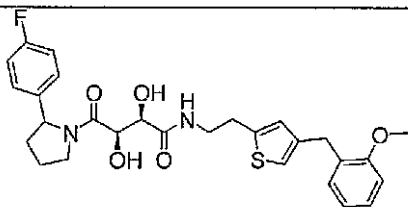
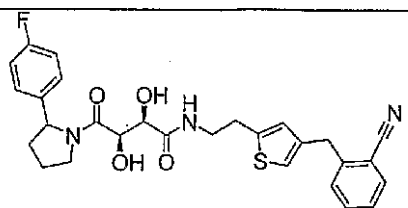
【 0 3 6 8 】

【化 3 8 1】

236		
242		10
243		20
244		
245		30
246		
247		40

【0 3 7 0】

【化 3 8 2】

248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		
255		

10

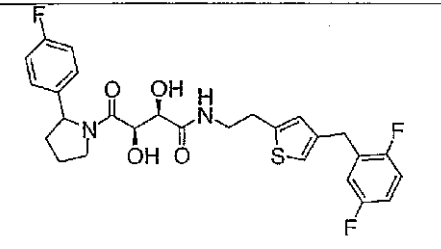
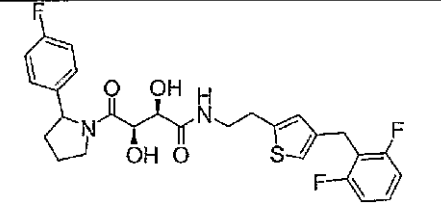
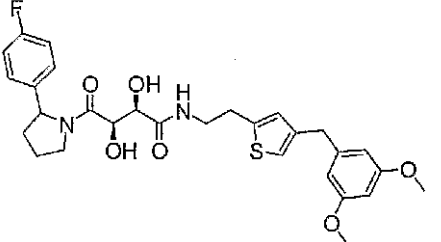
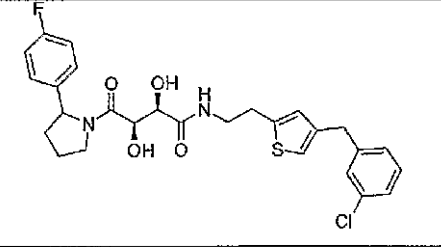
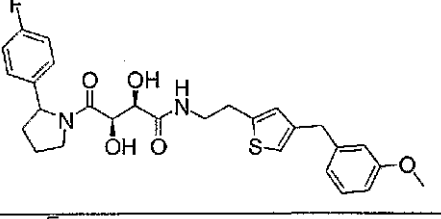
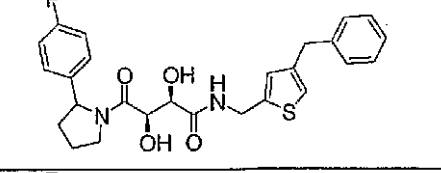
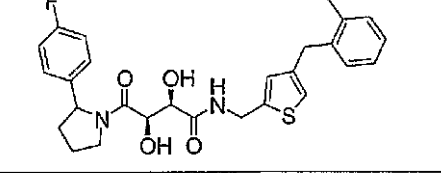
20

30

40

【 0 3 7 1】

【化 3 8 3】

256		
257		
258		
259		
260		
261		
262		

10

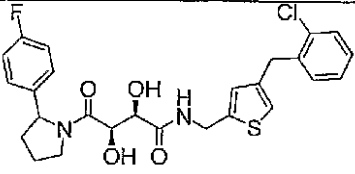
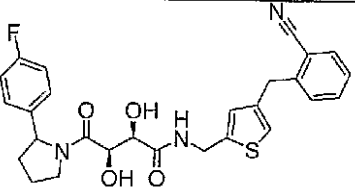
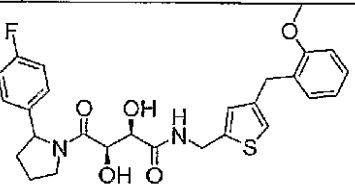
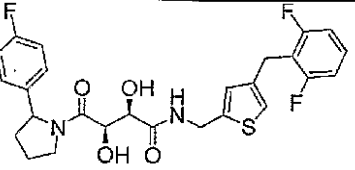
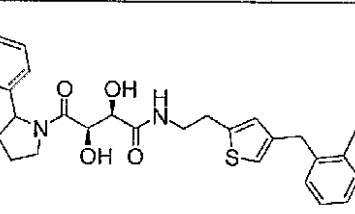
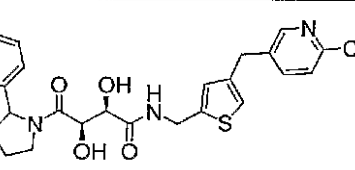
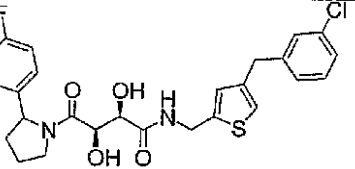
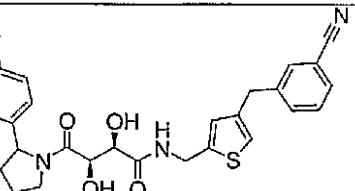
20

30

40

【 0 3 7 2 】

【化 3 8 4】

263		
264		
265		
266		
267		
268		
269		
270		

10

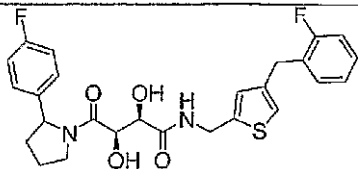
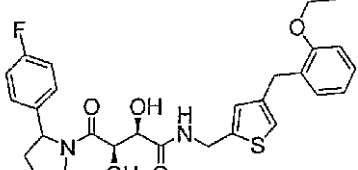
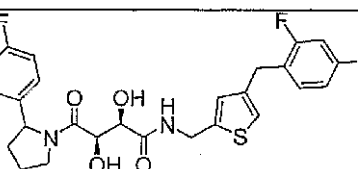
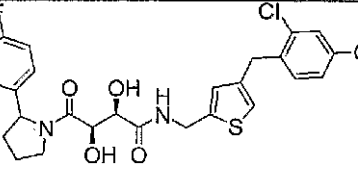
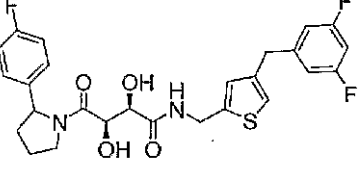
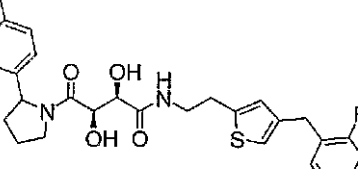
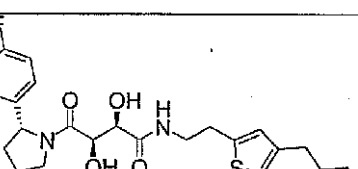
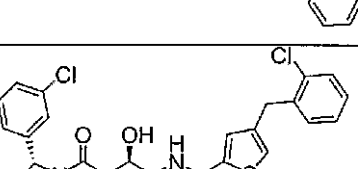
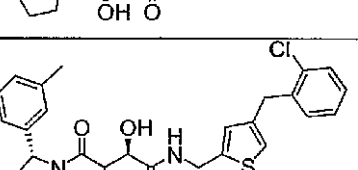
20

30

40

【 0 3 7 3 】

【化 3 8 5】

271		
272		
273		
274		
275		
276		
277		
278		
279		

10

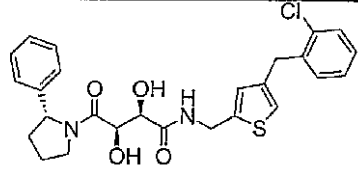
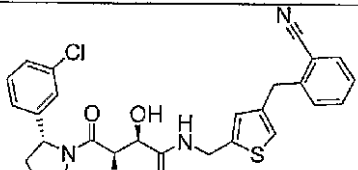
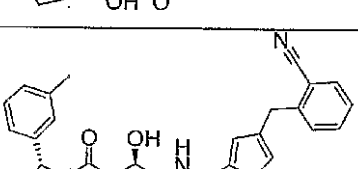
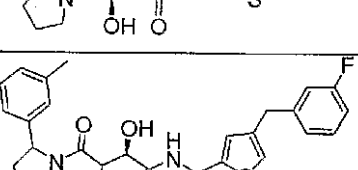
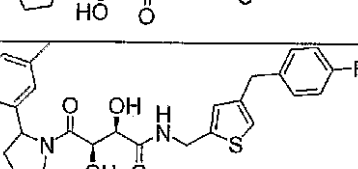
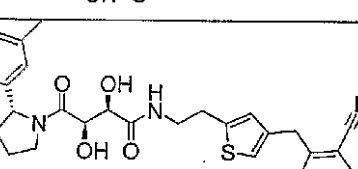
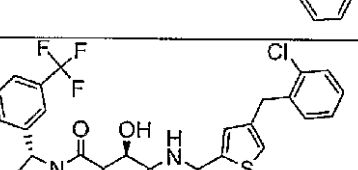
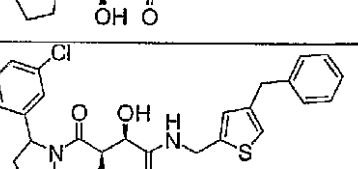
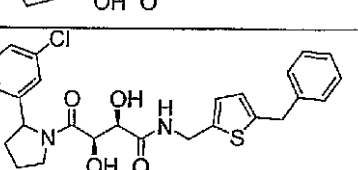
20

30

40

【 0 3 7 4 】

【化 3 8 6】

280		
281		
282		
283		
284		
285		
286		
287		
288		

10

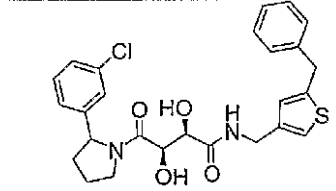
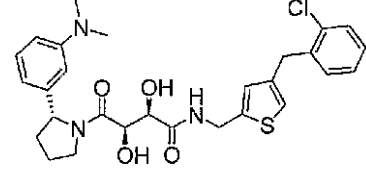
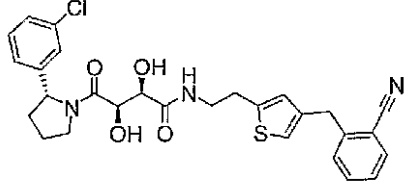
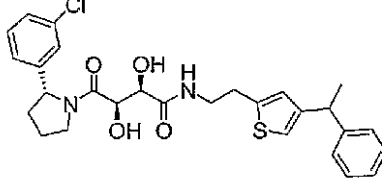
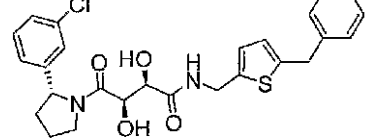
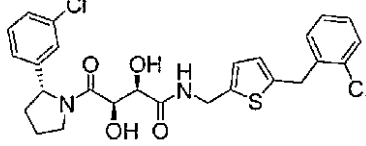
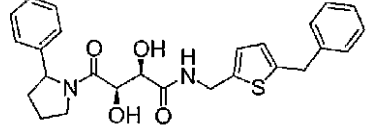
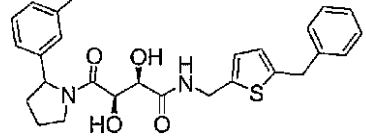
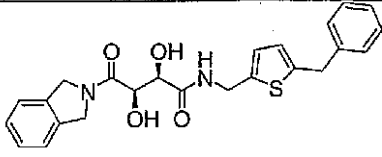
20

30

40

【 0 3 7 5 】

【化 3 8 7】

289		
290		
291		
292		
293		
294		
295		
296		
297		

10

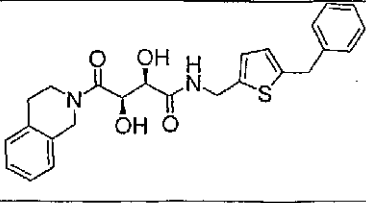
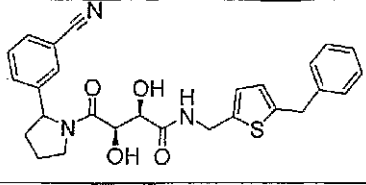
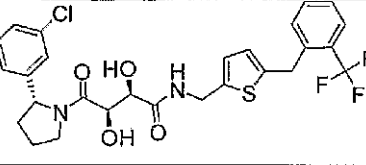
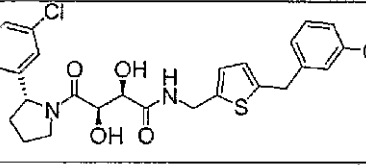
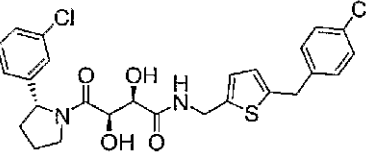
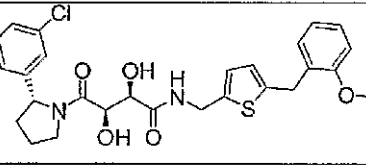
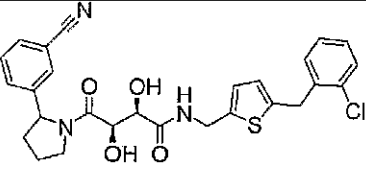
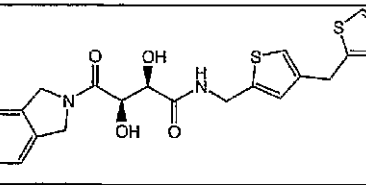
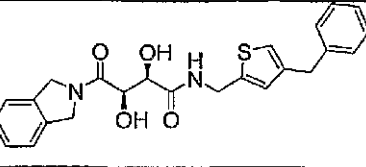
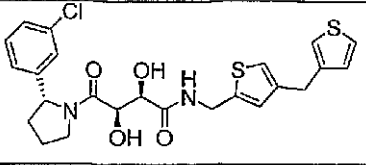
20

30

40

【 0 3 7 6 】

【化 3 8 8】

298		
299		
300		
301		
302		
303		
304		
309		
310		
311		

10

20

30

40

【0 3 7 7】

【化 3 8 9】

312		
313		
314		
315		
316		
317		
318		
325		
329		
327		

10

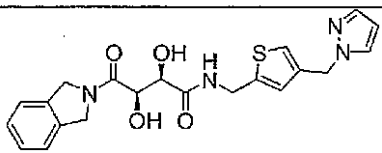
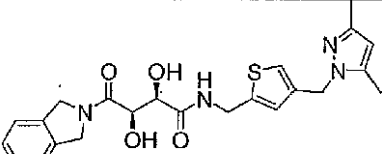
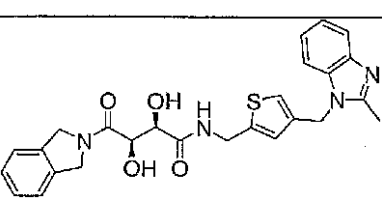
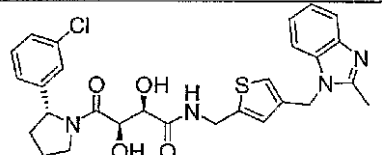
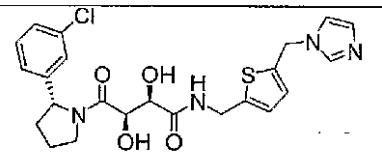
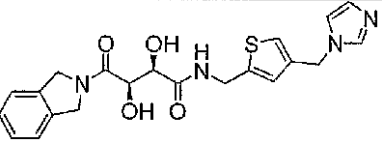
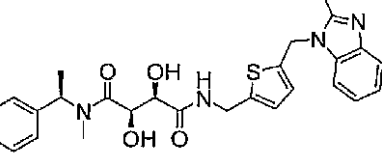
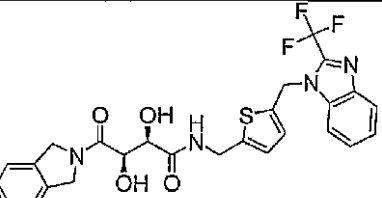
20

30

40

【0 3 7 8】

【化 3 9 0】

338		
339		
340		
341		
342		
343		
344		
345		

10

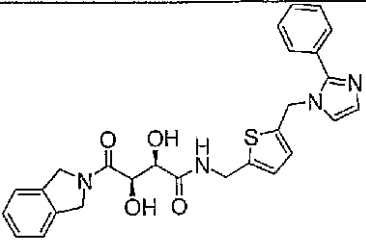
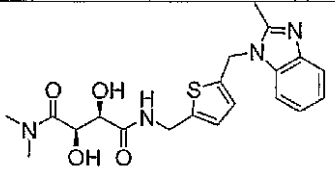
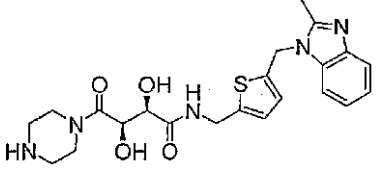
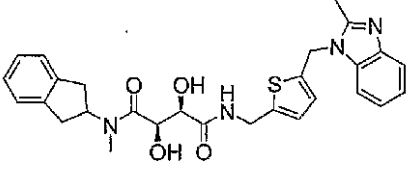
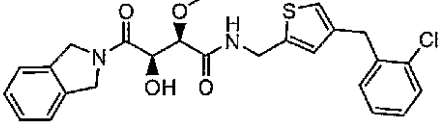
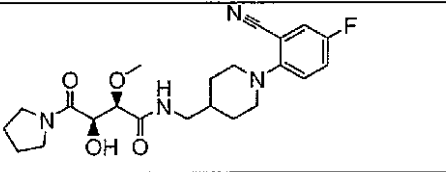
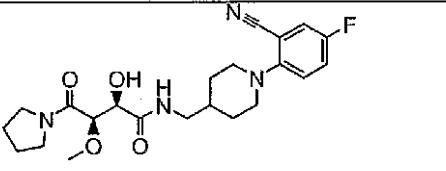
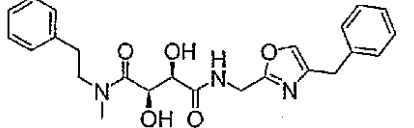
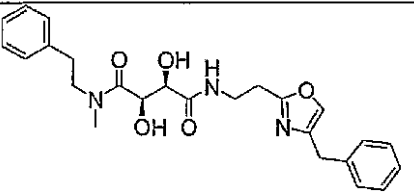
20

30

40

【 0 3 7 9 】

【化 3 9 1】

346		
347		
348		
349		
350		
351		
352		
375		
376		

10

20

30

40

【0 3 8 0】

【化 3 9 2】

377		
378		
379		
380		
381		
382		
383		
384		
174		

10

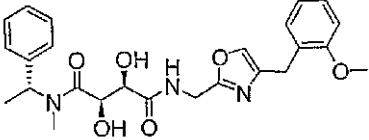
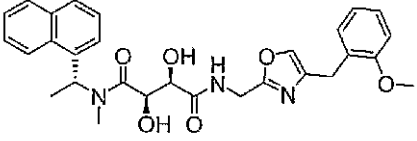
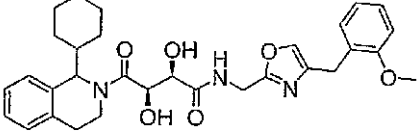
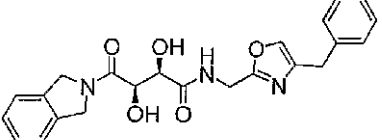
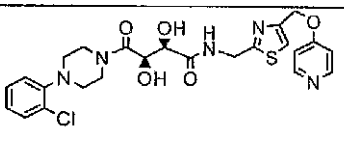
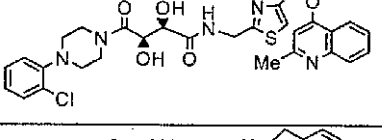
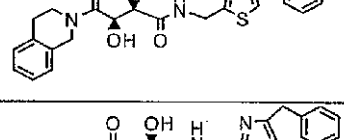
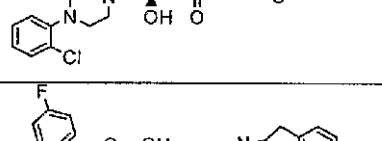
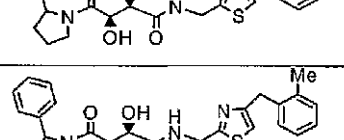
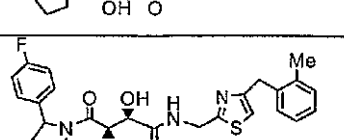
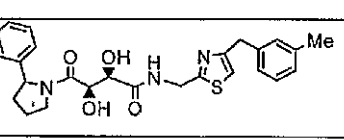
20

30

40

【 0 3 8 1】

【化 3 9 3】

175		
179		
181		
182		
396		
397		
398		
399		
400		
401		
402		
403		

10

20

30

40

【 0 3 8 2 】

【化 3 9 4】

404		
405		
406		
407		
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		
415		
416		

10

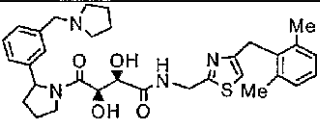
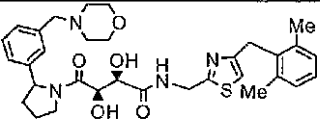
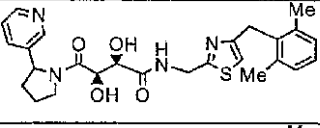
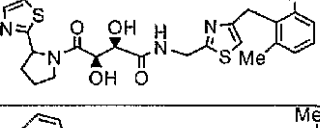
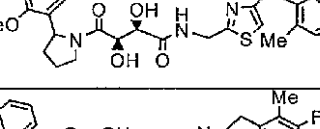
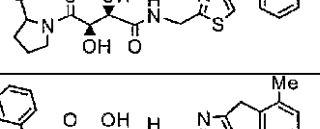
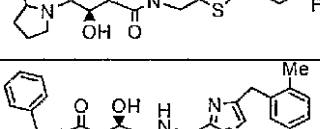
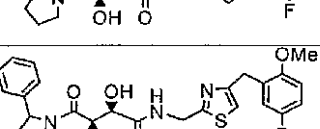
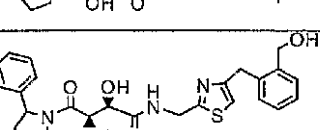
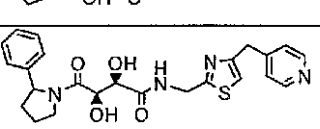
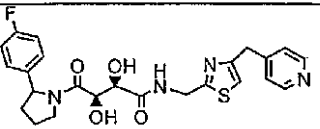
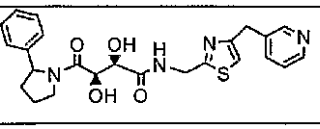
20

30

40

【 0 3 8 3 】

【化 3 9 5】

417		
418		
419		
420		
421		
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		
429		

10

20

30

40

【 0 3 8 4 】

【化 3 9 6】

430		
431		
432		
433		
434		
435		
436		
437		
438		
439		
440		
441		
442		

10

20

30

40

【 0 3 8 5】

【化 3 9 7】

443		
444		
445		
446		
447		
448		
468		
473		
477		

10

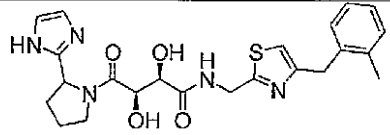
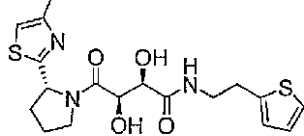
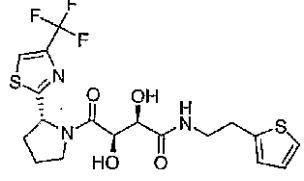
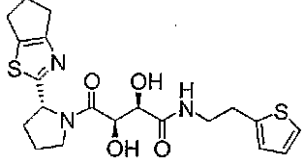
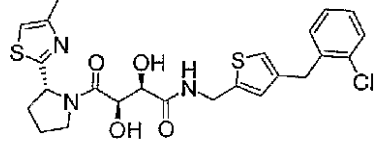
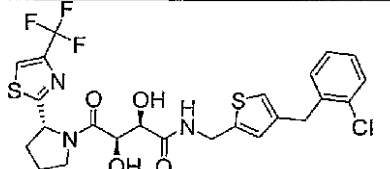
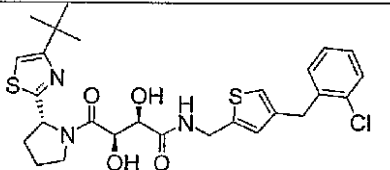
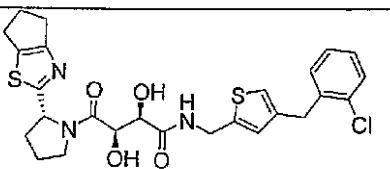
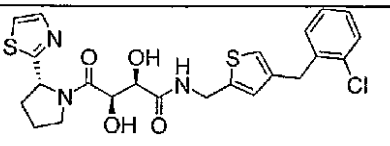
20

30

40

【 0 3 8 6 】

【化 3 9 8】

478		
479		
480		
481		
482		
483		
484		
485		
486		

10

20

30

40

【0 3 8 7】

10

20

30

40

【 0 3 8 8 】

【化 4 0 0】

497		
498		
499		
500		
501		
502		
416		
417		
418		
529		

10

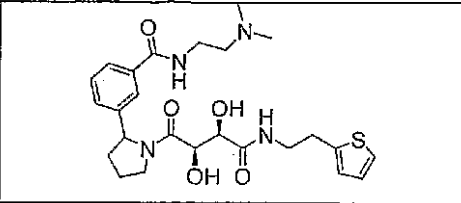
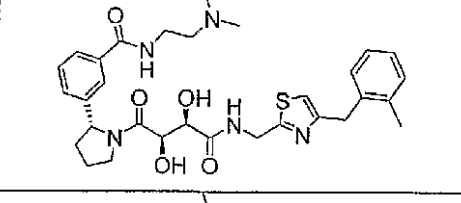
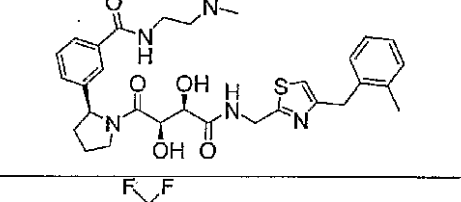
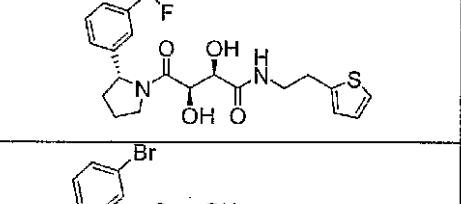
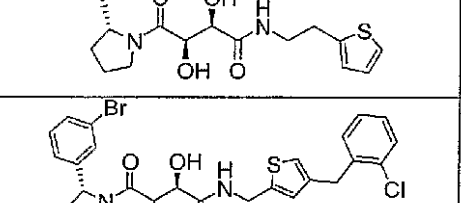
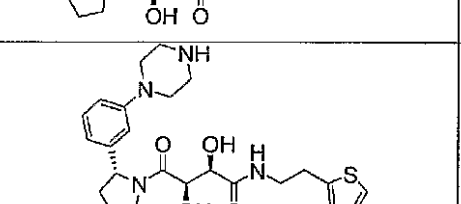
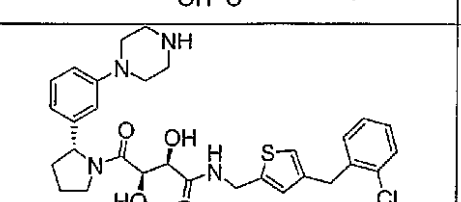
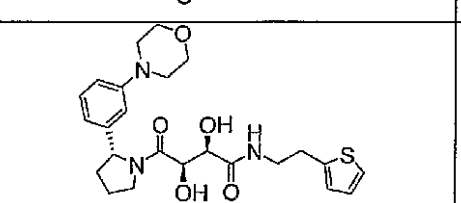
20

30

40

【 0 3 8 9】

【化 4 0 1】

530		
531		
532		
536		
537		
538		
539		
540		
541		

10

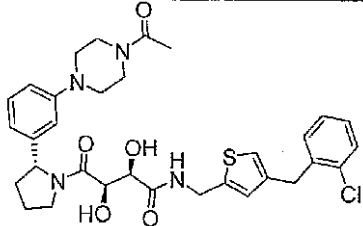
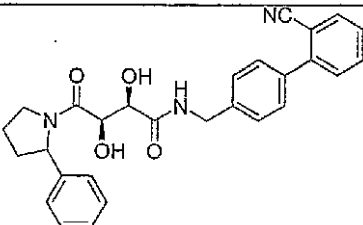
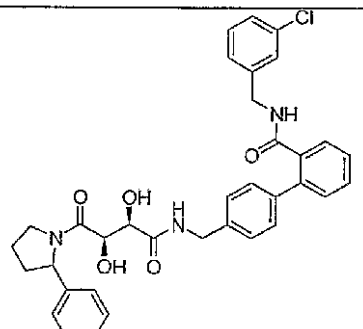
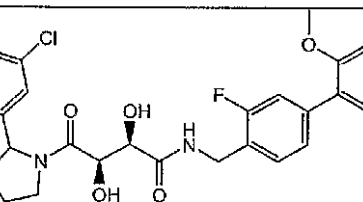
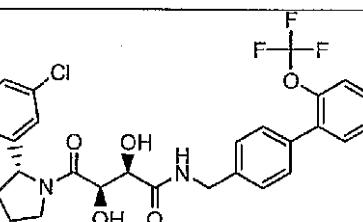
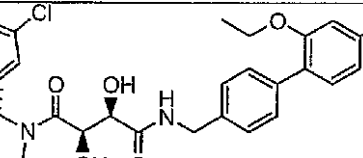
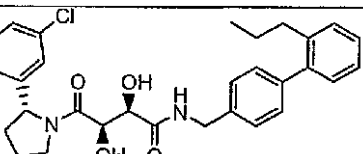
20

30

40

【0 3 9 0】

【化 4 0 2】

542		
546		
553		
557		
565		
572		
578		

10

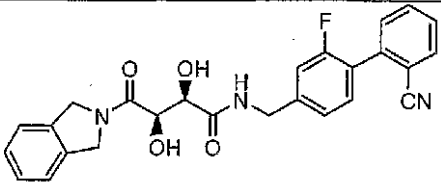
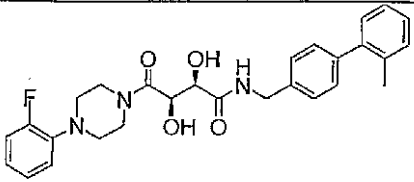
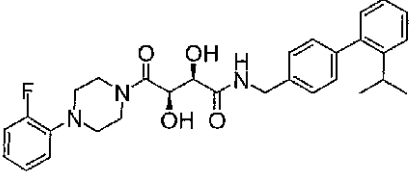
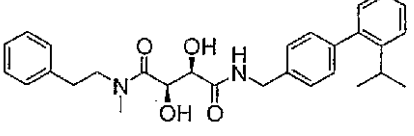
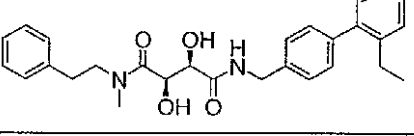
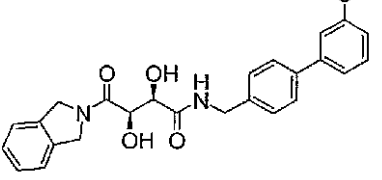
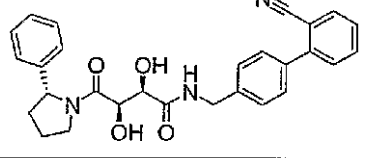
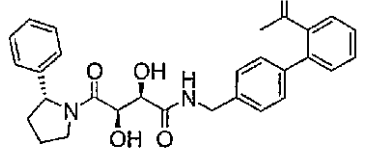
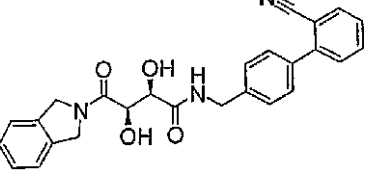
20

30

40

【0 3 9 1】

【化 4 0 3】

585		
586		
587		
588		
589		
590		
591		
592		
593		

10

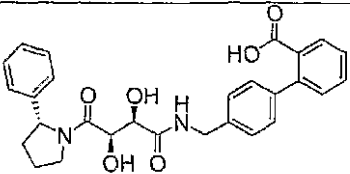
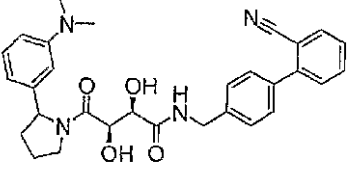
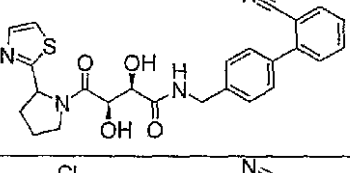
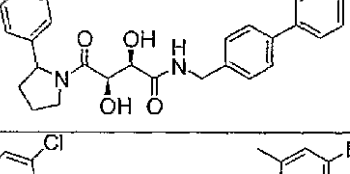
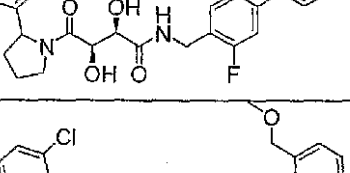
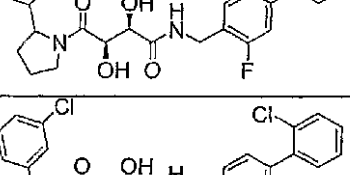
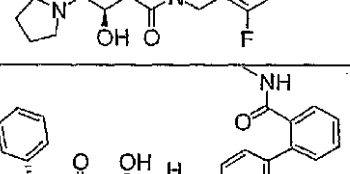
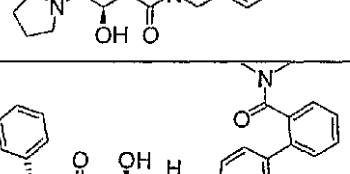
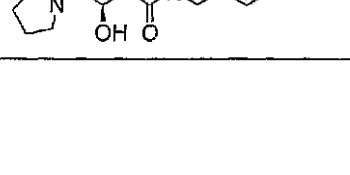
20

30

40

【 0 3 9 2】

【化 4 0 4】

594		
595		
596		
597		
598		
599		
600		
601		
602		

10

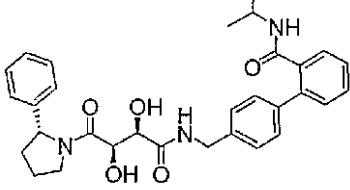
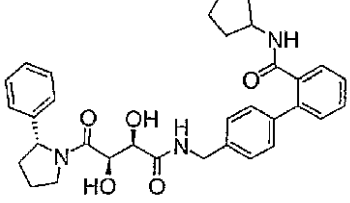
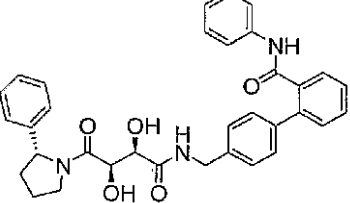
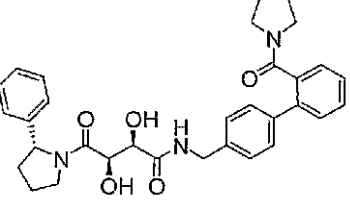
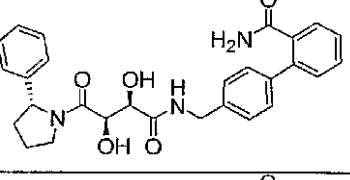
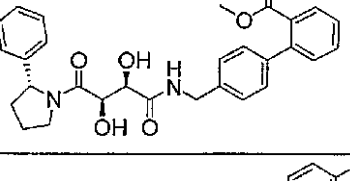
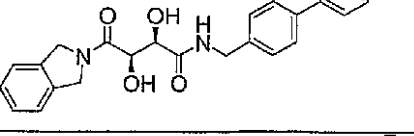
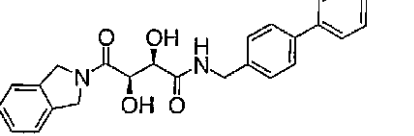
20

30

40

【 0 3 9 3 】

【化 4 0 5】

603		
604		
605		
606		
607		
608		
609		
610		

10

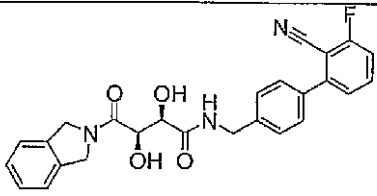
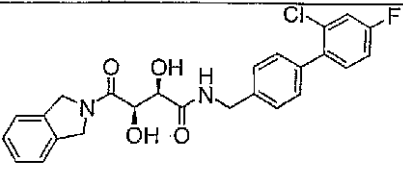
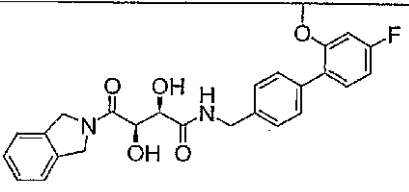
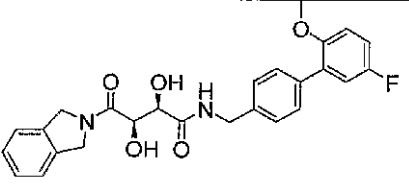
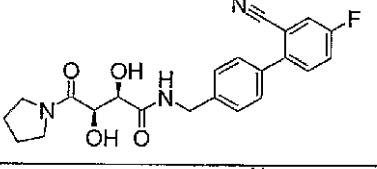
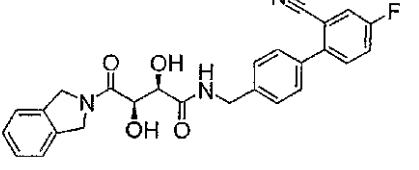
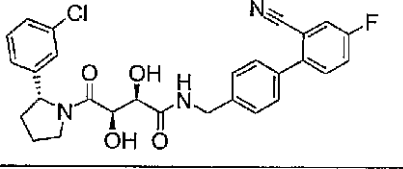
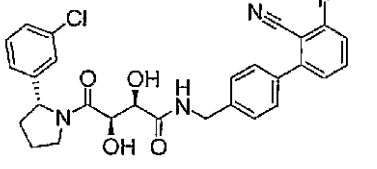
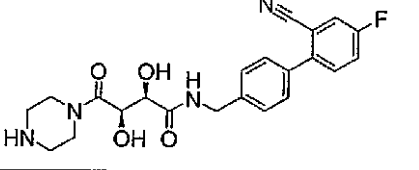
20

30

40

【 0 3 9 4】

【化 4 0 6】

611		
612		
613		
614		
615		
616		
617		
618		
619		

10

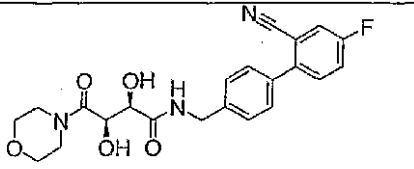
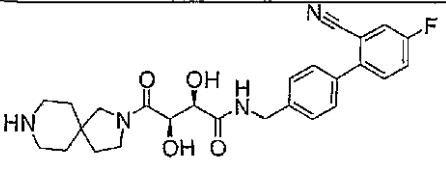
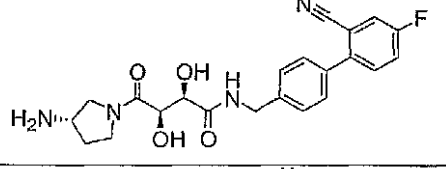
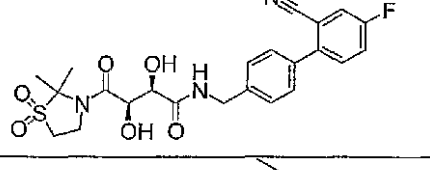
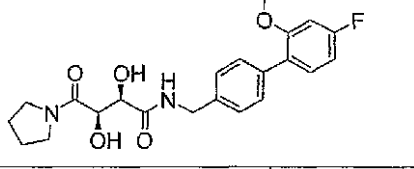
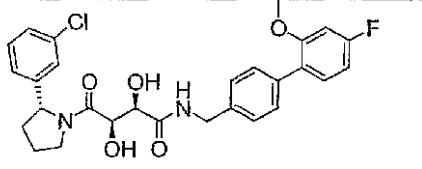
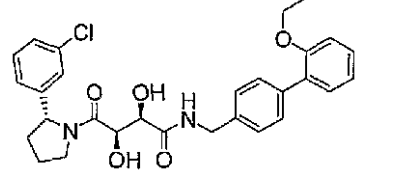
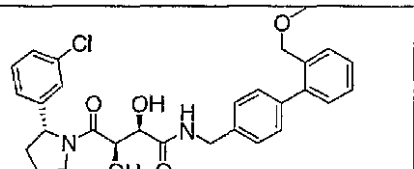
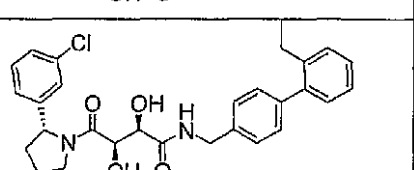
20

30

40

【 0 3 9 5】

【化 4 0 7】

620		
621		
622		
623		
624		
625		
626		
627		
628		

10

20

30

40

【 0 3 9 6】

【化 4 0 8】

629		
630		
635		
636		
637		
638		1
639		
646A		
646B		

10

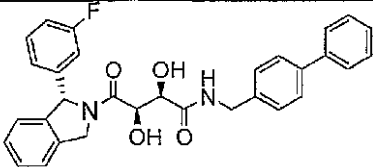
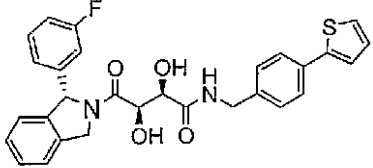
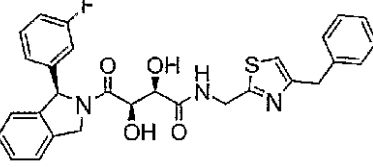
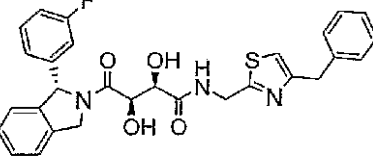
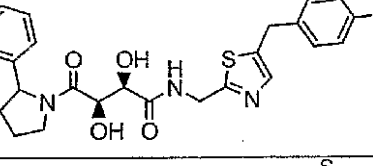
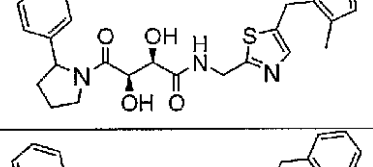
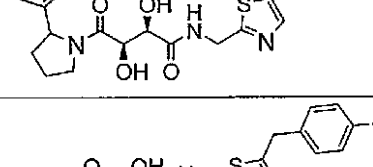
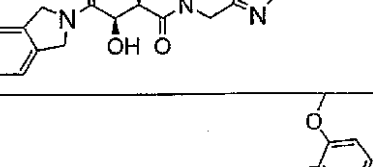
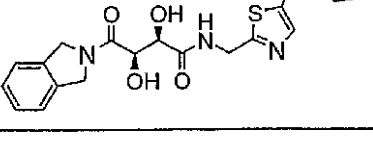
20

30

40

【 0 3 9 7】

【化 4 0 9】

647		
648		
649A		
649B		
655		
656A		
656B		
657		
658		

10

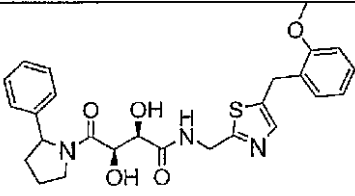
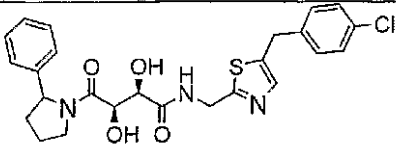
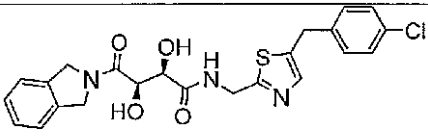
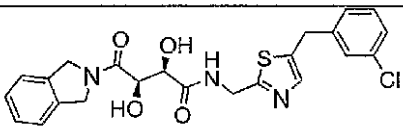
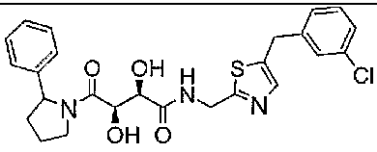
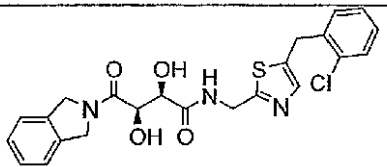
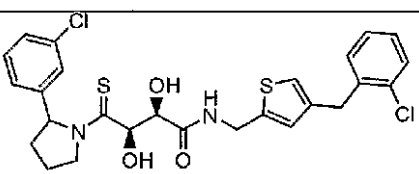
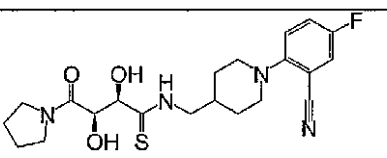
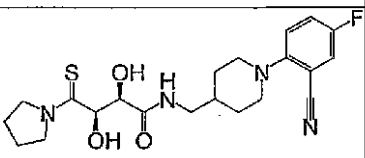
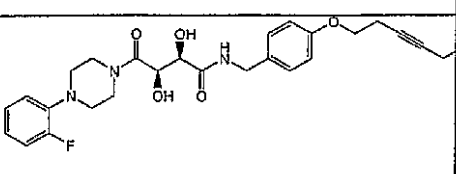
20

30

40

【 0 3 9 8】

【化 4 1 0】

659		
660		
661		
662		
663		
664		
668		
673		
674		
678		

10

20

30

40

【 0 3 9 9 】

【化 4 1 1】

683		
684		
685		
686		
687		
688		
689		
690		

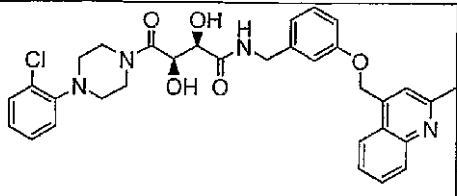
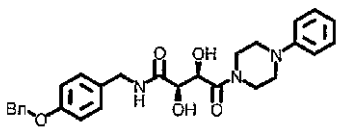
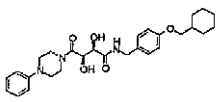
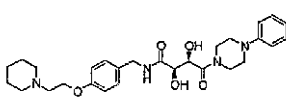
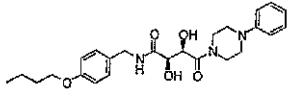
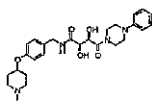
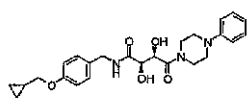
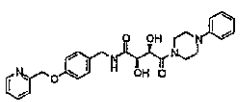
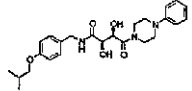
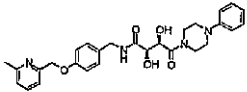
10

20

30

【0 4 0 0】

【化 4 1 2】

691		
696		
697		
698		
699		
700		
701		
702		
703		
704		

10

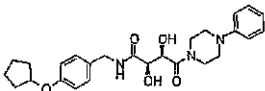
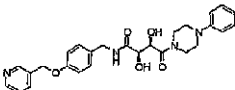
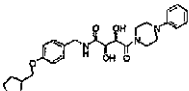
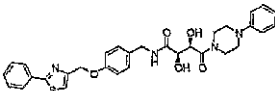
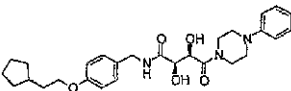
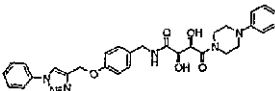
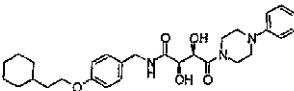
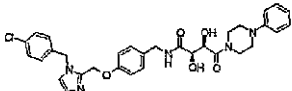
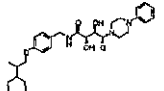
20

30

40

【0 4 0 1】

【化 4 1 3】

705		
706		
707		
708		
709		
710		
711		
712		
713		

10

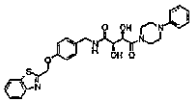
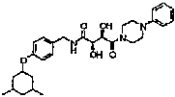
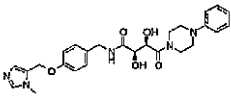
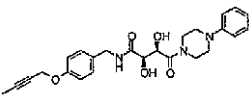
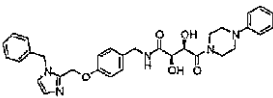
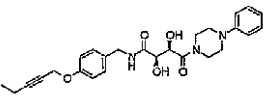
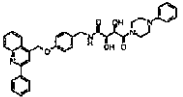
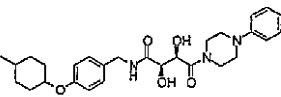
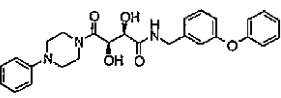
20

30

40

【 0 4 0 2】

【化 4 1 4】

714		
715		
716		
717		
718		
719		
720		
721		
722		

10

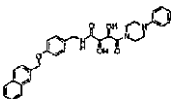
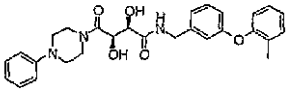
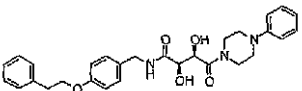
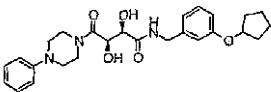
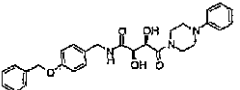
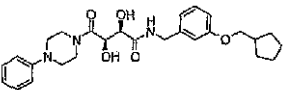
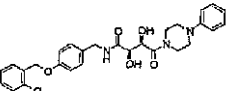
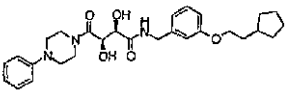
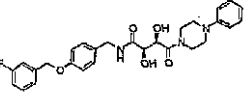
20

30

40

【 0 4 0 3】

【化 4 1 5】

723		
724		
725		
726		
696		
728		
729		
730		
731		

10

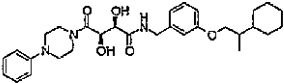
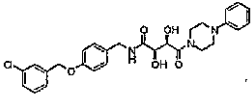
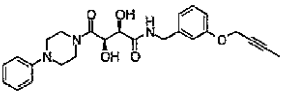
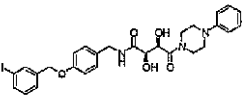
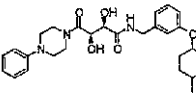
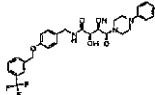
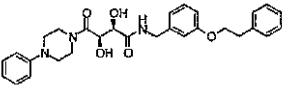
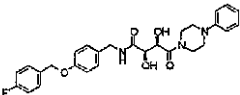
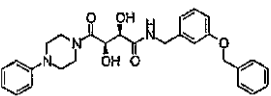
20

30

40

【0 4 0 4】

【化 4 1 6】

732		
733		
734		
735		
736		
737		
738		
739		
740		

10

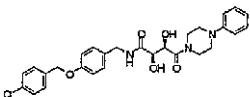
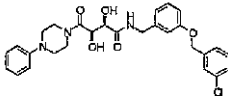
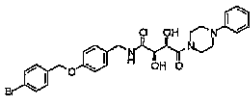
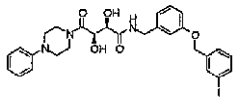
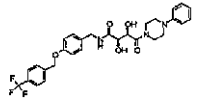
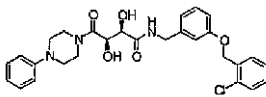
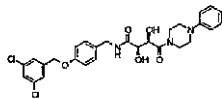
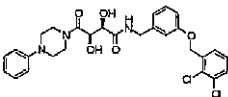
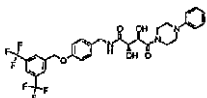
20

30

40

【 0 4 0 5 】

【化 4 1 7】

741		
742		
743		
744		
745		
746		
747		
748		
749		

10

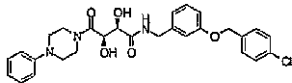
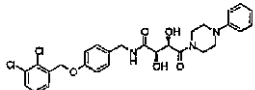
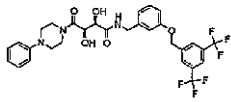
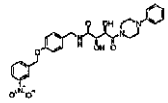
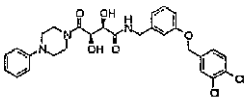
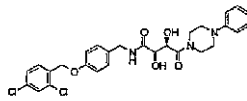
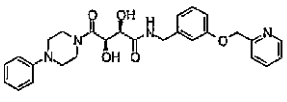
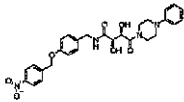
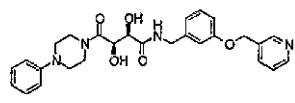
20

30

40

【 0 4 0 6 】

【化 4 1 8】

750		
751		
752		
753		
754		
755		
756		
757		
758		

10

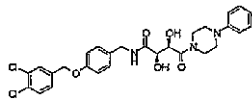
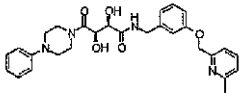
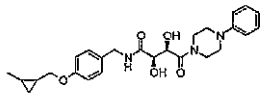
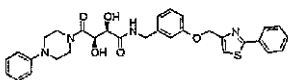
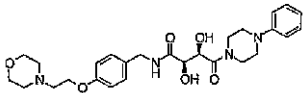
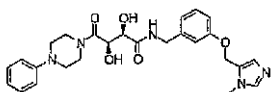
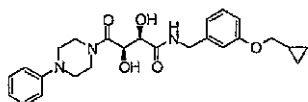
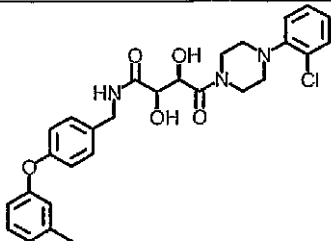
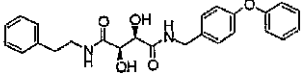
20

30

40

【 0 4 0 7 】

【化 4 1 9】

759		
760		
761		
762		
763		
764		
765		
772		
773		

10

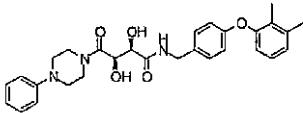
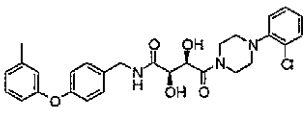
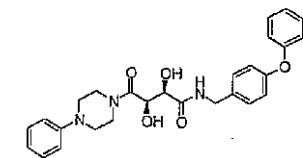
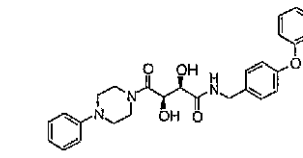
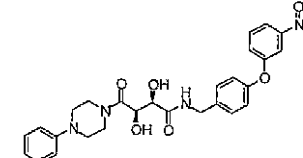
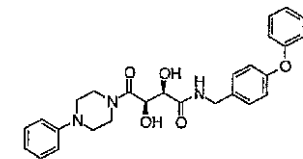
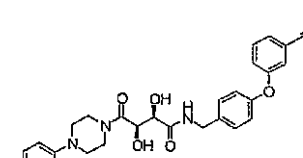
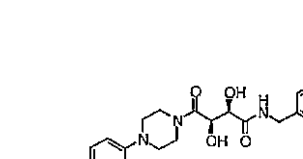
20

30

40

【0 4 0 8】

【化 4 2 0】

774		
772		
776		
777		
778		
779		
780		
781		

10

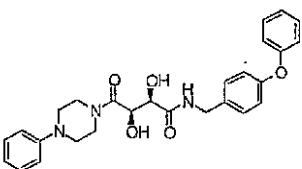
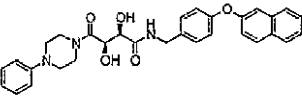
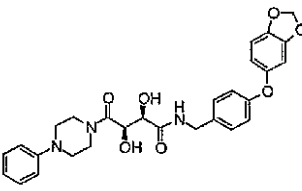
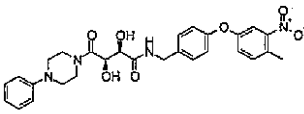
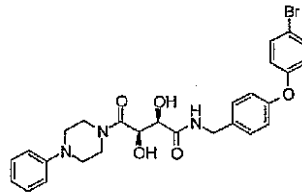
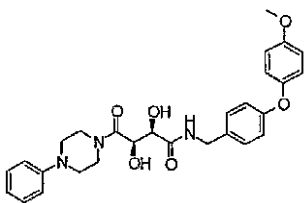
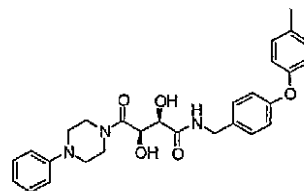
20

30

40

【0 4 0 9】

【化 4 2 1】

782		
783		
784		
785		
786		
787		
788		

10

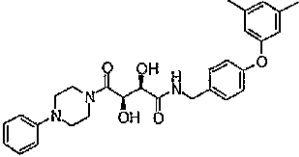
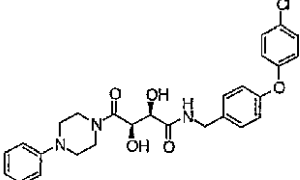
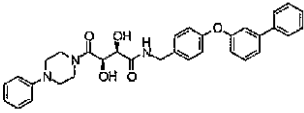
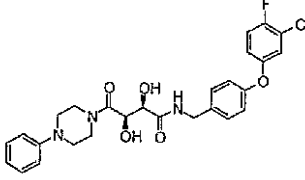
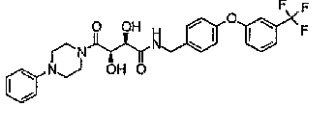
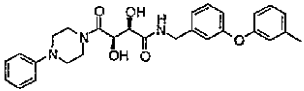
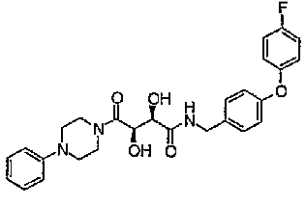
20

30

40

【0 4 1 0】

【化 4 2 2】

789		
790		
791		
792		
793		
794		
795		

10

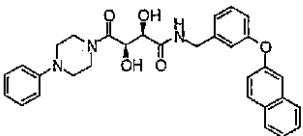
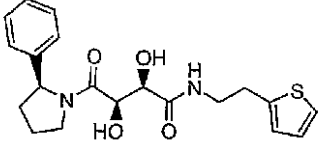
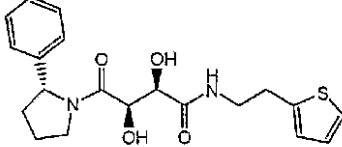
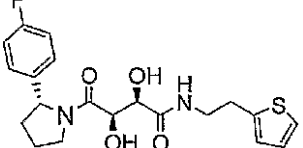
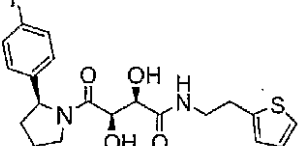
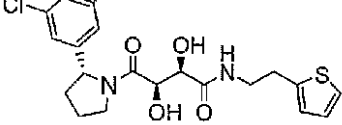
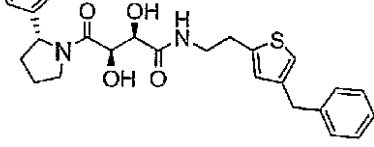
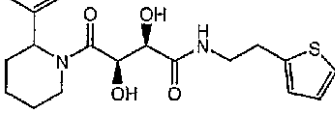
20

30

40

【 0 4 1 1 】

【化 4 2 3】

796		
802		
804		
805		
806		
807		
808		
814		

10

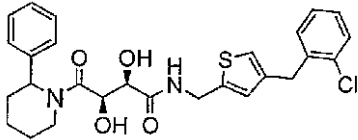
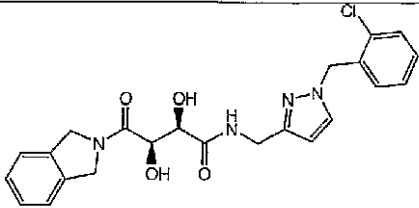
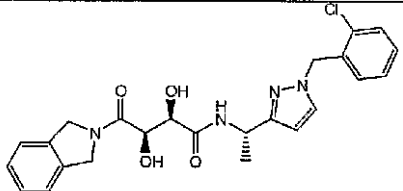
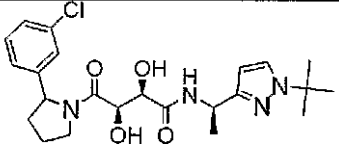
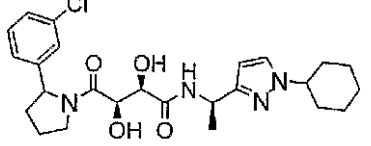
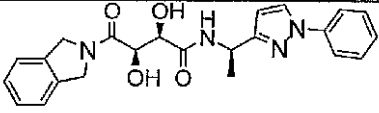
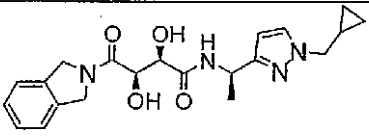
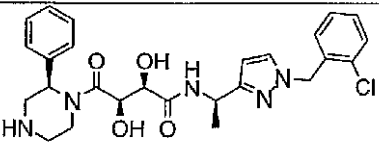
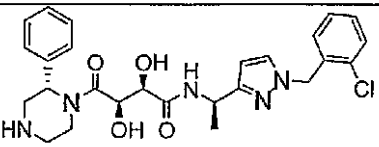
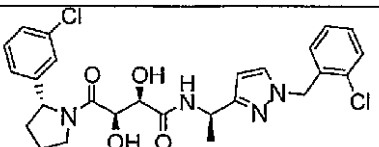
20

30

40

【 0 4 1 2 】

【化 4 2 4】

815		
823		
828		
829		
830		
831		
832		
833		
834		
835		

10

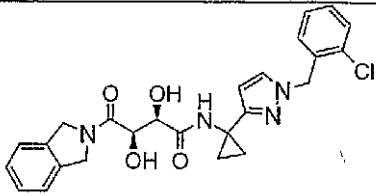
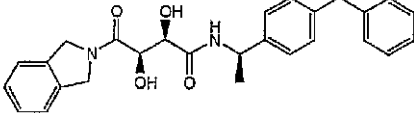
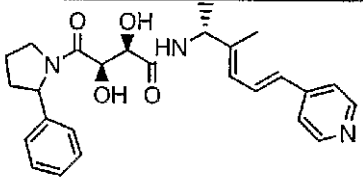
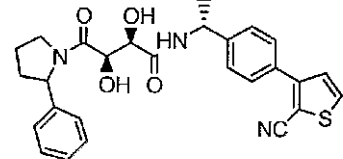
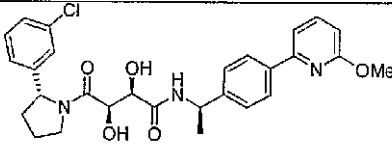
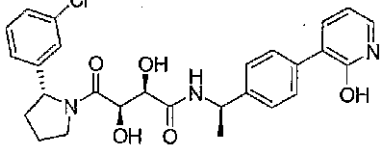
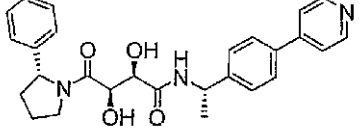
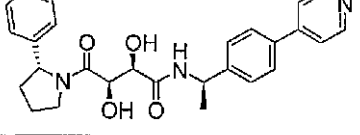
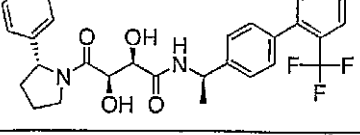
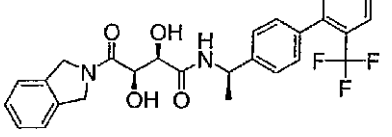
20

30

40

【 0 4 1 3 】

【化 4 2 5】

836		
839		
846		
852		
855		
857		
858		
859		
860		
861		

10

20

30

40

【 0 4 1 4 】

【化 4 2 6】

862		
863		
864		
865		
866		
867		
868		
869		
870		
871		

10

20

30

40

【 0 4 1 5 】

【化 4 2 7】

872		
873		
874		
875		
876		
877		
878		
879		
880		
884		

10

20

30

40

【0 4 1 6】

【化 4 2 8】

890		
891		
894		
897		
898		
899		
900		
901		
902		

10

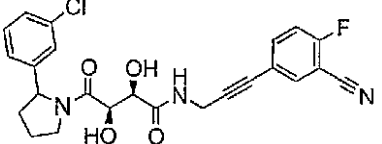
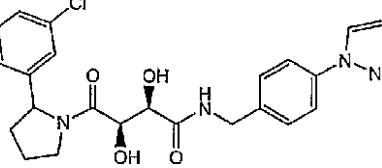
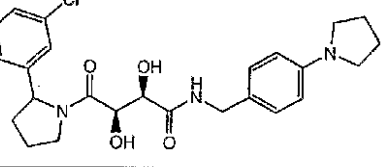
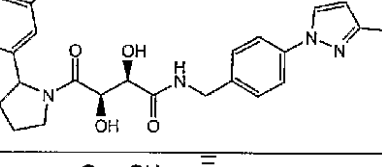
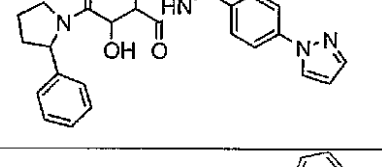
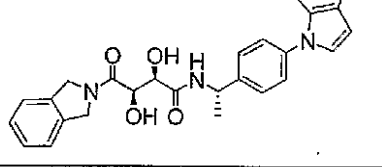
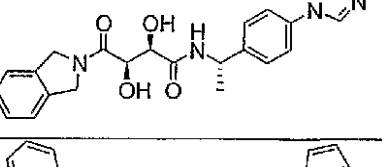
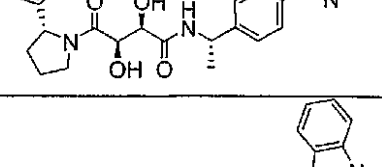
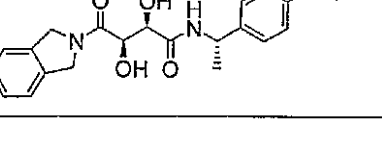
20

30

40

【 0 4 1 7 】

【化 4 2 9】

903		
905		
910		
914		
918		
919		
920		
921		
922		

10

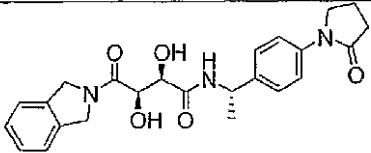
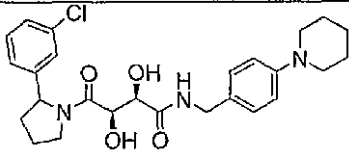
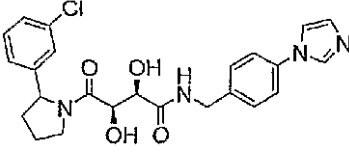
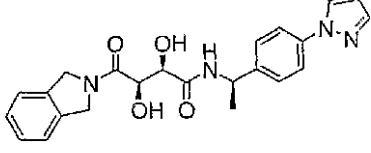
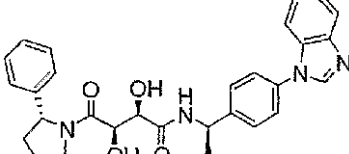
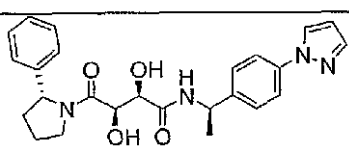
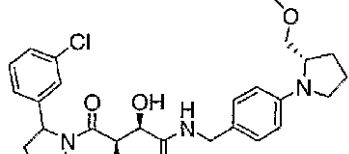
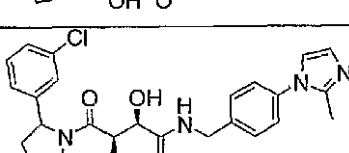
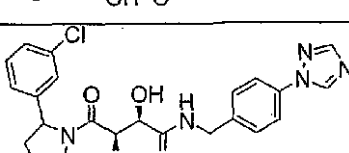
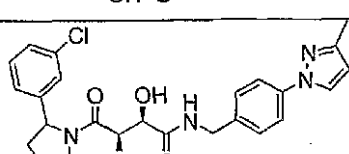
20

30

40

【 0 4 1 8 】

【化 4 3 0】

923		
924		
925		
926		
927		
928		
929		
930		
931		
932		

10

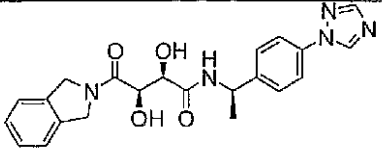
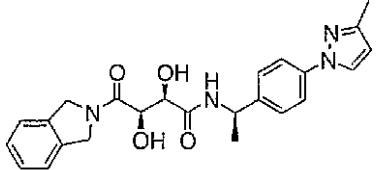
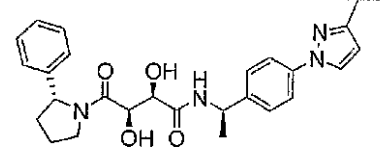
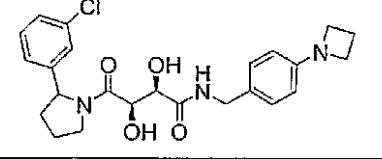
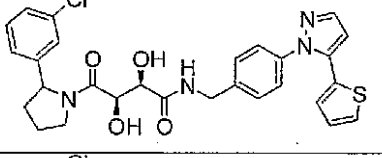
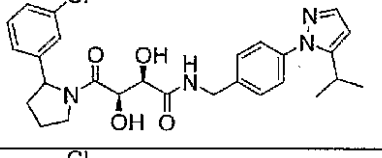
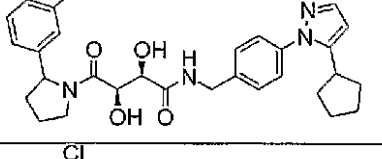
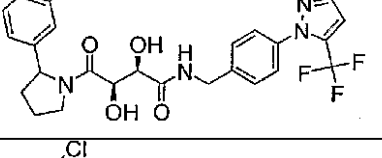
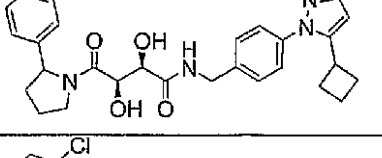
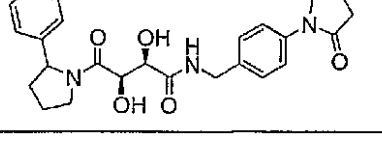
20

30

40

【0 4 1 9】

【化 4 3 1】

933		
934		
935		
936		
937		
938		
939		
940		
941		
942		

10

20

30

40

【0 4 2 0】

【化 4 3 2】

943		
944		A
945		
946		
947		
948		
949		
950		
951		
952		

10

20

30

40

【 0 4 2 1 】

【化 4 3 3】

954		
961		
968		
969		
970		
971		
972		
973		
974		
975		

10

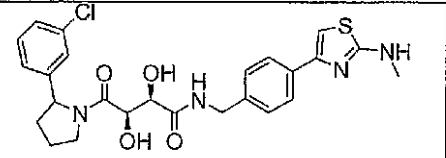
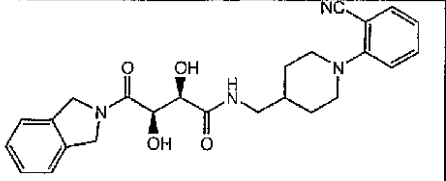
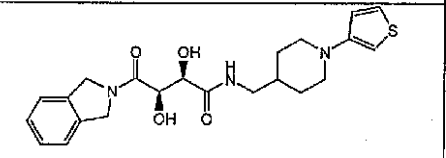
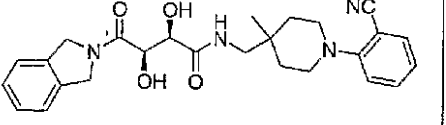
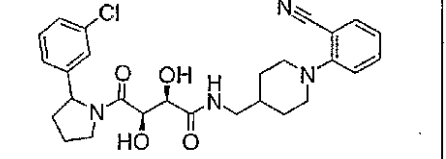
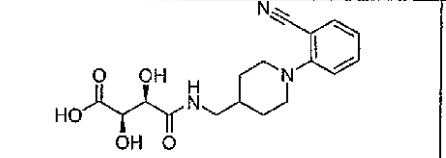
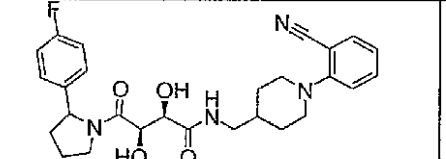
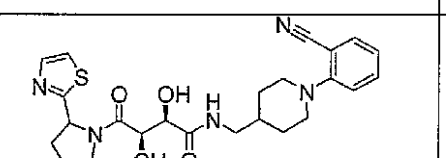
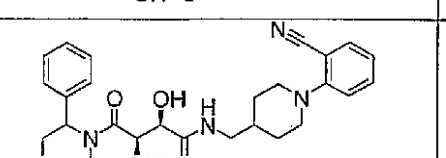
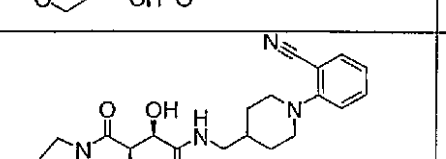
20

30

40

【 0 4 2 2 】

【化 4 3 4】

976		
980		
985		
994		
995		
996		
997		
998		
999		
1000		

10

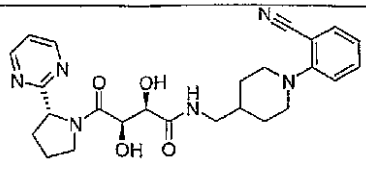
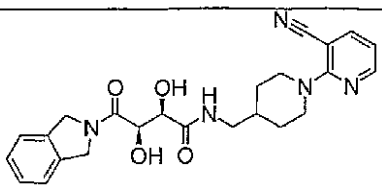
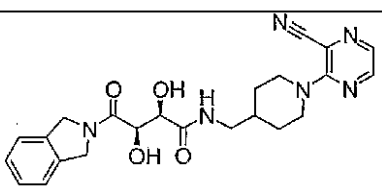
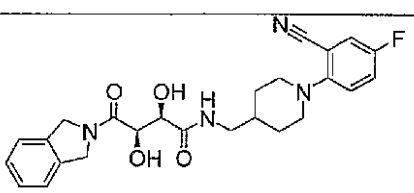
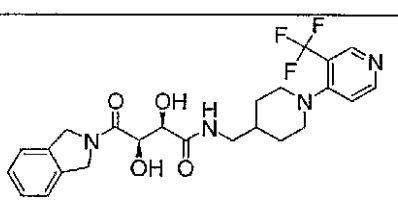
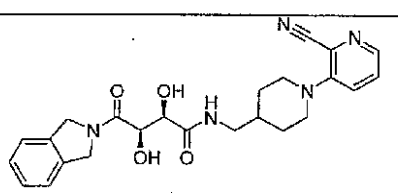
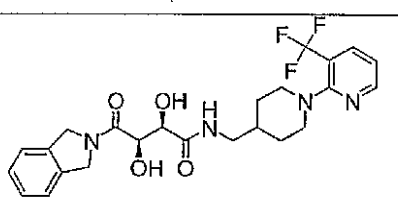
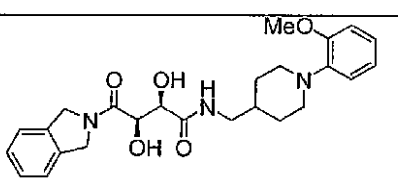
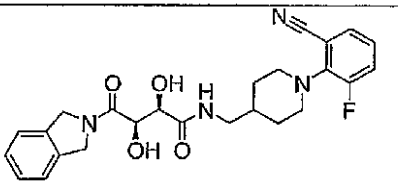
20

30

40

【 0 4 2 3 】

【化 4 3 5】

1001		
1002		
1003		
1004		
1005		
1006		
1007		
1008		
1009		

10

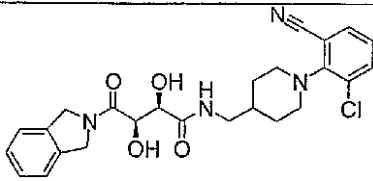
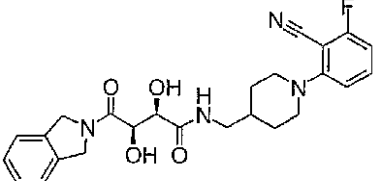
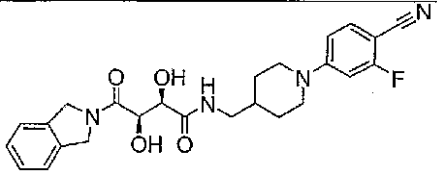
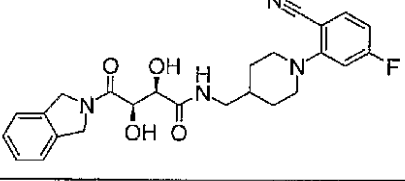
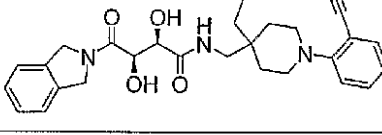
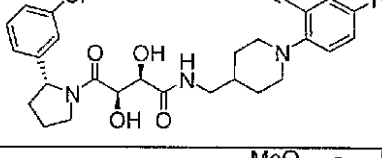
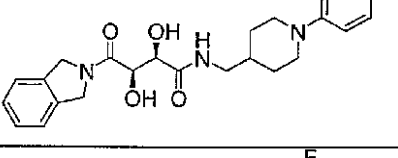
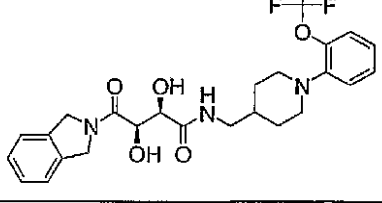
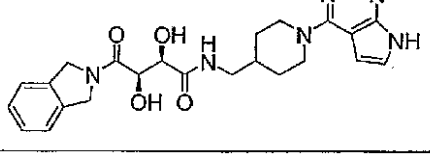
20

30

40

【 0 4 2 4 】

【化 4 3 6】

1010		
1011		
1012		
1013		
1014		
1015		
1016		
1017		
1018		

10

20

30

40

【0 4 2 5】

【化 4 3 7】

1019		
1020		
1021		
1022		
1023		
1024		
1025		
1026		
1027A		
1027B		

10

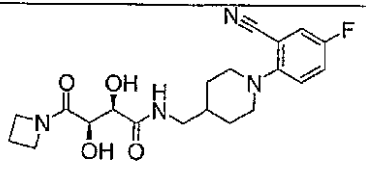
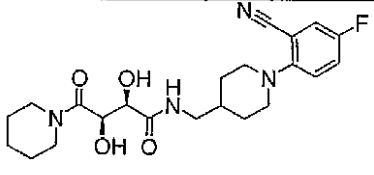
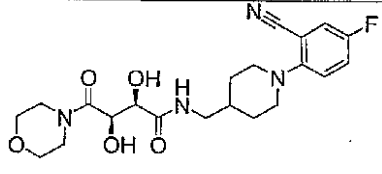
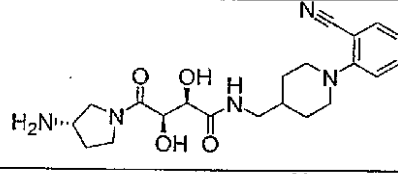
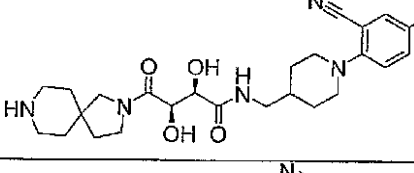
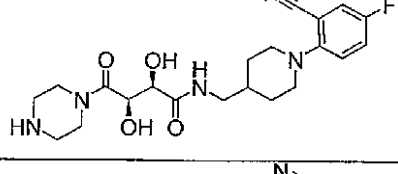
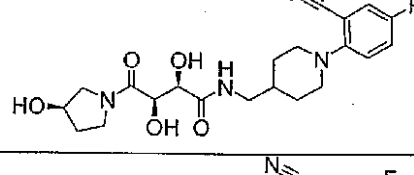
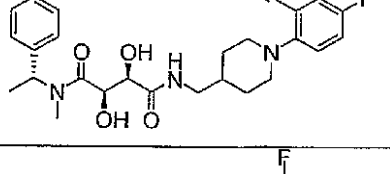
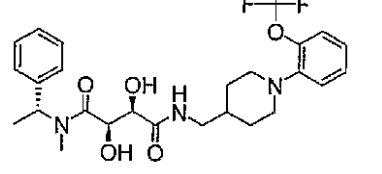
20

30

40

【 0 4 2 6 】

【化 4 3 8】

1027C		
1028		
1029		
1030		
1031		
1032		
1033		
1034A		
1034B		

10

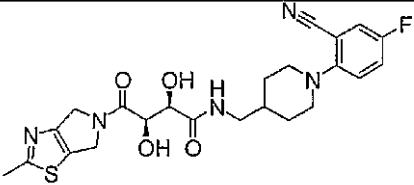
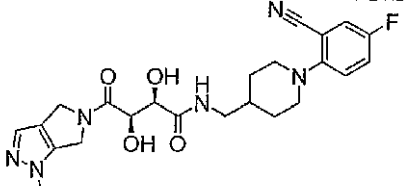
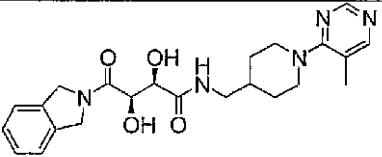
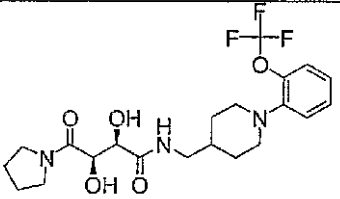
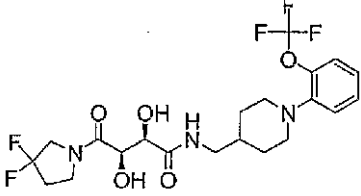
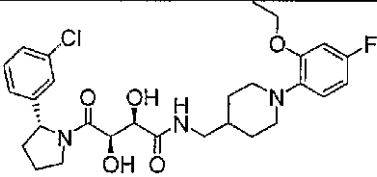
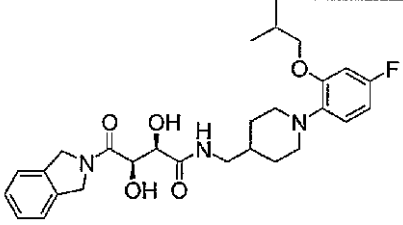
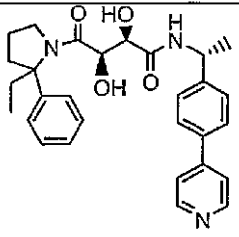
20

30

40

【 0 4 2 7 】

【化 4 3 9】

1035		
1036		10
1037		
1038A		20
1038B		
1039		30
1040		
863		40

【 0 4 2 8 】

【化 4 4 0】

1048A		
1048B		
1052		10
1053		
1054		20
1059		
1060		
1061		30
1063		
1066		40

【0 4 2 9】

【化 4 4 1】

1071		
1072		
1073		
1079		
1085		
1093		
1103		
1104		
1105		
1106		

10

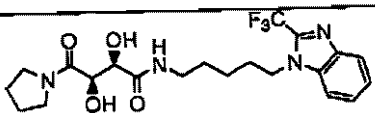
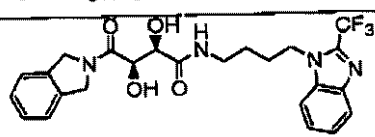
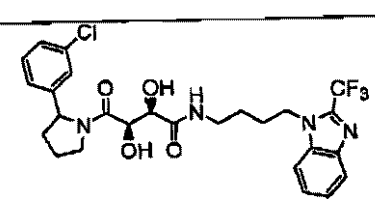
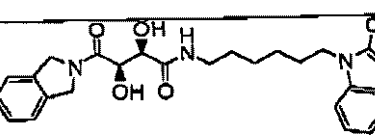
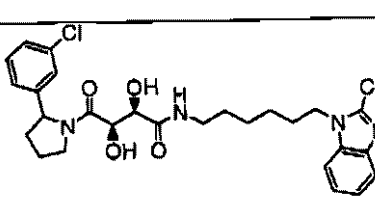
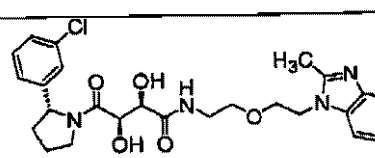
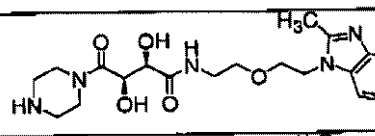
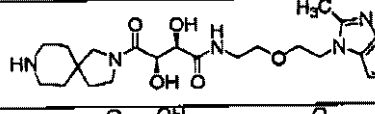
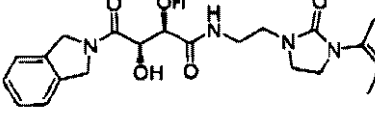
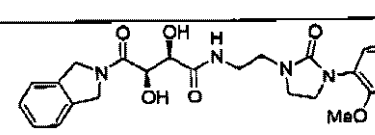
20

30

40

【0 4 3 0】

【化 4 4 2】

1107		
1108		
1109		
1110		
1111		
1112		
1113		
1114		
1121		
1122		

10

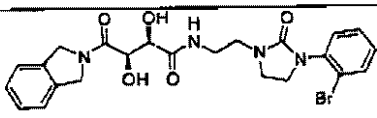
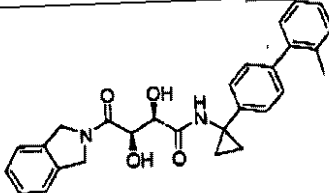
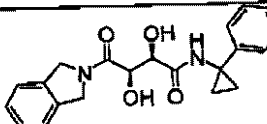
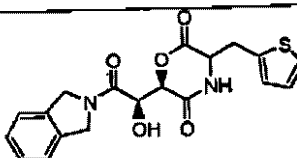
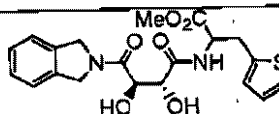
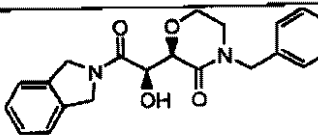
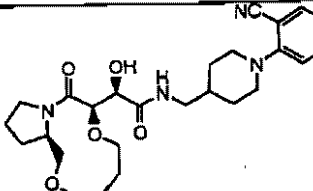
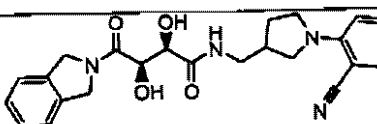
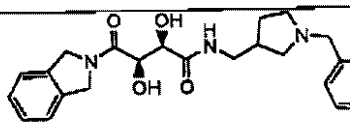
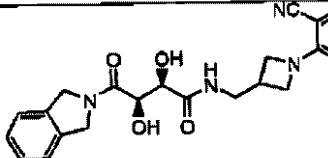
20

30

40

【 0 4 3 1】

【化 4 4 3】

1123		
1128		
1129		
1133		
1134		
1138		
1146		
1152		
1156		
1160		

10

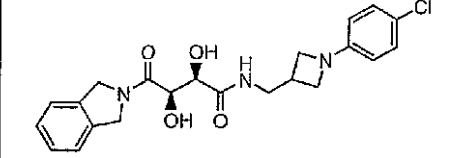
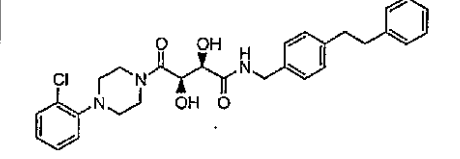
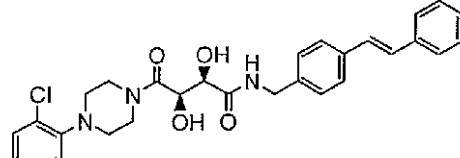
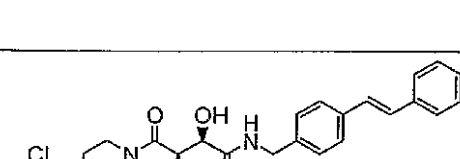
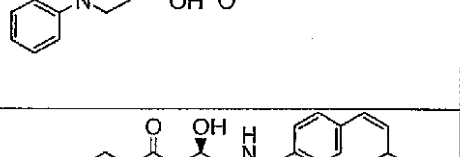
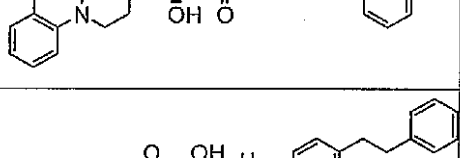
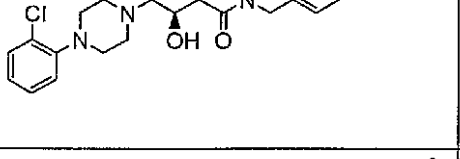
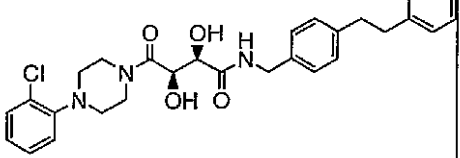
20

30

40

【0 4 3 2】

【化 4 4 4】

1163		
1166		
1167		
1168		
1169		
1170		
1171		
1173		

10

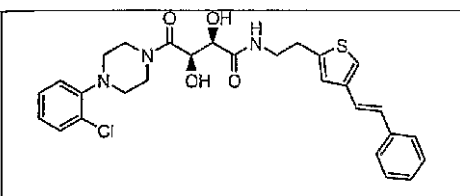
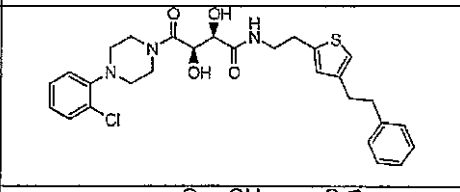
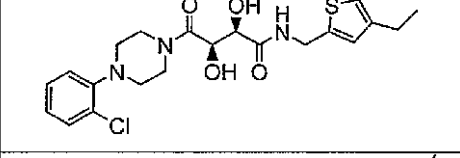
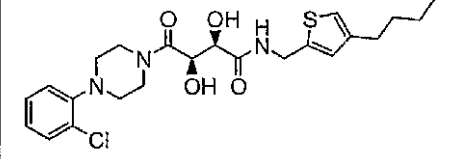
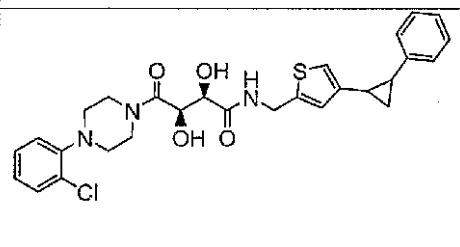
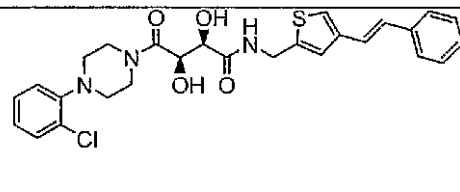
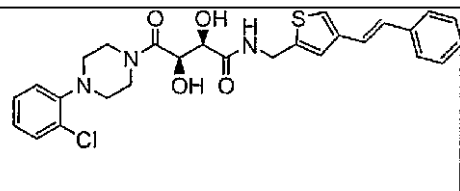
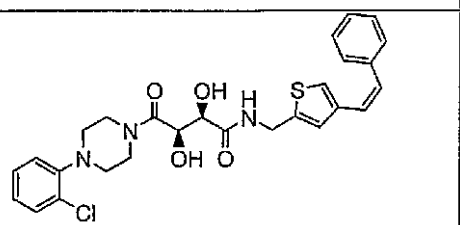
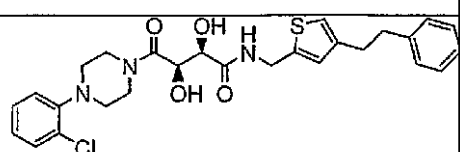
20

30

40

【0 4 3 3】

【化 4 4 5】

1175		
1176		
1177		
1178		
1179		
1180		
1181		
1182		
1183		

10

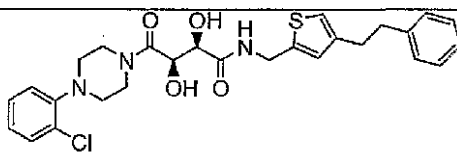
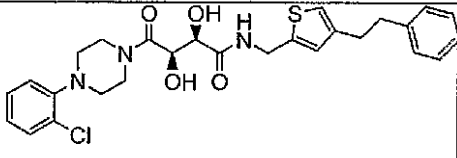
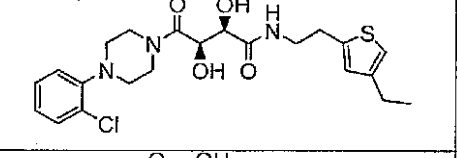
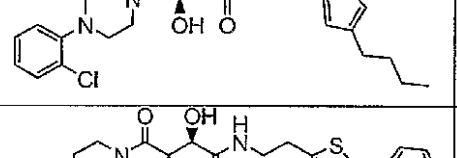
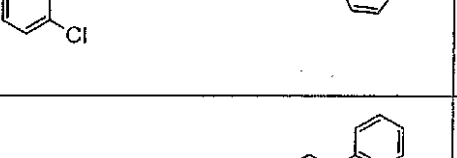
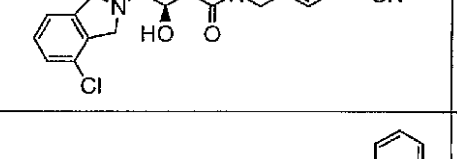
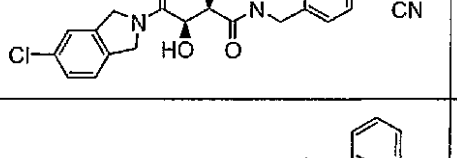
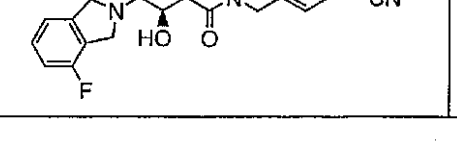
20

30

40

【 0 4 3 4 】

【化 4 4 6】

1184		
1185		
1186		
1187		
1188		
1210		
1211		
1212		

10

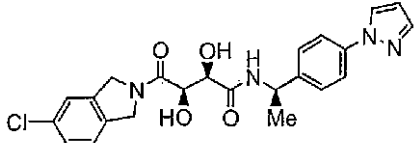
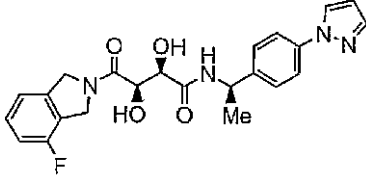
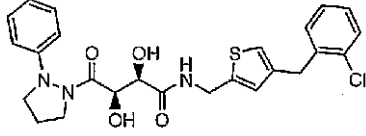
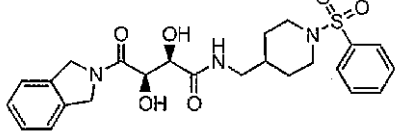
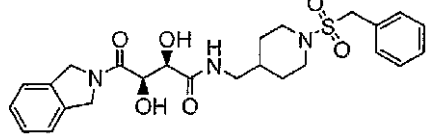
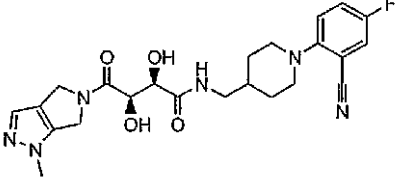
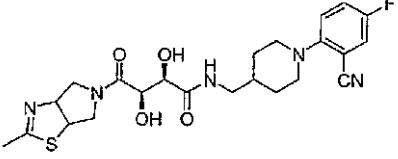
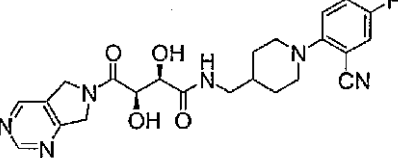
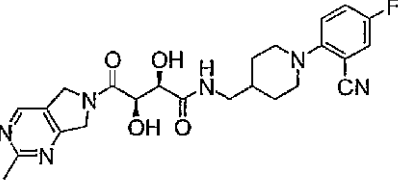
20

30

40

【 0 4 3 5】

【化 4 4 7】

1213		
1214		
1218		
1222		
1223		
1036		
1035		
1235A		
1235B		

10

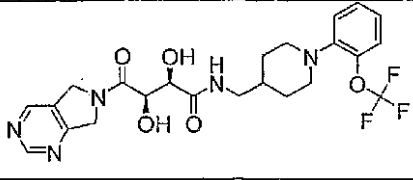
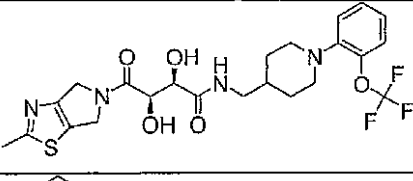
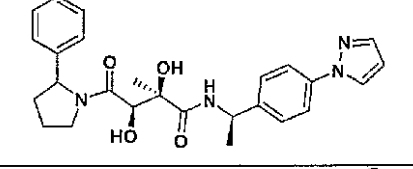
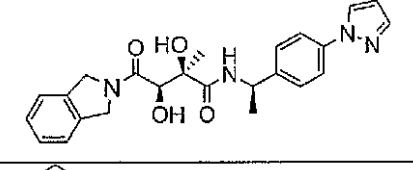
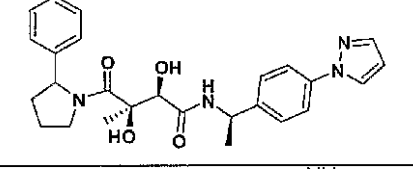
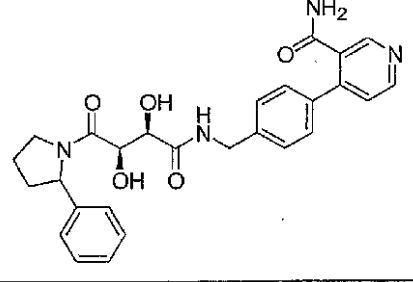
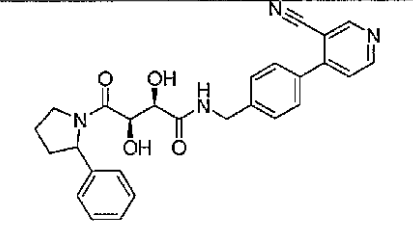
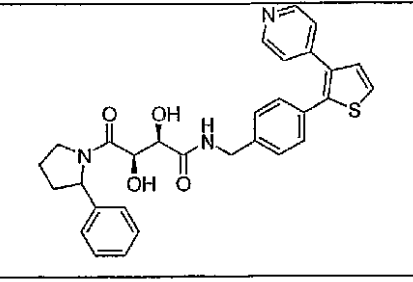
20

30

40

【 0 4 3 6 】

【化 4 4 8】

1236A		
1236B		
1243A, B (ジアステレオマー)		
1243C		
1247A, B (ジアステレオマー) (?)		
1255		
1256		
1261		

10

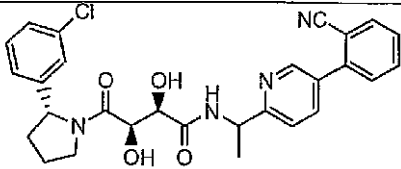
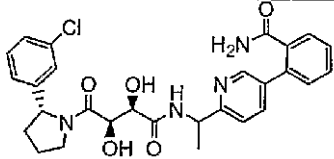
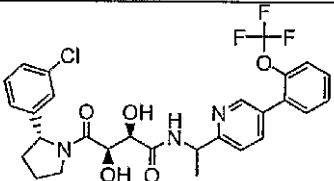
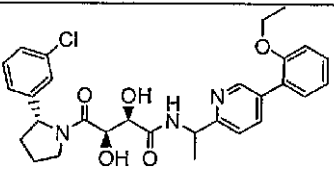
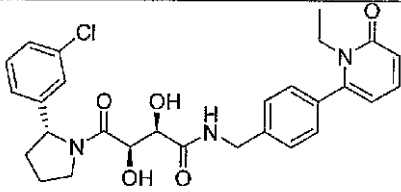
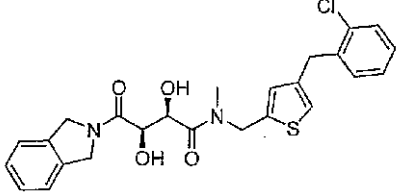
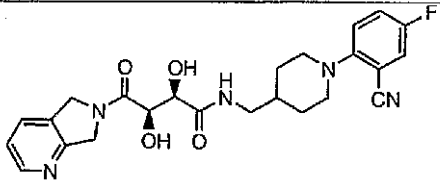
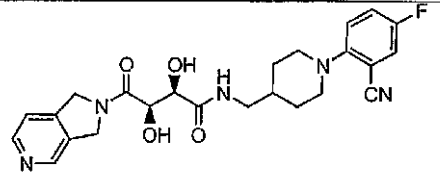
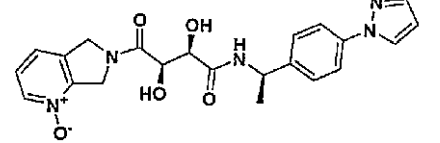
20

30

40

【0 4 3 7】

【化 4 4 9】

1266		
1267		
1268		
1269		
1276		
1280		
2003		B
2007		A
2030		B

10

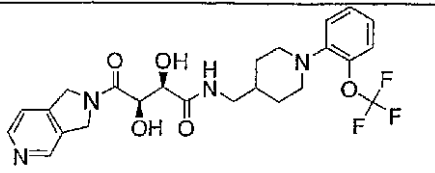
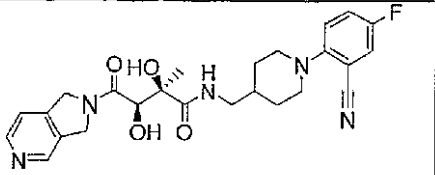
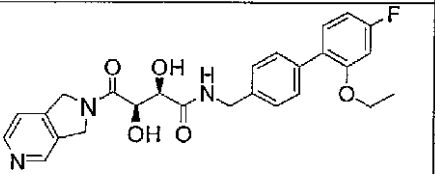
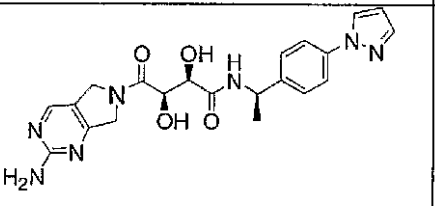
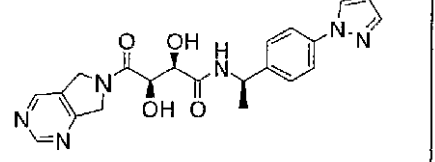
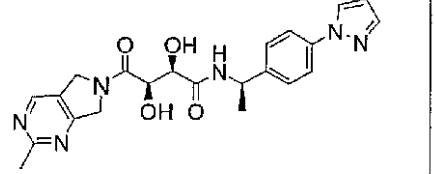
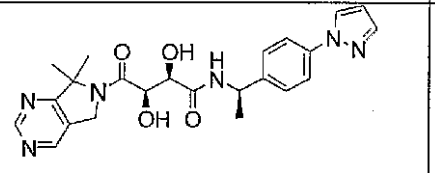
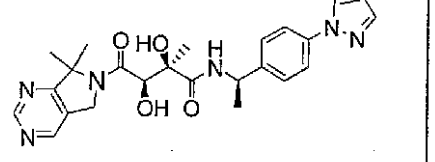
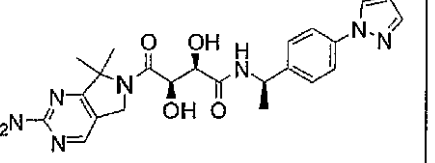
20

30

40

【 0 4 3 8 】

【化 4 5 1】

2040		A
2041		B
2042		A
2043		A
2044		A
2045		C
2046		C
2047		C
2048		B

10

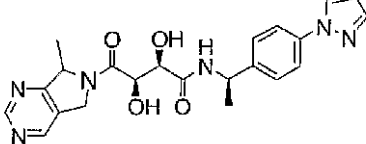
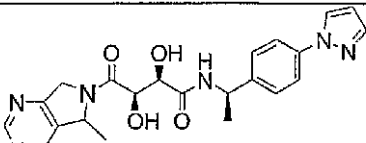
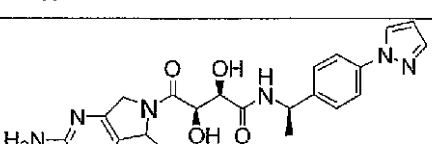
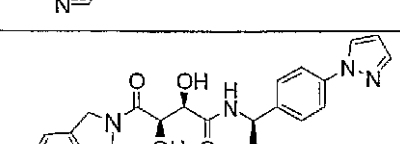
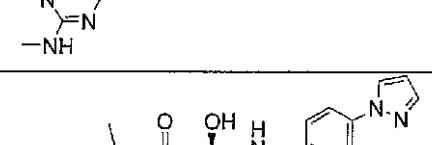
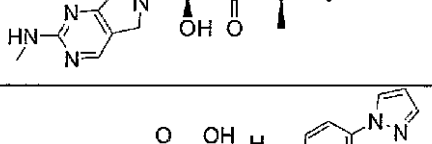
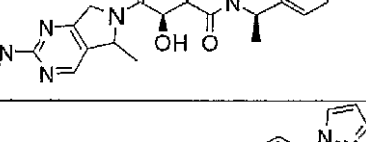
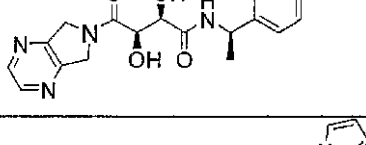
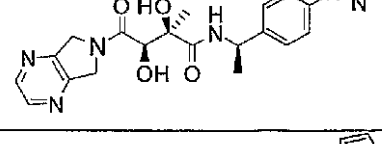
20

30

40

【 0 4 4 0 】

【化 4 5 2】

2049		B
2050		B
2051		B
2052		A
2053		B
2054		A
2055		A
2056		A
2057		A

【 0 4 4 1 】

【化 4 5 3】

2073		B
2074		B
2075		B
2076		B
2077		B
2078		C
2079		C
2080		C
2081		A
2082		C
2083		B

10

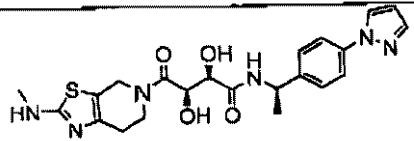
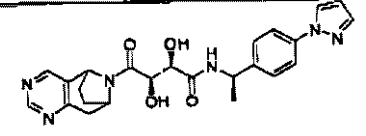
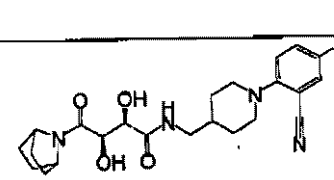
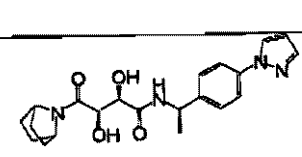
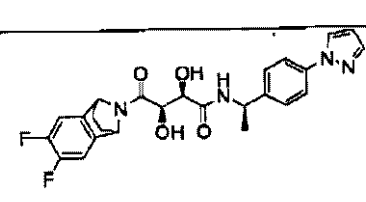
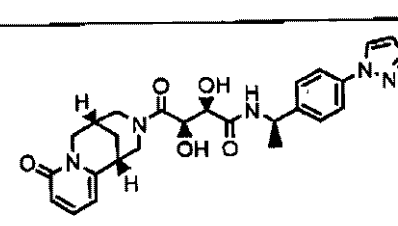
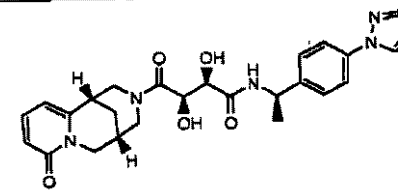
20

30

40

【0 4 4 2】

【化 4 5 4】

2084		B
2093		D
2094		D
2095		C
2096		C
2097		C
2098		C

10

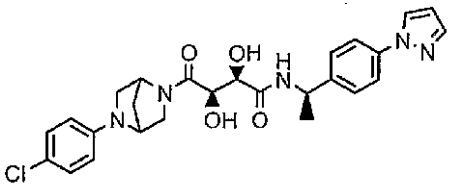
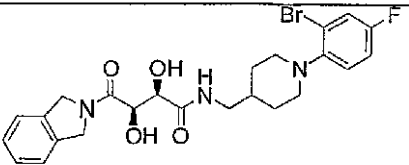
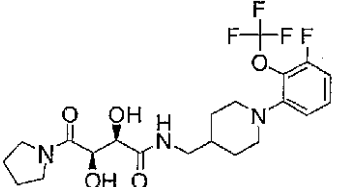
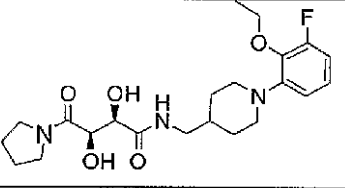
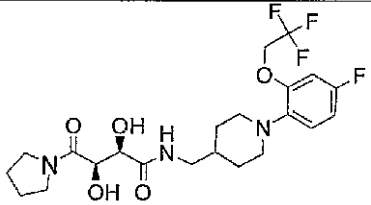
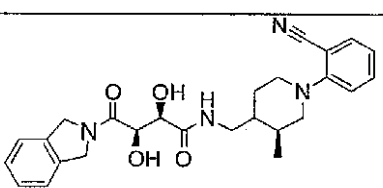
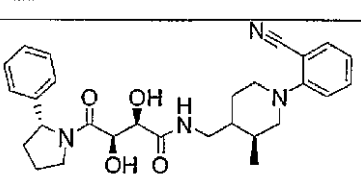
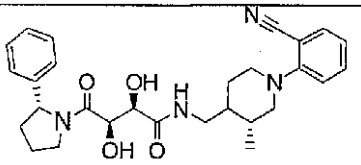
20

30

40

【0 4 4 3】

【化 4 5 5】

2099		C
2139		A
2140		D
2141		D
2142		B
2143		A
2144		A
2145		C

10

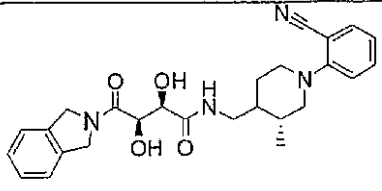
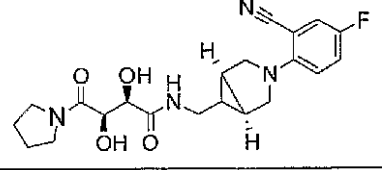
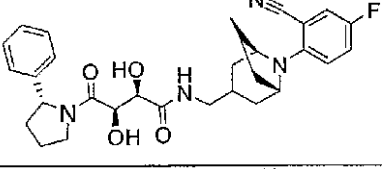
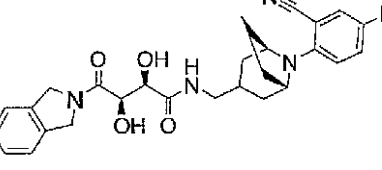
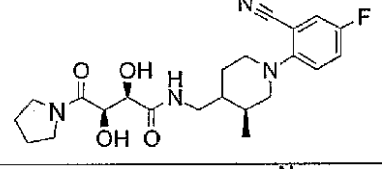
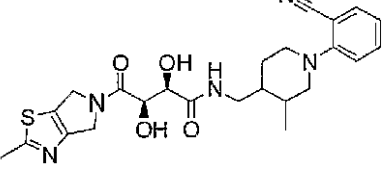
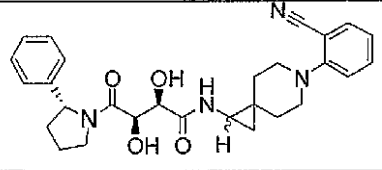
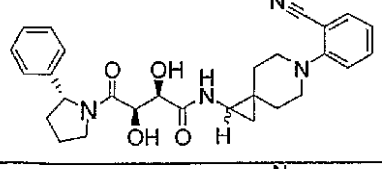
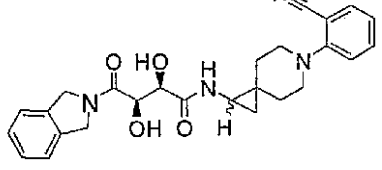
20

30

40

【 0 4 4 4 】

【化 4 5 6】

2146		C
2147		C
2148		C
2149		C
2150		B
2151		A
2152		D
2153		D
2154		D

10

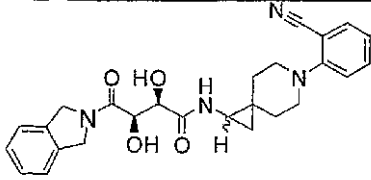
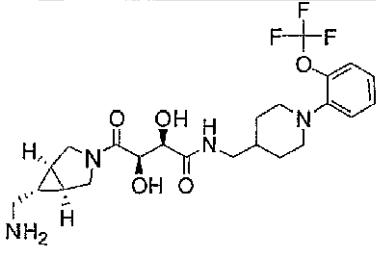
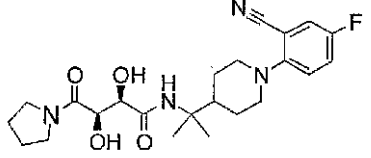
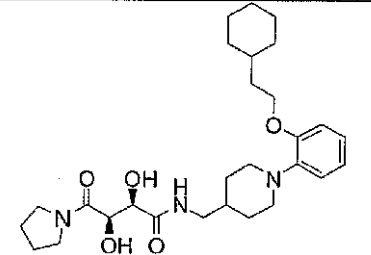
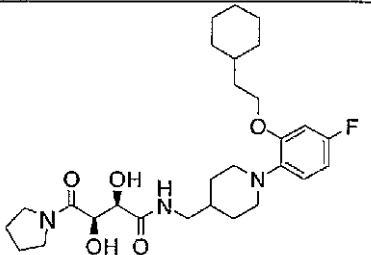
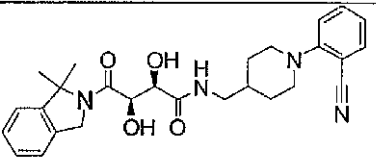
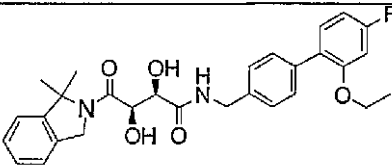
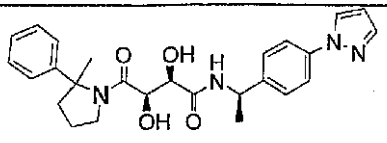
20

30

40

【 0 4 4 5 】

【化 4 5 7】

2155		D
2156		B
2157		B
2158		B
2159		B
2233		A
2234		C
2235		A

10

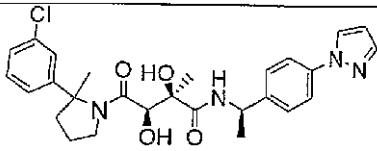
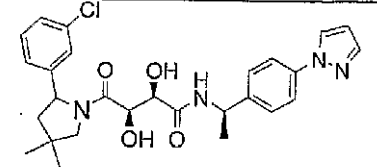
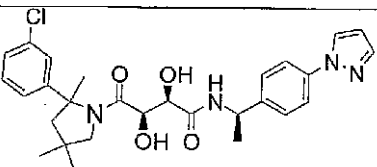
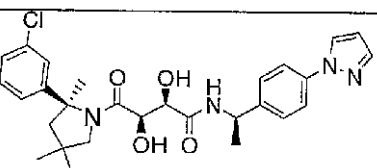
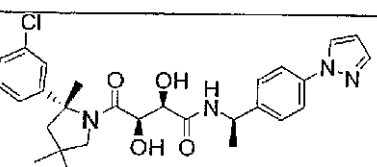
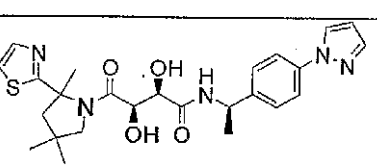
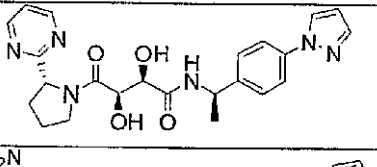
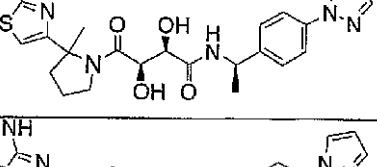
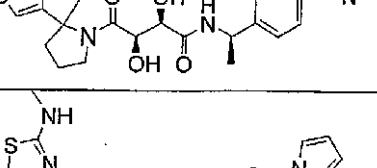
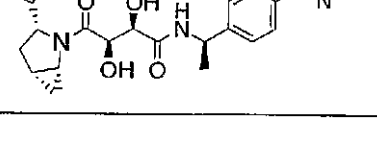
20

30

40

【 0 4 4 6 】

【化 4 5 8】

2236		D
2237		C
2238		B
2239		D
2240		B
2241		C
2242		A
2243		A
2244		A
2245		A

10

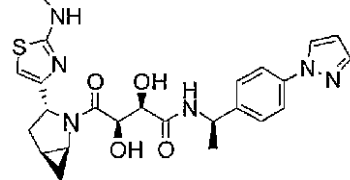
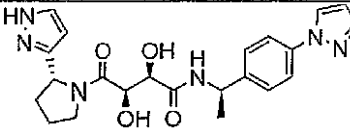
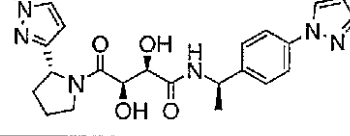
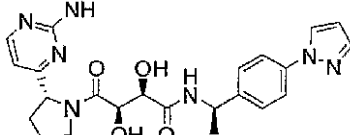
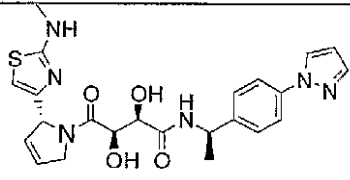
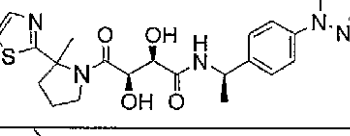
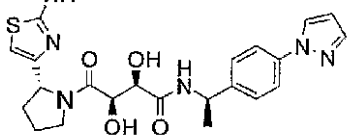
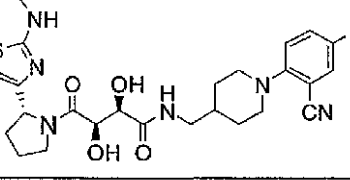
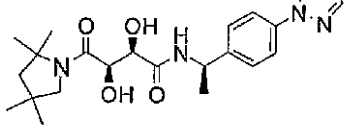
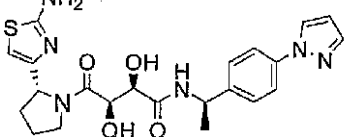
20

30

40

【 0 4 4 7 】

【化 4 5 9】

2246		B
2247		A
2248		A
2249		A
2250		A
2251		A
2252		A
2253		A
2254		C
2255		A

10

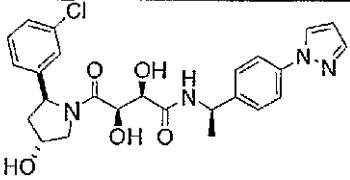
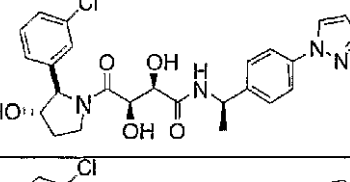
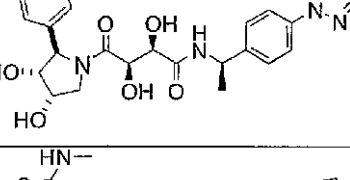
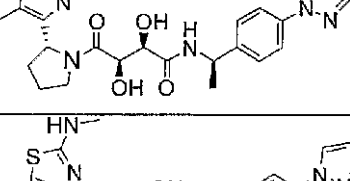
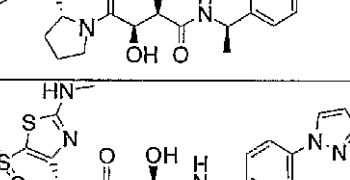
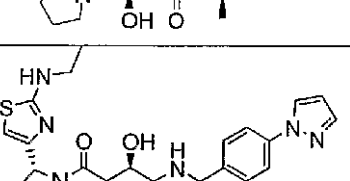
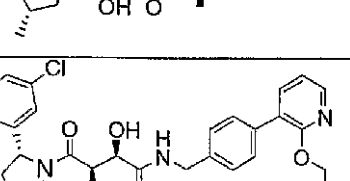
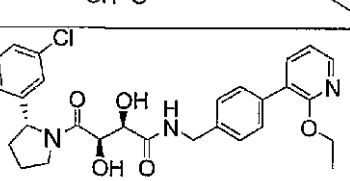
20

30

40

【 0 4 4 8 】

【化 4 6 1】

2265		A
2266		A
2267		C
2268		A
2269		A
2270		A
2271		A
2333		A
2334		A

10

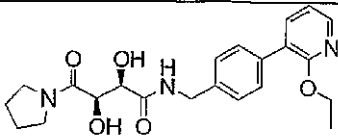
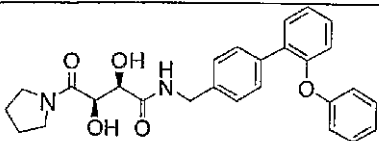
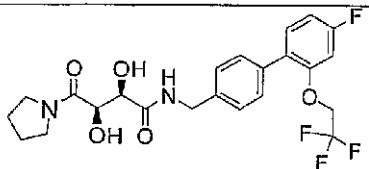
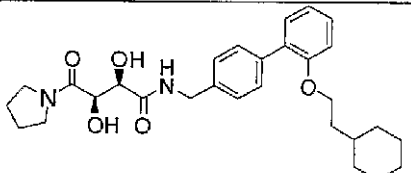
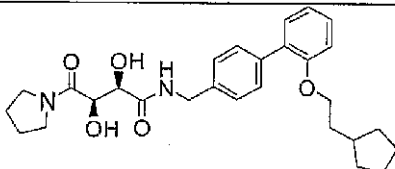
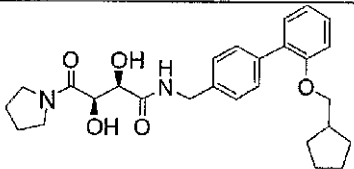
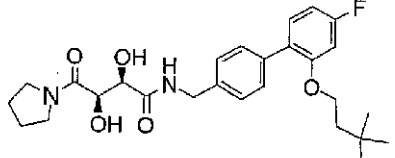
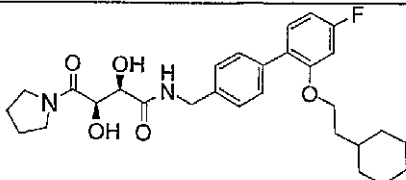
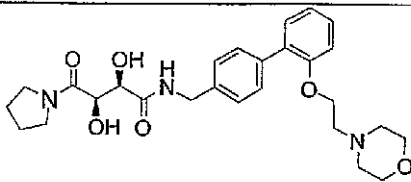
20

30

40

【0 4 5 0】

【化 4 6 2】

2335		C
2336		C
2337		B
2338		A
2339		B
2340		B
2341		C
2342		C
2343		D

10

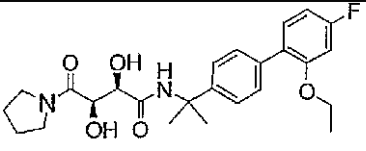
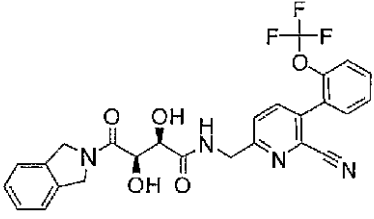
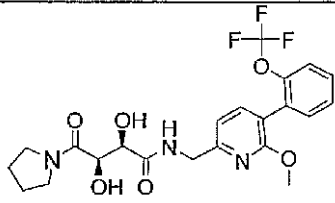
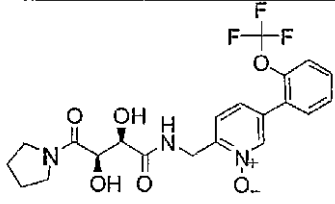
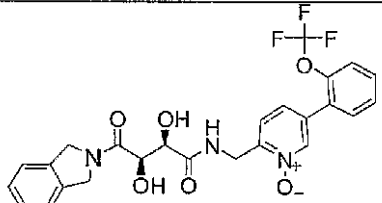
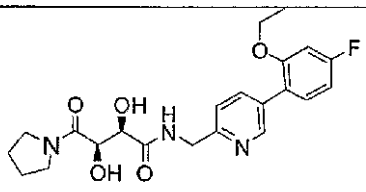
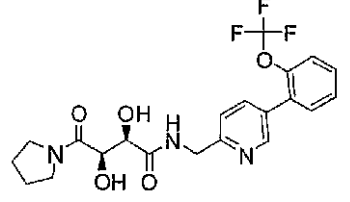
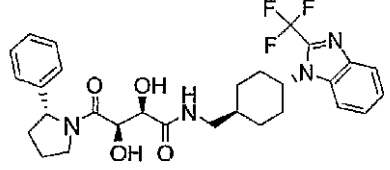
20

30

40

【 0 4 5 1】

【化 4 6 3】

2344		D
2345		D
2346		D
2347		D
2348		C
2349		A
2350		A
2351		A

10

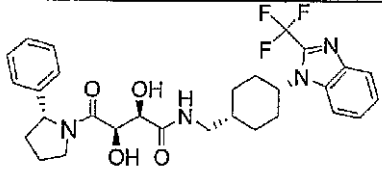
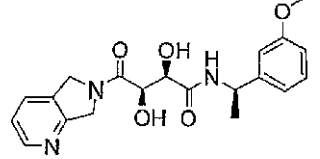
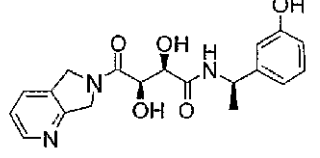
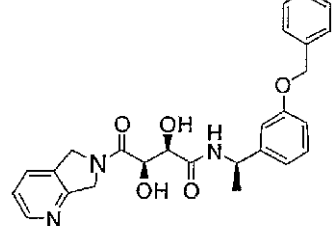
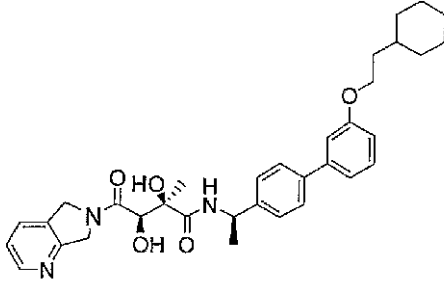
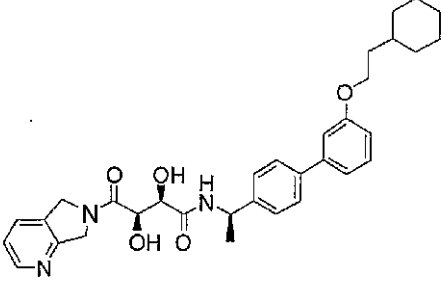
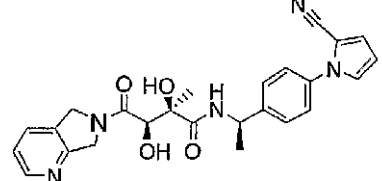
20

30

40

【 0 4 5 2 】

【化 4 6 4】

2352		A
2306		D
2307		D
2308		D
2353A		C
2353B		B
2354		B

10

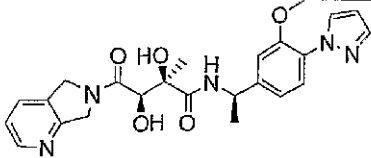
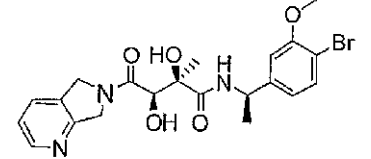
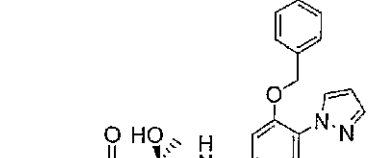
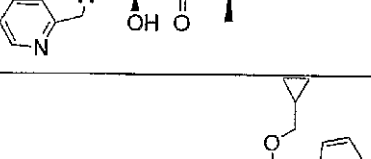
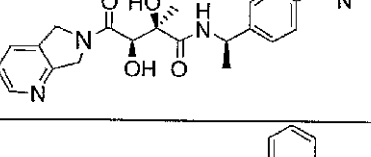
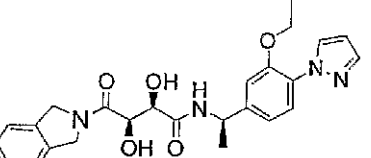
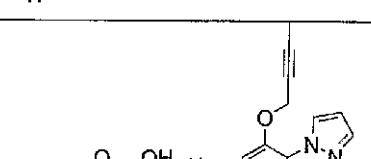
20

30

40

【 0 4 5 3 】

【化 4 6 5】

2355		A
2356		D
2357		A
2358		C
2304		A
2359		A
2360		A

10

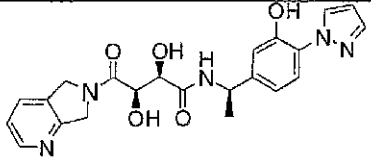
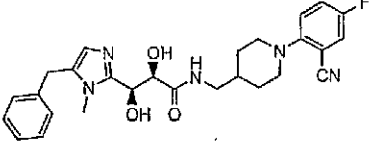
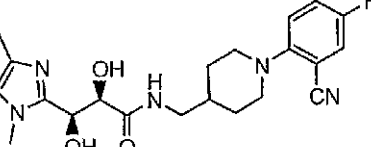
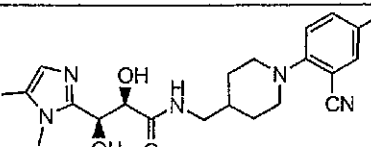
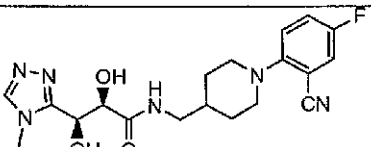
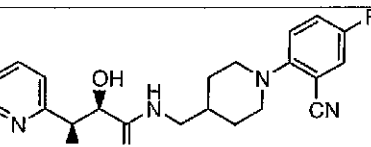
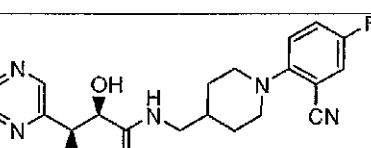
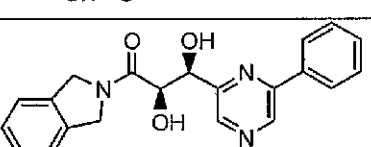
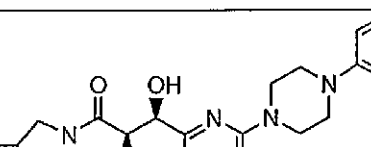
20

30

40

【 0 4 5 4 】

【化 4 6 6】

2305		A
2365		C
2369		
2372		D
2376		D
2382		D
2387		D
2391		D
2393		D

10

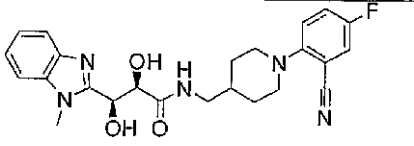
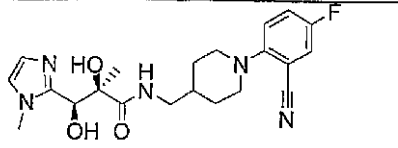
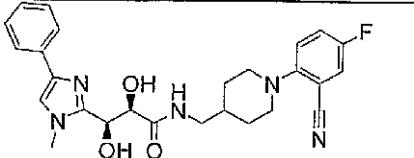
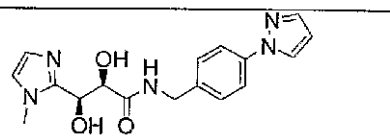
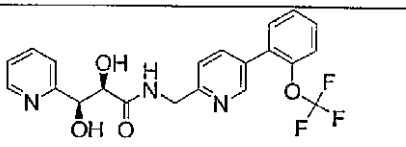
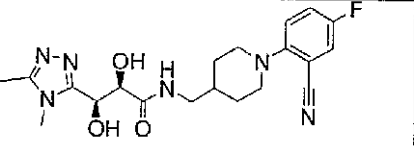
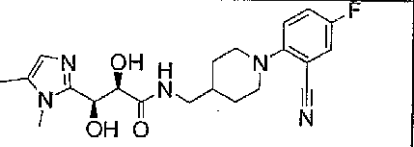
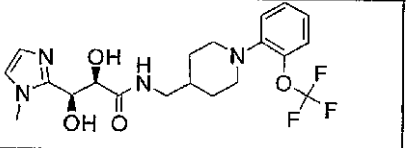
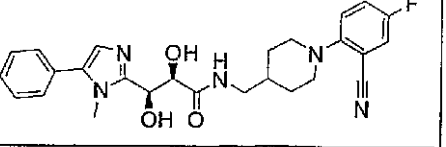
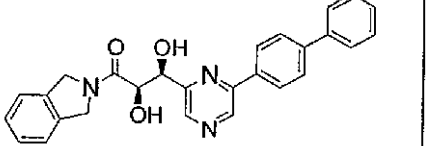
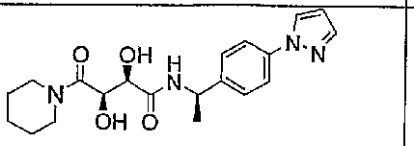
20

30

40

【 0 4 5 5】

【化 4 6 7】

2394		D
2395		C
2396		D
2397		D
2398		D
2399		D
2400		C
2401		C
2402		D
2403		D
2408		B

10

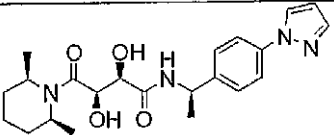
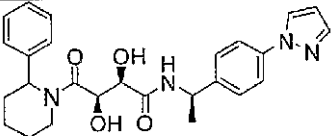
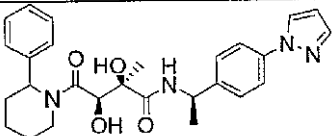
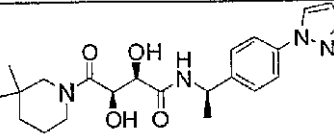
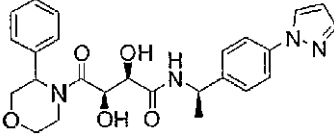
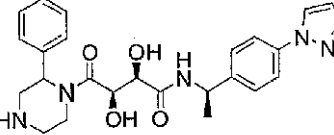
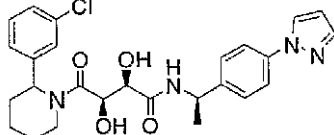
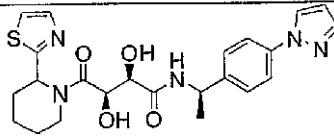
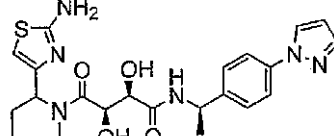
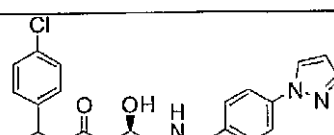
20

30

40

【 0 4 5 6 】

【化 4 6 8】

2409		C
2410		A
2411		D
2412		C
2413		A
2414		B
2415		B
2416		B
2417		B
2418		B

10

20

30

40

【 0 4 5 7 】

【化 4 6 9】

2419		C
2420		C
2421		C
2422		B
2423		C
2424		C
2425		C
2438		A
2439		A
2440		B

10

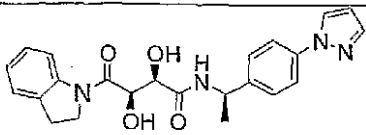
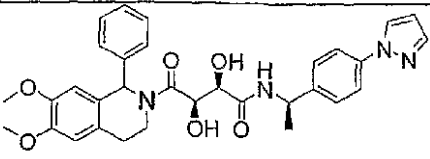
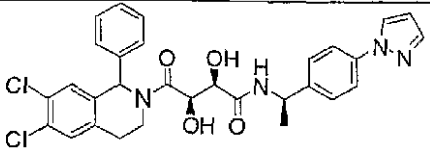
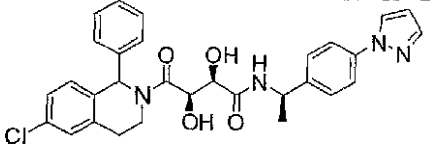
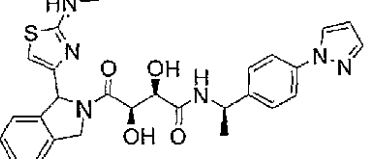
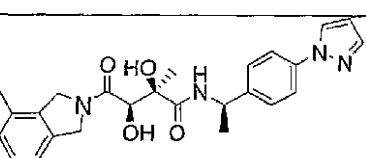
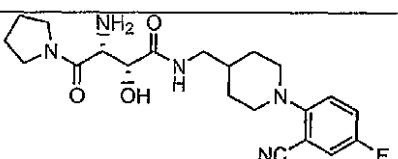
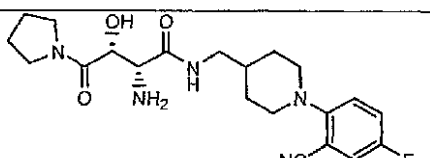
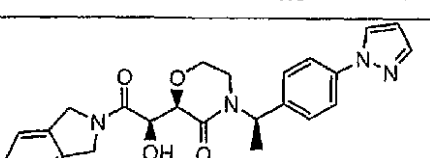
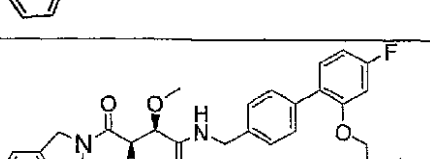
20

30

40

【 0 4 5 8】

【化 4 7 0】

2441		B
2442		A
2443		A
2444		A
2445		A
2446		B
2456		D
2460		D
2474		D
2475		B

10

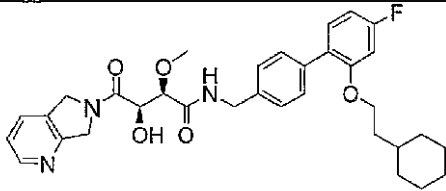
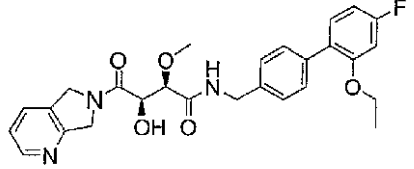
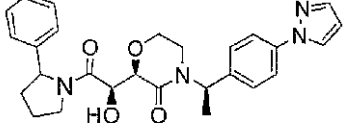
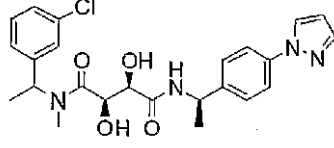
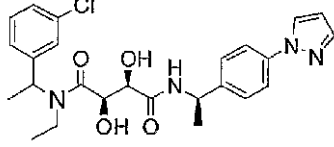
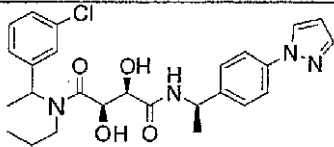
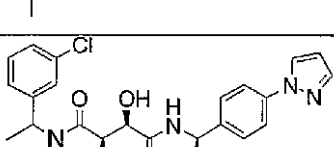
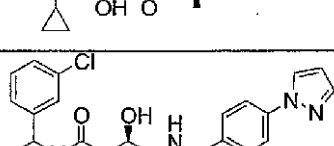
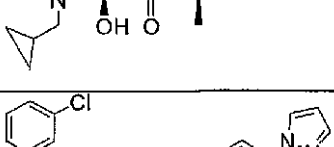
20

30

40

【 0 4 5 9】

【化 4 7 1】

2476		B
2477		C
2478		D
2480		B
2481		C
2482		D
2483		D
2485		D
2486		D

10

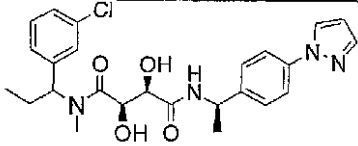
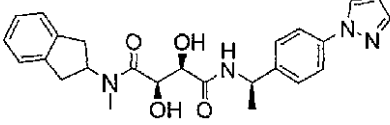
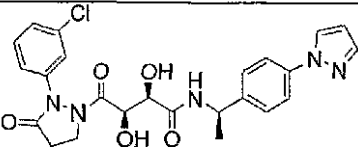
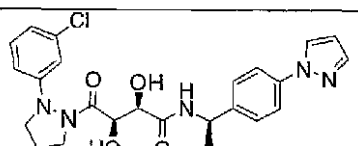
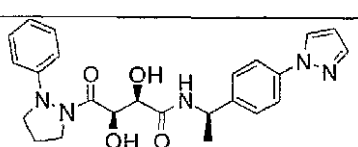
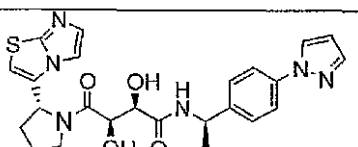
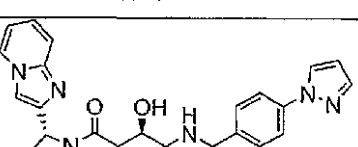
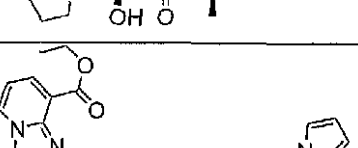
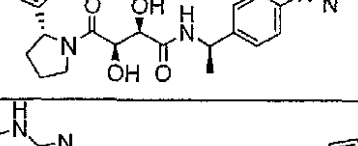
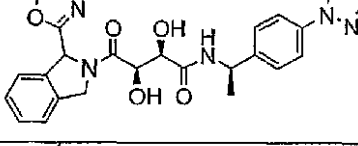
20

30

40

【0 4 6 0】

【化 4 7 2】

2487		B
2489		B
2494		C
2495		C
2496		C
2506		A
2507		A
2508		B
2527		A
2528		A

10

20

30

40

【0 4 6 1】

【化 4 7 3】

2567		A
2568		--
2569		--
2570		A
2571		A
2572		A
2573		--
2574		--
2575		--

10

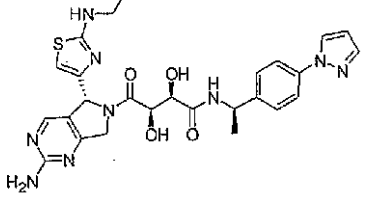
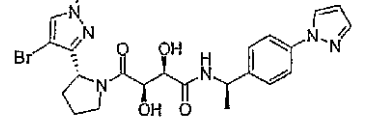
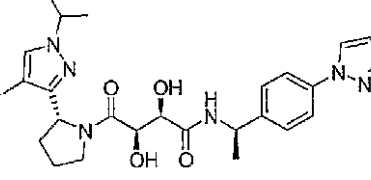
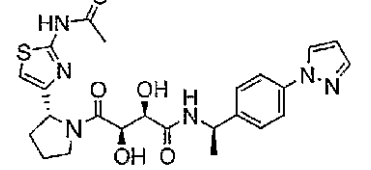
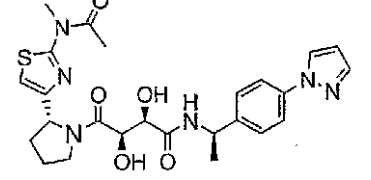
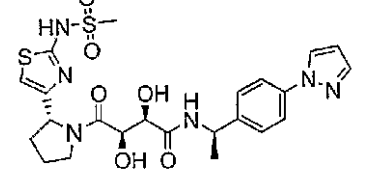
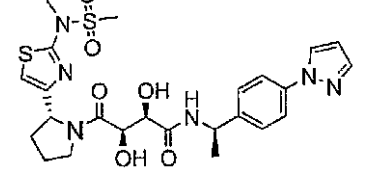
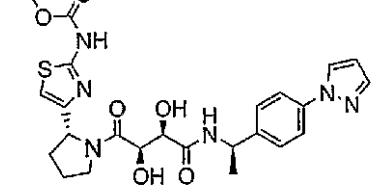
20

30

40

【 0 4 6 2】

【化 4 7 4】

2576		---
2577		---
2578		---
2579		A
2580		A
2581		A
2582		A
2583		---

10

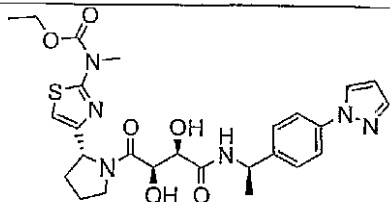
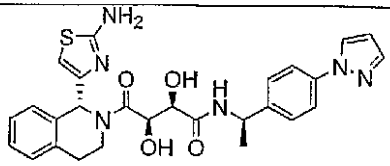
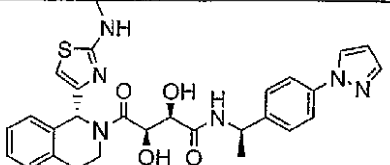
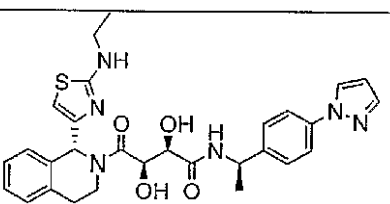
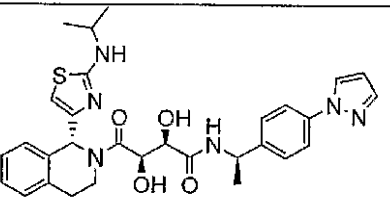
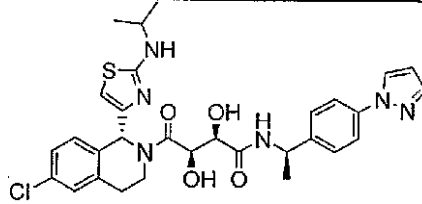
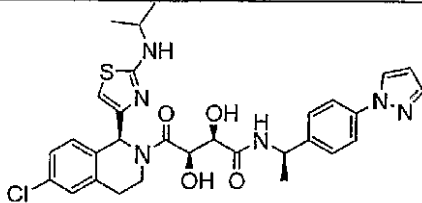
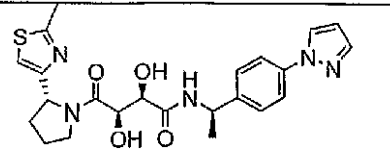
20

30

40

【0 4 6 3】

【化 4 7 5】

2584		--
2585		A
2586		A
2587		A
2588		A
2589		A
2590		A
2591		A

10

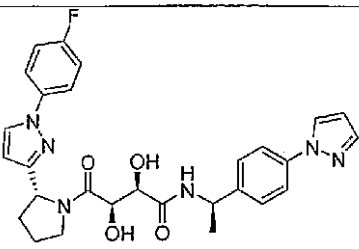
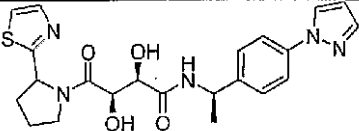
20

30

40

【 0 4 6 4 】

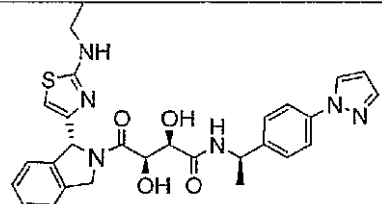
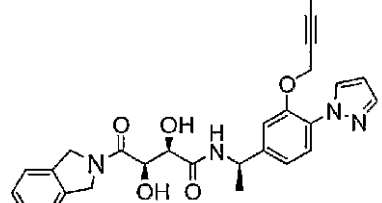
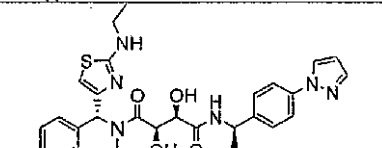
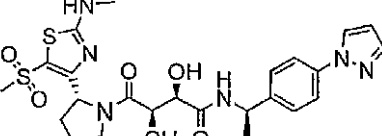
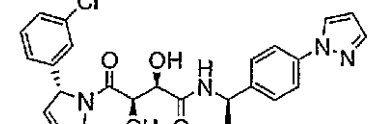
【化 4 7 7】

2599		A
2600		A

10

【 0 4 6 6】

【化 4 7 8】

	構 造	Ki (nM)
		0.16
		0.25
		0.3
		0.38
		0.49

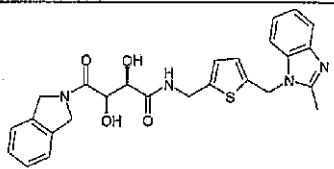
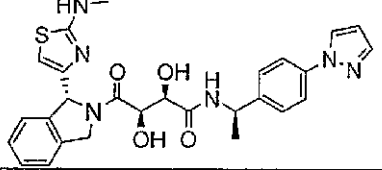
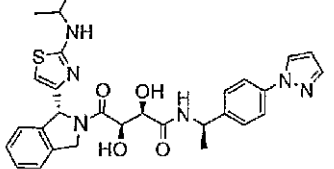
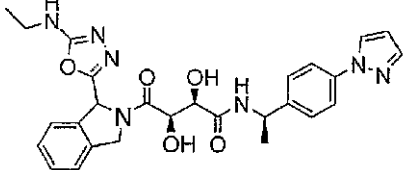
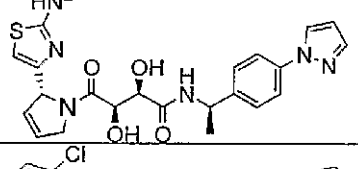
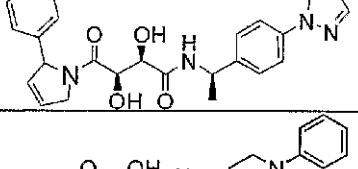
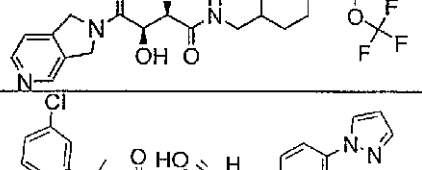
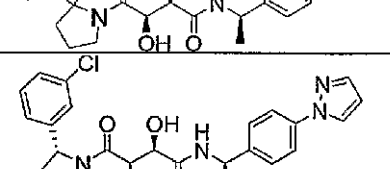
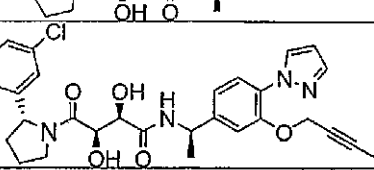
20

30

40

【 0 4 6 7】

【化 4 7 9】

		0.5
		0.5
		0.54
		0.56
		0.57
		0.6
		0.74
		0.75
		0.8
		0.85

10

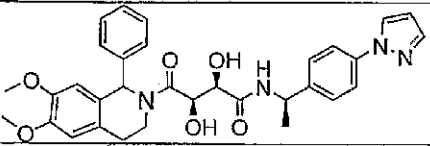
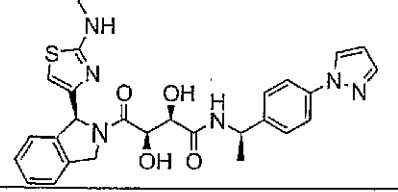
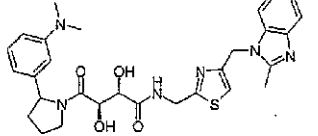
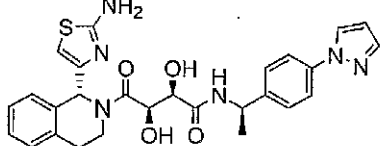
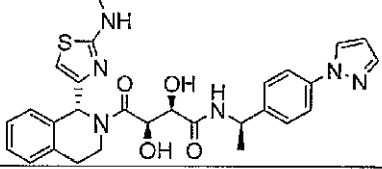
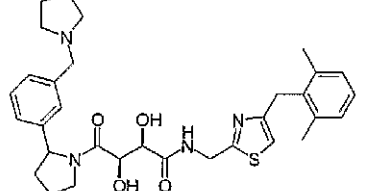
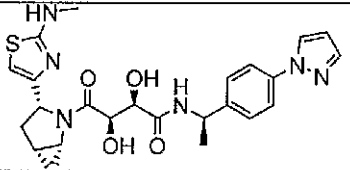
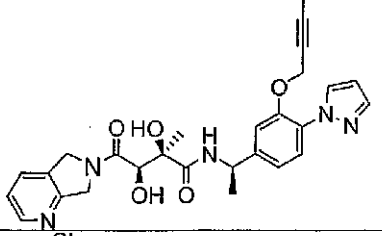
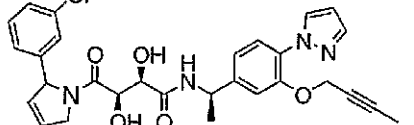
20

30

40

【 0 4 6 8 】

【化 4 8 0】

		0.86
		0.89
ジアステレオマー の混合		1
		1.1
		1.4
1つの ジアステレオマー		1.4
		1.4
		1.44
		1.54

10

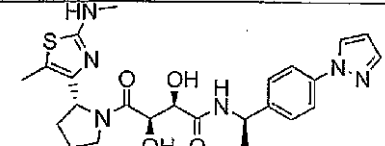
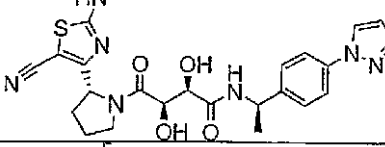
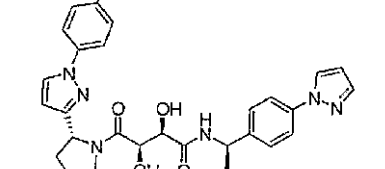
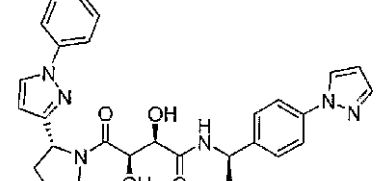
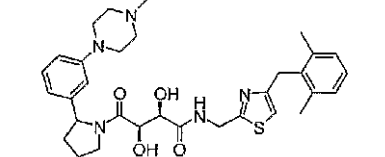
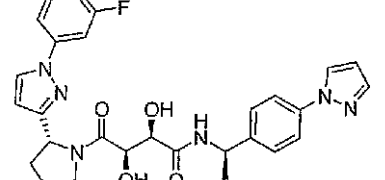
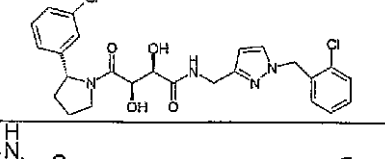
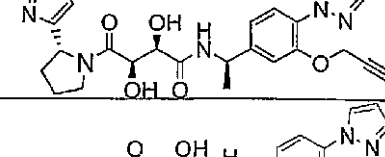
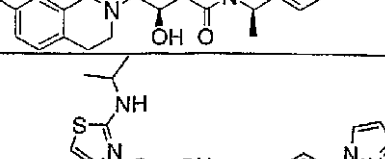
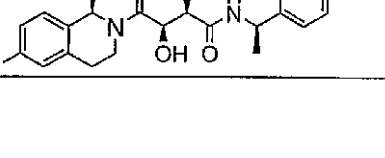
20

30

40

【 0 4 6 9 】

【化 4 8 1】

		2
		2
		2.0
		2.3
ジアステレオマー の混合		2.5
		2.7
		2.7
		2.9
		3.0
		3.3

10

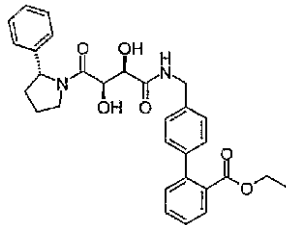
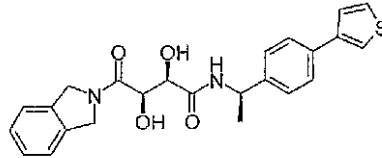
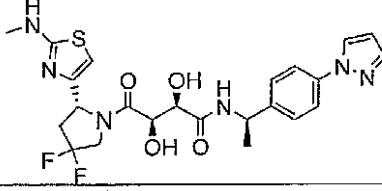
20

30

40

【0 4 7 0】

【化 4 8 2】

		3.6
		3.8
		3.9

10

20

この活性成分を含有する医薬組成物は、経口用途（例えば、錠剤、薬用ドロップ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、乳濁液、硬質または軟質カプセル、またはシロップまたはエリキシル剤として）に適当な形状であり得る。局所用途用の組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野で公知の任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、薬学的に簡潔で口当たりが良い製剤を提供するために、甘味料、着香剤、着色剤および防腐剤からなる群から選択される1種またはそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有し、これらは、錠剤の製造に適当である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、コーンスターチまたはアルギン酸）；結合剤（例えば、デンプン）および潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であり得る。これらの錠剤は、消化管での崩壊および吸収を遅らせるために、公知技術により被覆され得、それにより、長期間にわたる持続作用が得られる。例えば、時間遅延物質（例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレート）が使用され得る。それらはまた、放出を制御した浸透圧治療錠剤を形成するために、米国特許第4, 256, 108b号；第4, 166, 452号；および第4, 265, 874号で記述された技術により、被覆され得る。

30

【0471】

経口用途用の処方は、硬質ゼラチンカプセル（ここで、その活性成分は、不活性固形希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されている）

40

【0472】

水性懸濁液は、水性懸濁液を製造するのに適当な賦形剤と混合して、この活性物質を含有する。このような賦形剤には、例えば、懸濁剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アカシアゴム）；分散剤または湿潤剤（これは、天然に生じるホスファチド、例えば、レシチンであり得るか、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチ

50

レンオキシセタノール)、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来部分エステルとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトール由来エステルとの縮合生成物(例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート)であり得る)がある。この水性懸濁液はまた、1種またはそれ以上の防腐剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピル)、1種またはそれ以上の着色剤、1種またはそれ以上の着香剤、1種またはそれ以上の甘味料(例えば、スクロース、糖類またはアスパルテーム)を含有し得る。

【0473】

油性懸濁液は、この活性成分を、植物油(例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油)または鉱油(例えば、液状パラフィン)で懸濁することにより、調合され得る。この油性懸濁液はまた、増粘剤(ミツロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコール)を含有し得る。甘味料(例えば、上で並べたもの)および着香剤は、口当たりがよい経口製剤を提供するために、添加し得る。これらの組成物は、酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸)の添加により、保存し得る。

10

【0474】

水の添加により水性懸濁液を調製するのに適当な分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1種またはそれ以上の防腐剤と共に、この活性成分を含有する。適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上で既に言及したものにより、例示される。別の賦形剤(例えば、甘味料、着香剤および着色剤)もまた、存在し得る。

20

【0475】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形状であり得る。その油相は、植物油(例えば、オリーブ油または落花生油)または鉱油(例えば、液状パラフィン)またはこれらの混合物であり得る。適当な乳化剤は、例えば、天然に生じるホスファチド(例えば、大豆、レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールとに由来のエステルのまたは部分エステル(例えば、ソルビタンモノオレエート)、および該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート))であり得る。これらの乳化剤もまた、甘味料、着香剤および防腐剤を含有し得る。

【0476】

シロップおよびエリキシル剤は、甘味料(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはスクロース)と共に製剤され、また、緩和薬、防腐剤、着香剤および着色剤を含有し得る。

30

【0477】

この医薬組成物はまた、無菌の注射可能水性または油性懸濁液の形状であり得る。この懸濁液は、上で言及した適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、公知方法に従って、製剤され得る。この無菌の注射可能製剤はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能溶液または懸濁液(例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液)であり得る。使用され得る適当な賦形剤および溶媒のうちには、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。それに加えて、溶媒または懸濁媒体として、無菌不揮発性油が通常使用される。この目的のために、任意のブランドの不揮発性油が使用され得、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドがある。それに加えて、注射可能物の調製には、脂肪酸(例えば、オレイン酸)が使用される。

40

【0478】

本発明の化合物はまた、薬剤を直腸投与するための座剤の形状で、投与され得る。これらの組成物は、この薬剤を、適切な非刺激性の賦形剤(これは、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、そのため直腸内で融解してこの薬剤を放出する)と混合することによって調製できる。このような物質には、ココアバター、ミツロウ、およびポリエチレングリコールがある。

【0479】

局所処方には、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁液など(これらは、本発明の化合物を含有する)が使用される。(この適用の目的上、局所用途は、うがいを含まない

50

）。

【0480】

本発明の化合物は、当業者に周知の経皮皮膚パッチの形状を使用することにより、適当な鼻内ビヒクルの局所使用により、または経皮経路により、鼻内形状で投与できる。経皮送達システムの形状で投与するためには、その用量投与は、もちろん、その投薬レジメン全体にわたって、断続的というよりもむしろ連続的である。本発明の化合物はまた、基剤（例えば、ココアバター、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステル）を使用する座剤として、送達され得る。

【0481】

本発明の化合物を使用する投薬レジメンは、種々の要因に従って選択され、これには、患者のタイプ、種属、体重、性別および病気；治療する病気の重症度；投与経路；患者の腎臓および肝臓の機能；および使用する特定の化合物が挙げられる。通常の医師または獣医師は、その病気の進行を防止、対抗、阻止または逆行するのに必要な薬剤の有効量を容易に決定し処方できる。毒性なしで有効性を生じる範囲内で薬剤濃度を達成する最適な精度には、標的部位に対する薬剤の利用能の動力学に基づいたレジメンが必要である。これには、薬剤の分布、平衡および排泄が関与している。好ましくは、本発明の方法で有用な式（I）の化合物の用量は、0.01～1000mg／成人／日の範囲である。さらに好ましくは、投薬量は、0.1～1000mg／日の範囲である。最も好ましくは、投薬量は、0.1～500mg／日の範囲である。経口投与には、これらの組成物は、治療する患者への投薬量に対症的に調節するために、好ましくは、0.01～1000ミリグラムの活性成分、特に、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100および500ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形状で、提供される。この薬剤の有効量は、通常、約0.0002mg／kg／体重1kg／日～約50mg／kg／体重1kg／日の投薬レベルで、供給される。この範囲は、さらに特定すると、約0.001mg／kg／体重1kg／日～1mg／kg／体重1kg／日である。

【0482】

有利なことに、本発明の活性剤は、単一1日用量で投与され得るか、または全1日投薬量は、1日2回、3回または4回に分割した用量で、投与され得る。

【0483】

単一用量を製造するために担体物質と混ぜ合わせられ得る活性成分の量は、治療する患者および特定の投与様式に依存して、変わる。

【0484】

しかしながら、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルは、種々の要因に依存しており、これには、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食生活、投与時間、投与経路、排泄の速度、薬剤の組合せおよび治療する特定の疾患の重症度が挙げられることが分かる。

【0485】

本発明の化合物は、以下の反応スキームと下記の調製および実施例とで示されるように、当業者に公知の方法により、生成され得る。

【実施例】

【0486】

これらの手順およびスキームでは、以下の略語を使用する：

A C N アセトニトリル

A c O H 酢酸

A D D P 1, 1¹ - (アゾジカルボニル) ジピペリジン

A n h . 無水

A q 水性

B O C 第三級ブトキシカルボニル

10

20

30

40

50

℃	摂氏	
C B Z C l	クロロギ酸ベンジル	
C D I	カルボジイミド	
D B U	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタン	
D E A D	アゾジカルボン酸ジエチル	
(D H Q) 2 P H A L	ヒドロキニン 1, 4-フタラジンジイルジエーテル	
D I A D	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	10
D M A	N, N-ジメチルアセトアミド	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M E	ジメトキシエタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M F D M A	N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール	
D M P U	1, 3-ジメチル-3, 4 (5, 6-テトラヒドロ-2 (1 h) -ピリ	
ミジノン		
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C	1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸	
塩		20
E I	電子イオン化	
E q	当量	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
g	グラム	
h.	時間	
¹ H	プロトン	
H A T U	N, N, N', N'-テトラメチル-O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H e x	ヘキサン	30
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー	
L A H	水素化リチウムアルミニウム	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
M	モル	
m C P B A	メタークロロペルオキシ安息香酸	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	40
m g	ミリグラム	
M H z	メガヘルツ	
m L	ミリリットル	
M S	質量分析法	
N M M	N-メチルモルホリン	
N M P	1-メチル-2-ピロリドン	
O N	一晚	
P d (^t B u ₃ P) ₂	ビス- (トリ-第三級ブチルホスフィン) パラジウム	
P d (T P P) ₄	テトラキス- (トリフェニルホスフィン) パラジウム	
P d (O a c) ₂	酢酸パラジウム (I I)	50

$\text{PdCl}_2(\text{TPP})_2$ 塩化ビスー(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)
 $\text{PdCl}_2(\text{ddppf})$ ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)
 フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
 PyBrOP ブロモートリスーピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェー
 ト

Py r ピリジン

RT 室温

SiO_2 シリカゲル60クロマトグラフィー

sgc シリカゲル60クロマトグラフィー

tBOC 第三級ブトキシカルボニル

TACE TNF- α 変換酵素

TEA トリエチルアミン

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

TL C 薄層クロマトグラフィー

TPP トリフェニルホスフィン

t_R 保持時間

NMRスペクトルは、溶媒として CDCl_3 または $\text{DMSO}-d_6$ を使用して、Mer
 curyp l u s 400MHz NMR分光器(V a r i a n)で、獲得した。LC-
 MSデータは、Ag i l e n t 1100 S e r i e s LC/MSD(四極子、AP
 I-E S(A t m o s p h e r i c I n t e r f a c e E l e c t r o s p r a y)
)(これは、3500Vに設定された毛細管電圧を備え、そしてポジティブモードで運転
 する)を使用して、得た。報告された分析用HPLC(LC/MS)保持時間は、C18
 (150×4.6mm)逆相カラム(これは、3mL/分の流速で、水中の0.1%トリ
 フルオロ酢酸~95:5のアセトニトリル:水の5分間または10分間の勾配で、溶出す
 る)を使用して、得た。

10

20

30

40

50

【0487】

逆相クロマトグラフィーによる精製は、20mL/分の流速で、水中の0.1%トリフ
 ルオロ酢酸~95:5のアセトニトリル:水の勾配で、C18逆相カラムを使用して、達
 成した。試料は、UV(G i l s o n、254nm)または質量スペクトル(A g i l e
 n t 1100 S e r i e s LC/MSDモデルSL)信号を使用して、集めた。

【0488】

B i o t a g e 機器での順相シリカゲルクロマトグラフィーは、フラッシュカートリッ
 ジ12+Mまたは25+Mを備えたKP-SIL 32-63 μm カラム、60Åを利用して、Quad
 UV S y s t e m(P/N 07052)を使用して、達成した。

【0489】

式(I)の化合物は、以下の反応スキームならびに下記の調製および実施例で示すよう
 な当業者に公知のプロセスにより、生成され得る。これらの調製および実施例は、本開示
 の範囲を限定するとは解釈されない。代替的な機械的経路および類似の構造は、当業者に
 明らかであり得る。これらのプロセスにより製造される化合物のいくつかは、表1で列挙
 されている。これらの化合物の全ての種類の異性体形状は、本発明の範囲内であると考え
 られる。

【0490】

(実施例1:酒石酸塩阻害剤の一般的な合成)

アミンから酒石酸ジアミドを合成するには、2つの一般的な経路が存在している。第一
 経路(実施例1)は、文献手順(J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 48
 65-4872)を使用して、市販のアセトニドジメチルエステルから調製したアセトニ
 ド保護モノ酸/モノエステル中間体を利用する。一般に、実施例1または実施例2のいづ
 れかは、交換可能に使用できたが、実施例2は、酸性脱保護条件に不安定な官能基を含む

化合物（例えば、113）に対して、より好ましいことが分かった。

【0491】

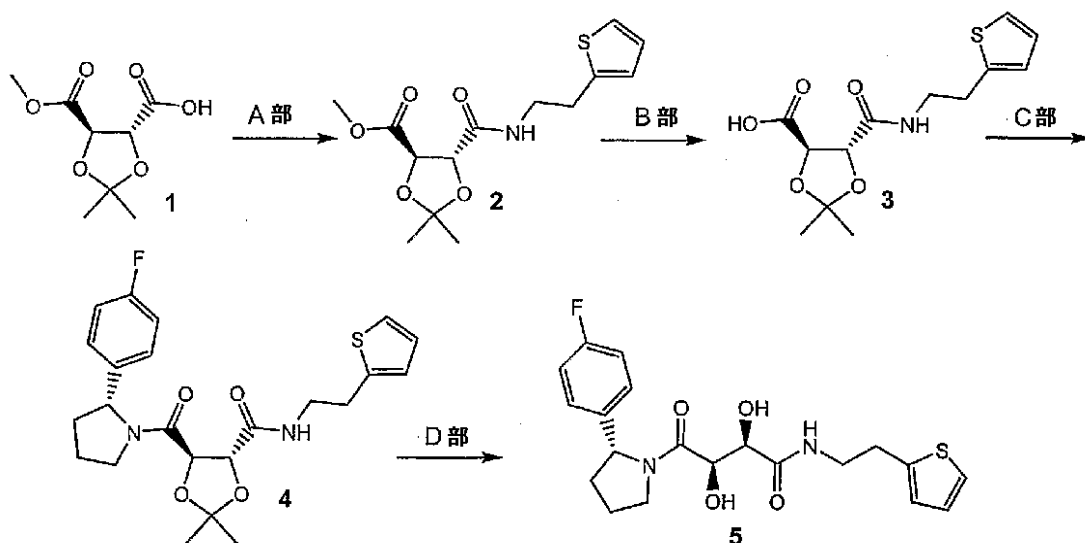
種々のアミド結合カップリング試薬が許容され、これらには、HATU、CDI、EDC、DCC/HOBt、PyBrop、HOBtと共に高分子支持CDI、高分子支持カルボジイミド、およびHOBtと共に高分子支持EDC（PS-EDC）が挙げられる。これらのカップリング試薬は、種々の塩基と共に使用でき、これらには、トリエチルアミン（TEA）、ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン（DMAp）およびイミダゾールが挙げられる。いくつかの場合では、ペプチドカップリング工程における過剰のアミンは、液/液抽出または高分子スカベンジング樹脂（例えば、高分子支持（PS-NCO）および/または高分子支持トシル酸（MP-TsOH））を使用して、除去した。未反応酸は、MP-カーボネート樹脂または高分子樹脂（これらは、塩基性官能基（例えば、トリサミン（すなわち、PS-トリサミン）、アンバーライトまたはモルホリン）を含有する）を使用して、除去した。ペプチドカップリングは、種々の溶媒（DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル、NMPおよびDCMを含めて）中で、行った。これらの溶媒はまた、その反応条件を最適化するために、種々の割合で組み合わせることができる。モノアミドまたはジアミドを調製するために、ペンタフルオロフェニル（PEP）エステル中間体を使用するそれほど好ましくはないが実行可能な経路もまた、利用され得る；このアプローチに好ましい溶媒には、THFを挙げるべきである。一般的なペプチドカップリング戦略（PEPベースのアプローチを含めて）は、Bodanszky & Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, second edition, Springer-Verlag, 1994で見られる。

【0492】

この中間体メチルエステルの開裂（ケン化）は、種々の周知の条件下にて、達成できた；これには、以下が挙げられる：僅かに過剰（1.1～3当量）な塩基、メタノール中のKOH、THF/水中のLiOH、メタノール/水中のLiOH、およびNaOH/THF/MeOH/水。アセトニド保護基の除去は、種々の酸性条件（TFA：水の組み合わせ（例えば、80：20）を含めて）を使用して、行うことができた。

【0493】

【化483】



A部：

DMF（5 mL）中の2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4R, 5R-ジカルボン酸モノメチルエステル（1）（Musich, J. A. ; Rapoport, H. ; J. Am. Chem. Soc. 1978, 700, 4865-4872）（500 mg、2.45 mmol）に、2-チオフエネチルアミン（316 μ L、2.70 mmol）

、D I E A (0.94 mL、5.4 mmol) および H A T U (989 mg、2.60 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌し、そして真空中で D M F を除去した。その残渣を E t O A c に溶解し、水、飽和炭酸水素塩、0.1 N H C l、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (S i O₂、10% E t O A c / D C M) で精製すると、油状物 (491 mg、64%) として、2 が得られた。

【0494】

【数1】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, 1H, J = 1.2, 5.2 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 2.1, 5.2 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.66 (bs, 1H, NH), 4.72 (ABq, 2H, J = 13.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.09 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.40 (s, 3H);

10

H P L C - M S t_R = 1.63 分間 (U V_{254nm}) ; 式 C₁₄H₁₉NO₅S について計算された質量 313.1、実測 L C M S m/z 314.2 (M+H)。

【0495】

20

B 部 :

T H F (10 mL) 中の 2 (869 mg、2.77 mmol) に 1.0 M L i O H (3 mL、3 mmol) を加え、その反応物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そして真空中で T H F を除去した。塩基性水層をジエチルエーテルで抽出し、そしてエーテル洗浄物を捨てた。この水層を 1.0 N H C l で酸性にし、そしてジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色固形物 (443 mg、53%) として、3 を得た。

【0496】

【数2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, 1H, J = 1.2, 5.2 Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 3.6, 5.2 Hz), 6.90 (bs, 1H, NH), 6.86 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 4.48 (ABq, 2H, J = 9.2 Hz), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

30

H P L C - M S t_R = 1.34 分間 (U V_{254nm}) ; 式 C₁₃H₁₇NO₅S について計算された質量 299.1、実測 L C M S m/z 300.1 (M+H)。

【0497】

C 部 :

D M F (2 mL) 中の 3 (150 mg、0.5 mmol) に、ラセミ 2-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン (99 mg、0.6 mmol)、D I E A (261 μL、1.5 mmol)、および H A T U (228 mg、0.6 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空中で D M F を除去し、その残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を、0.1 N N a O H、0.1 N H C l、水、およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (S i O₂、10% ~ 50% E t O A c / D C M) で精製すると、油状物 (220 mg、99%) が得られた。それらのジアステレオマーを、(実施例 18 で記述のようにして)、凍結乾燥後、逆相 H P L C で分割して、4 の所望異性体 (78 mg、35%) を得た。H P L C - M S t_R = 1.93 分間 (U V_{254nm}) ; 式 C₂₃H₂₇FN₂O₄S について計算された質量 446.2、実測 L C M S m/z 447.3 (M+H)。

40

50

【0498】

D部:

化合物4 (78 mg、0.17 mmol) を90:10のTFA:水 (5 mL) に溶解し、そして室温で、4時間攪拌した。その反応混合物を1:1のACN:水 (10 mL) でクエンチし、そして濃縮した。その残渣を1:1のACN:水 (10 mL) に再溶解し、そして濃縮した。凍結乾燥すると、白色固形物 (62 mg、87%) として、5が得られた。

【0499】

【数3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 回転異性体の

10

混合物 δ 7.16-6.8 (m, 8H), 5.23-5.11 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.40-4.15 (m, 1H), 3.90-3.48 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 3H);

HPLC-MS t_R = 1.50 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₀H₂₃FN₂O₄S について計算された質量 406.1、実測 LCMS m/z 407.2 (M+H)。

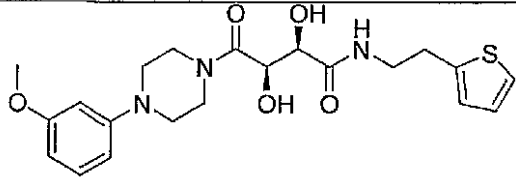
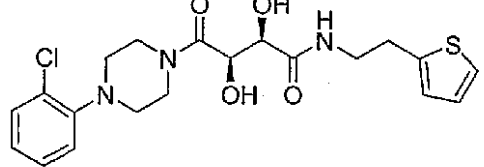
【0500】

以下の表は、上記手順を使用して合成された化合物を含む。

【0501】

【化484】

20

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/z (M+H)
6		433.2	434.1
7A		437.1	438.0

30

【0502】

【化 4 8 5】

7B		445.2	446.1
8		403.2	404.1
9		412.2	413.2
10		413.2	414.0
11		427.2	428.2
12		434.2	435.1
13		472.2	473.2
14		422.1	423.4
15		389.1	390.1

10

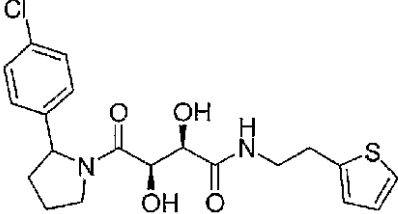
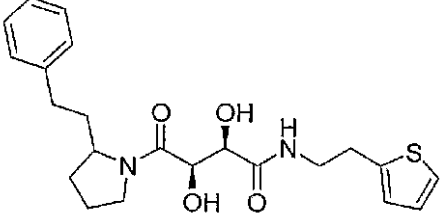
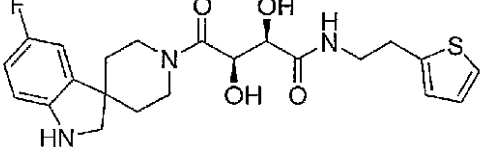
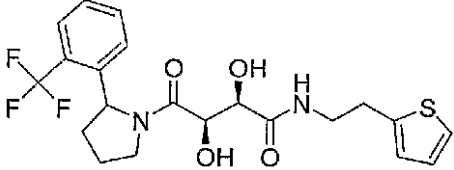
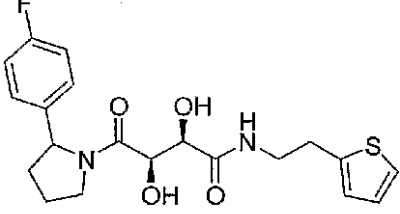
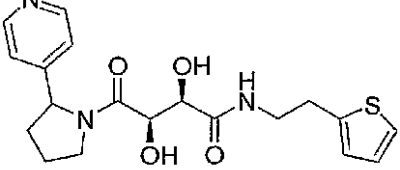
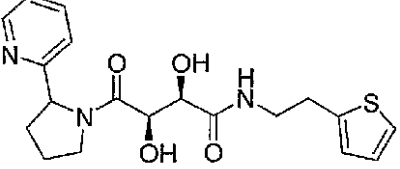
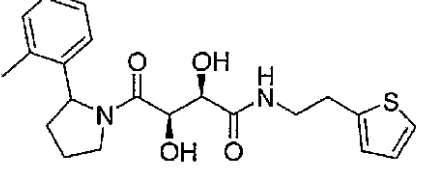
20

30

40

【 0 5 0 3 】

【化 4 8 6】

16		422.1	423.3
17		416.2	417.2
18		447.2	448.1
19		456.1	457.1
20		406.1	407.2
21		389.1	390.1
22		389.1	390.1
23		402.2	403.1

10

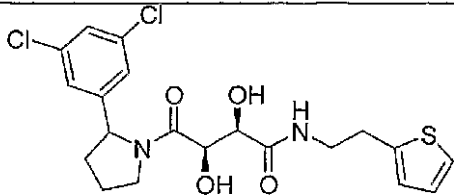
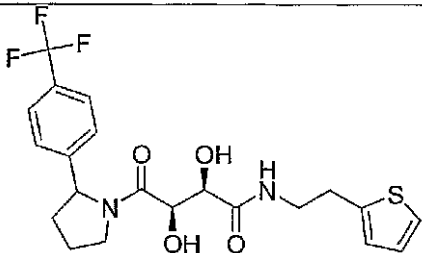
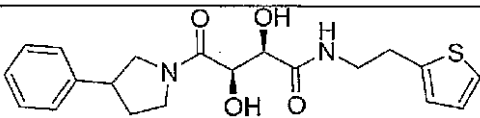
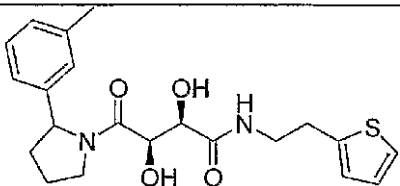
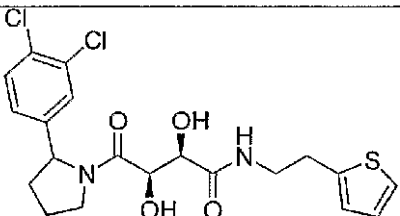
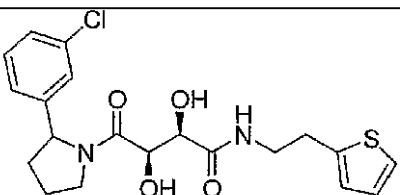
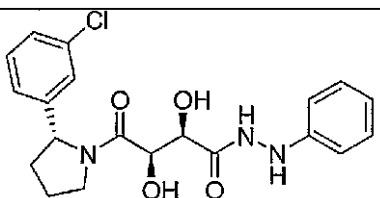
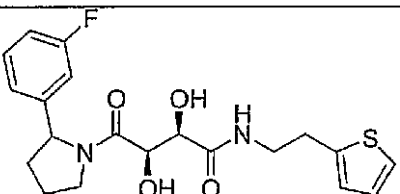
20

30

40

【0 5 0 4】

【化 4 8 7】

24		456.1	457.0
25		456.1	457.1
26		388.2	389.2
27		402.2	403.1
28		456.1	457.0
29A		422.1	423.1
29B		403.1	404.1
30		406.1	407.2

10

20

30

40

【0 5 0 5】

【化 4 8 8】

31		444.2	445.3
32		402.2	403.1
33		466.1	467.0
34		418.2	419.2
35		459.2	460.3
36		431.2	432.2
37		431.2	432.2

10

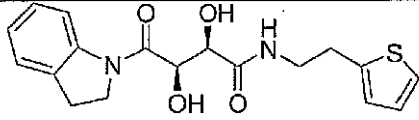
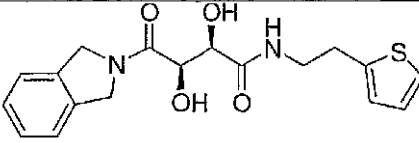
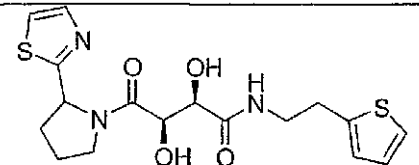
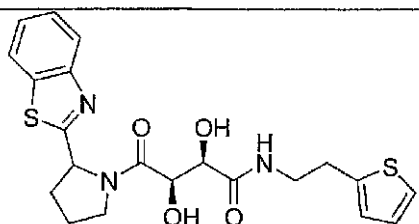
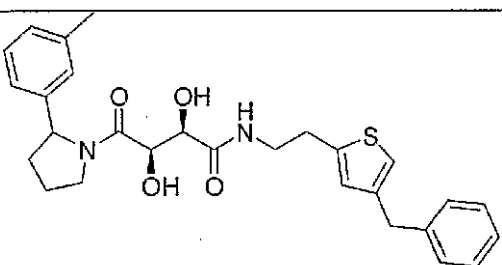
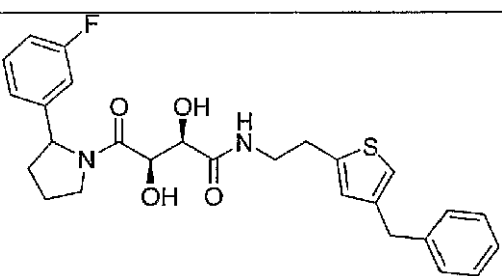
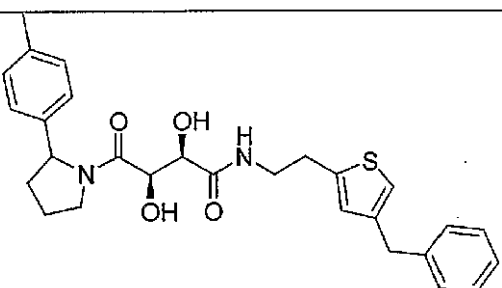
20

30

40

【0 5 0 6】

【化 4 8 9】

38		360.1	361.1
39		360.1	361.1
40		395.1	396.1
41		445.1	446.2
42		492.2	493.1
43		496.2	497.2
44		492.2	493.1

10

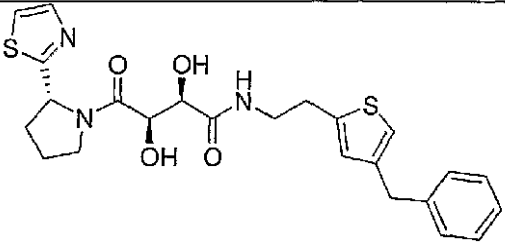
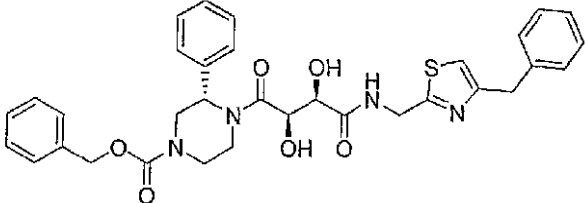
20

30

40

【0 5 0 7】

【化 4 9 0】

46		485.1	486.1
47		614.2	615.0

10

(実施例 2：酒石酸塩ジアミド阻害剤への無水物経路)

無水物中間体から出発するジアミド化合物への第二経路は、以下の実施例 2 で描写されている。無水 (+) - ジアセチル-L-酒石酸 (48) は、市販品であり、そして種々のアミンと容易に反応して、モノ酸/モノアミド中間体を発生する。この開環に好ましい溶媒は、DCM である；しかし、DMF、THF またはジオキサンもまた相溶性であり得る。引き続きしたペプチドカップリング工程は、実施例 1 に対して示された種々の標準的な条件下にて、進行する。それらのアセテート基は、種々の条件 (ヒドラジン/メタノール、メタノール中の NaOMe、アンモニア/メタノール、水酸化リチウム/THF/水 (ケン化)、メタノール中の炭酸カリウム、または MP-カーボネートを含む) 下にて、除去できる。しばしば、平行合成に好ましい条件のセットは、この MP-カーボネートを使用することである。また、これらのアセテート保護基の 1 つまたは両方が、求核試薬、塩基性試薬、プロトン性溶媒中での加熱または有機金属試薬への暴露が関与する合成変換中にて、開裂できることも認められている。

20

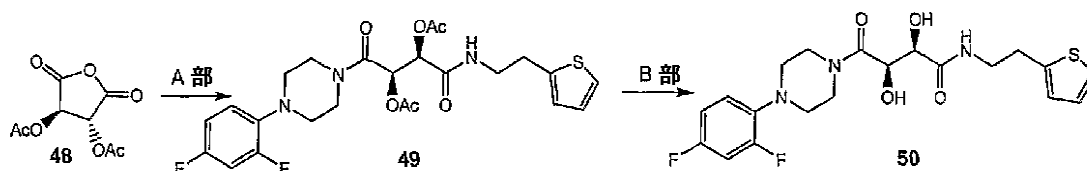
【0508】

(実施例 2A)

30

【0509】

【化 4 9 1】



A 部：

DMF (1 mL) 中の 48 (26 mg、0.1 mmol) に、2,4-ジフルオロフェニルピペラジン (20 mg、0.1 mmol) を加えた。その反応混合物を 1.5 時間攪拌した。この粗混合物に、2-チオフェネチルアミン (14 μ L、0.12 mmol)、DIEA (38 μ L、0.22 mmol) および HATU (42 mg、0.11 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、0.1 N NaOH、0.1 N HCl およびブラインで洗浄した；硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮して、油状物 (49 mg、94%) として、49 を得た。HPLC-MS t_R = 2.10 分間 (UV_{254nm})；式 C₂₄H₂₇F₂N₃O₆S について計算された質量 523.2、実測 LCMS m/z 524.4 (M+H)；純度 > 95% (ELSD)。

40

【0510】

50

B 部：

MeOH (2 mL) 中の 49 (49 mg、0.09 mmol) に、無水ヒドラジン (5 μ L、0.16 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、そして凍結乾燥して、白色粉末 (40 mg、100%) として、50 を得た。

【0511】

【数4】

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.17 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 4H), 4.87 (s, 1H),

10

4.24 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.08 (m, 4H);

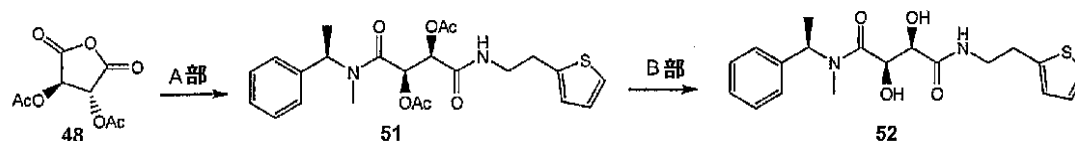
HPLC-MS $t_R = 1.85$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量 439.1、実測 LCMS m/z 440.2 ($M+H$)。

【0512】

(実施例 2B)

【0513】

【化492】



20

A 部：

DMF (1 mL) 中の 48 (26 mg、0.1 mmol) に、N-メチル- (1R-フェニル-エチル) -アミン (15 μ L、0.1 mmol) を加えた。その反応混合物を 1 時間攪拌した。この粗混合物に、2-チオフエネチルアミン (47 μ L、0.4 mmol)、HOBt (27 mg、0.2 mmol)、PS-カルボジイミド樹脂 (312 mg、0.4 mmol) を加えた。この反応混合物に、PS-TsOH 樹脂 (0.6 mmol) および MP-カーボネート樹脂 (0.4 mmol) を加えた。その反応物を一晚ドラム回転し、濾過し、そして濃縮した。化合物 51 を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 1.82$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ について計算された質量 460.2、実測 LCMS m/z 461.1 ($M+H$)。

30

【0514】

B 部：

MeOH (2 mL) 中の 51 に、無水ヒドラジン (5 μ L、0.16 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、逆相分取-HPLC で精製し、そして凍結乾燥して、白色粉末 (6.7 mg、全体で 18%) として、52 を得た。

40

【0515】

【数5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

主要な回転異性体 (rotomer) δ 7.40- 7.25 (m, 6H), 7.16 (d, 1H, $J = 4.8$

Hz), 6.95 (app. t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 6.87 (bs, 1H, NH), 5.96 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz),

4.91 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 4.22 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 3.60 (m, 2H), 3.08 (m, 2H),

2.79 (s, 3H), 1.56 (d, 3H, $J = 5.7$ Hz);

50

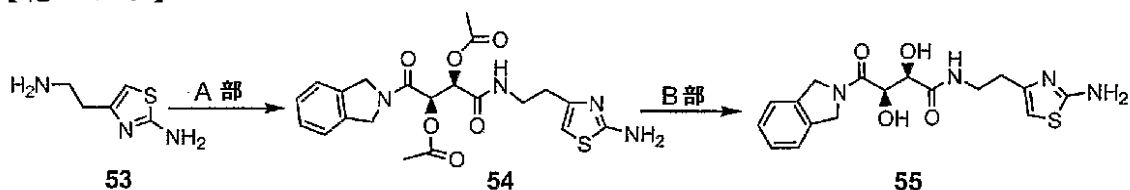
HPLC-MS $t_R = 3.80$ 分間 (UV 254 nm、10 分間) ; 式 $C_{19}H_{24}N_2O_4S$ について計算された質量 376.2、実測 LCMS m/z 377.2 ($M+H$)。

【0516】

(実施例 2C)

【0517】

【化 493】



10

D. Miller ら (J. Med. Chem. 1999, 42, 2287) により記載された手順に従って、化合物 53 を調製した。

【0518】

A 部および B 部：

実施例 14、D 部および E 部で記述した手順と類似の手順を使用して、化合物 55 を調製した。

【0519】

54 についてのデータ：

【0520】

【数 6-1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.25 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 5.75-5.67 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.28-4.61 (m, 4H), 3.69-3.40 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

55 についてのデータ：

【0521】

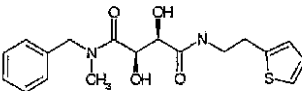
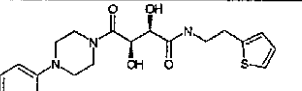
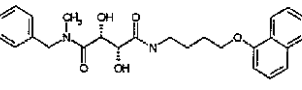
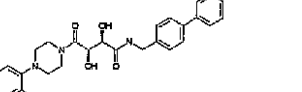
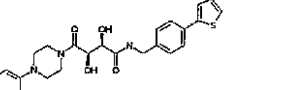
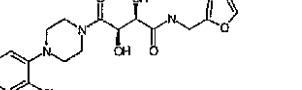
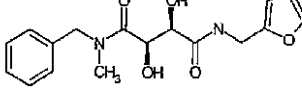
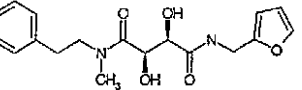
【数 6-2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.26 (m, 6H), 6.24 (s, 1H), 5.22-5.02 (m, 2H), 4.94-4.82 (m, 3H), 4.42 (s, 1H), 3.72-3.50 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H) MS (EI) m/z $M+H$ Obsd 377.1

30

【0522】

【化 4 9 4】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
56		362.1	363.1
57		403.2	404.1
58		450.2	451.1
59		477.2	478.2
60		483.2	484.2
61		407.1	408.1
62		332.1	333.1
63		346.15	347.2

10

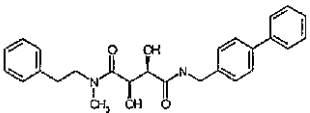
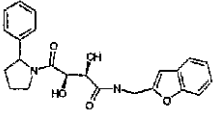
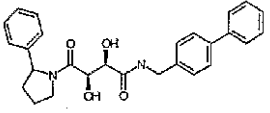
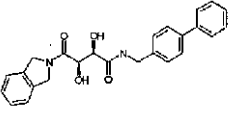
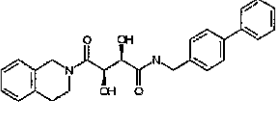
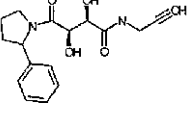
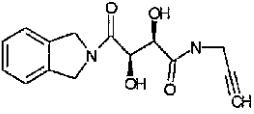
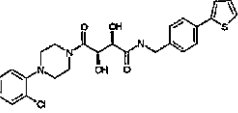
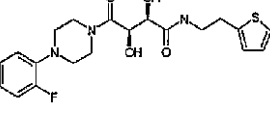
20

30

40

【 0 5 2 3 】

【化 4 9 5】

64		432.2	433.2
65		408.2	409.2
66		444.2	445.1
67		416.2	417.1
68		430.2	431.1
69		316.1	317.1
70		288.1	289.1
71		499.1	500.1
72		421.2	422.1
73		439.1	440.2

10

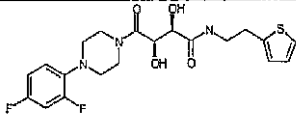
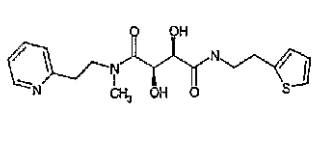
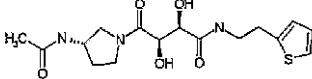
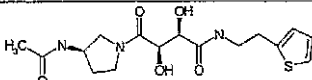
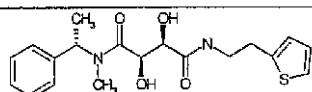
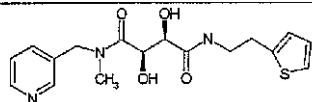
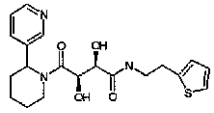
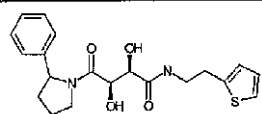
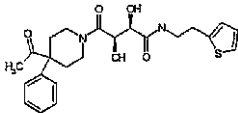
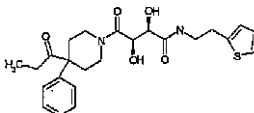
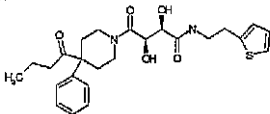
20

30

40

【 0 5 2 4】

【化 4 9 6】

			
74		377.1	378.1
75		369.1	370.1
76		369.1	370.1
77		376.2	377.10
78		363.1	364.1
79		403.2	404.2
80		388.2	389.2
81		444.2	445.1
82		458.2	459.1
83		472.2	473.2

10

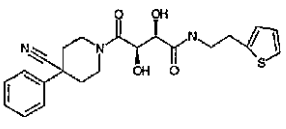
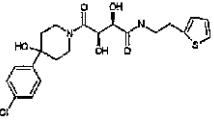
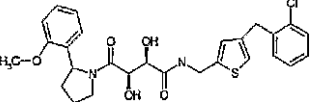
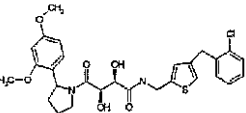
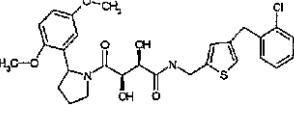
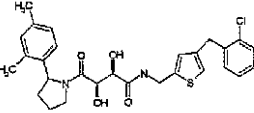
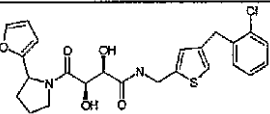
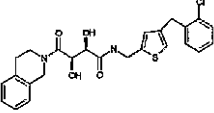
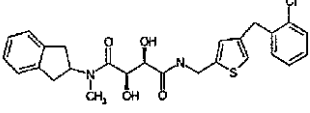
20

30

40

【0 5 2 5】

【化 4 9 7】

84		427.2	428.2
85		452.1	453.1
86		528.2	529.2
87		558.2	559.2
88		558.2	559.2
89		526.2	527.2
90		488.1	489.1
91		484.1	485.0
92		498.1	499.1

【0 5 2 6】

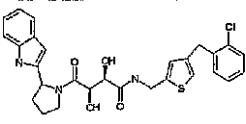
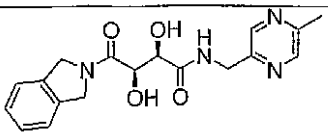
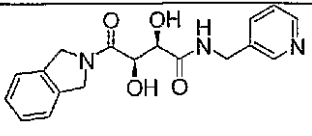
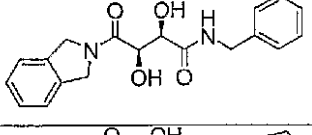
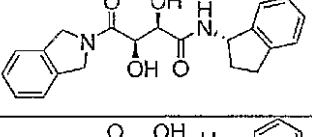
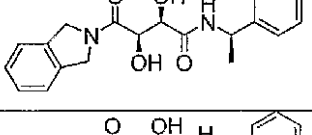
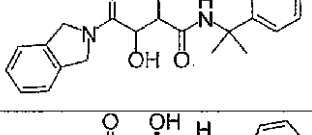
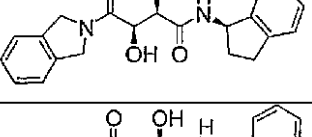
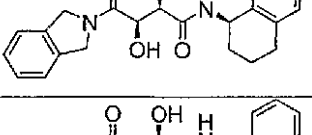
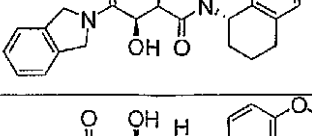
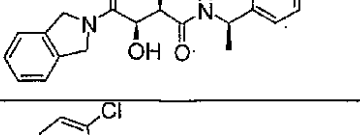
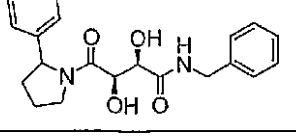
10

20

30

40

【化 4 9 8】

93		537.2	538.2
94		356.2	357.2
95		341.1	342.1
96		340.1	341.1
97		366.16	367.1
98		354.16	355.1
99		368.17	369.1
100		366.16	367.1
101		380.17	381.2
102		380.2	381.2
103		384.2	385.1
104		402.1	403.1

10

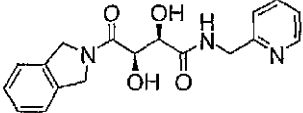
20

30

40

【 0 5 2 7】

【化 4 9 9】

105		341.1	342.1

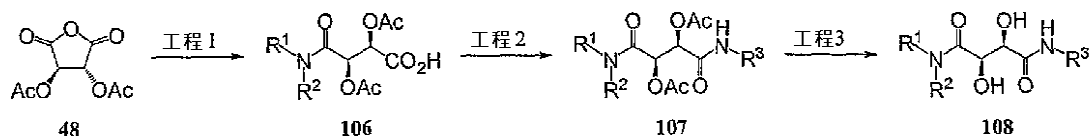
(実施例 2 D)

(方法 A)

【0 5 2 8】

【化 5 0 0】

10



方法 A、工程 1：

実施例 4 A、C 部で記述した手順に従って、48 から、化合物 106 ($R_1 = R_2 = C_6H_5$) を調製した。

【0 5 2 9】

方法 A、工程 2：

20

6 mL フリット付きカートリッジ中のポリスチレン EDC 樹脂 (57 mg、3 当量) の THF/MeCN (1:1、0.5 mL) 溶液に、106 (0.028 mmol) の THF/MeCN (1:1) 溶液、HOBT (0.3 mL、1.5 当量) の THF 溶液および 2-フルラネチルアミン (furanethylamine) (0.056 mL、2 当量) の 1M THF/MeCN (1:1) 溶液を加えた。このカートリッジに蓋を付け、そして 250℃で、20 時間振盪した。ポリスチレンイソシアネート樹脂 (57 mg、3 当量) およびポリスチレントリサミン (trisamine) (39 mg、6 当量) を加え、続いて、THF (0.5 mL) を加え、その混合物を 6 時間振盪した。その懸濁液を濾過し、そして濾液を濃縮して、107 ($R_1 = R_2 = C_6H_5$ 、 $R_3 = C_4H_4O$) を得た。

30

【0 5 3 0】

方法 A、工程 3：

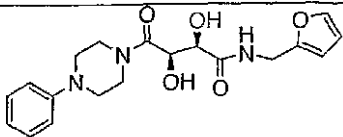
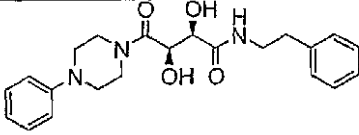
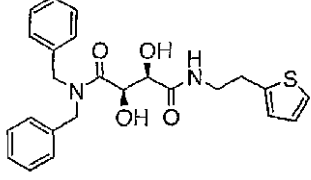
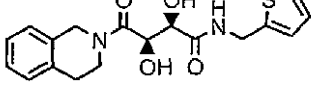
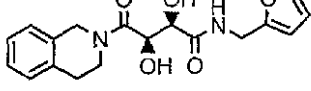
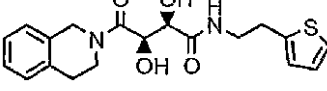
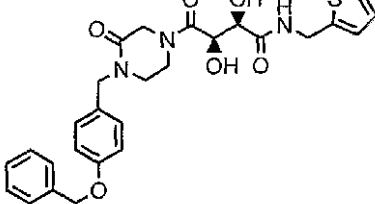
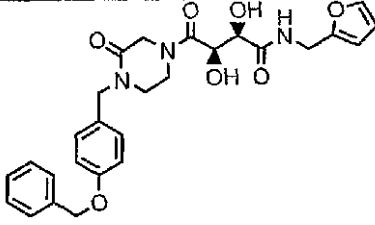
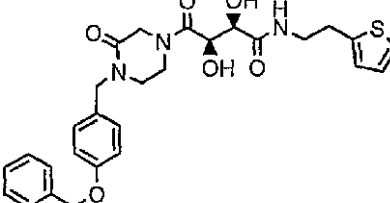
化合物 107 を、1.5 時間にわたって、 NH_3 の 2N MeOH (3 mL) 溶液で処理した。次いで、真空中で溶媒を除去して、108 ($R_1 = R_2 = C_6H_5$ 、 $R_3 = C_4H_4O$) を得た。

【0 5 3 1】

(実施例 2 D 表 A)

【0 5 3 2】

【化 5 0 1】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/e (M+H)
109		373.2	374.2
110		397.2	398.2
111		438.2	439.1
112		360.1	361.1
113		344.1	345.1
114		374.1	375.1
115		523.2	524.1
116		507.2	508.1
117		537.2	538.1

10

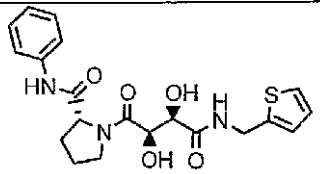
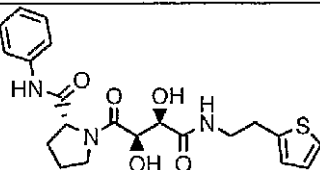
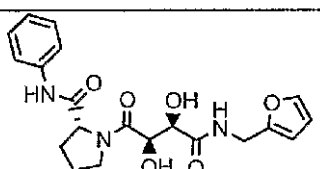
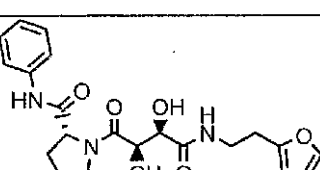
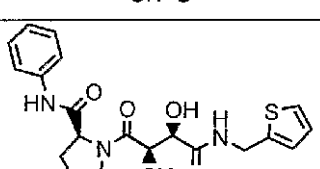
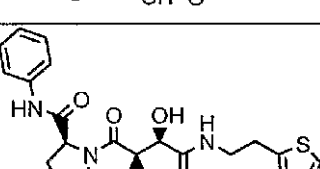
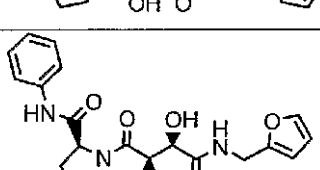
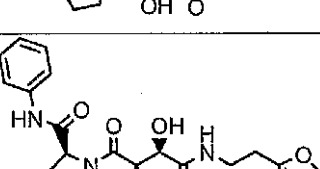
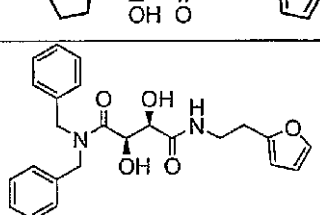
20

30

40

【 0 5 3 3】

【化 5 0 2】

118A		417.1	418.1
118B		431.2	432.2
119		401.2	402.1
120		415.2	416.1
121		417.1	418.1
122		431.2	432.2
123		401.2	402.1
124		415.2	416.1
108		422.2	423.1

10

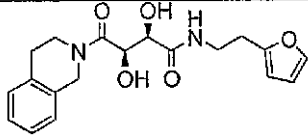
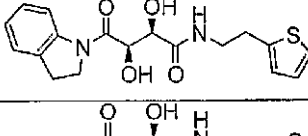
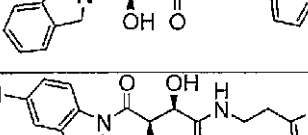
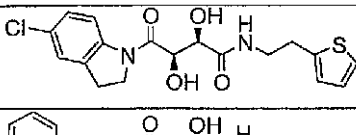
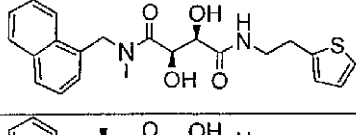
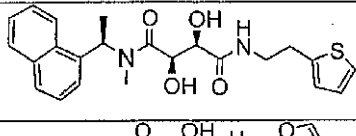
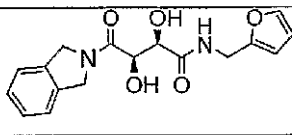
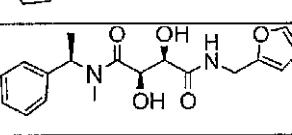
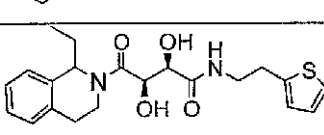
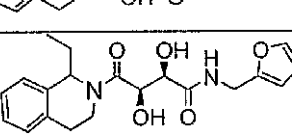
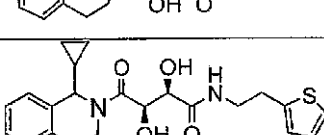
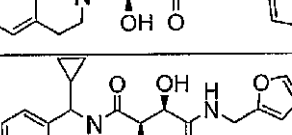
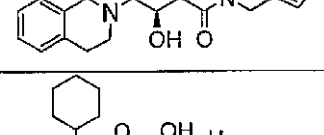
20

30

40

【 0 5 3 4】

【化 5 0 3】

125		358.2	359.1
38		360.1	361.2
39		360.1	361.2
126		394.1	395.2
127		412.2	413.2
128		426.2	427.2
129		330.1	331.2
130		346.2	347.2
131		402.2	403.1
132		372.2	373.1
133		414.2	415.1
134		384.2	385.1
135		456.2	457.1

(方法 B)

【0 5 3 5】

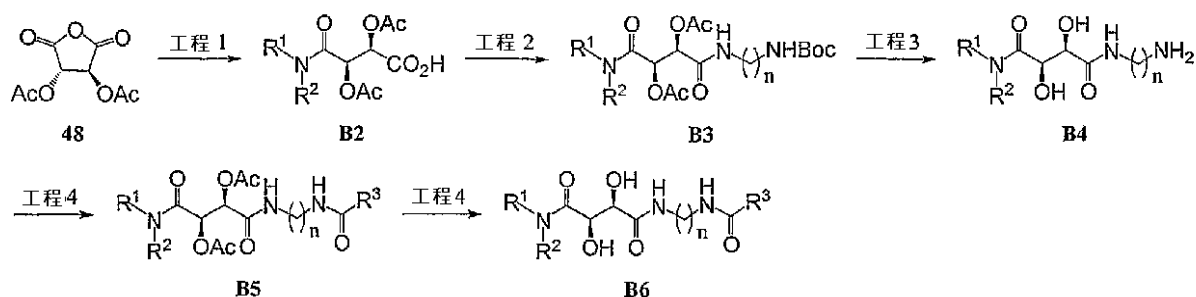
10

20

30

40

【化 5 0 4】



10

方法 B、工程 1：

実施例 4 A、C 部で記述した手順に従って、48 から、化合物 B2 ($R^1 = CH_2Ph$ 、 $R^2 = CH_3$) を調製した。

【0536】

方法 B、工程 2：

B2 (2.0 g、5.93 mmol)、HOBt (880 mg、6.52 mmol) および N-Boc-1,3-プロピレンジアミン (1.14 g、6.52 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、25℃で、 N_2 下にて、EDCl (1.48 g、7.61 mmol) を加えた。20 時間攪拌した後、1N HCl を加え、その生成物を酢酸エチル (3×) で抽出し、合わせ、次いで、飽和 $NaHCO_3$ 、水 (3×) で洗浄し、そして $MgSO_4$ で乾燥した。次いで、これらの生成物を濾過し、そして真空中で濃縮して、B3 ($R^1 = CH_2Ph$ 、 $R^2 = CH_3$ 、 $n = 3$) を得た。

20

【0537】

方法 B、工程 3：

B3 (1.18 g、2.4 mmol) の MeCN (30 mL) 溶液に、25℃で、HCl の 4N ジオキサン溶液 20 mL を加えた。その溶液に蓋をかぶせて、25℃で、2.5 時間攪拌した。次いで、真空中で溶媒を除去した。次いで、生成物を THF/MeCN/DMF (4:4:1) 45 mL に溶解し、そしてポリスチレン Net_2 樹脂 (4.5 g、14.4 mmol) を加えた。1.5 時間攪拌した後、その溶液を濾過し、この樹脂を THF:MeCN (1:1) で洗浄した。次いで、濾液を追加 THF/MeCN (1:1) 120 mL に希釈し、そして以下のライブラリの調製にて、B4 ($R^1 = CH_2Ph$ 、 $R^2 = CH_3$ 、 $n = 3$) を使用した：

30

方法 B、工程 4：

ディーブウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートの 96-ウェルにポリスチレン EDC 樹脂 (30 mg、0.045 mmol) を加え、続いて、B4 (0.015 mmol) および HOBt (0.0225 mmol) の MeCN/THF/DMF (6:6:1) ストック溶液 (1 mL) を加えた。次いで、これらのウェルに、個々の酸 ($R^1-96COOH$) (0.023 mL、0.021 mmol) の 1M ストック溶液を加え、次いで、これを、密封し、そして 25℃で、20 時間振盪した。これらの溶液を、ポリプロピレンフリットで、第二マイクロタイタープレート (これは、ポリスチレンイソシアネート樹脂 (3 当量、0.045 mmol) およびポリスチレントリサミン樹脂 (6 当量、0.09 mmol) に濾過した。上部プレートを MeCN (0.5 mL) で洗浄した後、このプレートを取り除き、下部マイクロタイタープレートを密封し、そして 25℃で、16 時間振盪した。次いで、これらの溶液を、ポリプロピレンフリットで、ポリプロピレンフリットで、収集プレートに濾過した。次いで、その上部プレートのウェルを MeCN (0.5 mL) で洗浄し、このプレートを取り除いた。次いで、この収集プレート中で得られた溶液をバイアルに移し、そして Speed Vac によって、真空中で溶媒を除去して、アミド B5 を得た。

40

【0538】

方法 B、工程 5：

50

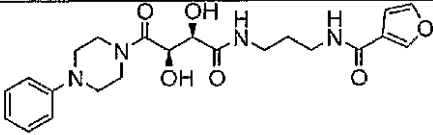
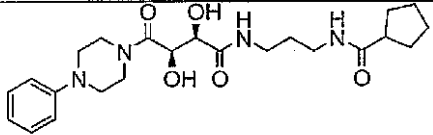
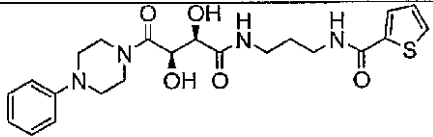
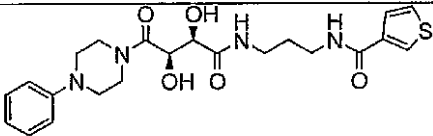
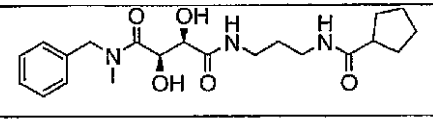
方法 A、工程 3（上記参照）で記述した手順に従って、B 5 から、化合物 B 6 を調製した。

【0539】

（実施例 2 D 表 B）

【0540】

【化505】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/e (M+H)
136		444.2	445.2
137		446.3	447.3
138		460.2	461.3
139		460.2	461.3
140		405.2	406.2

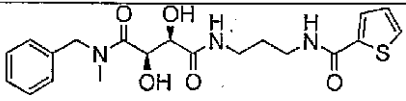
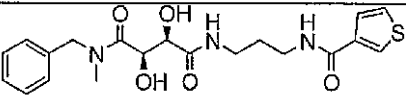
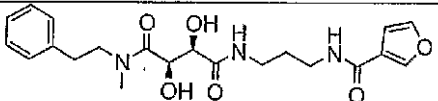
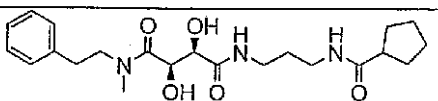
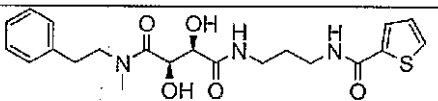
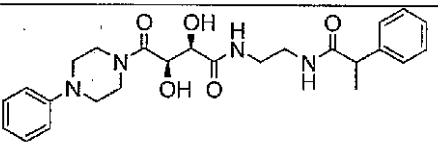
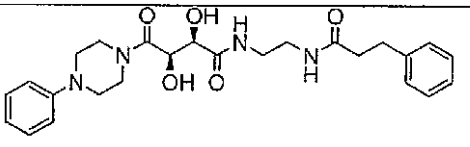
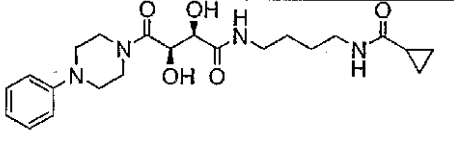
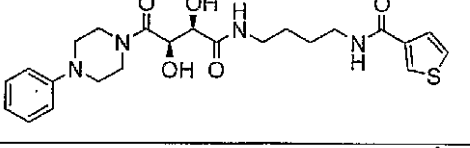
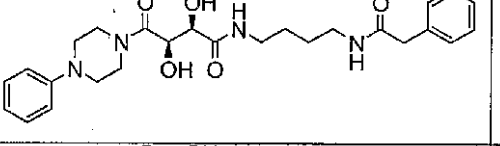
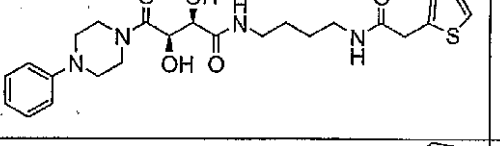
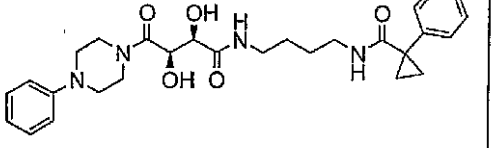
10

20

30

【0541】

【化 5 0 6】

141		419.2	420.2
142		419.2	420.2
143		417.2	418.2
144		419.2	420.2
145		433.2	434.2
146		468.2	469.3
147		468.2	469.3
148		432.2	433.2
149		474.2	475.3
150		482.3	483.3
151		488.2	489.3
152		508.3	509.3

10

20

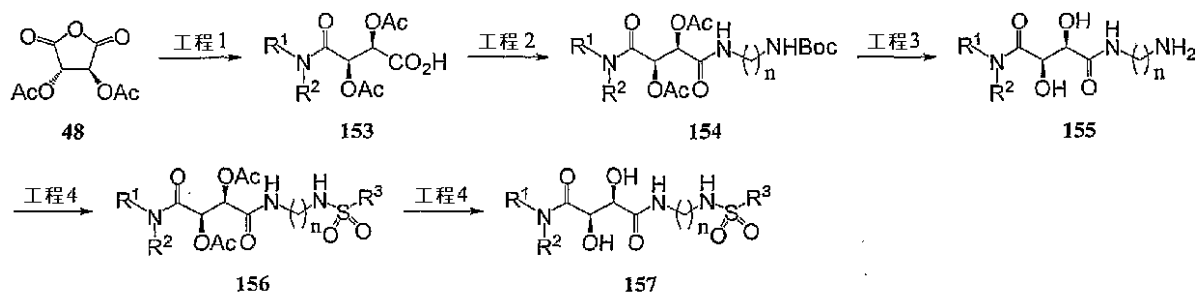
30

40

(方法 C)

【0 5 4 2】

【化 5 0 7】



10

方法 C、工程 1：

方法 B、工程 1（上記参照）で記述した手順に従って、48 から、化合物 153（ R^1 R^2 N = 4-フェニルピペラジン）を調製した。

【0 5 4 3】

方法 C、工程 2：

方法 B、工程 2（上記参照）で記述した手順に従って、153 から、化合物 154（ R^1 R^2 N = 4-フェニルピペラジン、 $n = 3$ ）を調製した。

【0 5 4 4】

方法 C、工程 3：

方法 B、工程 3（上記参照）で記述した手順に従って、154 から、化合物 155（ R^1 R^2 N = 4-フェニルピペラジン、 $n = 3$ ）を調製し、そして以下のライブラリの調製で使用した：

20

方法 C、工程 4：

ディープウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートの 72-ウェルにポリスチレン D I E A 樹脂（30 mg、0.045 mmol）を加え、続いて、155（0.015 mmol）の MeCN/THF/DMF（6：6：1）ストック溶液（1 mL）を加えた。次いで、これらのウェルに、個々の塩化スルホニル（ R^1 -72 SO₂Cl）（0.023 mL、0.021 mmol）の 1 M ストック溶液を加え、次いで、これを、密封し、そして 25℃で、20 時間振盪した。これらの溶液を、ポリプロピレンフリットで、第二マイクロタイタープレート（これは、ポリスチレンイソシアネート樹脂（3 当量、0.045 mmol）およびポリスチレントリサミン樹脂（6 当量、0.09 mmol）に濾過した。上部プレートを MeCN（0.5 mL）で洗浄した後、このプレートを取り除き、下部マイクロタイタープレートを密封し、そして 25℃で、16 時間振盪した、次いで、これらの溶液を、ポリプロピレンフリットで、ポリプロピレンフリットで、収集プレートに濾過した。次いで、その上部プレートのウェルを MeCN（0.5 mL）で洗浄し、このプレートを取り除いた。次いで、この収集プレート中で得られた溶液をバイアルに移し、そして Speed Vac によって、真空中で溶媒を除去して、スルホンアミド 156 を得た。

30

【0 5 4 5】

方法 C、工程 5：

方法 A、工程 3（上記参照）で記述した手順に従って、156 から、化合物 157 を調製した。

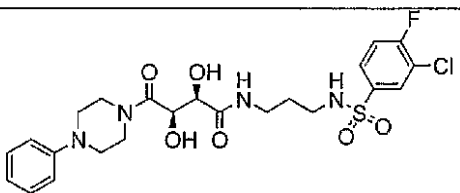
40

【0 5 4 6】

（実施例 2 D 表 C）

【0 5 4 7】

【化 5 0 8】

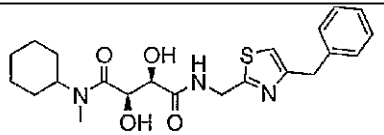
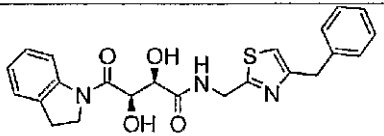
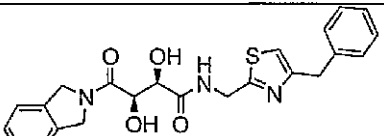
化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/e (M+H)
157		542.2	543.3

10

方法 A を使用して、これらの化合物を調製した：
(実施例 2 D 表 D)

【 0 5 4 8】

【化 5 0 9】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/e (M+H)
158		431.2	432.2
159		437.1	438.2
160		437.1	438.2

20

30

【 0 5 4 9】

【化 5 1 0】

161		453.2	454.3
162		503.2	504.3
163		533.2	534.2
164		467.2	468.3
165		467.2	468.3
166		483.2	484.3
167		483.2	484.3
168		519.2	520.3
169		533.2	534.3
170		509.2	510.3
171		521.2	522.3

10

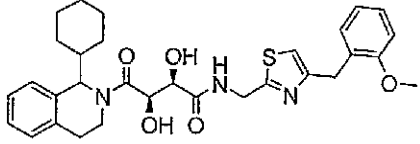
20

30

40

【0 5 5 0】

【化 5 1 1】

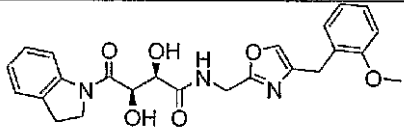
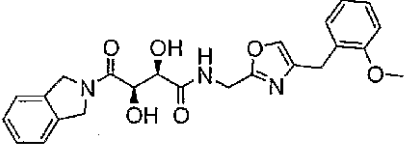
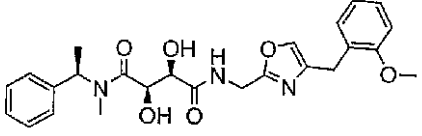
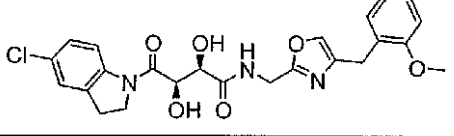
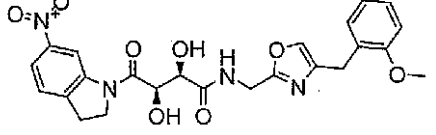
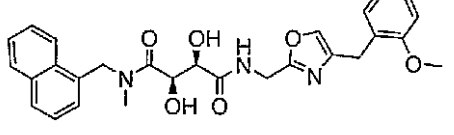
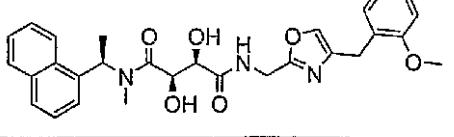
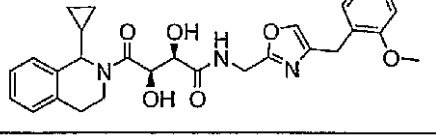
172		563.2	564.3

方法 A を使用して、これらの化合物を調製した：
（実施例 2 D 表 E）

【0 5 5 1】

10

【化 5 1 2】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/e (M+H)
173		451.2	452.3
174		451.2	452.3
175		467.2	468.3
176		485.1	486.3
177		496.2	497.3
178		503.2	504.3
179		517.2	518.3
180		505.2	506.3

20

30

40

【0 5 5 2】

50

【化 5 1 3】

181		547.3	548.3
182		421.2	422.2

10

(実施例 3：ヘテロアリールビアリール化合物)

直接類似物の合成が促進されるように、化合物前駆体が調製され得る。ビアリール合成のスキームの例は、以下で列挙する。ハロゲン化アリールおよび「シュードーハライド」(すなわち、トリフレート)は、種々の確立された条件(Top. Curr. Chem. 2002, 219, 12-49)下にて、ボロン酸と反応することが知られている。この反応のための種々の塩基は、文献にて公知であり、これらには、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウムターブトキシド、ナトリウムターブトキシド、TEA、DIEA、フッ化カリウム、およびリン酸カリウムが挙げられる。殆どの用途には、リン酸カリウムが好ましく、許容できる収率および化学選択性を与えた。文献において、スズキ反応のための多数の溶媒が使用されており、これらには、THF、ジオキサン、NMP、DMF、DME、DMA、トルエン、および水が挙げられる。一般に、本発明者は、THFまたはジオキサンが好ましい溶媒であることを発見した。溶媒はまた、反応性および/または化学選択性を高めるために、種々の割合で混合され得る。この反応のためのパラジウム源もまた、多数あり、これらには、Pd(TPP)₄、Pd(OAc)₂、PdCl₂(TPP)₂、PdCl₂(dppf)、Pd₂(dba)₃が挙げられる。一般に、PdCl₂(dppf)は、好ましいパラジウム源であることが発見されている。

20

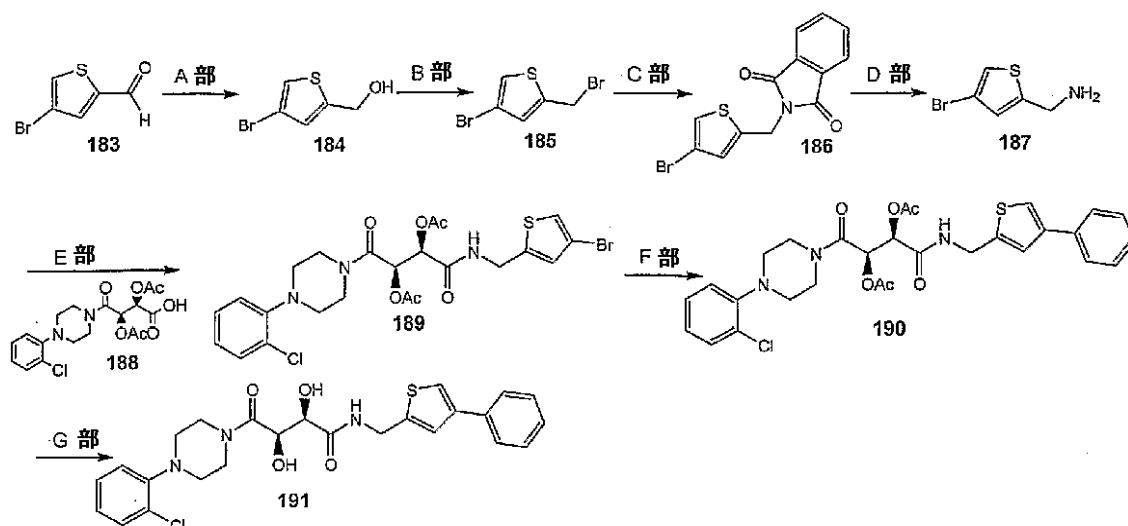
【0553】

(実施例 3A)

30

【0554】

【化 5 1 4】



40

A 部：

4-ブromoチオフェン-2-カルバルデヒド(183)(90%、11.1g、58.1mmol、1.00当量)の氷冷メタノール(100mL)溶液に、約10分間にわ

50

たつて、水素化ホウ素ナトリウム（2.20 g、58.1 mmol、1.00 当量）を少しずつ加えた。冷却浴を取り除き、その反応溶液を30分間熟成した。この反応物を、室温で、（気体の発生が止まるまで）、アセトンを加えるみことによりクエンチし、濃縮し、そして酢酸エチルと0.1N HClの間で分配した。有機相を、水、ブラインで洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、濾過し、次いで、濃縮して、橙色油状物（10.5 g、95%）として、184を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

【0555】

【数7】

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.81 (s, 2H).

10

B部：

トルエン（25 mL）中の184（4.38 g、22.7 mmol）に、三臭化リン（2.36 mL、25 mmol）を加えた。その反応混合物を、油浴中にて、90℃で、15分間加熱した。室温まで冷却した後、この反応混合物を氷に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、水（2×）、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（1×）および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮して、淡褐色油状物（5.51 g、95%）として、185を得た。この物質を、さらに精製することなく、使用した。

【0556】

20

【数8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.66 (s, 2H).

C部：

DMF（20 mL）中の185（5.51 g、21.5 mmol）に、フタルイミド（3.80 g、25.8 mmol）および炭酸セシウム（7.72 g、23.7 mmol）を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして濾液を濃縮した。その残渣を酢酸エチルおよび水に溶解した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、褐色固形物を得た。約30%の酢酸エチル／ヘキサンから再結晶すると、桃色固形物（6.38 g、2回の産出、92%）として、186が得られた。

30

【0557】

【数9】

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.97 (s, 2H).

HPLC-MS t_R = 2.02 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₃H₈BrNO₂S について計算された質量 321.0、実測 LCMS m/z 322.0 (M+H)。

40

【0558】

D部：

186（5.76 g、17.8 mmol）およびヒドラジン水和物（3.5 mL、72 mmol）のエタノール（50 mL）懸濁液を、還流状態まで加熱した。この懸濁液は、加熱するとすぐに透明になった後、濃白色沈殿物が形成された。その反応混合物を1時間加熱し、そして冷却した。この白色沈殿物を、エタノール（50 mL）を加えて混合物を超音波処理することにより、壊した。濾過により沈殿物を除去し、そして固形物をエタノールおよび酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。その残渣を酢酸エチルおよび水に溶解した。層分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、橙色－褐色油状物（2.66 g、78%）として、

50

187を得た。

【0559】

【数10】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (s, 1H), 6.84 (s,

1H), 4.04 (s, 2H). HPLC-MS t_R = 0.58 分 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$);

HPLC-MS t_R = 0.58 分間 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$) ; 式 $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrNS}$ について計算された質量 190.9、実測 LCMS m/z 192.0 ($M+H$)。

【0560】

10

E 部：

実施例 1、A 部で記述した手順に従う：DMF (5 mL) 中の 188 (これは、実施例 4、C 部で記述のようにして、無水 (+) - ジアセチル-L-酒石酸 (48) および 2-クロロフェニルピペラジンから調製した) (916 mg、2.22 mmol) に、187 (502 mg、2.61 mmol)、DIEA (850 μL 、4.88 mmol) および HATU (928 mg、2.44 mmol) を加えた。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20% ~ 50% EtOAc / DCM) で精製すると、灰白色発泡体 (652 mg、50%) として、189 が得られた。

【0561】

【数11】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, 1H,

J = 1.2, 7.6 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 1.2, 7.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.03 (m, 2H),

6.92 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 6.74 (m, 1H, NH), 5.92 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.70 (d, 1H, J =

4.0 Hz), 4.73 (dd, 1H, J = 6.4, 15.2 Hz), 4.50 (dd, 1H, J = 5.6, 15.6 Hz), 3.83 (m, 3H),

3.65 (m, 1H), 3.20 – 3.00 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H);

式 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrClN}_3\text{O}_6\text{S}$ について計算された質量 585.0、実測 LCMS m/z 586.1 ($M+H$)。

30

【0562】

F 部：

189 (59 mg、0.1 mmol)、フェニルボロン酸 (13 mg、0.11 mmol)、リン酸カリウム (42 mg、0.2 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4 mg、0.005 mmol) に、ジオキサン (2 mL) を加えた。その反応混合物をアルゴンでフラッシュし、そして一晩にわたって、80 °C まで加熱した。この反応混合物を冷却し、水に注ぎ、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20% EtOAc / DCM) で精製すると、灰白色発泡体 (36 mg、58%、純度 94%) として、190 が得られた。HPLC-MS t_R = 5.61 分間 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$ 、10 分間。) ; 式 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$ について計算された質量 583.2、実測 LCMS m/z 584.2 ($M+H$)。

40

【0563】

G 部：

メタノール中の 190 (36 mg、0.062 mmol) に、メタノール (6 μL 、0.003 mmol) 中の 0.5 M ナトリウムメトキシドを加えた。その反応混合物を、室温で、1.5 時間攪拌し、0.1 N HCl でクエンチし、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物 (3.2 mg、10%) として、191 が得られた。

【0564】

50

【数 1 2】

 ^1H NMR (400 MHz,

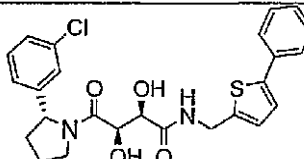
CDCl_3) δ 7.55 (dd, 2H, $J = 1.2, 8.4$ Hz), 7.40 to 7.20 (m, 9H), 7.09 (m, 1H, NH), 4.91 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 4.70 (m, 2H), 4.33 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.20 (m, 4H);

HPLC-MS $t_R = 1.94$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$ S について計算された質量 499.1、実測 LCMS m/z 500.2 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0565】

10

【化 5 1 5】

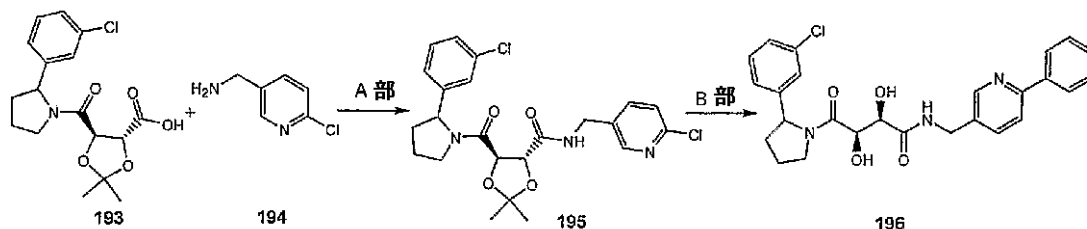
化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e ($\text{M}+\text{H}$)
192		484.1	485.0

20

(実施例 3 B : 3-ピリジル-ビアリール)

【0566】

【化 5 1 6】



30

A 部 :

DMF (10 mL) 中の 193 (これは、実施例 1 で記述のようにして、調製した) (1.5 g、4.24 mmol) に、194 (0.725 g、5.09 mmol) および HATU (1.94 g、5.09 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、無色油状物 (1.73 g、86%) として、195 が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.92$ および 1.97 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ について計算された質量 477.1、実測 LCMS m/z 478.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

40

【0567】

B 部 :

工程 1 : フェニルボロン酸 (10 mg、0.084 mmol)、リン酸カリウム (36 mg、0.168 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.1 mg、10 mmol) に、4 mL バイアル中で、アルゴン下にて、ジオキサン (0.5 mL) 中の 195 (20 mg、0.042 mmol) を加えた。その反応混合物を、100℃で、16 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。濾液を濃縮した。HPLC-MS $t_R = 2.01$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$

50

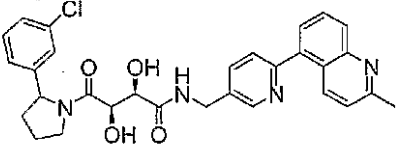
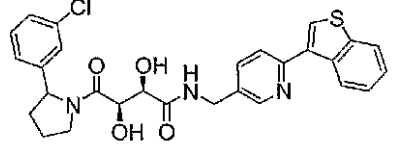
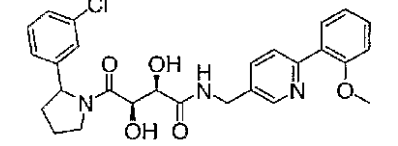
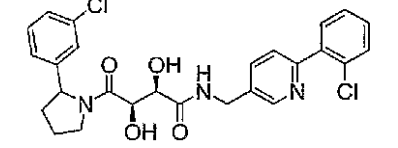
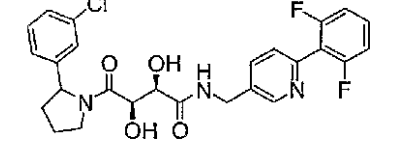
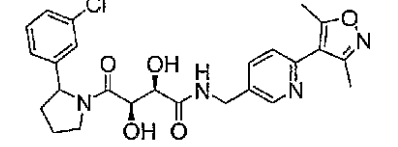
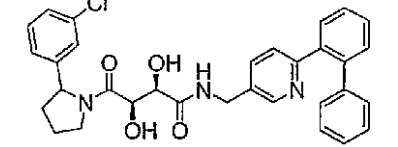
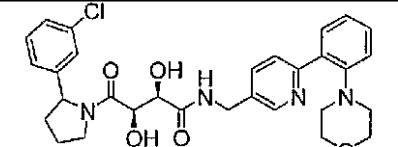
${}^9\text{H}_{30}\text{C}_{10}\text{N}_3\text{O}_4$ について計算された質量 519.2、実測 LCMS m/z 520.2 (M+H)。

【0568】

工程2：工程1から得た粗製物質を、0℃で、80：20のTFA：水（1mL）に溶解し、そして室温で、2時間攪拌した。その反応混合物を1：1の水：アセトニトリル（2mL）でクエチンし、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、凍結乾燥後、196が得られた。HPLC-MS t_R = 3.54分間（UV_{254nm}、10分間）；式 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{C}_{10}\text{N}_3\text{O}_4$ について計算された質量 479.2、実測 LCMS m/z 480.2 (M+H)。

【0569】

【化 5 1 7】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
197		544.2	454.2
198		535.1	536.2
199		509.2	510.1
200		513.1	514.2
201		515.1	516.2
202		498.2	499.2
203		555.2	556.2
204		564.2	565.2

10

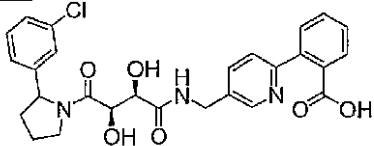
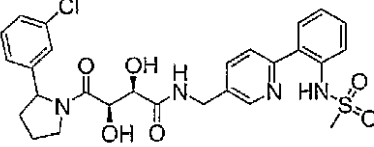
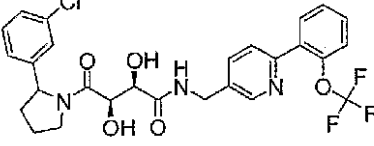
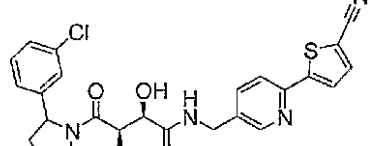
20

30

40

【 0 5 7 0 】

【化 5 1 8】

205		523.2	524.2
206		572.2	573.2
207		563.1	564.2
208		510.0	511.1

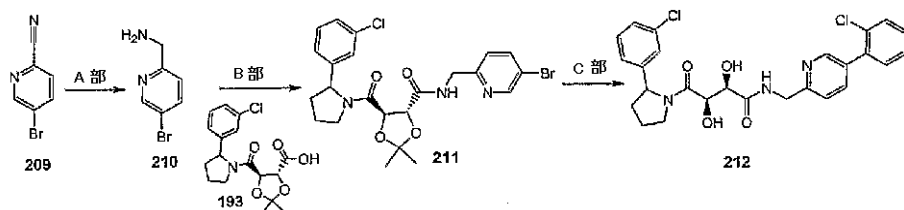
10

20

(実施例 3 C : 2-ピリジル-β-アリアル)

【0 5 7 1】

【化 5 1 9】



30

A 部 :

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル (209) (1.0 g、5.46 mmol) に、 -78°C で、水素化リチウムアルミニウム (1.0 M、13.66 mL、13.66 mmol) を加えた。その反応物を、 -78°C で、2 時間撹拌した。この混合物を、 -78°C で、10 : 1 の THF : 水でクエンチした。この混合物を室温まで温め、酢酸エチルで希釈し、そして 1.0 N 水酸化ナトリウムと共に、10 分間撹拌した。その反応混合物をセライトで濾過し、そして層分離した。有機層を 1.0 N 水酸化ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、油状物 (600 mg) として、210 を得た。この物質を、さらに精製することなく、使用した。

40

【0 5 7 2】

B 部 :

DMF (10 mL) 中の 193 (1.13 g、3.2 mmol) に、210 (0.60 g、3.2 mmol) および HATU (1.34 g、3.52 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、5 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、油状物 (380 mg) として、211 を得た。HPLC-MS $t_R = 2.00$ および 2.05 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrClN}_3\text{O}_4$ について計算された

50

質量 521.1、実測 LCMS m/z 522.1 ($M+H$)。

【0573】

C部：

工程1：2-クロロフェニルボロン酸（24mg、0.152mmol）、リン酸カリウム（65mg、0.306mmol）およびPdCl₂（dppf）（3.1mg、5mol%）に、4mLバイアル中で、アルゴン下にて、ジオキサン（0.5mL）中の211（40mg、0.076mmol）を加えた。その反応混合物を、100℃で、16時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。濾液を濃縮した。

【0574】

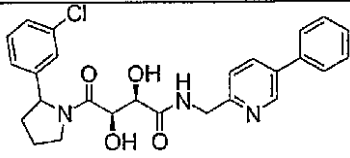
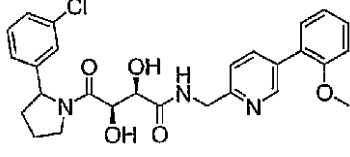
工程2：工程1から得た粗製物質を、0℃で、80：20のTFA：水（1mL）に溶解し、そして室温で、2時間撹拌した。この反応混合物を1：1の水：アセトニトリル（2mL）でクエンチし、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、凍結乾燥後、固形物として、212が得られた。HPLC-MS t_R = 4.10および4.13分間（UV_{254nm}、10分間）；式C₂₆H₂₅Cl₂N₃O₄について計算された質量513.2、実測LCMS m/z 514.2 ($M+H$)。

【0575】

上記手順を使用して、次の化合物を調製した。

【0576】

【化520】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/z ($M+H$)
213		479.2	480.1
214		509.2	510.1

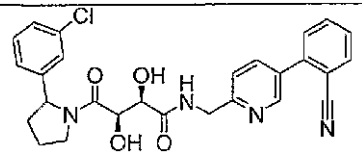
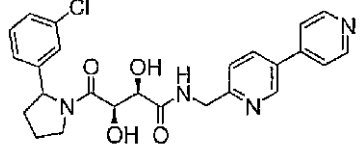
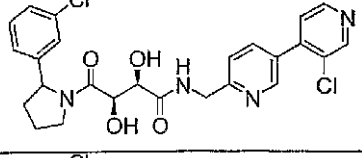
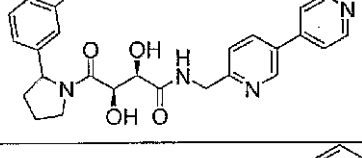
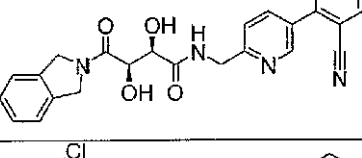
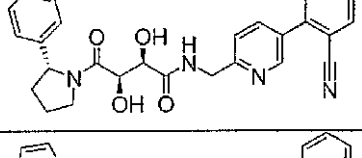
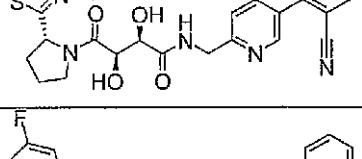
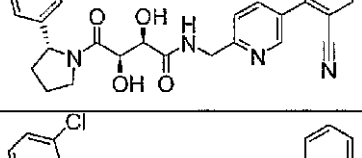
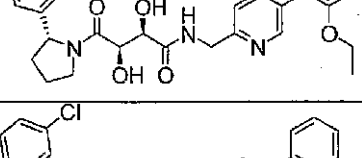
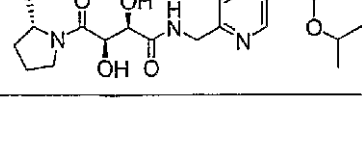
【0577】

10

20

30

【化 5 2 1】

215		504.2	505.1
216		480.2	481.1
217		514.1	515.0
218		481.2	482.2
219		442.2	443.2
220		504.2	505.1
221		477.2	478.1
222		488.2	489.1
223		523.2	524.2
224		537.2	538.2

10

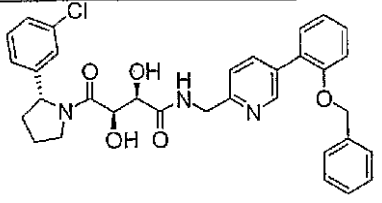
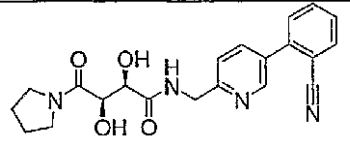
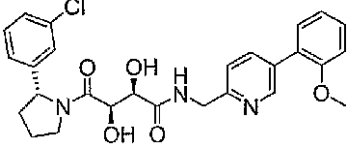
20

30

40

【 0 5 7 8 】

【化 5 2 2】

225		585.2	586.2
226		394.2	395.2
227		509.2	510.1

(実施例 4：チオフェン-ベンジル化合物)

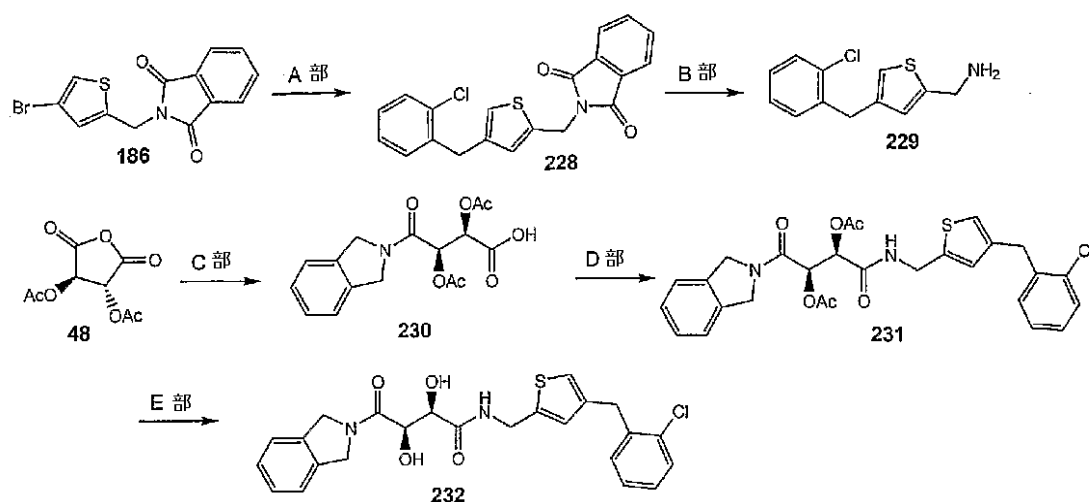
Pd 媒介ネグシ (Negishi) 型カップリングは、Ar がフェニル環である場合のこの系列のセットの関連化合物を生成する効率的な方法であった。ある範囲のパラジウム源が知られているものの、本発明者は、Pd (P^tBu₃)₂ が好ましいことを発見した。この反応は、種々の溶媒系 (ジオキサン、THF または DMA を含めて) にて、実行できる。好ましい方法は、亜鉛試薬に由来の溶媒 (これは、典型的には、THF ストック溶液として、入手可能であった) を利用した。その t-BOC 基の除去は、ある範囲の酸性条件 (TFA / 水、メタノール中の HCl、およびジオキサン中の HCl を含めて) を使用して、完結できた；これらの全ては、殆どの反応基質を使って、同等にうまく進行した。これらの反応は、典型的には、濃縮され、そして凍結乾燥されて、HCl または TFA 塩が得られる。これらのネグシ反応は、アミンをフタルイミドで保護したとき、同程度に、また、より良好に進行する。このフタルイミド保護基は、ヒドラジン水和物を含むエタノール中で加熱することにより、除去できた。

【0579】

(実施例 4A)

【0580】

【化 5 2 3】



A 部：

186 (3.47 g、10.8 mmol) およびビス- (トリ-第三級ブチルーホスフ

10

20

30

40

50

イン) パラジウム (0.28 g、0.54 mmol) に、フラスコ中で、アルゴン下にて、塩化2-クロロベンジル亜鉛 (THF中で0.5 M、54 mL、27 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、3時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL)、炭酸水素塩溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 (3.59 g、91%) として、228 が得られた。

【0581】

【数13】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, 2H, J = 3.2, 5.6 Hz), 7.71 (dd, 2H, J = 3.2, 5.6 Hz), 7.36 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.99 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 4.95 (s, 2H), 4.00 (s, 2H).

10

B部:

エタノール (35 mL) に懸濁した 228 (3.55 g、9.72 mmol) に、ヒドラジン-水和物 (1.9 mL、38.9 mmol) を加えた。その反応混合物を、還流状態で、2時間加熱した。冷却した後、固形物を濾過により除去し、そしてエタノール (100 mL) および酢酸エチル (50 mL) で洗浄し。濾液を濃縮し、その残渣を酢酸エチル (150 mL) および水 (100 mL) に溶解した。有機層を分離し、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色油状物 (2.54 g、99%) として、229 を得た。

20

【0582】

C部:

DCM (10 mL) 中の 48 (2.16 mg、10.0 mmol) に、イソインドリン (1.13 mL、10.0 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、2時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、その残渣を酢酸エチルと 1.0 N HCl の間で分配した。有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、暗黒色固形物 (3.35 g、100%) として、230 を得た。

【0583】

【数14】

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (bs, 1H), 7.38–7.28 (m, 4H), 5.01 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.93 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.71 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 4.56 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

HPLC-MS t_R = 1.10 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₆H₁₇NO₇ について計算された質量 335.1、実測 LCMS m/z 336.1 (M+H)。

【0584】

40

D部:

NMP (2 mL) 中の 230 (18 mg、0.053 mmol) に、229 (19 mg、0.08 mmol)、DIEA (26 μL、0.148 mmol) および HATU (30 mg、0.08 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、0.1 N NaOH、0.1 N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、231 を得た。

【0585】

E部:

メタノール (3 mL) および DCM (3 mL) 中の 231 (118 mg、0.216 m

50

mol) に、MP-カーボネート樹脂 (2.54 mmol/g、85 mg) を加えた。その反応物を 3 時間攪拌し、濾過し、そして濃縮し、白色固形物 (94 mg、92%) として、232 を得た。

【0586】

【数15】

^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.34 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz) 7.79 (dd 1H, $J = 0.8, 8.0$ Hz), 7.64 (dt, 1H, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.40 (dt, 1H, $J = 0.8, 7.6$ Hz), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 6.97 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 5.67 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.05 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 4.97 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.90 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.60 (m, 2H), 4.36 (m, 2H, $J = 6.4, 15.2$ Hz) 4.24 (dd, 1H, $J = 3.2, 6.8$ Hz);

10

HPLC-MS $t_R = 1.85$ (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量 470.1、実測 LCMS m/z 471.1。

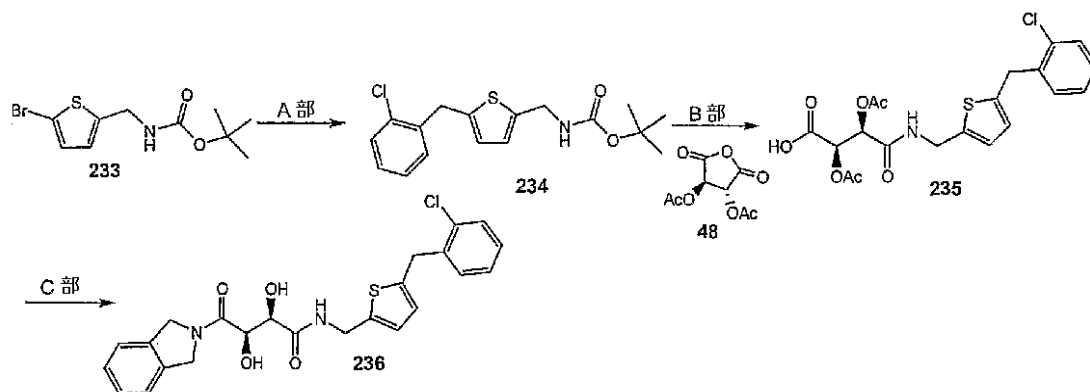
【0587】

(実施例 4B)

20

【0588】

【化524】



30

A 部 :

233 (4.00 g、13.7 mmol) およびビス- (トリ-第三級ブチルーホスフィン) パラジウム (0.28 g、0.54 mmol) に、フラスコ中で、アルゴン下にて、塩化 2-クロロベンジル亜鉛 (THF 中で 0.5 M、69 mL、34.5 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL)、炭酸水素塩溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、15% EtOAc/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 (4.5 g、95%) として、234 が得られた。

40

【0589】

【数16】

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H $J = 3.6$ Hz), 7.25 – 7.18 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 4.40 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 4.22 (s, 2H).

B 部 :

50

234 (450 mg、1.34 mmol) に、ジオキサン (1.5 mL) 中の 4 M HCl を加え、その反応物を 30 分間攪拌した。真空中でジオキサンを除去した。その残渣を THF (10 mL) に溶解し、そして DIEA (500 μ L、2.68 mmol) および 48 (275 mg、1.27 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、そして 1.0 N HCl で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色発泡体 (505 mg、90%) として、235 を得た。

【0590】

C 部：

DMF (2 mL) 中の 235 (40 mg、0.09 mmol) に、DIEA (50 μ L、0.29 mmol)、イソインドリン (14 mg、0.12 mmol)、および HATU (45 mg、0.12 mmol) を加えた。その反応混合物を 6 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、そして 0.1 N NaOH、0.1 N HCl およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をメタノール (3 mL) に溶解し、そして水 (1 mL) 中の炭酸カリウム (100 mg) を加えた。30 分間攪拌した後、その反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、そしてブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物として、236 が得られた。

【0591】

【数 17】

^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz) 7.42 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.8$ Hz), 7.37 – 7.23 (m, 7H), 6.74 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 5.66 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 5.04 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 4.97 (bs, 1H), 4.89 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 4.60 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H, $J = 6.4, 15.2$ Hz), 4.23 (bs, 1H), 4.15 (s, 2H);

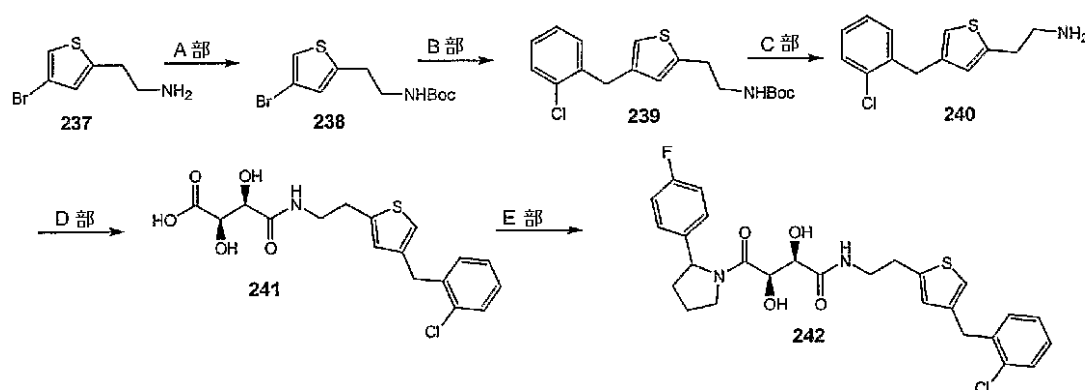
HPLC-MS $t_R = 4.92$ 分間 (UV $_{254\text{nm}}$ 、10 分間)；式 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量 470.1、実測 LCMS m/z 471.1。

【0592】

(実施例 4C：チオフエン-ベンジル)

【0593】

【化 525】



40

A. J. Hutchison ら (ヨーロッパ特許 0323807 A2, 1989 年 12 月 7 日) で記載された手順に従って、化合物 237 を調製した。

【0594】

50

A 部：

実施例 5 の A 部で記述した手順と類似の手順により、化合物 238 を調製した。

【 0 5 9 5 】

B 部 ∼ E 部 :

実施例 4 B の A 部～C 部で記述した手順と類似の手順により、化合物 2 4 2 を調製した。H P L C－M S $t_R = 2.05$ 分間 (U V $_{254nm}$) ; 式 $C_{27}H_{28}ClFN_2O_4S$ について計算された質量 530.1、実測 L C M S $m/z = 531.1$ (M+H)。

【 0 5 9 6 】

実施例 4 A ~ 4 C で記述した手順により、次の化合物を調製した。

10

【 0 5 9 7 】

【化 5 2 6】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/z (M+H)
243		513.2	514.2
244		527.2	528.1
245		563.2	564.2
246		517.2	518.2
247		562.3	563.2
248		478.2	479.2
249		515.2	516.0

20

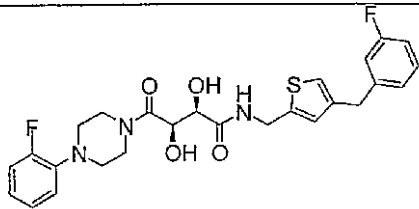
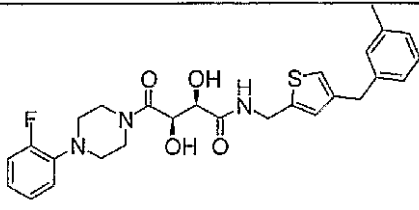
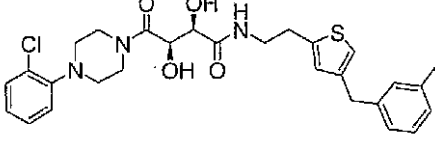
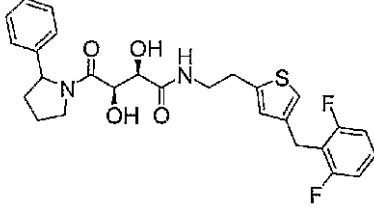
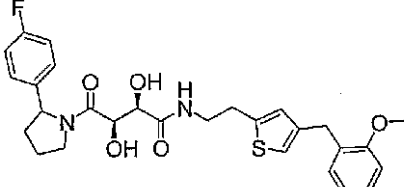
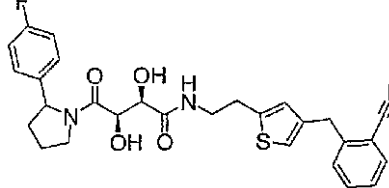
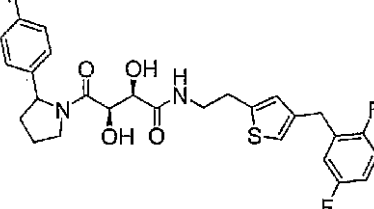
30

40

【 0 5 9 8 】

50

【化 5 2 7】

250		515.2	516.0
251		511.2	512.2
252		541.2	542.2
253		514.2	515.2
254		526.2	527.2
255		521.2	522.1
256		532.2	533.2

10

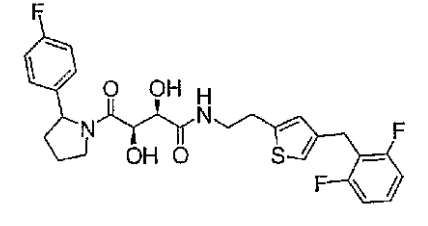
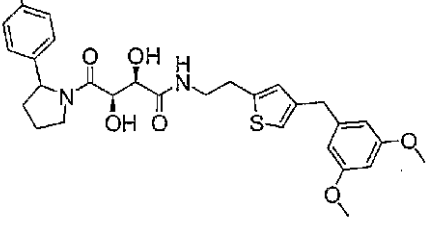
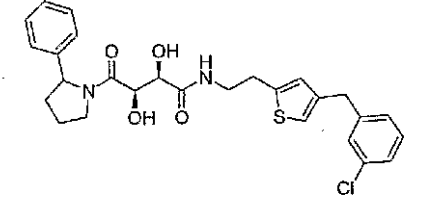
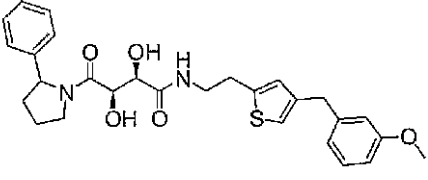
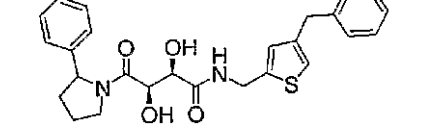
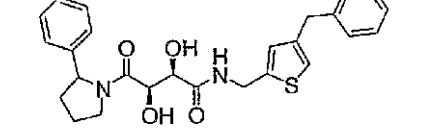
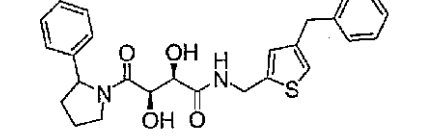
20

30

40

【 0 5 9 9 】

【化 5 2 8】

257		532.2	533.2
258		556.2	557.2
259		530.1	531.1
260		526.2	527.2
261		482.2	483.1
262		496.2	497.2
263		516.1	517.2

10

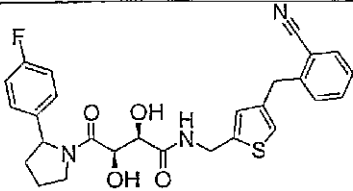
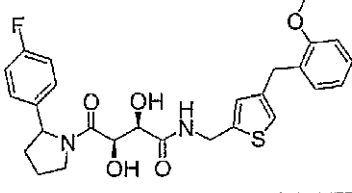
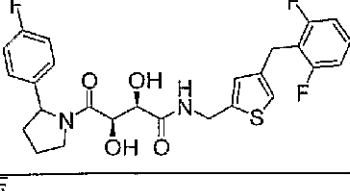
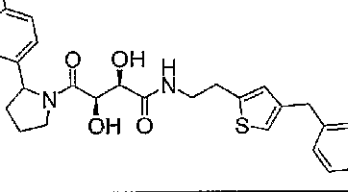
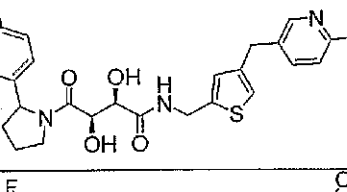
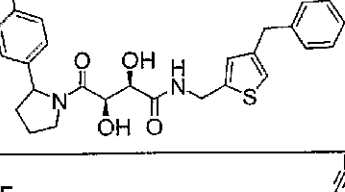
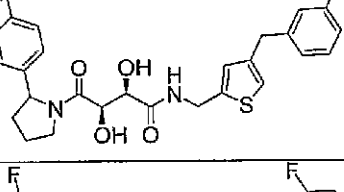
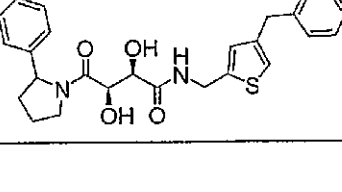
20

30

40

【0 6 0 0】

【化 5 2 9】

264		507.2	508.1
265		512.2	513.2
266		518.2	519.1
267		510.2	511.1
268		517.1	518.0
269		516.1	517.2
270		507.2	508.1
271		500.2	501.1

10

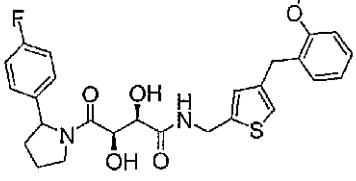
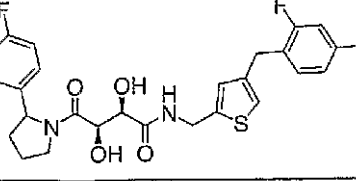
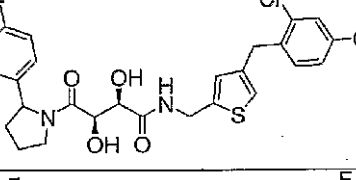
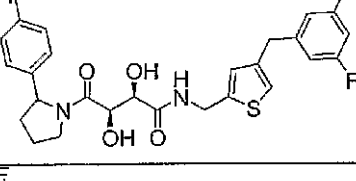
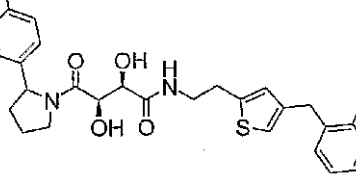
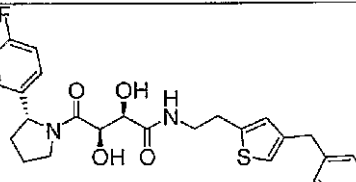
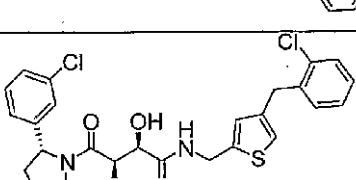
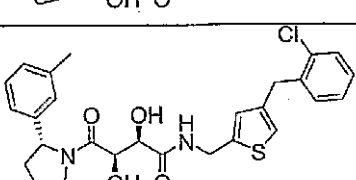
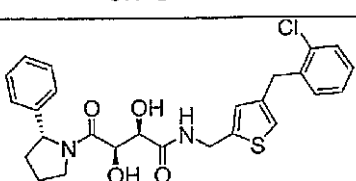
20

30

40

【0 6 0 1】

【化 5 3 0】

272		526.2	527.2
273		518.2	519.1
274		550.1	551.0
275		518.2	519.1
276		514.2	515.2
277		496.2	497.1
278		532.1	533.0
279		512.2	513.1
280		498.1	499.0

10

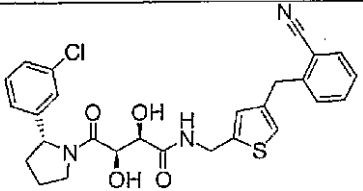
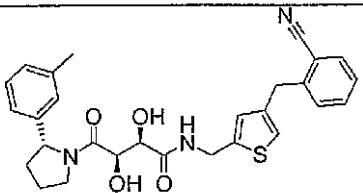
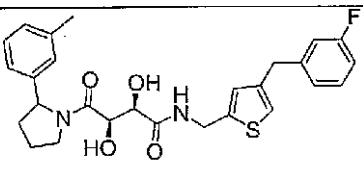
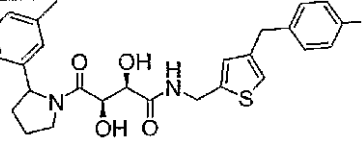
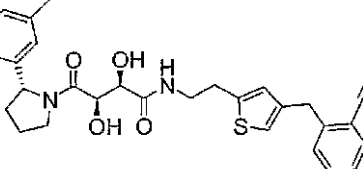
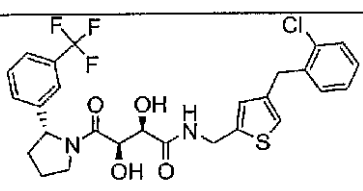
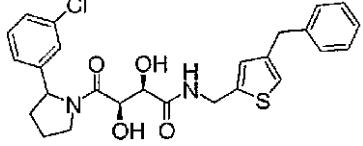
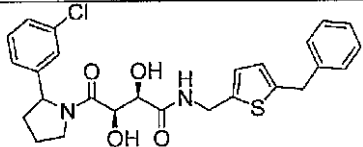
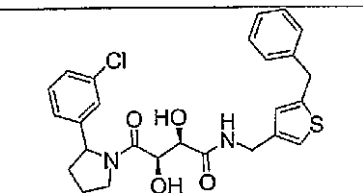
20

30

40

【0 6 0 2】

【化 5 3 1】

281		523.1	524.1
282		503.2	504.1
283		496.2	497.2
284		496.2	497.2
285		517.2	518.2
286		566.12	567.1
287		498.1	499.1
288		498.1	499.1
289		498.1	499.1

10

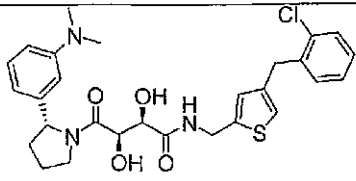
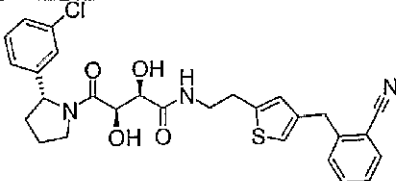
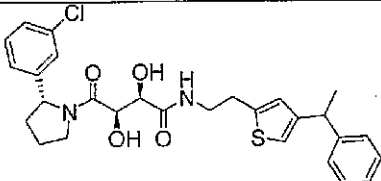
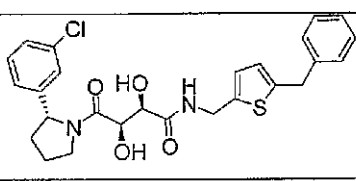
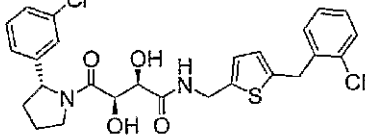
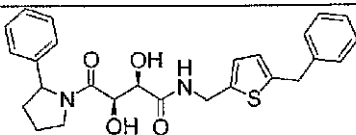
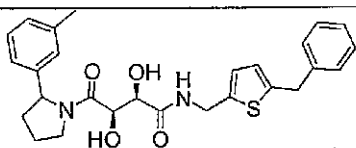
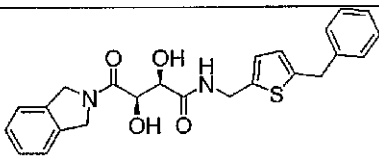
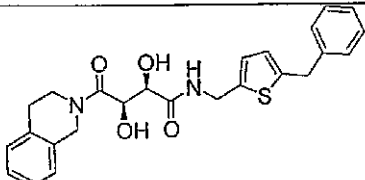
20

30

40

【0 6 0 3】

【化 5 3 2】

290		541.2	542.2
291		537.2	538.2
292		526.2	527.0
293		498.1	499.1
294		532.1	533.0
295		464.2	465.1
296		478.2	479.2
297		436.2	437.2
298		450.2	451.1

10

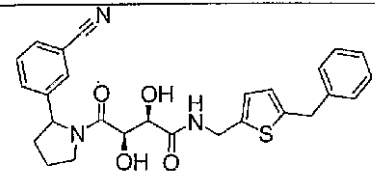
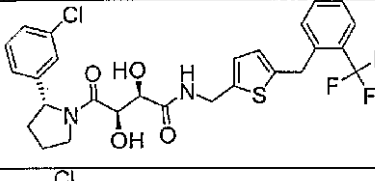
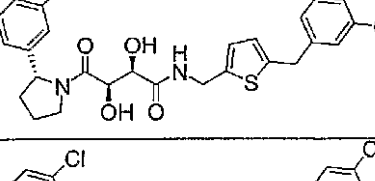
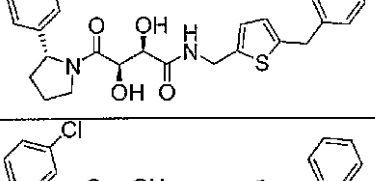
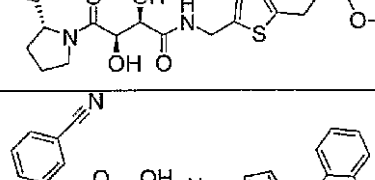
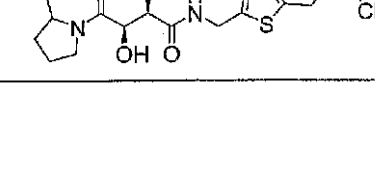
20

30

40

【0 6 0 4】

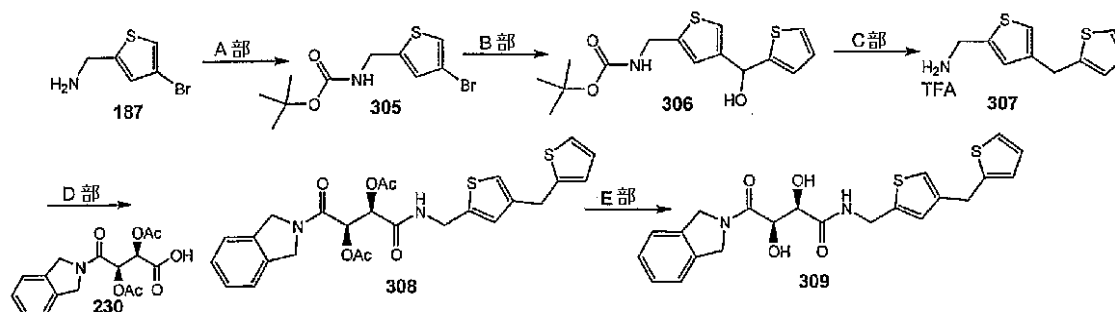
【化 5 3 3】

299		489.2	490.1
300		566.1	567.1
301		532.1	533.0
302		532.1	533.0
303		528.2	529.2
304		523.1	524.2

(実施例 5)

【0 6 0 5】

【化 5 3 4】



A 部：

187 (2.68 g、14.0 mmol) およびピリジン (2.26 mL、28 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル (3.21 g、14.7 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を水 (25 mL) に注ぎ、そして層分離した。有機層を、1.0N HCl (20 mL)、水 (20 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM) で精製すると、淡橙

10

20

30

40

50

色固形物 (3.64 g、89%) として、305 が得られた。

【0606】

【数18】

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.01 (bs, 1H), 4.44 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 1.48 (s, 9H).

B 部:

THF (2 mL) 中の n-ブチルリチウム (2.5 M、0.31 mL、0.78 mmol) に、アルゴン下にて、-78℃で、THF (1.5 mL) 中の 305 (100 mg、0.34 mmol) を滴下した。その反応混合物を、-78℃で、30分間攪拌した。次いで、2-チオフェンカルバルデヒド (60 μL、0.68 mmol) を加えた。この反応混合物を、-78℃で、30分間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そして室温まで温めた。その混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、そして層分離した。有機層を水およびブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% EtOAc / ヘキサン) で精製すると、306 (47 mg、42%) が得られた。

10

【0607】

【数19】

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 1H), 7.16 (s, 1H) 6.95 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.05 (s, 1H). 4.88 (bs, 1H), 4.43 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 2.43 (bs, 1H), 1.48 (s, 9H).

20

C 部:

DCM (2 mL) 中の 306 (47 mg、0.14 mmol) に、トリエチルシラン (0.2 mL) を加えた。その混合物を氷浴にて冷却し、そして TFA (0.2 mL) を加えた。この混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。真空中で溶媒を除去し、そして 307 を、さらに精製することなく、使用した。

30

【0608】

【数20】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

7.20 (m, 2H), 7.09 (s, 1H) 6.90 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (s, 2H).

D 部:

DMF (2 mL) 中の 230 (19 mg、0.06 mmol) に、307 (18 mg、0.06 mmol)、DIEA (29 μL、0.17 mmol) および HATU (28 mg、0.07 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) で希釈した。層分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物 308 を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS t_R 1.91 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₆H₂₆N₂O₆S₂ について計算された質量 526.1、実測 LCMS m/z 269.9 (M+H)。

40

【0609】

E 部:

メタノール (2.5 mL) および水 (0.5 mL) 中にて、化合物 308 と炭酸カリウム (20 mg) とを混合し、そして 30分間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取

50

LCで精製すると、白色固形物として、309が得られた。

【0610】

【数21】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.30 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.04 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.90 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.60 (m, 2H), 4.41 (dd, 1H, J = 6.8, 14.8 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 5.6, 14.4 Hz), 4.25 (s, 1H), 4.04 (s, 2H);

10

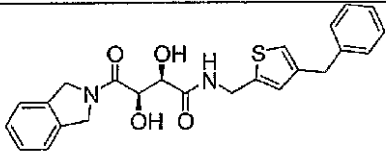
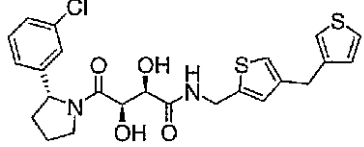
HPLC-MS t_R = 4.45 分間 (UV 254 nm、10 分間) ; 式 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ について計算された質量 442.1、実測 LCMS m/z 443.0 (M+H)。

【0611】

上記手順を使用して、次の化合物を調製した。C部では、314および317のような化合物に対して、脱水が生じなかった。

【0612】

【化535-1】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/z (M+H)
310		436.2	437.3
311		504.1	505.1

20

30

【0613】

【化 5 3 5 - 2】

312		550.1	551.0
313		504.1	505.1
314		515.1	516.1
315		428.2	429.1
316		442.2	443.0
317		537.2	538.0
318		504.09	505.0

(実施例 6)

(実施例 6 A)

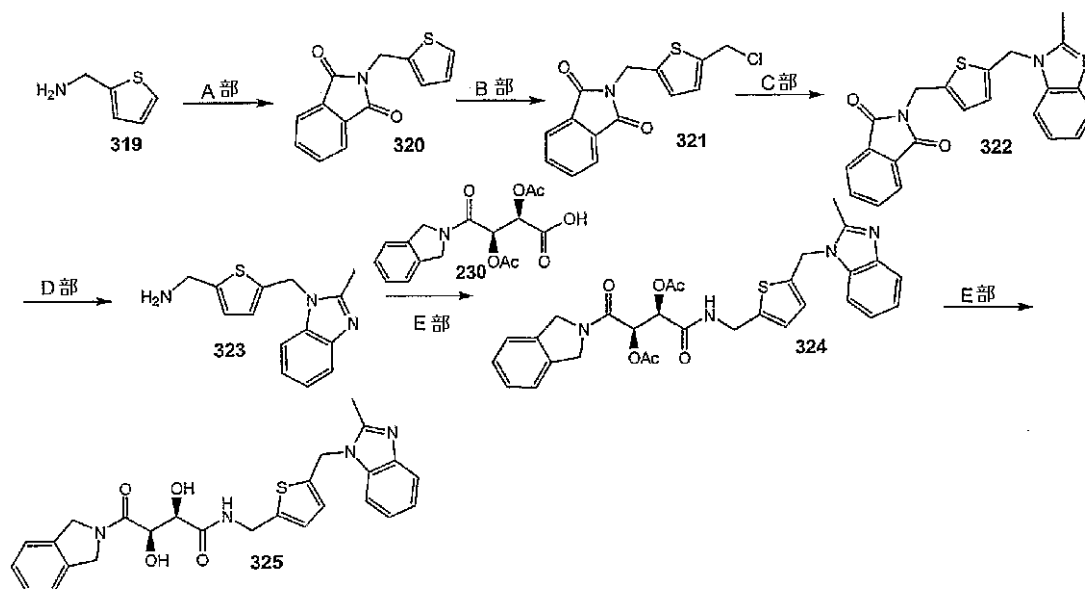
【0 6 1 4】

10

20

30

【化 5 3 6】



A 部：

DCM (40 mL) 中の 2-(アミノメチル)チオフエン (319) (1.57 g、13.8 mmol)、フタル酸モノメチル (2.75 g、15.3 mmol)、EDC (3.26 g、16.6 mmol)、HOBt (2.79 g、20.7 mmol) およびトリエチルアミン (5 mL、27.6 mmol) の混合物を 12 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、1.0 N HCl、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。この混合物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶すると、固形物 (2.20 g、67%) として、320 が得られた。

10

20

30

40

【0615】

【数 2 2】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.71 (m, 2H),

7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.03 (s, 2H).

B 部：(Feigel, M., Lugert, G., Heichert, C; Liebigs Ann. Chem. 1987, 367)

HCl (濃、5 mL) 中のパラホルムアルデヒド (250 mg) に、THF (1.7 mL、0.85 mmol) 中の 0.5 M 塩化亜鉛を加えた。この混合物に、320 (235 mg、0.85 mmol) を少しずつ加え、次いで、ジオキサン (3 mL) を加えた。その反応混合物を、60℃で、45 分間攪拌した。この反応混合物を冷却し、そして水 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) で希釈した。層分離し、そして水層を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶すると、固形物 (190 mg、78%) として、321 が得られた。

【0616】

【数 2 3】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, 2H, $J = 3.2, 5.6$
Hz), 7.72 (dd, 2H, $J = 3.2, 5.6$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J =$

3.6 Hz), 4.98 (s, 2H), 4.72 (s, 2H).

C 部：

DMF (6 mL) 中の 321 (190 mg、0.65 mmol)、2-メチルベンゾイ

50

ミダゾール（112 mg、0.85 mmol）、ヨウ化ナトリウム（触媒）および炭酸セシウム（275 mg、0.85 mmol）の混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。層分離し、そして水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンから再結晶すると、322（65 mg）と、2-メチルベンゾイミダゾール（120 mg）が混入した322とが得られた。

【0617】

【数24】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

10

CDCl_3) δ 7.83 (dd, 2H, $J = 3.2, 5.6$ Hz), 7.70 (dd, 2H, $J = 3.2, 5.6$ Hz), 7.68

(m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J =$

3.6 Hz), 5.36 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.64 (s, 3H);

HPLC-MS $t_R = 1.14$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ について計算された質量 387.1、実測 LCMS m/z 388.1 ($M+H$)。

【0618】

D部:

20

エタノール（10 mL）およびDCM（5 mL）中の化合物322（90 mg、0.23 mmol）およびヒドラジン水和物（50 μL 、0.93 mmol）を1.5時間還流した。その反応混合物を冷却し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そして粗生成物を、さらに精製することなく、使用した。

【0619】

E部:

DMF（5 mL）中の230（83 mg、0.24 mmol）に、323（82 mg、0.32 mmol）、DIEA（300 μL 、1.6 mmol）およびHATU（135 mg、0.36 mmol）を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（50 mL）および水（50 mL）で希釈した。層分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物324を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 1.13$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ について計算された質量 574.2、実測 LCMS m/z 575.1 ($M+H$)。

30

【0620】

F部:

メタノール（5 mL）および水（1 mL）中に、化合物324（約120 mg、0.21 mmol）と炭酸カリウム（100 mg）とを混合した。5分後、固形物が沈殿し、その反応物を30分間攪拌した。濾過により固形物集めた。逆相分取LCで精製すると、白色固形物として、325が得られた。

40

【0621】

【数 2 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.80 (s, 2H), 5.02 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 4.57 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 2.84 (s, 3H);

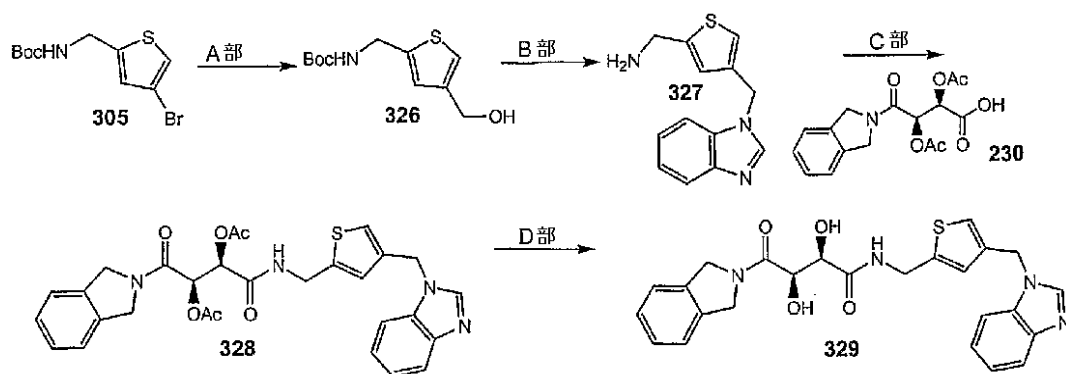
HPLC-MS $t_R = 2.74$ 分間 (UV 254 nm、10 分間) ; 式 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量 490.2、実測 LCMS m/z 491.2 ($M+H$)。 10

【0622】

(実施例 6 B)

【0623】

【化 537】



A 部：

THF (5 mL) 中の n -ブチルリチウム (2.5 M、0.91 mL、2.28 mmol) に、アルゴン下にて、 -78°C で、THF (5 mL) 中の 305 (300 mg、1.03 mmol) を滴下した。その反応混合物を、 -78°C で、30 分間攪拌した。次いで、ジメチルホルムアミド (151 mg、2.06 mmol) を加えた。この反応混合物を、 -78°C で、30 分間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そして室温まで温めた。この混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、そして層分離した。有機層を水およびブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をメタノールに溶解し、そして水素化ホウ素ナトリウム (156 mg、4.12 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして 0.1 N HCl、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、25% EtOAc/ヘキサン) で精製すると、326 (147 mg、58%) が得られた。 40

【0624】

【数 2 6】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.10 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz), 1.48 (s, 9H).

B 部：

THF (2 mL) 中の 326 (30 mg、0.12 mmol) に、ベンゾイミダゾール (19 mg、0.16 mmol)、トリフェニルホスフィン (42 mg、0.16 mmol) および DIAD (32 mg、0.16 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮した。その残渣をジクロロメタン (2 mL) に 50

溶解し、そしてTFA（0.5 mL）を加えた。この反応混合物を30分間攪拌し、そして濃縮した。その残渣をジエチルエーテルに溶解し、そして水で2回洗浄した。合わせた水層をDIEAで塩基性にし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、薄膜（41 mg）として、327を得た。この物質を、さらに精製することなく、使用した。

【0625】

C部：

DMF（2 mL）中の230（20 mg、0.06 mmol）に、327（19 mg、0.08 mmol）、DIEA（31 μ L、0.18 mmol）、DMAP（1 mg）およびHATU（30 mg、0.08 mmol）を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。この混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、0.1 N NaOH、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物328を、さらに精製することなく、使用した。式 $C_{29}H_{28}N_4O_6S$ について計算された質量560.2、実測LCMS m/z 561.2（M+H）。

10

【0626】

D部：

メタノール（2.5 mL）および水（0.5 mL）中にて、化合物328と炭酸カリウム（20 mg）とを混合し、そして30分間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、白色固形物（8 mg）として、329が得られた。HPLC-MS t_R = 2.77分間（UV_{254nm}、10分間）；式 $C_{25}H_{24}N_4O_4S$ について計算された質量476.2、実測LCMS m/z 477.1（M+H）。

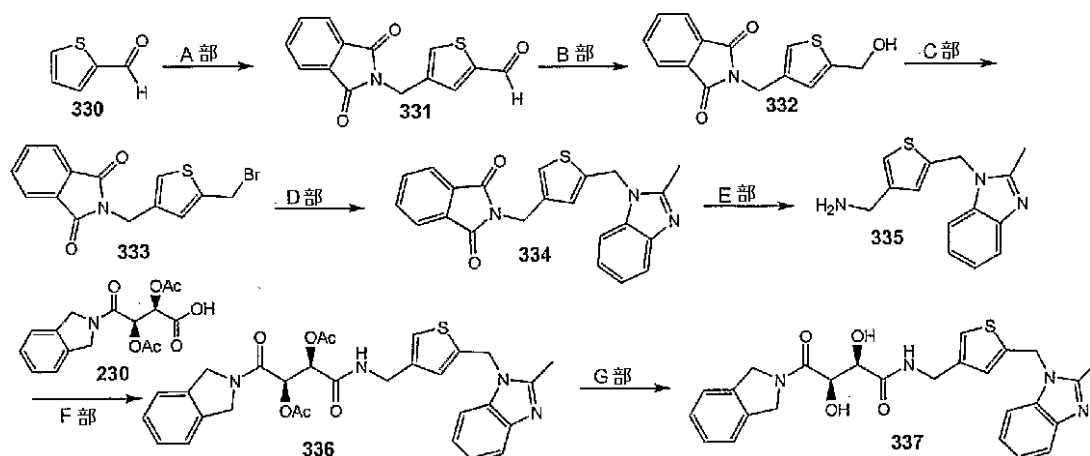
20

【0627】

（実施例6C）

【0628】

【化538】



30

40

A部：

N-（ヒドロキシメチル）フタルイミド（1.0 g、5.6 mmol）を、0℃で、トリフルオロ酢酸（10 mL）中の1%トリフルック酸に溶解した。この混合物に、330（0.52 mL、5.6 mmol）を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして一晩ゆっくりと攪拌した。この反応混合物を氷水（100 mL）に注ぎ、そしてDCMで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、30% EtOAc／ヘキサン）で精製すると、331（619 mg、41%）が得られた。

【0629】

【数 2 7】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85

(d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.76 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 4.87 (s, 2H).

B 部：

化合物 3 3 1 (3 1 5 mg、1. 1 6 mmol) を 1 : 1 の塩化メチレン：メタノール (1 0 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1 1 mg、0. 2 9 mmol) を加え、その反応物を 3 0 分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (3 mg、0. 0 8 mmol) を追加し、この反応物を 3 0 分間攪拌した。その反応混合物を塩化メチレンで希釈し、そして飽和塩化アンモニウム溶液、水およびブラインで洗浄した。この反応混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 (3 1 0 mg、9 8 %) として、3 3 2 を得た。

10

【0 6 3 0】

【数 2 8】

 ^1H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ 7.83 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.65 (s, 2H).

20

C 部：

DCM (5 mL) 中の 3 3 2 (9 7 mg、0. 3 6 mmol) および三臭化リン (3 4 μL 、0. 3 9 mmol) の混合物を、室温で、3 0 分間攪拌した。その反応混合物を氷水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 (1 0 4 mg、8 7 %) として、3 3 3 を得た。

【0 6 3 1】

【数 2 9】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, 2H, $J = 2.8, 5.2$

30

Hz), 7.72 (dd, 2H, $J = 2.8, 5.2$ Hz), 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.66 (s, 2H).

D 部：

DMF (5 mL) 中の 3 3 3 (4 5 0 mg、1. 3 4 mmol)、2-メチルーベンゾイミダゾール (3 5 5 mg、2. 6 9 mmol) および炭酸セシウム (8 7 5 mg、2. 6 9 mmol) の混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンから再結晶すると、白色固形物 (2 5 2 mg、4 9 %) として、3 3 4 を得た。

40

【0 6 3 2】

【数 3 0】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, 2H, $J =$

2.8, 5.2 Hz), 7.72 (dd, 2H, $J = 2.8, 5.2$ Hz), 7.68 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).

E 部：

エタノール (4 mL) 中の 3 3 4 (2 2 5 mg、0. 5 8 mmol) およびヒドラジン

50

水和物（113 μ L、2.32 mmol）の混合物を4時間還流した。その反応混合物を冷却し、そして濾過した。濾液を濃縮し、その残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色固形物（148 mg、99%）として、335を得た。

【0633】

F部：

DMF（2 mL）中の230（12 mg、0.036 mmol）に、335（12 mg、0.045 mmol）、DIEA（18 μ L、0.11 mmol）およびHATU（17 mg、0.045 mmol）を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（20 mL）および水（20 mL）で希釈した。層分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物336を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS t_R = 1.22分間（UV_{254nm}）；式C₃₀H₃₀N₄O₆Sについて計算された質量574.2、実測LCMS m/z 575.0（M+H）。

10

【0634】

G部：

メタノール（1.5 mL）中にて、化合物336と炭酸カリウム（20 mg）とを混合し、そして30分間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、白色固形物として、337が得られた。

20

【0635】

【数31】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.04 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.88 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 4.73 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.83 (s, 3H);

HPLC-MS t_R = 2.04分間（UV_{254nm}、10分間）；式C₂₆H₂₆N₄O₄Sについて計算された質量490.2、実測LCMS m/z 491.1（M+H）。

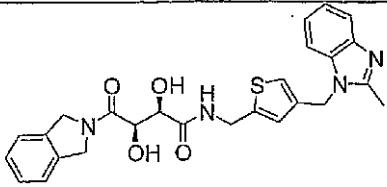
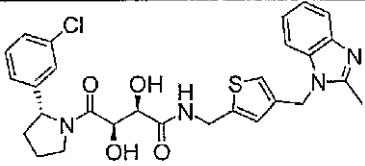
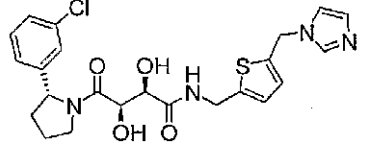
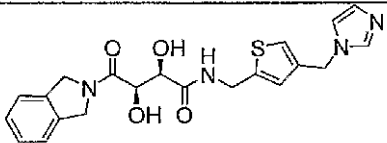
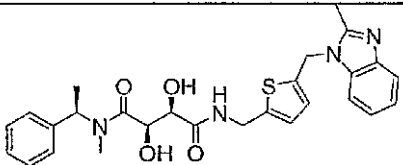
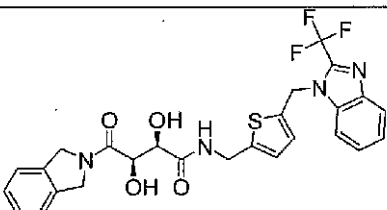
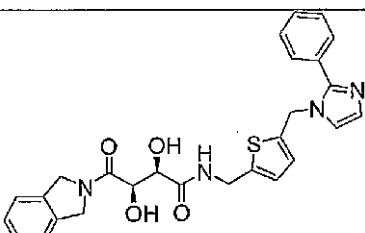
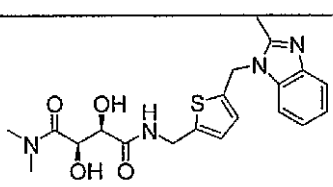
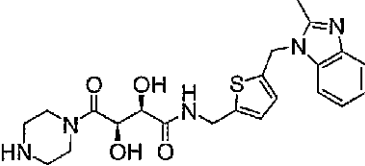
30

【0636】

実施例6A～6Cで記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【0637】

【化 5 3 9 - 2】

340		490.2	491.2
341		552.2	553.2
342		488.1	489.0
343		426.1	427.1
344		506.2	507.2
345		544.1	545.1
346		502.2	503.2
347		416.2	417.2
348		457.2	458.1

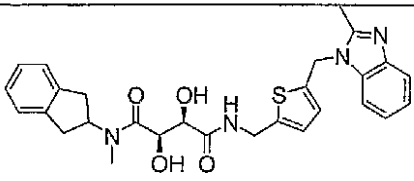
10

20

30

40

【化 5 3 9 - 3】

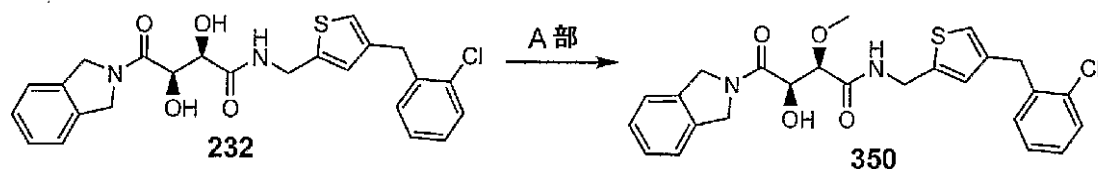
349		518.2	519.2

(実施例 7)

【0 6 3 9】

【化 5 4 0】

10



A 部：

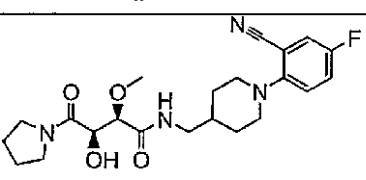
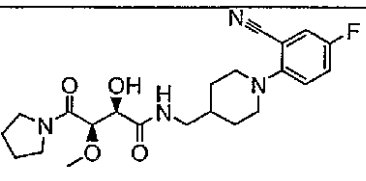
トルエン (5 mL) 中の 232 (26 mg、0.056 mmol) に、ジブチルスズオキシド (20 mg、0.08 mmol) を加えた。その混合物を、ディーンスタークトラップを使って、還流状態で、3 時間加熱した。この混合物を濃縮した。その残渣を NMP (3 mL) に溶解し、そしてフッ化セシウム (8.5 mg、0.056 mmol) およびヨードメタン (14 μ L、0.224 mmol) で処理した。その反応混合物を、50 $^{\circ}$ C で、一晩加熱した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。分取 HPLC で精製すると、350 (3.4 mg、13%) が得られた。HPLC-MS t_R = 5.26 分間 (UV 254 nm、10 分間。)；式 $C_{25}H_{25}ClN_2O_4S$ について計算された質量 484.1、実測 LCMS m/z 485.0 (M+H)。

20

【0 6 4 0】

【化 5 4 1】

30

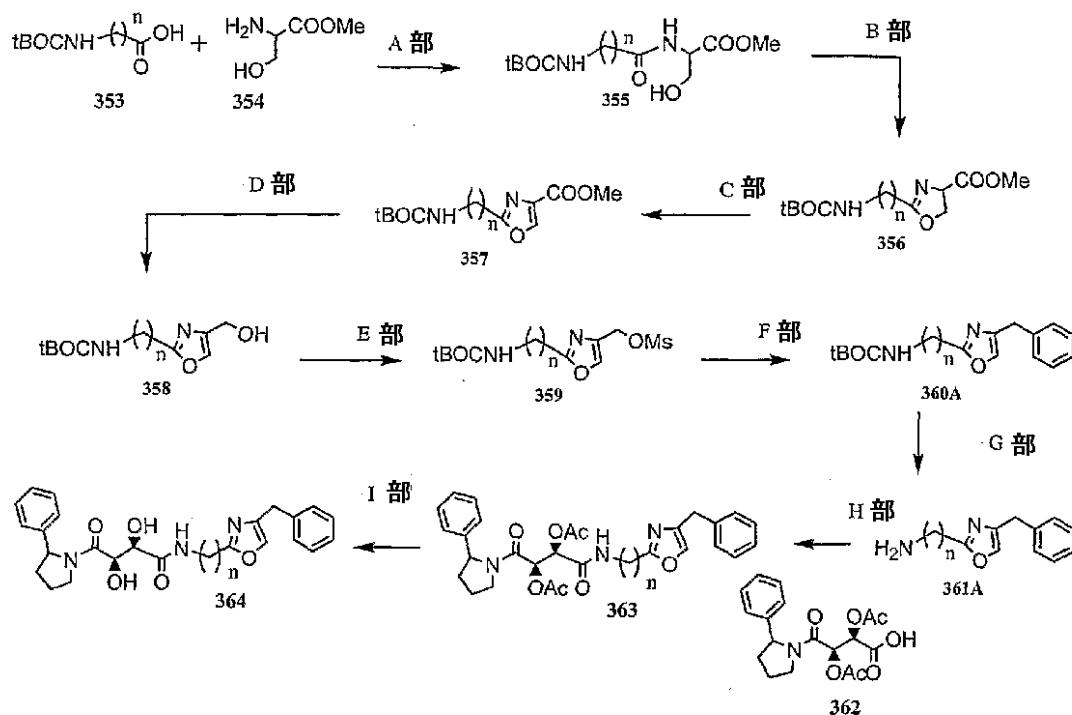
化合物番号	構 造	正確な質量	MS m/e (M+H)
351		432.2	433.2
352		432.2	433.2

40

(実施例 8)

【0 6 4 1】

【化 5 4 2】



10

20

A 部：

BOC-グリシン (353) (25.0 g、0.143 mol) (これは、乾燥 THF (100 mL) に溶解し、そして窒素雰囲気下にて、 -20°C まで冷却した) に、ヒューニツヒ塩基 (23.1 g、31.1 mL、0.357 mol) を加え、次いで、クロロギ酸イソブチル (21.4 g、20.4 mL、0.157 mol) を加えた。 -20°C で、60 分間攪拌した。セリンメチルエステル (354) (24.4 g、0.157 mol) を加え、次いで、ヒューニツヒ塩基 (23.1 g、31.1 mL、0.357 mol) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、18 時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を 0.5 N NaOH (300 mL) と CH_2Cl_2 の間で分配した。層分離し、そして水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：1% MeOH- CH_2Cl_2 ~ 3% MeOH- CH_2Cl_2) で精製して、黄色油状物として、20.5 g (52%) の生成物 355 を得た。

30

MS m/e : 277 (M+H)。n = 2 に対して：MS m/e : 291 (M+H)。

【0 6 4 2】

B 部：

化合物 355 (4.55 g、16.5 mmol) (これは、 CH_2Cl_2 (200 mL) に溶解し、そして窒素雰囲気下にて、 -50°C まで冷却した) に、注射器を経由して、三フッ化ジエチルアミノイオウ (3.19 g、2.4 mL、19.8 mmol) を滴下した。 -50°C で、2 時間攪拌し、炭酸カリウム (3.88 g、28.1 mmol) を加え、そして 2 時間にわたって、室温までゆっくりと温めた。0.2 N NaOH (100 mL) を加え、そして層分離した。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO_4) を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：2% MeOH- CH_2Cl_2 ~ 4% MeOH- CH_2Cl_2) で精製して、黄色油状物として、3.06 g (72%) の生成物 356 を得た。MS m/e : 259 (M+H)。n = 2 に対して：MS m/e : 273 (M+H)。

40

【0 6 4 3】

C 部：

化合物 356 (6.10 g、23.6 mmol) (これは、 CH_2Cl_2 (250 mL

50

に溶解し、そして0℃まで冷却した)に、DBU(12.59g、12.4mmol、82.7mmol)およびプロモトリクロロメタン(16.40g、8.1mmol、82.7mmol)を加えた。2時間にわたって室温まで温め、そして16時間攪拌した。0.1N NaOH(200mL)を加え、そして層分離した。水層をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物(MgSO₄)を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:2%MeOH-CH₂Cl₂~3%MeOH-CH₂Cl₂)で精製して、橙色油状物として、4.27g(71%)の生成物357を得た。MS m/e:257(M+H)。n=2に対して:MS m/e:271(M+H)。

【0644】

D部:

化合物357(4.25g、16.6mmol)(これは、Et₂O(100mL)に溶解した)に、水素化ホウ素リチウム(1.44g、66.3mmol)およびMeOH(2.13g、2.7mL、66.3mmol)を加えた。3時間還流し、室温まで冷却し、そして濃縮した。水(100mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物(MgSO₄)を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:5%MeOH-CH₂Cl₂~10%MeOH-CH₂Cl₂)で精製して、黄色油状物として、2.43g(64%)の生成物358を得た。MS m/e:229(M+H)。n=2に対して:MS m/e:243(M+H)。

【0645】

E部:

化合物358(1.41g、6.18mmol)(これは、CH₂Cl₂(35mL)に溶解し、そして-25℃まで冷却した)に、トリエチルアミン(1.25g、1.7mL、12.4mmol)を滴下し、次いで、塩化メシル(0.85g、0.57mL、7.41mmol)を滴下した。60分間にわたって、0℃までゆっくりと温めた。水(50mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物(MgSO₄)を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、黄色油状物として、1.89g(100%)の生成物359を得た。MS m/e:251(M+2-tBu)。n=2に対して:MS m/e:265(M+2-tBu)。

【0646】

F部:

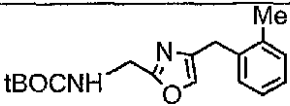
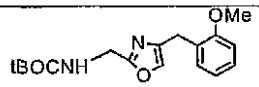
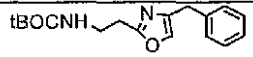
シアン化銅(1.66g、18.5mmol)を、窒素雰囲気下にて、乾燥THF(70mL)に懸濁し、そして-25℃まで冷却した。内部温度が<-20℃となるように、注射器を経由して、臭化フェニルマグネシウム(Et₂O中で3.0M、12.3mL、37.0mmol)を滴下した。-20℃で30分間、次いで、0℃で、30分間攪拌した。15℃の内部温度まで温め、次いで、-25℃まで再冷却した。注射器を経由して、乾燥THF(20mL)に溶解した化合物359(1.89g、6.18mmol)を滴下した。-25℃の内部温度で2時間、次いで、0℃で、16時間攪拌した。濃縮し、2N NH₄OH(100mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物(MgSO₄)を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:5%EtOAc-ヘキサン~20%EtOAc-ヘキサン)で精製して、黄色油状物として、0.82g(46%)の生成物360Aを得た。MS m/e:289(M+H)。

【0647】

上記手順に従って、次の中間体を調製した:

【0648】

【化 5 4 3】

化合物番号	中間体構造	MS
360B		303 (M+H)
360C		319 (M+H)
360D		303 (M+H)

10

G 部：

1 : 1 の CH_2Cl_2 : MeOH (30 mL) に溶解した化合物 360A (1.00 g、3.47 mmol) に、ジオキサン (7.8 mL、31.2 mmol) 中の 4N HCl を加えた。室温で、4 時間攪拌し、次いで、濃縮して、黄色固形物として、0.78 g (100%) の生成物 361A (塩酸塩) を得た。MS m/e : 189 (M+H)。

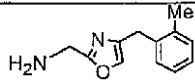
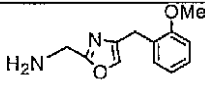
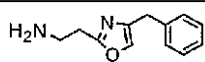
【0 6 4 9】

上記手順に従って、次の中間体を調製した：

【0 6 5 0】

【化 5 4 4】

20

化合物番号	中間体構造	MS
361B		303 (M+H)
361C		219 (M+H)
361D		203 (M+H)

30

H 部：(JFL 80324-023)

乾燥 DMF (8 mL) 中にて、化合物 361A (0.20 g、0.677 mmol)、化合物 362 (0.30 g、0.812 mmol)、HATU (0.51 g、1.35 mmol) およびトリエチルアミン (0.21 g、0.28 mL、2.03 mmol) を混ぜ合わせた。室温で、16 時間攪拌した。濃縮し、0.5N NaOH (15 mL) を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：3% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、ベージュ色油状物として、0.25 g (70%) の生成物 363 を得た。MS m/e : 534 (M+H)。

【0 6 5 1】

40

上記手順に従って、次の中間体を調製した：

【0 6 5 2】

【化 5 4 5】

化合物番号	中間体構造	MS
365		522 (M+H)
366		590 (M+H)
367		520 (M+H)

10

【 0 6 5 3 】

【化 5 4 6】

368		583 (M+H)
369		548 (M+H)
370		564 (M+H)
371		536 (M+H)
372		604 (M+H)
373		597 (M+H)
374		548 (M+H)

20

30

40

I 部：

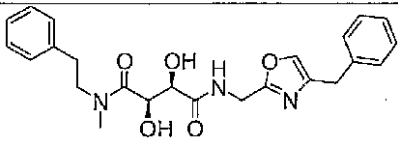
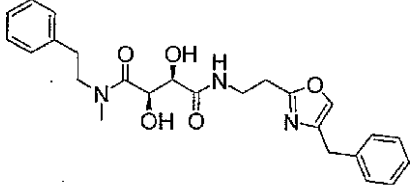
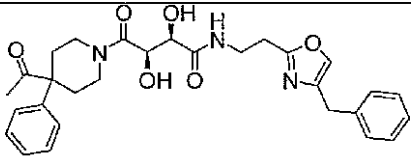
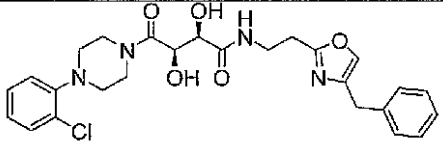
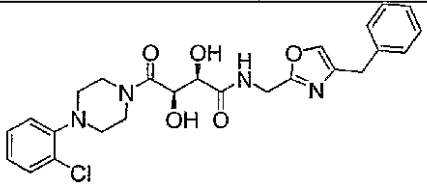
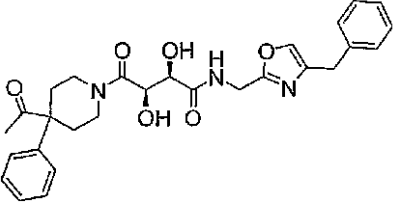
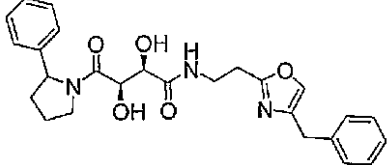
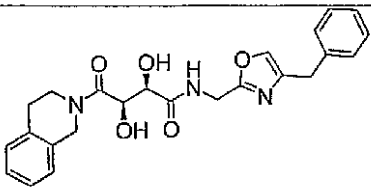
MeOH (10 mL) に溶解した化合物 363 (0.24 g、0.450 mmol) に、MeOH (0.09 mL、0.045 mmol) 中の 0.5 M NaOMe を加えた。室温で、60 分間攪拌した。ジオキサン (0.11 mL、0.450 mmol) 中の 4 N HCl を加え、そして濃縮して、褐色発泡体として、0.20 g (100%) の生成物 364 を得た。MS m/e: 450 (M+H)。

【 0 6 5 4 】

実施例 8 に従って、次の化合物を調製した：

【 0 6 5 5 】

【化 5 4 7】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
375		437.2	438.0
376		451.2	452.0
377		519.2	520.0
378		512.2	513.0
379		498.2	499.2
380		505.2	506.3
381		463.2	464.2
382		435.2	436.2

10

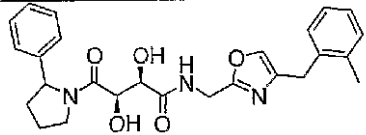
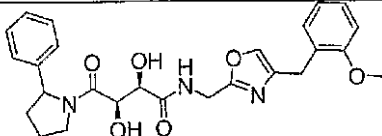
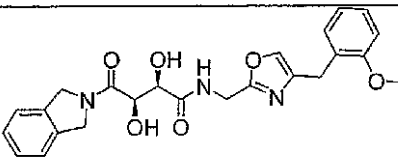
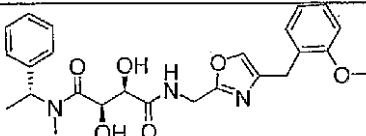
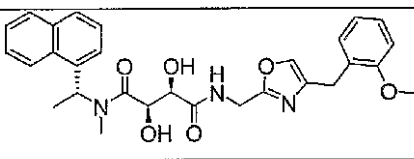
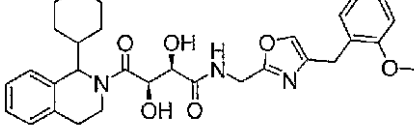
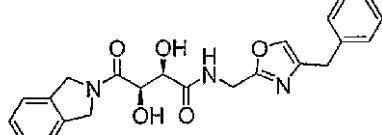
20

30

40

【 0 6 5 6 】

【化 5 4 8】

383		463.2	464.2
384		479.2	480.2
174		451.2	452.2
175		467.2	468.3
179		517.2	518.3
181		547.3	548.3
182		421.2	422.2

10

20

30

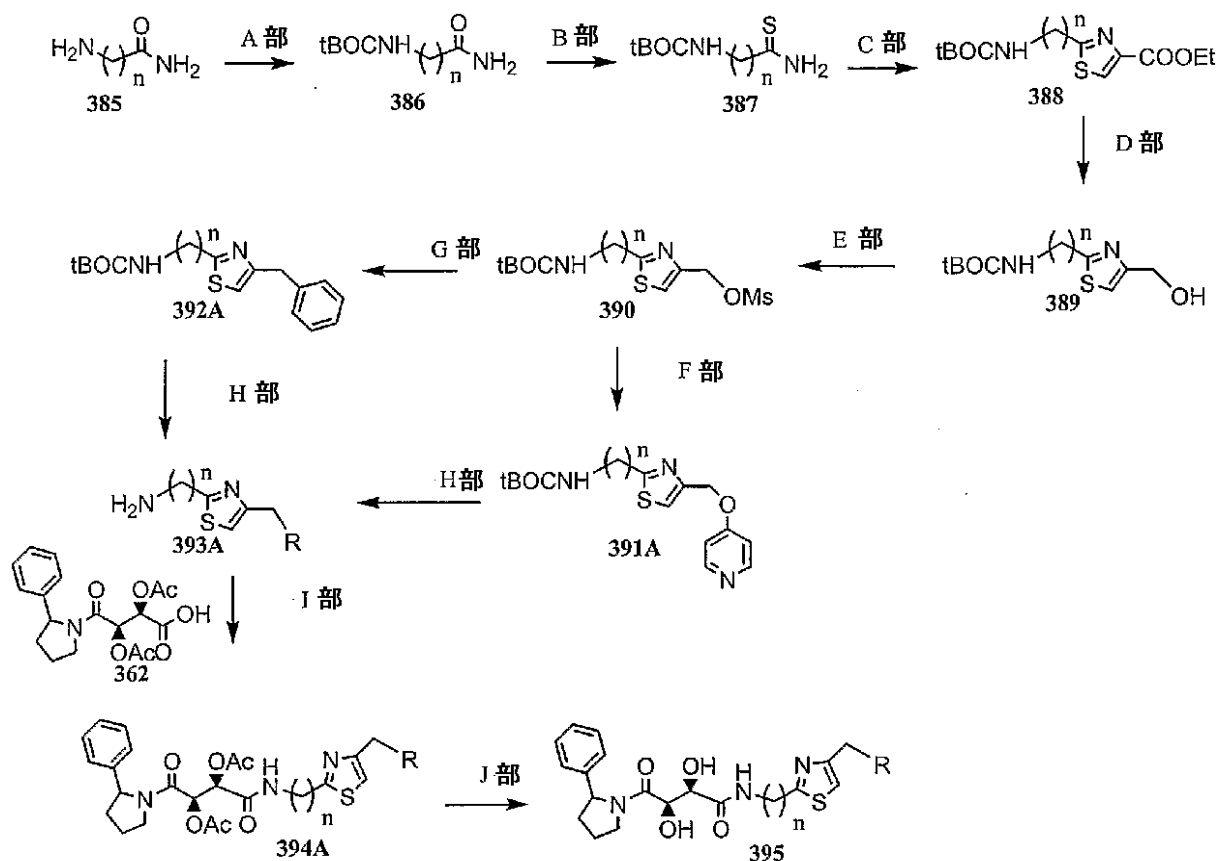
(実施例 9 : チアゾールーベンジル阻害剤)

(実施例 9 A)

(スキーム 1)

【0 6 5 7】

【化 5 4 9】



A 部：

グリシンアミドHCl 385 (60.0 g、0.543 mol) (これは、MeOH (1000 mL) に懸濁し、そして0℃まで冷却した) に、トリエチルアミン (109.9 g、151.4 mL、1.09 mol) および tBOC 無水物 (148.0 g、0.678 mol) を少しずつ加えた。室温まで温め、そして24時間攪拌した。濃縮し、1 N NaOH (600 mL) を加えCH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、白色固形物として、53.0 g (56%) の生成物 396 を得た。MS m/e : 175 (M+H)。n = 2 に対して：MS m/e : 189 (M+H)。

【0658】

B 部：

THF (400 mL) に溶解した化合物 386 (21.63 g、0.124 mol) に、ローソン試薬 (30.13 g、0.074 mol) を加えた。室温で、16時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：3% MeOH-CH₂Cl₂) で精製し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：2% MeOH-CH₂Cl₂) で再精製して、淡緑色固形物として、23.59 g (100%) の生成物 387 を得た。MS m/e : 135 (M+2-tBu)。n = 2 に対して：MS m/e : 149 (M+2-tBu)。

【0659】

C 部：

CH₂Cl₂ (150 mL) に溶解した化合物 387 (6.00 g、31.5 mmol) に、プロモピルビン酸エチル (6.76 g、4.4 mL、34.7 mmol) を加えた。室温で、5時間攪拌し、次いで、濃縮した。3 Å シーズ (6 g) および EtOH (150 mL) を加え、そして16時間還流した。濾過し、そして濃縮して、暗黒色発泡体を得た。発泡体を1:1のCH₂Cl₂ : EtOH (100 mL) に溶解し、そしてトリエチルアミン (6.40 g、8.8 mL、63.1 mmol) および tBOC 無水物 (7.6

0 g、34.7 mmol)を加えた。室温で、5時間攪拌し、次いで、濃縮した。0.25 N NaOH (100 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物(MgSO₄)を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 10% EtOAc-CH₂Cl₂ ~ 30% EtOAc-CH₂Cl₂)で精製して、褐色油状物として、6.00 g (67%)の生成物388を得た。MS m/e: 287 (M+H)。n = 2に対して: MS m/e: 301 (M+H)。

【0660】

D部:

Et₂O (140 mL)に溶解した化合物388 (4.70 g、16.4 mmol)に、水素化ホウ素リチウム (1.43 g、65.7 mmol) および MeOH (2.10 g、2.7 mL、65.7 mmol)を加えた。16時間還流し、室温まで冷却し、そして濃縮した。水 (100 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物(MgSO₄)を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 2% MeOH-CH₂Cl₂ ~ 5% MeOH-CH₂Cl₂)で精製して、黄色固形物として、3.70 g (92%)の生成物389を得た。MS m/e: 245 (M+H)。n = 2に対して: MS m/e: 259 (M+H)。

10

【0661】

E部:

化合物389 (5.30 g、21.7 mmol) (これは、CH₂Cl₂ (130 mL)に溶解し、そして-25℃まで冷却した)に、トリエチルアミン (4.40 g、6.0 mL、43.4 mmol)を滴下し、次いで、塩化メシル (3.00 g、2.0 mL、26.0 mmol)を滴下した。60分間にわたって、0℃までゆっくりと温めた。水 (100 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物(MgSO₄)を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、黄色油状物として、7.00 g (100%)の生成物390を得た。MS m/e: 223 (M+2-tBOC)。n = 2に対して: MS m/e: 237 (M+2-tBOC)。

20

【0662】

F部:

乾燥DMF (25 mL)に溶解した化合物390 (0.60 g、1.86 mmol)に、4-ヒドロキシピリジン (0.22 g、2.30 mmol) および炭酸セシウム (1.20 g、3.72 mmol)を加えた。室温で、16時間攪拌し、次いで、濃縮した。水 (25 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物(MgSO₄)を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: NH₃-CH₂Cl₂と共に10% MeOH)で精製して、無色油状物として、0.40 g (68%)の生成物391Aを得た。MS m/e: 322 (M+H)。

30

【0663】

上記手順に従って、次の中間体を調製した:

【0664】

【化 5 5 0】

化合物番号	中間体構造	MS
391B		386 (M+H)
391C		359 (M+H)
391D		413 (M+H)
391E		373 (M+H)
391F		393 (M+H)
391G		336 (M+H)
391H		400 (M+H)

G 部：

シアン化銅（1.65 g、18.4 mmol）を、窒素雰囲気下にて、乾燥 THF（70 mL）に懸濁し、そして -25°C まで冷却した。内部温度が $<-20^{\circ}\text{C}$ になるように、注射器を経由して、臭化フェニルマグネシウム（Et₂O 中の 3.0 M、12.3 mL、37.0 mmol）を滴下した。 -20°C で、30 分間、次いで、 0°C で、30 分間撹拌した。 15°C の内部温度まで温め、次いで、 -25°C まで再冷却した。注射器を経由して、乾燥 THF（20 mL）に溶解した化合物 390（1.98 g、6.14 mmol）を滴下した。 -25°C の内部温度で 2 時間、次いで、 0°C で、16 時間撹拌した。濃縮し、2 N NH₄ OH（100 mL）を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物（MgSO₄）を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：5% EtOAc-ヘキサン～20% EtOAc-ヘキサン）で精製して、黄色油状物として、1.14 g（66%）の生成物 392A を得た。MS m/e：305（M+H）。

【0665】

上記手順に従って、次の中間体を調製した：

【0666】

10

20

30

40

【化 5 5 1 - 1】

化合物番号	中間体構造	MS
392B		319 (M+H)
392C		319 (M+H)
392D		333 (M+H)
392E		335 (M+H)
392F		381 (M+H)
392G		333 (M+H)
392H		337 (M+H)
392I		337 (M+H)
392J		337 (M+H)

10

20

【 0 6 6 7】

【化 5 5 1 - 2】

392K		353 (M+H)
392L		306 (M+H)
392M		306 (M+H)
392N		348 (M+H)
392O		319 (M+H)

30

H 部：

40

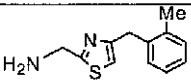
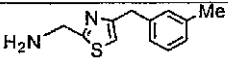
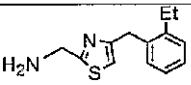
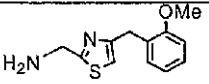
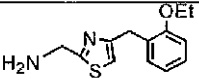
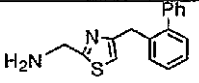
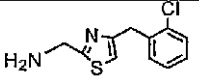
1 : 1 の CH_2Cl_2 : MeOH (10 ml) に溶解した化合物 392A (0.30 g、0.986 mmol) に、ジオキサン (2.4 mL、9.86 mmol) 中の 4N HCl を加えた。室温で、16 時間攪拌し、次いで、濃縮して、ベージュ色発泡体として、0.23 g (100%) の生成物 393A (塩酸塩) を得た。MS m/e : 205 ($M+H$)。

【 0 6 6 8】

上記手順に従って、次の中間体を調製した：

【 0 6 6 9】

【化 5 5 2】

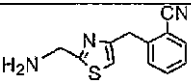
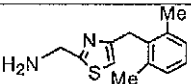
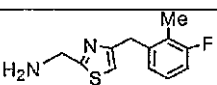
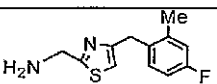
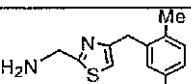
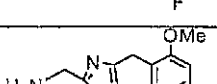
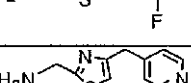
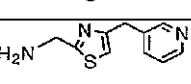
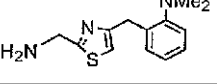
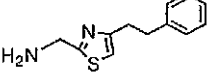
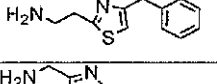
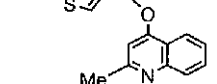
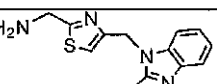
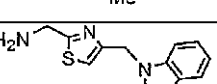
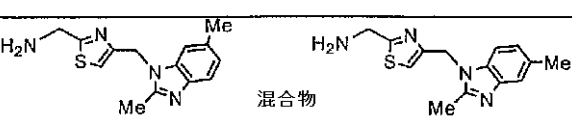
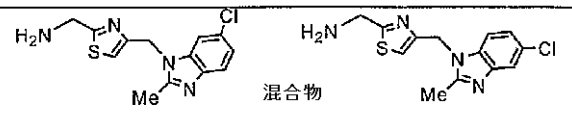
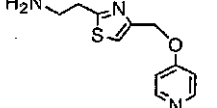
化合物番号	中間体構造	MS
393B		219 (M+H)
393C		219 (M+H)
393D		233 (M+H)
393E		235 (M+H)
393F		249 (M+H)
393G		281 (M+H)
393H		239 (M+H)

10

20

【 0 6 7 0 】

【化 5 5 3】

393I		230 (M+H)
393J		233 (M+H)
393K		237 (M+H)
393L		237 (M+H)
393M		237 (M+H)
393N		253 (M+H)
393O		206 (M+H)
393P		206 (M+H)
393Q		248 (M+H)
393R		219 (M+H)
393S		219 (M+H)
393T		286 (M+H)
393U		259 (M+H)
393V		313 (M+H)
393W	 混合物	273 (M+H)
393X	 混合物	293 (M+H)
393Y		236 (M+H)

10

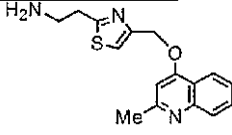
20

30

40

【0 6 7 1】

【化 5 5 4】

393Z		300 (M+H)

I 部：

乾燥 DMF (6 mL) 中にて、化合物 393A (100 mg、0.416 mmol)、化合物 362 (181 mg、0.499 mmol)、HATU (316 mg、0.832 mmol) およびトリエチルアミン (126 mg、0.17 mL、1.25 mmol) を混ぜ合わせた。室温で、16 時間攪拌した。濃縮し、0.5 N NaOH (15 mL) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：3% MeOH-CH₂Cl₂) で精製して、無色油状物として、120 mg (52%) の生成物 394A を得た。MS m/e : 550 (M+H)。

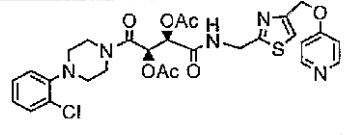
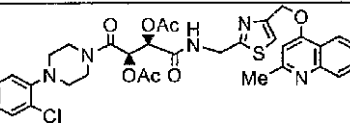
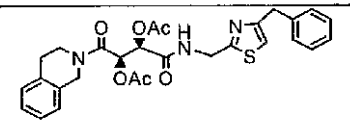
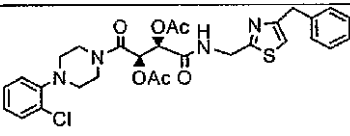
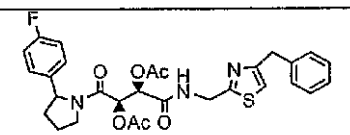
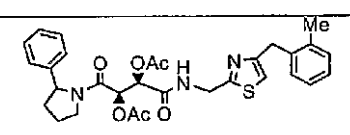
10

【0 6 7 2】

上記手順に従って、次の中間体を調製した：

【0 6 7 3】

【化 5 5 5】

化合物番号	中間体構造	MS
394B		616 (M+H)
394C		680 (M+H)
394D		536 (M+H)
394E		600 (M+H)
394F		568 (M+H)
394G		564 (M+H)

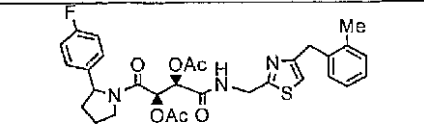
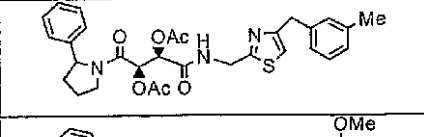
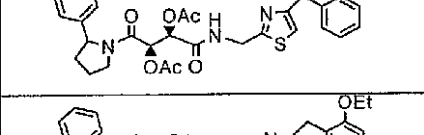
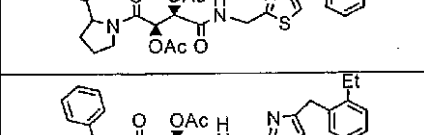
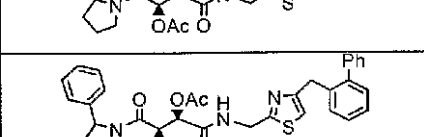
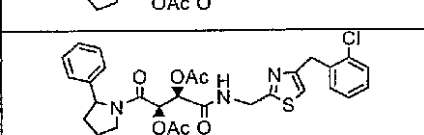
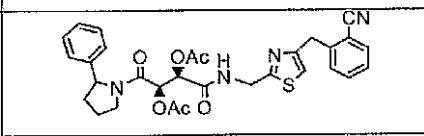
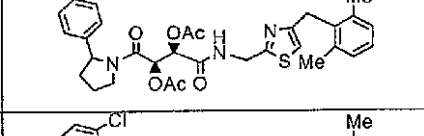
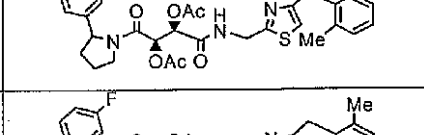
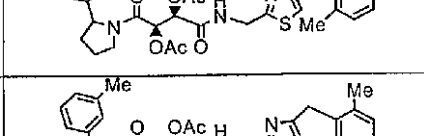
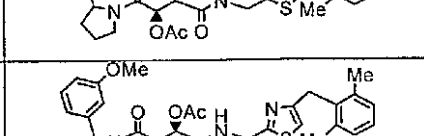
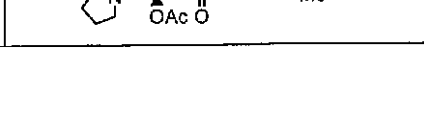
20

30

40

【0 6 7 4】

【化 5 5 6】

394H		582 (M+H)
394I		564 (M+H)
394J		580 (M+H)
394K		594 (M+H)
394L		578 (M+H)
394M		626 (M+H)
394N		584 (M+H)
394O		575 (M+H)
394P		578 (M+H)
394Q		612 (M+H)
394R		596 (M+H)
394S		592 (M+H)
394T		608 (M+H)

10

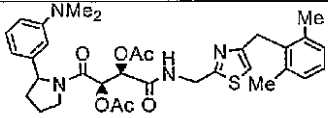
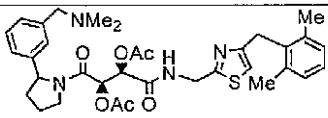
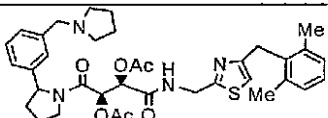
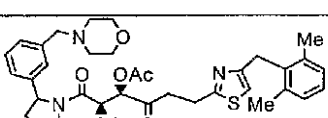
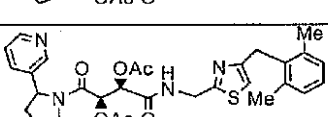
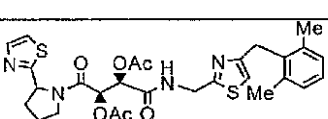
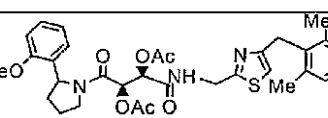
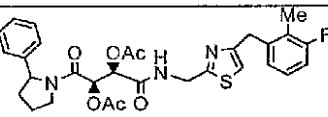
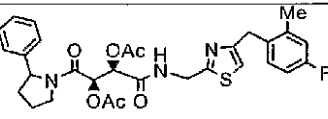
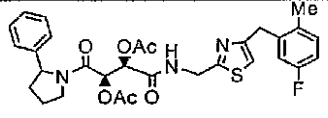
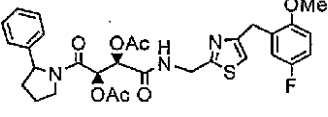
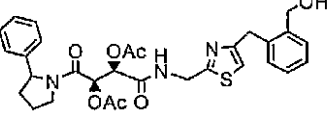
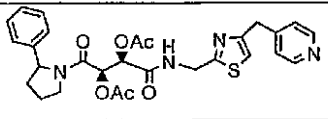
20

30

40

【0 6 7 5】

【化 5 5 7】

394U		621 (M+H)
394V		635 (M+H)
394W		661 (M+H)
394X		677 (M+H)
394Y		579 (M+H)
394Z		585 (M+H)
394AA		608 (M+H)
394BB		582 (M+H)
394CC		582 (M+H)
394DD		582 (M+H)
394EE		598 (M+H)
394FF		580 (M+H)
394GG		551 (M+H)

10

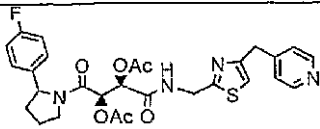
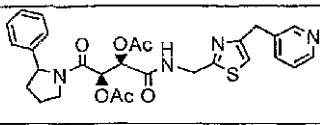
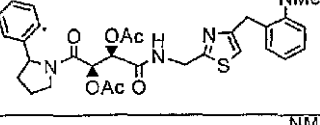
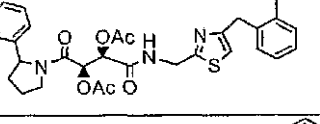
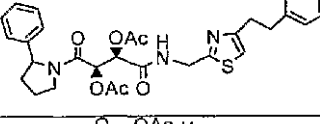
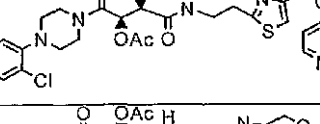
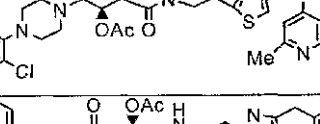
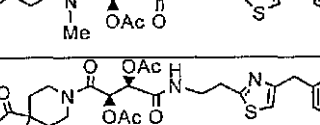
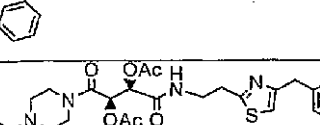
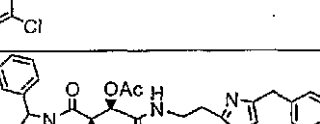
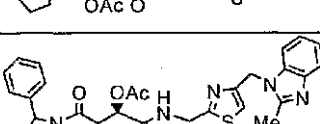
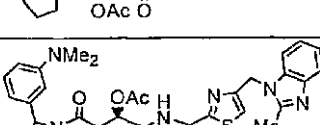
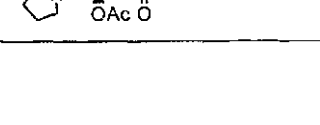
20

30

40

【 0 6 7 6 】

【化 5 5 8】

394HH		569 (M+H)
394II		551 (M+H)
394JJ		593 (M+H)
394KK		607 (M+H)
394LL		564 (M+H)
394MM		630 (M+H)
394NN		694 (M+H)
394OO		552 (M+H)
394PP		620 (M+H)
394QQ		613 (M+H)
394RR		564 (M+H)
394SS		604 (M+H)
394TT		647 (M+H)

10

20

30

40

【0 6 7 7】

【化 5 5 9】

394UU		673 (M+H)
394VV		702 (M+H)
394WW		687 (M+H)
394XX		701 (M+H)
394YY		716 (M+H)
394ZZ		701 (M+H)
394AAA		661 (M+H)
394BBB		682 (M+H)

J 部：

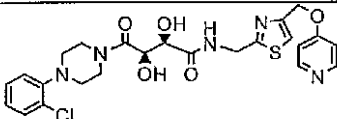
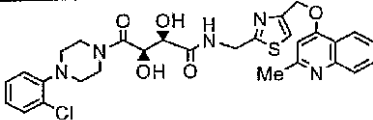
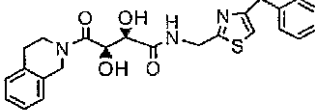
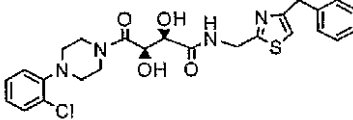
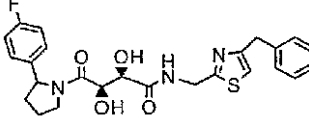
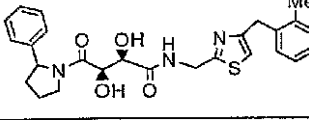
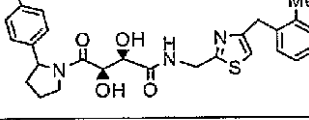
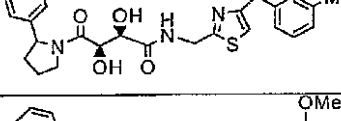
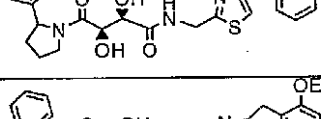
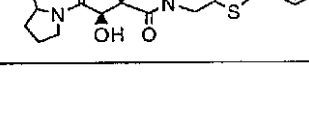
MeOH (6 mL) に溶解した化合物 394A (0.12 g、0.218 mmol) に、MeOH (0.044 mL、0.0218 mmol) 中の 0.5 M NaOMe を加えた。室温で、60 分間攪拌した。ジオキサン (0.055 mL、0.218 mmol) 中の 4 N HCl を加え、そして濃縮して、淡黄色発泡体として、0.10 g (100%) の生成物 395 を得た。MS m/e : 466 (M+H)。

【 0 6 7 8 】

上記手順に従って、次の化合物を調製した：

【 0 6 7 9 】

【化 5 6 0】

化合物番号	化合物	MS
396		532 (M+H)
397		596 (M+H)
398		452 (M+H)
399		515 (M+H)
400		484 (M+H)
401		480 (M+H)
402		498 (M+H)
403		480 (M+H)
404		496 (M+H)
405		510 (M+H)

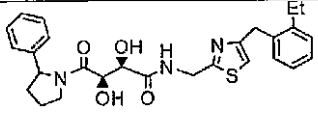
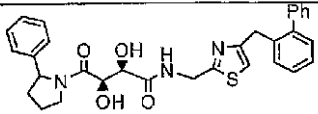
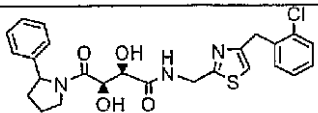
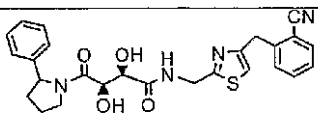
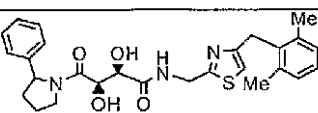
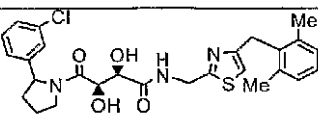
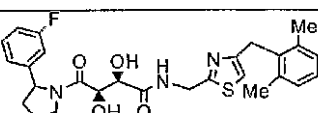
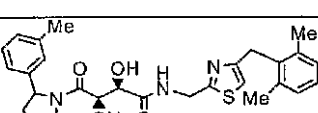
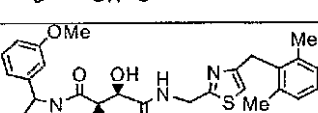
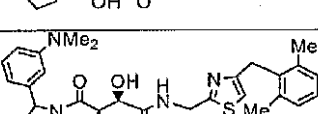
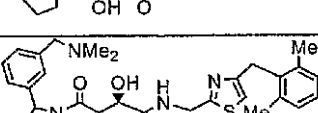
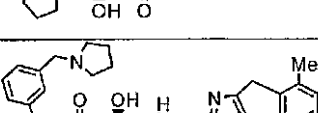
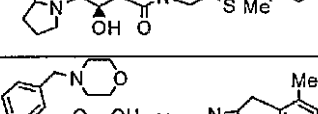
10

20

30

【 0 6 8 0】

【化 5 6 1】

406		494 (M+H)
407		542 (M+H)
408		500 (M+H)
409		491 (M+H)
410		494 (M+H)
411		528 (M+H)
412		512 (M+H)
413		508 (M+H)
414		524 (M+H)
415		537 (M+H)
416		551 (M+H)
417		577 (M+H)
418		593 (M+H)

10

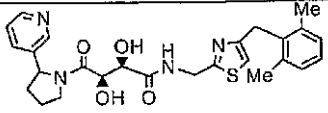
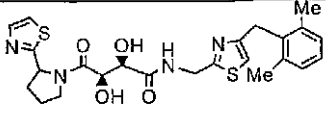
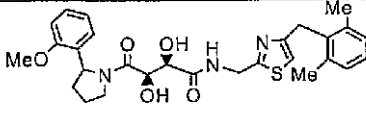
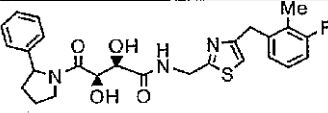
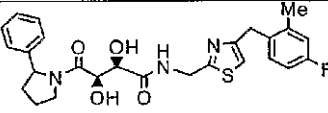
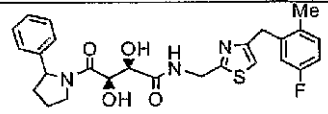
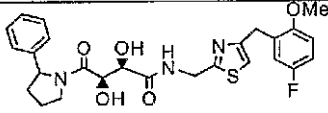
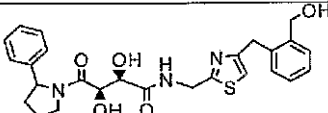
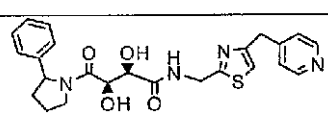
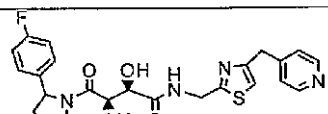
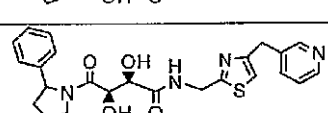
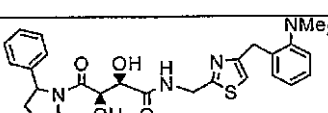
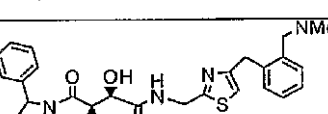
20

30

40

【 0 6 8 1】

【化 5 6 2】

419		495 (M+H)
420		501 (M+H)
421		524 (M+H)
422		498 (M+H)
423		498 (M+H)
424		498 (M+H)
425		514 (M+H)
426		496 (M+H)
427		467 (M+H)
428		485 (M+H)
429		467 (M+H)
430		509 (M+H)
431		523 (M+H)

10

20

30

40

【 0 6 8 2】

【化 5 6 3】

432		480 (M+H)
433		546 (M+H)
434		610 (M+H)
435		468 (M+H)
436		536 (M+H)
437		529 (M+H)
438		480 (M+H)
439		520 (M+H)
440		563 (M+H)
441		589 (M+H)
442		618 (M+H)
443		603 (M+H)
444		617 (M+H)

10

20

30

40

【 0 6 8 3】

【化 5 6 4】

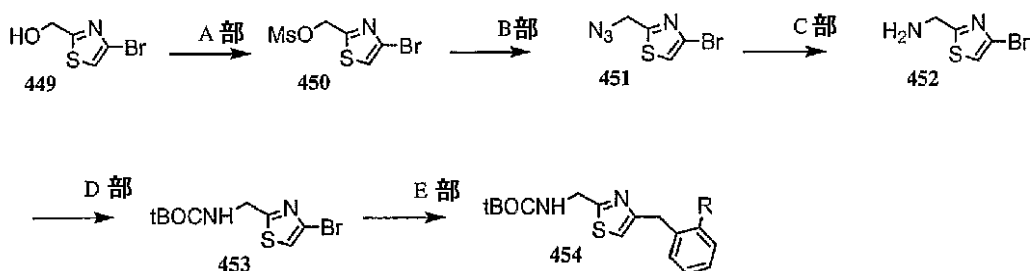
445		632 (M+H)
446		617 (M+H)
447		577 (M+H)
448		597 (M+H)

(実施例 9 B)

(スキーム 1)

【0 6 8 4】

【化 5 6 5】



化合物 4 4 9 に関する参考文献：

K. C. Nicolaou, N. P. King, M. R. V. Finlay, Y. He, F. Roschangar, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Sarabia, S. Ninkovic, D. Hepworth; Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 665-697.

【0 6 8 5】

A 部：

化合物 4 4 9 (4.86 g、25.0 mmol) (これは、CH₂Cl₂ (200 mL) に溶解し、そして -30℃ まで冷却した) に、注射器を経由して、トリエチルアミン (5.07 g、7.0 mL、50.1 mmol) を滴下し、次いで、塩化メシル (3.44 g、2.3 mL、30.1 mmol) を滴下した。60 分間にわたって、0℃ までゆっくりと温めた。水 (200 mL) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、橙色油状物として、6.80 g (100

10

20

30

40

50

%) の生成物 450 を得た。MS m/e : 272 (M+H)。

【0686】

B 部：

DMF (100 mL) に溶解した化合物 450 (6.80 g、25.0 mmol) にアジ化ナトリウム (3.25 g、50.0 mmol) を加え、そして 80℃ で、2 時間加熱した。室温まで冷却し、そして濃縮した。水 (200 mL) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：5% EtOAc-ヘキサン～10% EtOAc-ヘキサン) で精製して、橙色油状物として、4.18 g (76%) の生成物 451 を得た。MS m/e : 219 (M+H)。

10

【0687】

C 部：

10:1 (容量) の THF:水 (150 mL) に溶解した化合物 451 (4.18 g、19.1 mmol) にトリフェニルホスフィン (20.0 g、76.3 mmol) を加え、そして 2 時間還流した。室温まで冷却し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：NH₃-CH₂Cl₂ と共に 3% MeOH) で精製して、黄色固形物として、6.18 g の生成物 452 (トリフェニルホスフィンオキシドと共に) を得た。生成物 452 が収率 100% であれば、3.68 g となる。MS m/e : 194 (M+H)。

【0688】

20

D 部：

CH₂Cl₂ (100 mL) に溶解した化合物 452 (3.68 g、19.1 mmol) に、tBOC 無水物 (5.21 g、23.9 mmol) を加えた。室温で、2 時間攪拌し、次いで、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：3% MeOH-CH₂Cl₂) で精製して、黄色油状物として、3.97 g (71%) の生成物 453 を得た。MS m/e : 293 (M+H)。

【0689】

E 部：

乾燥 THF (10 mL) に溶解した化合物 453 (1.07 g、3.65 mmol) に、窒素雰囲気下にて、2-クロロベンジル塩化亜鉛 (THF 中で 0.5 M、14.6 mL、7.30 mmol) およびビス (トリ-*t*-ブチルホスフィン) パラジウム (0.14 g、0.274 mmol) を加えた。60℃ で、2 時間加熱した。室温まで冷却し、そして濃縮した。0.2 N HCl (30 mL) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：5% EtOAc-ヘキサン～15% EtOAc-ヘキサン) で精製して、黄色油状物として、0.61 g (49%) の生成物 454 を得た。MS m/e : 339 (M+H)。

30

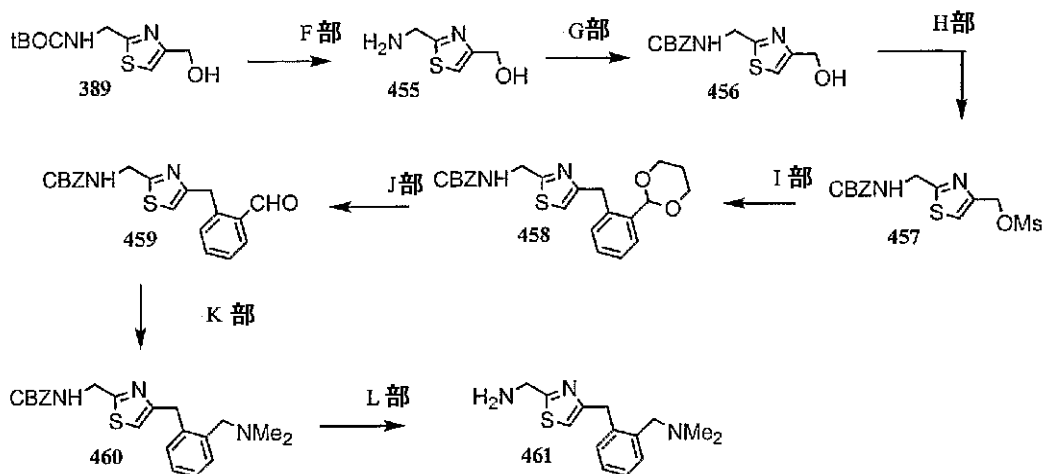
【0690】

(スキーム 2)

【0691】

40

【化 5 6 6】



10

F 部：

MeOH (40 mL) に溶解した化合物 389 (2.00 g、8.18 mmol) に、ジオキサン (20.5 mL、81.8 mmol) 中の 4N HCl を加えた。室温で、3 時間攪拌した。濃縮して、白色固形物として、1.48 g (100%) の生成物 455 を得た。MS m/e : 145 (M+H)。

20

【0692】

G 部：

CH₂Cl₂ (50 mL) に懸濁した化合物 455 (1.48 g、8.18 mmol) にトリエチルアミン (2.48 g、3.4 mL、24.5 mmol) を加え、そして 0℃ まで冷却した。滴下漏斗を経由して、CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解した CBZCl (1.54 g、1.3 mL、9.00 mmol) を滴下した。0℃ で、30 分間、次いで、室温で、2 時間攪拌した。0.2N NaOH (100 mL) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：5% MeOH-CH₂Cl₂ ~ 10% MeOH-CH₂Cl₂) で精製して、白色固形物として、1.41 g (62%) の生成物 456 を得た。MS m/e : 279 (M+H)。

30

【0693】

H 部：

化合物 456 (1.40 g、5.03 mmol) (これは、CH₂Cl₂ (40 mL) に溶解し、そして -30℃ まで冷却した) に、注射器を経由して、トリエチルアミン (1.02 g、1.4 mL、10.1 mmol) を滴下し、次いで、塩化メシル (0.69 g、0.47 mL、6.04 mmol) を滴下した。60 分間にわたって、0℃ までゆっくりと温めた。水 (50 mL) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、黄色油状物として、1.79 g (100%) の生成物 457 を得た。MS m/e : 357 (M+H)。

40

【0694】

I 部：

2-(1,3-ジオキサン-2-イル)フェニル臭化マグネシウム (THF 中で 0.25 M、100 mL、25.0 mmol) (これは、窒素雰囲気下にて、-25℃ の内部温度まで冷却した) に、シアン化銅 (1.12 g、12.5 mmol) を加えた。-25℃ で、1 時間、次いで、0℃ で、1 時間攪拌した。15℃ の内部温度まで温め、次いで、-25℃ まで再冷却した。注射器を経由して、乾燥 THF (15 mL) に溶解した化合物 457 (1.78 g、4.99 mmol) を滴下した。-25℃ の内部温度で、1 時間、次いで、0℃ で、16 時間攪拌した。濃縮し、2N NH₄OH (100 mL) および CH₂Cl₂ (100 mL) を加え、そしてセライトで濾過した。濾液を層分離し、CH₂Cl₂

50

1₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 10% EtOAc-ヘキサン~40% EtOAc-ヘキサン) で精製して、白色固形物として、1.35 g (64%) の生成物 458 を得た。MS m/e: 425 (M+H)。

【0695】

J 部: CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解した化合物 458 (1.34 g、3.16 mmol) に、水 (2 mL) および TFA (8 mL) を加えた。室温で、5 時間攪拌し、次いで、濃縮した。1N NaOH (50 mL) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 20% EtOAc-CH₂Cl₂~30% EtOAc-CH₂Cl₂) で精製して、黄色油状物として、1.05 g (91%) の生成物 459 を得た。MS m/e: 367 (M+H)。

10

【0696】

K 部:

CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解した化合物 459 (0.74 g、2.02 mmol) に、ジメチルアミン (THF 中で 2M、2.0 mL、4.04 mmol)、3 Å シーブ (0.60 g)、氷酢酸 (0.12 g、0.12 mL、2.02 mmol)、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.64 g、3.03 mmol) を加えた。室温で、16 時間攪拌した。0.5N NaOH (25 mL) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機抽出物 (MgSO₄) を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: NH₃-CH₂Cl₂ と共に 5% MeOH~NH₃-CH₂Cl₂ と共に 15% MeOH) で精製して、黄色油状物として、0.65 g (81%) の生成物 460 を得た。MS m/e: 396 (M+H)。

20

【0697】

L 部: MeOH (5 mL) に溶解した化合物 460 (0.64 g、1.62 mmol) に、THF (2 mL) および 6.25N NaOH (5 mL) を加えた。3 時間還流した。室温まで冷却し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: NH₃-CH₂Cl₂ と共に 10% MeOH~NH₃-CH₂Cl₂ と共に 15% MeOH) で精製して、橙色油状物として、0.31 g (74%) の生成物 461 を得た。MS m/e: 262 (M+H)。

30

【0698】

実施例 9B の手順を使用して調製した選択化合物は、前述の表で例示されている。

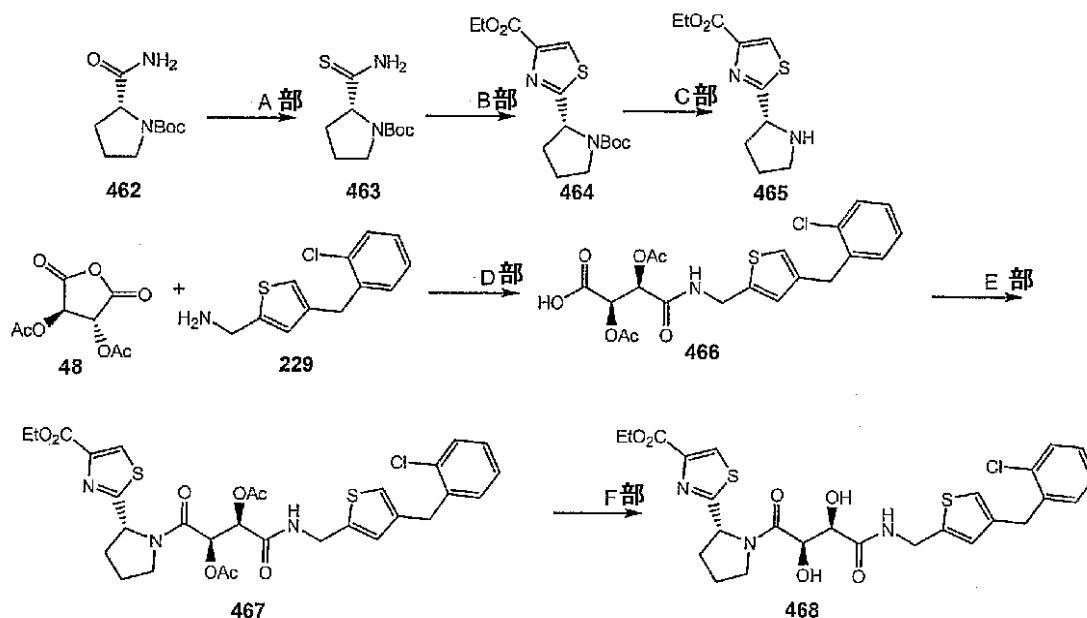
【0699】

(実施例 10: 2-ヘテロアリアルピロリジンおよび誘導体)

(実施例 10A)

【0700】

【化 5 6 7】



10

A 部：THF（15 mL）中の D-1-N-Boc-プロリンアミド（462）（2.5 g、11.7 mmol）に、室温で、ローソン試薬（2.36 g、5.8 mmol）を少しずつ加えた。その反応混合物を、アルゴン雰囲気下にて、3.5 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、5% MeOH/DCM）で精製すると、淡黄色固形物（2.5 g、93%）として、463 が得られた。

20

【0701】

B 部：

DME（12 mL）中の 463（500 mg、2.15 mmol）および炭酸水素カリウム（1.74 g、17.35 mmol）の混合物を 10 分間攪拌した。その反応混合物に、注射器を経由して、プロモピルビン酸エチル（0.81 mL、6.45 mmol）を滴下した。この反応混合物を 30 分間攪拌した。この反応混合物を 0℃まで冷却し、そして注射器を経由して、10 分間にわたって、無水トリフルオロ酢酸（1.21 mL、8.6 mmol）および 2,6-ルチジン（2.12 mL、18.3 mmol）の混合物を滴下した。この反応混合物を、0℃で、30 分間攪拌した。真空中で溶媒を除去した。その残渣をクロロホルムに溶解し、1.0 N HCl、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン）で精製すると、淡黄色固形物（520 mg、74%）として、464 が得られた。HPLC-MS t_R = 1.88 分間（UV_{254nm}）；式 C₁₅H₂₂N₂O₄S について計算された質量 326.1、実測 LCMS m/z 327.1（M+H）。

30

【0702】

C 部：

ジオキサン（1 mL）中の 464（486 mg、1.49 mmol）に、ジオキサン（1 mL）中の 4 N HCl を加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌し、そして濃縮した。HPLC-MS t_R = 0.60 分間（UV_{254nm}）；式 C₁₀H₁₄N₂O₂S について計算された質量 226.1、実測 LCMS m/z 227.1（M+H）。

40

【0703】

D 部：

THF（2 mL）中の 48（216 mg、1.0 mmol）に、229 に由来の物質（238 mg、1 mmol）を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして凍結乾燥して、白色粉末（410 mg、90%）を得た。HP

50

LC-MS $t_R = 1.74$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{20}H_{20}ClNO_7S$ について計算された質量 453.0、実測 LCMS m/z 454.0 ($M+H$)。

【0704】

E 部：

DMF (0.5 mL) 中の 465 (26 mg、0.1 mmol) に、DIEA (35 μ L、0.2 mmol)、DMF (1 mL) 中の 466 (54 mg、0.12 mmol)、次いで、HATU (57 mg、0.15 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) で希釈し、そして層分離した。有機層を、0.1 N NaOH、0.1 N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物 467 を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 2.06$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{30}H_{32}ClN_3O_8S_2$ について計算された質量 661.1、実測 LCMS m/z 662.0 ($M+H$)。

10

【0705】

F 部：

メタノール (1 mL) 中の 467 に、メタノール (1 mL) 中の 7.0 M アンモニアを加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色粉末 (2 mg) として、468 が得られた。HPLC-MS $t_R = 5.04$ 分間 (UV_{254nm} 、10 分間) ; 式 $C_{26}H_{28}ClN_3O_6S_2$ について計算された質量 577.1、実測 LCMS m/z 578.0 ($M+H$)。

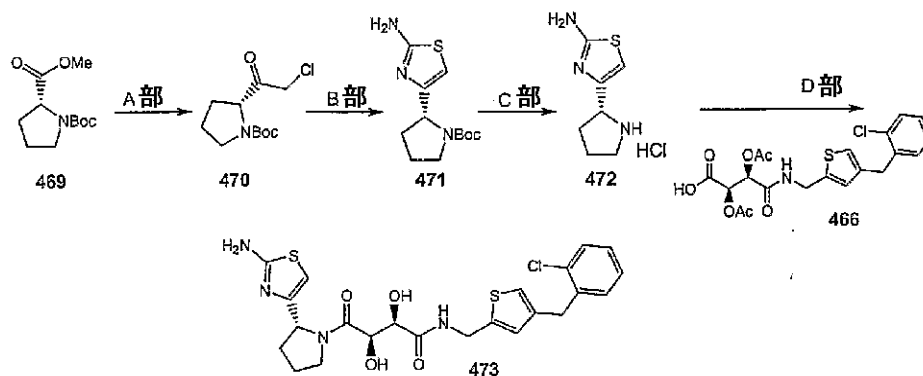
20

【0706】

(実施例 10B)

【0707】

【化 568】



30

A 部：

THF (20 mL) 中にて、 -78°C で、1.6 M n-ブチルリチウム (34 mL、54.5 mmol) をジイソプロピルアミン (8.47 mL、60 mmol) に加えることにより、LDA の溶液を形成した。その反応混合物を、 -78°C で、20 分間攪拌し、そして 0°C まで徐々に温めた。この LDA 溶液を、 -78°C で、カニューレを経由して、30 分間にわたって、THF (20 mL) 中の N-Boc-D-プロリンメチルエステル (469) (2.5 g、10.9 mmol) およびクロロヨードメタン (3.17 mL、43.6 mmol) の混合物に滴下した。その反応混合物を、 -78°C で、30 分間攪拌した。 -78°C で、20 分間にわたって、酢酸 (15 mL) の THF (15 mL) 溶液をゆっくりと加えた。その反応混合物を 20 分間攪拌し、次いで、室温まで温めた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水、炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20% EtOAc/ヘキサン) で精製すると、淡褐色固形物 (2.0 g、74%) として、470 が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.80$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{11}H_{18}ClNO_3$ について計算された質量 247.1、実測 LCMS m

40

50

／z 248.1 (M+H)。

【0708】

B部：

470 (250 mg、1.0 mmol) およびチオ尿素 (152 mg、2 mmol) の混合物を72時間撹拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、80% EtOAc／ヘキサン) で精製すると、白色固形物 (201 mg、75%) として、471 が得られた。HPLC-MS t_R = 0.67 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₂H₁₉N₃O₂S について計算された質量 269.1、実測 LCMS m/z 270.1 (M+H)。

10

【0709】

C部：

ジオキサン (1 mL) 中の 471 (201 mg、0.75 mmol) に、ジオキサン (1 mL) 中の 4N HCl を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間撹拌し、そして濃縮した。

【0710】

D部：

DMF (2 mL) 中の 466 (45 mg、0.1 mmol)、472 (29 mg、0.12 mmol)、DIEA (50 μL、0.28 mmol) および HATU (57 mg、0.15 mmol) の混合物を、室温で、一晩撹拌した。その反応混合物を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) で希釈し、そして層分離した。有機層を、0.1N NaOH、0.1N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をメタノール (1 mL) に溶解し、そしてメタノール (1 mL) 中の 7.0M アンモニアを加えた。この反応混合物を、室温で、1時間撹拌し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色粉末として、473 が得られた。HPLC-MS t_R = 1.42 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₃H₂₅ClN₄O₄S₂ について計算された質量 520.1、実測 LCMS m/z 521.1 (M+H)。

20

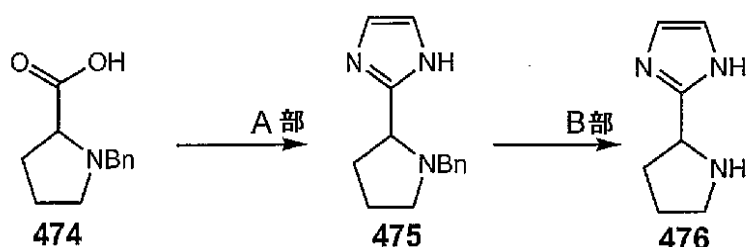
【0711】

(実施例 10C)

【0712】

30

【化569】



A部：

40

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 1-ベンジル-ピロリジン-2-カルボン酸 (474) (Belokon, Y. N. et al; Tetrahedron Asymmetry 1998, 9, 4249-4252) に、2,2-ジメトキシ-エチルアミン (614 mg、5.84 mmol)、EDCl (1.12 g、5.84 mmol)、HOBT (658 mg、4.87 mmol) および NMM (1.08 mL、9.8 mmol) を加えた。その反応混合物を、25℃で、一晩撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) を加えた。水層を CH₂Cl₂ (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して、黄色油状物として、1-ベンジル-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2-ジメトキシ-エチル)-アミドを得た。1-ベンジル-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2-ジ

50

メトキシエチル)ーアミドに、酢酸(10 mL)および酢酸アンモニウム(11 g)を加えた。その反応混合物を、一晩にわたって、140℃まで加熱した。それを、冷却した後、攪拌しながら、氷水100 mLに注いだ。攪拌しながら、固形NaHCO₃を少しずつ加えて、この溶液のpHを8~9に調節した。その水溶液をEtOAc(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。化合物475(110 mg)をSiO₂クロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₃:40:1:0.1~20:1:0.1)で単離した。MS:m/z 228.3 [M+H]⁺。

【0713】

B部:5-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール:

10

EtOH(10 mL)中の475(110 mg)にPd/C(10%、50 mg)を加えた。その反応混合物を、水素(50 psi)下にて、24時間水素化した。固形物を濾過し、その溶液をロータリーエバポレーターで蒸発させて、5-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール(476)(67 mg)を得た。

【0714】

【数32】

¹H-NMR

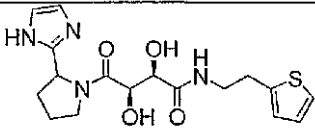
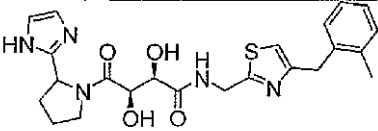
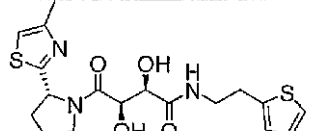
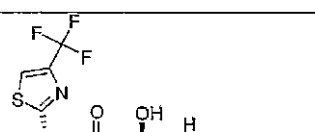
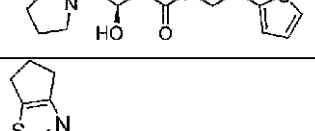
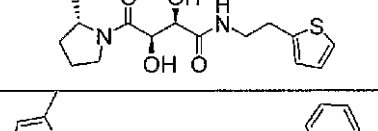
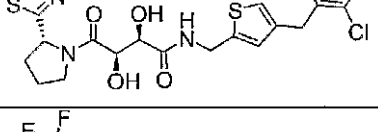
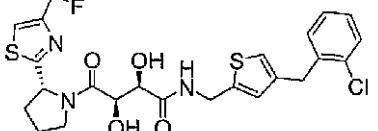
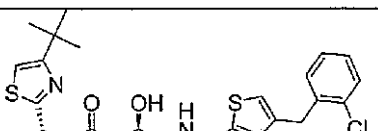
(300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 6.95 (s, 2H), 4.35 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 3.00 (m, 2H), 2.22~2.03 (m, 2H), 1.85 (m, 3H).

20

実施例11で記述した手順により、次の化合物を調製した。2-(ピリジル)-ピロリジンは、市販のアミンである(エントリー495~497)。471のアミノチアゾールを、アシル化化学反応によって、さらに官能化して、500~501を得た。

【0715】

【化 5 7 0】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
477		378.1	379.1
478		469.2	470.1
479		409.1	410.1
480		463.1	464.0
481		435.1	436.1
482		519.1	520.0
483		573.1	574.0
484		561.2	562.2
485		545.1	546.1

10

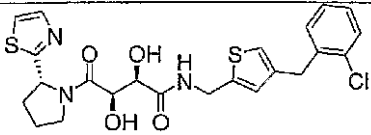
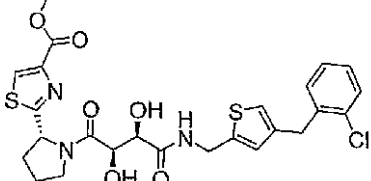
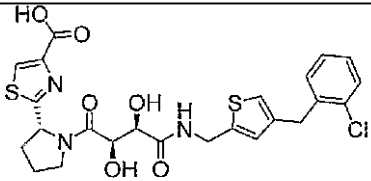
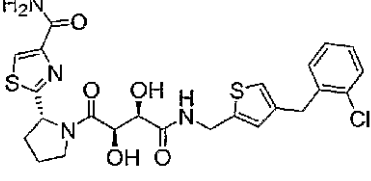
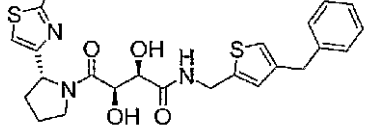
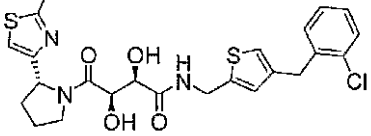
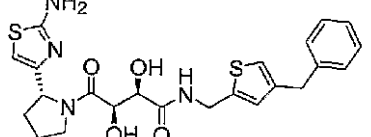
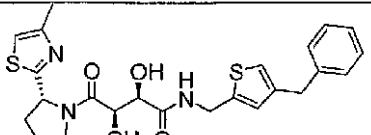
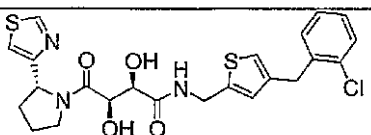
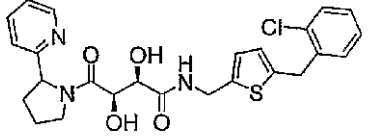
20

30

40

【 0 7 1 6 】

【化 5 7 1】

486		505.1	506.0
487		563.1	564.1
488		549.1	550.0
489		548.1	549.1
490		485.1	486.1
491		519.1	520.0
492		486.1	487.1
493		485.1	486.1
494		505.1	505.9
495		499.1	499.9

10

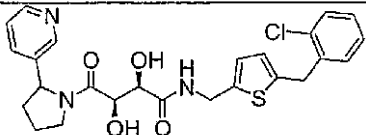
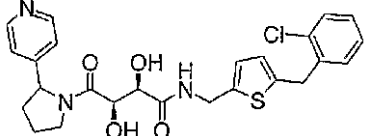
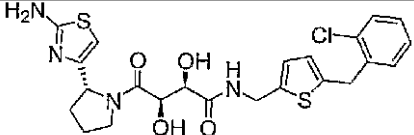
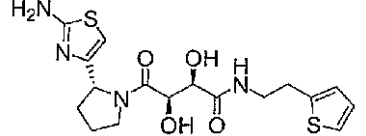
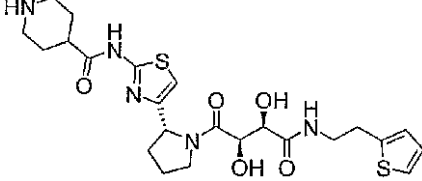
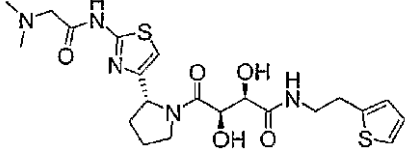
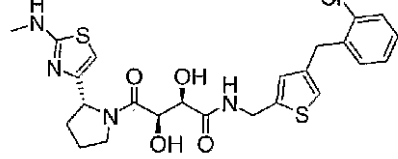
20

30

40

【0 7 1 7】

【化 5 7 2】

496		499.1	499.9
497		499.1	499.9
498		520.1	520.9
499		521.2	522.1
500		522.2	522.1
501		495.2	496.1
502		534.1	535.0

10

20

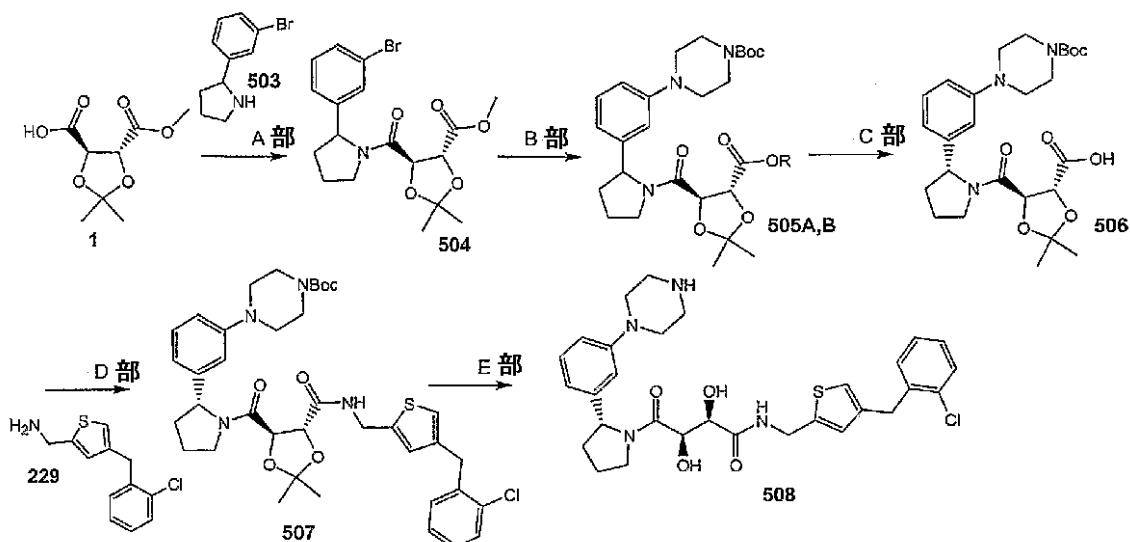
30

(実施例 11 : 2-フェニルピロリジンおよび誘導体)

(実施例 11A)

【0718】

【化 5 7 3】



A 部：

DMF (5 mL) 中の 1 (925 mg、4.53 mmol) に、2-(3-ブロモフェニル)-ピロリジン (503) (これは、Sorgi, K. L.; Maryanoff, C. A.; McComsey, D. F.; Graden, D. W.; Maryanoff, B. E.; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3567 の方法により、調製した) (1.12 g、4.95 mmol)、DIEA (1.75 mL、10.0 mmol) および HATU (1.88 g、4.95 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。真空中で DMF を除去し、その残渣を、酢酸エチル (20 mL) と水 (20 mL) の間で分配した。層分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、炭酸水素ナトリウム溶液、1.0 N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、10~20% EtOAc/DCM) で精製すると、504 (1.22 g、65%) が得られた。HPLC-MS t_R = 2.00 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₈H₂₂BrNO₅ について計算された質量 411.1、実測 LCMS m/z 412.2 (M+H)。

【0719】

B 部：

ピペラジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル (279 mg、1.5 mmol)、リン酸カリウム (530 mg、2.5 mmol)、Pd₂(dba)₃ (23 mg、0.025 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル (35 mg、0.1 mmol) に、アルゴン雰囲気下にて、A 部から得た物質 (414 mg、1.0 mmol) を加えた。その反応混合物を脱気し、そしてアルゴンでフラッシュした。この混合物を、90℃で、一晚加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過し、そして濃縮して、橙色薄膜 (679 mg) として、メチルエステル 505A および酸 505B の混合物を得た。この物質を、さらに精製することなく、使用した。505A : HPLC-MS t_R = 2.08 & 2.14 分間 (エステル、UV_{254nm}) ; 式 C₂₇H₃₉N₃O₇ について計算された質量 517.3、実測 LCMS m/z 518.0 (M+H)。505B : HPLC-MS t_R = 1.83 および 1.91 分間 (酸、UV_{254nm}) ; 式 C₂₆H₃₇N₃O₇ について計算された質量 503.3、実測 LCMS m/z 504.1 (M+H)。

【0720】

C 部：

THF (4 mL) および水 (1 mL) 中の 505A と 505B (約 1 mmol) との混合物に、1.0 M 水酸化リチウム (1.2 mL、1.2 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そして真空

中でTHFを除去した。水層をジエチルエーテル(3×10mL)で洗浄し、1.0N HClで酸性にし、そして酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、所望の異性体506(107mg、純度96%)が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.83$ 分間(UV_{254nm}) ; 式C₂BH_{3.7}N₃O₇について計算された質量503.3、実測LCMS m/z 504.1(M+H)。

【0721】

D部:

DMF(5mL)中の506(107mg、0.21mmol)に、229(55mg、0.23mmol)、DIEA(80μL、0.46mmol)およびHATU(87mg、0.23mmol)を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空中でDMFを除去し、その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。層分離した。有機層を、0.1N NaOH、0.1N HClおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)で精製すると、507(98mg、64%)が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.49$ 分間(UV_{254nm}) ; 式C_{3.8}H_{4.7}ClN₄O₆Sについて計算された質量722.2、実測LCMS m/z 723.1(M+H)。

10

【0722】

E部:

507(98mg、0.14mmol)に80:20のTFA:水(4mL)を加え、その混合物を、室温で、4時間攪拌した。その反応物を1:1のアセトニトリル:水(10mL)でクエンチし、そして濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、そして炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水層に塩化ナトリウムを加え、それを酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をアセトニトリル(2mL)および1.0N HCl(0.3mL)に溶解し、そして濃縮した。この物質を凍結乾燥して、白色粉末(75mg、86%)として、HCl塩として、508を得た。HPLC-MS $t_R = 1.27$ 分間(UV_{254nm}) ; 式C_{3.0}H_{3.5}ClN₄O₄Sについて計算された質量582.2、実測LCMS m/z 583.2(M+H)。

20

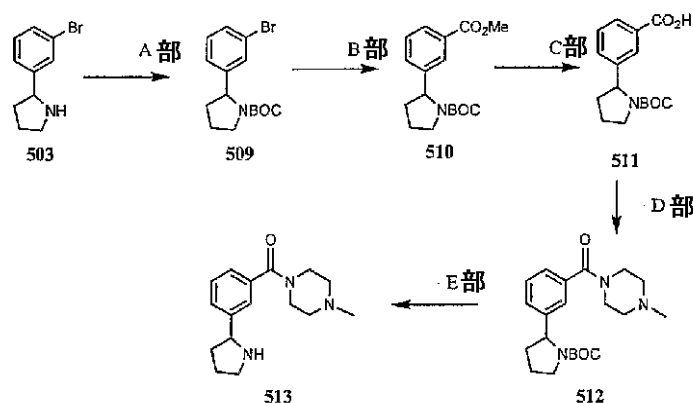
【0723】

(実施例11B)

30

【0724】

【化574】



40

A部:

化合物503(5.0g、22.1mmol)の乾燥CH₂Cl₂(80mL)溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル(5.55g、25.4mmol)を加えた。その溶液を、室温で、2時間攪拌した。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 5:1~3:1)で単離して、化合物50

50

9 (5.7 g, 79%) を得た。

【0725】

B部：

二口フラスコに、化合物509 (1.0 g, 3.06 mmol)、MeOH (8 mL)、トリエチルアミン (6 mL)、DMF (6 mL) および Pd (PPh₃)₂Cl₂ を充填した。このフラスコに、頂部に三方弁を備えた冷却器を取り付けた。この三方弁に、バルーンおよび一酸化炭素タンクを取り付けた。このバルーンにCOを満たし、そして系を2回フラッシュした。このフラスコを、80℃油浴中にて、36時間加熱した。室温まで冷却した後、水 (50 mL) および EtOAc (100 mL) を加えた。有機相を分離し、水 (50 mL) で2回およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 10:1~5:1) で単離して、化合物510 (610 mg, 65%) を得た。

10

【0726】

C部：

化合物510 (384 mg, 1.26 mmol) をジオキサン/水 (3:1, 4 mL) に溶解し、そしてLiOH (100 mg, 2.38 mmol) を加えた。その溶液を、室温で、4時間攪拌した。飽和NH₄Cl溶液 (20 mL) を加えた。水相をEtOAc (25 mL) で2回抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、そして真空乾燥して、化合物511 (368 mg, 100%) を得た。

20

【0727】

E部：

化合物511 (76 mg, 0.26 mmol) を乾燥CH₂Cl₂ (1.5 mL) に溶解した。N-メチルピペラジン (0.035 mL, 0.31 mmol)、EDCl (75 mg, 0.39 mmol)、HOBT (43 mg, 0.31 mmol)、およびNMM (0.086 mL, 0.78 mmol) を加えた。その溶液を、室温で、16時間攪拌した。飽和NaHCO₃ 溶液 (5 mL) およびCH₂Cl₂ (5 mL) を加え、そして層分離した。水相をCH₂Cl₂ (5 mL) で2回抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで単離して、化合物512 (90 mg, 92%) を得た。

30

【0728】

F部：

化合物512 (90 mg, 0.24 mmol) をMeOH (1 mL) に溶解し、そしてHCl (ジオキサン中で4 M, 0.25 mL, 1 mmol) を加えた。その溶液を、室温で、一晩攪拌した。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去して、化合物513 (83 mg, 100%) を得た。

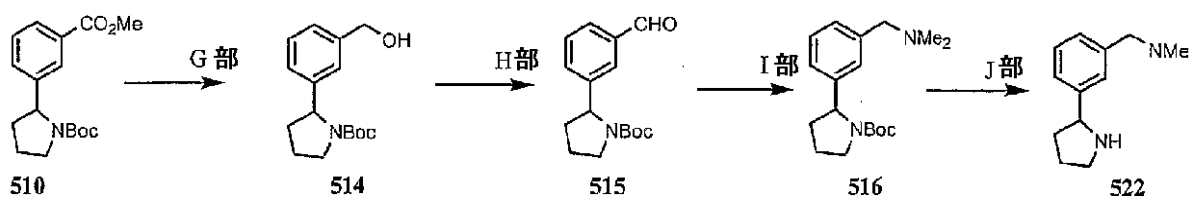
【0729】

(実施例11C)

【0730】

【化575】

40



G部：

化合物510 (3.68 g, 12.0 mmol) を乾燥THF (60 mL) に溶解し、そして水素化ホウ素リチウム (0.78 g, 36.2 mmol) を加えた。その溶液を、

50

還流状態で、16時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。MeOH (4 mL) を加え、そしてロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。水 (75 mL) を加え、その水溶液をCH₂Cl₂ (75 mL) で3回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5% MeOH-CH₂Cl₂ ~ 10% MeOH-CH₂Cl₂) で精製して、3.28 g (98%) の化合物514を得た。MS (M+1に対するm/e): 278。

【0731】

H部:

塩化オキサリル (1.87 g、1.3 mL、14.7 mmol) を乾燥CH₂Cl₂ (35 mL) に溶解し、そして窒素雰囲気下にて、-78℃まで冷却した。滴下漏斗を経由して、乾燥CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解したDMSO (2.30 g、2.1 mL、29.5 mmol) を滴下した。その溶液を、-78℃で、15分間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (15 mL) に溶解した化合物514 (3.27 g、11.8 mmol) を加えた。その反応混合物を、-78℃で、60分間攪拌し、次いで、トリエチルアミン (3.58 g、4.9 mL、35.4 mmol) を加えた。この反応混合物を、-78℃で、15分間攪拌し、次いで、0℃まで温めた。水 (75 mL) を加え、そして層分離した。水相をCH₂Cl₂ (75 mL) で2回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5% EtOAc-CH₂Cl₂ ~ 10% EtOAc-CH₂Cl₂) で精製して、2.94 g (90%) の生成物515を得た。MS (M+1に対するm/e): 276。

【0732】

I部:

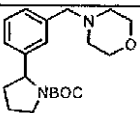
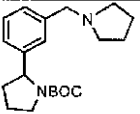
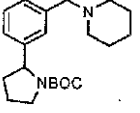
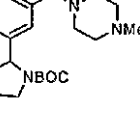
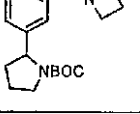
化合物515 (0.50 g、1.82 mmol) をCH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、そして3 Å シーブ (0.50 g)、THF (2 M、1.8 mL、3.64 mmol) 中のジメチルアミン、氷酢酸 (0.109 g、1.82 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.579 g、2.73 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、24時間攪拌した。1N NaOH (25 mL) を加え、その水溶液をCH₂Cl₂ (25 mL) で4回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5% MeOH-CH₂Cl₂ ~ 15% MeOH-CH₂Cl₂) で精製して、0.396 g (72%) の生成物516を得た。MS (M+1に対するm/e): 305。

【0733】

次の中間体もまた、調製した。

【0734】

【化 5 7 6】

化合物番号	中間体	MS (M+1について m/e)
517		347
518		331
519		345
520		360
521		317

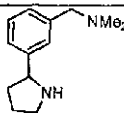
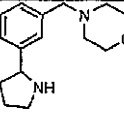
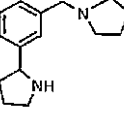
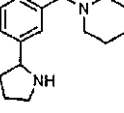
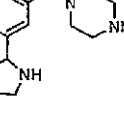
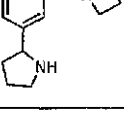
10

20

J 部：実施例 1 1 B の F 部で記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【 0 7 3 5】

【化 5 7 7】

化合物番号	中間体	MS (M+1について m/e)
522		205
523		247
524		231
525		245
526		260
527		217

30

40

実施例 1 1 で記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【 0 7 3 6】

【化 5 7 8】

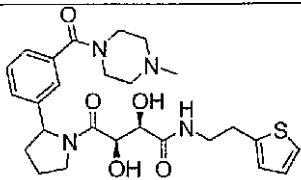
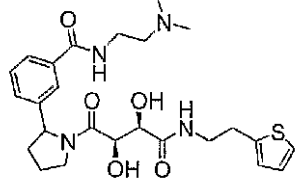
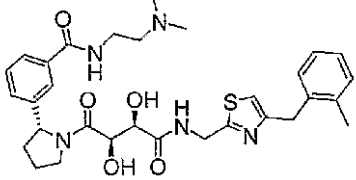
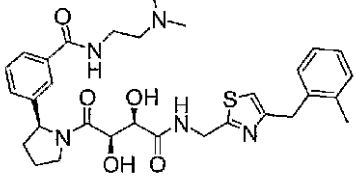
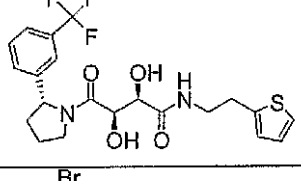
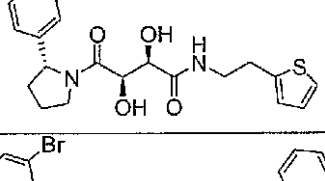
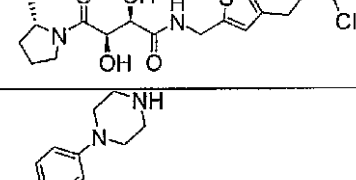
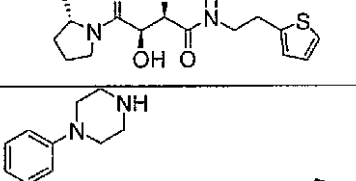
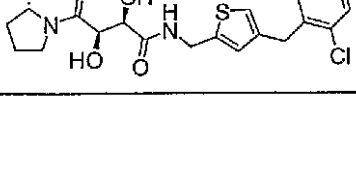
化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
416		550.3	551.3
417		576.3	577.3
418		592.3	593.3

10

20

【 0 7 3 7 】

【化 5 7 9】

529		514.2	515.0
530		502.2	503.1
531		593.3	594.1
532		593.3	594.1
536		456.1	457.1
537		466.1	467.0
538		576.1	577.0
539		472.2	473.2
540		582.2	583.2

10

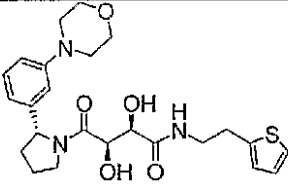
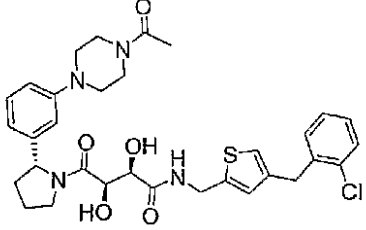
20

30

40

【 0 7 3 8 】

【化 5 8 0】

541		473.2	474.2
542		624.2	625.1

10

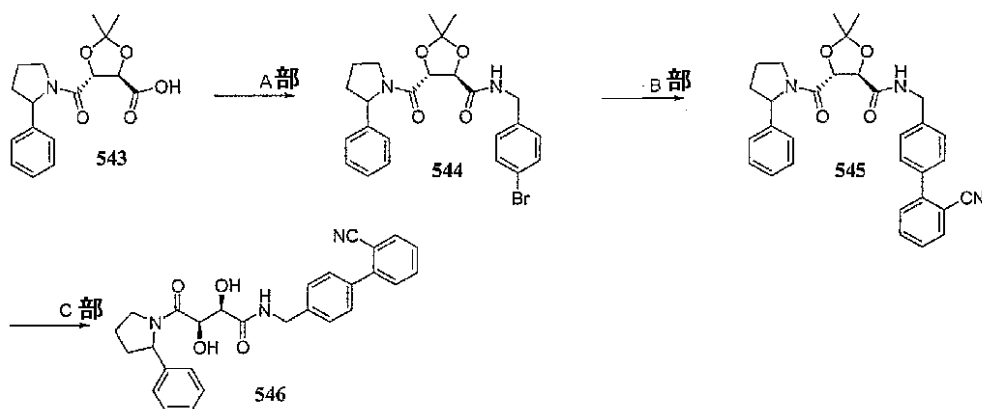
(実施例 12 : スズキアリール-アリールカップリング)

(実施例 12 A)

(スキーム 1 ビアリールの調製 (好ましい方法))

【0739】

【化 5 8 1】



20

実施例 1 で記述した手順により、化合物 543 を調製した。

【0740】

A 部 :

543 (1.01 g、3.17 mmol) および 4-ブロモベンジルアミン (0.71 g、3.83 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液 (これは、 0°C まで冷却した) に、DIEA (1.10 mL、6.31 mmol) を加え、続いて、PyBrop (1.10 g、3.43 mmol) を加えた。その反応物を室温まで温め、そして 16 時間攪拌した。液体を濃縮し、そして濃厚な油状物を EtOAc に吸収させた。有機層を 0.5 N KHSO_4 (1×)、飽和 NaHCO_3 (1×)、乾燥し (Na_2SO_4) で洗浄し、
 濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0%~100% EtOAc / ヘキサンで溶出する) で精製して、黄褐色油状物として、544 (1.27 g、2.61 mmol、収率 82%) を得た。MS m/e : 487.1 (M+H)。

40

【0741】

B 部 :

544 (0.105 g、0.215 mmol)、2-シアノフェニルボロン酸 (0.032 g、0.215 mmol) および Pd(dppf)Cl_2 (0.016 g、0.021 mmol) の CH_3CN (1 mL) および 1 N K_2CO_3 (1 mL) 溶液を、Smith Creator 電子レンジ (2~5 mL の容器、 150°C で 10 分間) にて、加熱した。この混合物を濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0%~100% E

50

t O A c / ヘキサンで溶出する) で精製して、黄褐色油状物として、545 (0.062 g、0.12 mmol、収率56%) を得た。MS m/e : 510.1 (M+H)。

【0742】

C部:

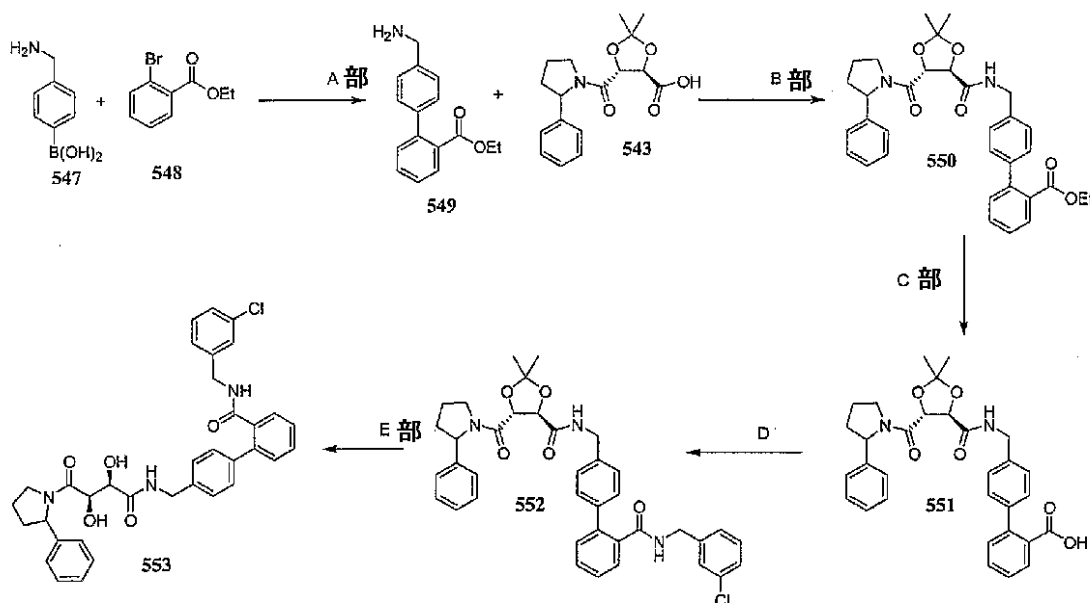
545 (0.049 g、0.096 mmol) の70% TFA / 20% CH₂Cl₂ / 10% H₂O 混合物溶液を、室温で、2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、その残渣を逆相HPLC (5:95~95:5のCH₃CN/H₂O (0.1% HCO₂H)) で精製して、白色固形物として、546 (0.023 g、0.049 mmol、収率51%) を得た。MS m/e : 470.1 (M+H)。

【0743】

(実施例12B)

【0744】

【化582】



A部:

2-ブロモ安息香酸エチル (548) (0.25 g、1.1 mmol)、(4-アミノメチルフェニル) ボロン酸 (547) (0.20 g、1.1 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (0.040 g、0.055 mmol) のCH₃CN (1 mL) および 1 N K₂CO₃ (1 mL) 溶液を、Smith Creator 電子レンジ (2~5 mL の容器、100℃で5分間) にて、加熱した。その反応物をH₂OおよびEtOAcで希釈した。有機層を除去し、そして水相をEtOAcで抽出した (3×)。合わせた有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、0%~20% CH₂Cl₂ / MeOHで溶出する) で精製して、褐色油状物として、549 (0.14 g、0.55 mmol、収率50%) を得た。MS m/e : 256.1 (M+H)。

【0745】

B部:

549 (0.21 g、0.82 mmol) および 543 (0.19 g、0.59 mmol) のCH₂Cl₂ (5 mL) 溶液 (これは、0℃まで冷却した) に、DIEAを加え、続いて、PyBrOPを加えた。その反応物を20時間攪拌し、室温まで徐々に温めた。この混合物を濃縮し、そして褐色油状物をEtOAcに吸収させた。有機相を、0.5 N KHSO₄ (1×)、飽和NaHCO₃ (1×) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、0%~100% EtOAc / ヘキサンで溶出する) で精製して、褐色油状物として、550 (0.

10

20

30

40

50

2.9 g、0.51 mmol、収率87%)を得た。MS m/e : 557.1 ($M+H$)。

【0746】

C部:

550 (0.26 g、0.47 mmol) の THF (2 mL) / MeOH (2 mL) / H_2O (1 mL) 混合物溶液に、LiOH· H_2O (0.052 g、1.24 mmol) を1つの固形部分で加えた。その反応物を一晩攪拌し、次いで、1N HClで、pH約3まで酸性化した。EtOAcで希釈した後、有機層を除去し、そして水相をEtOAcで抽出した(3×)。合わせた有機物 were 乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。その残渣を逆相HPLC(これは、10:90~100:0の CH_3CN / H_2O (0.1% HCO_2H) で溶出する)で精製して、551 (0.22 g、0.38 mmol、収率88%)を得た。MS m/e : 529.1 ($M+H$)。

【0747】

D部:

551 (55 mg、0.104 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液に、ポリスチレン結合HOBt (109 mg、0.095 mmol)、DIC (0.067 mL、0.427 mmol) およびDMAP (7 mg、0.057 mmol) を加え、そして一晩振盪した。その混合物を濾過し、次いで、DMF (3×3 mL)、 CH_2Cl_2 (3×3 mL)、DMF (3×3 mL) およびTHF (3×3 mL) で洗浄した。この樹脂を一晩真空乾燥した。乾燥した樹脂結合酸 (82 mg、0.034 mmol) に CH_2Cl_2 (1 mL) 中の3-クロロベンジルアミン (8.33 μL 、0.068 mmol) を加え、その混合物を一晩振盪した。この混合物にポリスチレン結合イソシアネート樹脂 (70 mg、0.102 mmol) を加え、そして5時間振盪した。所望生成物を濾過し、そして濾液を CH_2Cl_2 (3×3 mL) およびTHF (3×3 mL) で洗浄した。その有機部分を真空中で濃縮して、552 (14.6 mg、0.022 mmol、収率66%)を得た。MS m/e : 652.2 ($M+H$)。

【0748】

E部:

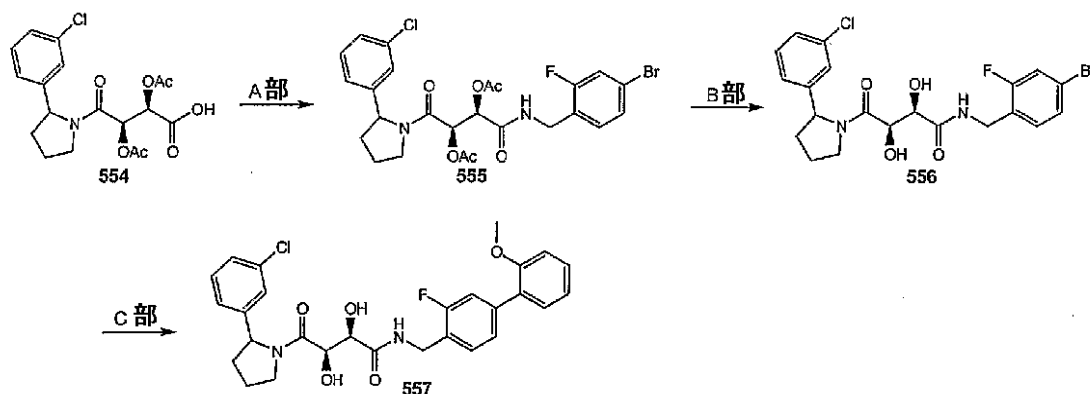
552 (14.6 mg、0.022 mmol) に TFA / CH_2Cl_2 / H_2O (7 / 2 / 1) 混合物 2 mL を加え、そして室温で、2時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮した。この混合物を逆相HPLCで精製して、553 (3.7 mg、0.006 mmol、収率27%)を得た。MS m/e : 612.1 ($M+H$)。

【0749】

(実施例12C)

【0750】

【化583】



実施例4のC部で記述した手順により、化合物554を調製した。HPLC-MS t_R = 1.39分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{14}H_{16}ClNO_5$ について計算された質量 397.1、実測 LCMS m/z 398.1 ($M+H$)。

10

20

30

40

50

【0751】

A部:

DMF (5 mL) 中の 554 (355 mg、0.89 mmol) に、2-フルオロ-4-ブロモベンジルアミン塩酸塩 (257 mg、1.07 mmol)、DIEA (530 μ L、3.03 mmol) および HATU (407 mg、1.07 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、0.1 N NaOH、0.1 N HCl およびブラインで洗浄した；硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、発泡体 (320 mg、62%) として、555 が得られた。HPLC-MS t_R = 2.03 分間 (UV_{254nm})；式 C₂₅H₂₅BrClFN₂O₆ について計算された質量 582.1、実測 LCMS m/z 583.0 (M+H)。

10

【0752】

B部:

MeOH (5 mL) 中の 555 (320 mg、0.55 mmol) に無水ヒドラジン (28 μ L、0.88 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、そして凍結乾燥して、白色粉末 (275 mg、100%) として、556 を得た。HPLC-MS t_R = 1.81 分間 (UV_{254nm})；式 C₂₅H₂₅BrClFN₂O₄ について計算された質量 498.0、実測 LCMS m/z 499.0 (M+H)。

20

【0753】

C部:

ジオキサン (1 mL) 中の化合物 556 (46 mg、0.092 mmol) に、アルゴン雰囲気下にて、2-メトキシフェニル硼酸 (22 mg、0.14 mmol)、リン酸カリウム (42 mg、0.2 mmol) および PdCl₂(dppf) (4 mg、0.005 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を、一晩にわたって、80℃まで加熱した。冷却した後、この混合物をセライトで濾過し、そのパッドを酢酸エチルでリンスした。濾液を濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、凍結乾燥後、白色固形物 (26 mg) として、557 が得られた。HPLC-MS t_R = 1.97 分間 (UV_{254nm})；式 C₂₈H₂₈ClFN₂O₅ について計算された質量 526.2、実測 LCMS m/z 527.0 (M+H)。

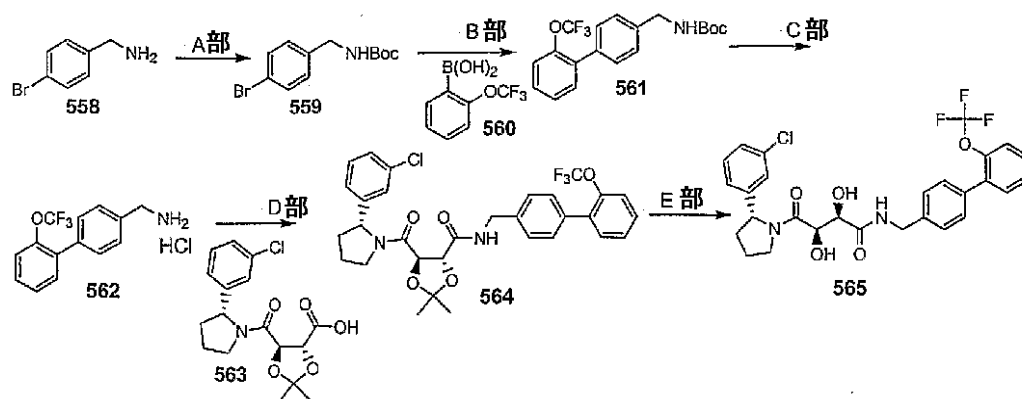
30

【0754】

(実施例 12D)

【0755】

【化 584】



40

A部:

クロロホルム (40 mL) 中の 4-ブロモベンジルアミン塩酸塩 (558) (1.0 g、4.5 mmol)、二炭酸ジ第三級ブチル (1.48 g、6.8 mmol) および D

50

I E A (2.4 mL、13.8 mmol) の混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を、1.0 N HCl、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、559 の混合物 (1.17 g、91%) が得られた。

【0756】

【数33】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.85 (bs, 1H), 4.27 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 1.48 (s, 9H).

10

B 部：

ジオキサン (5 mL) 中の 559 (100 mg、0.35 mmol)、560 (107 mg、0.52 mmol) リン酸カリウム (223 mg、1.05 mmol) および PdCl₂ (dppf) (14 mg、0.018 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、一晚にわたって、80 °C まで加熱した。その反応混合物を冷却し、そしてセライトで濾過した。このセライトパッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を、飽和炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、不純な 561 (146 mg) が得られた。HPLC-MS t_R = 2.35 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₉H₂₀F₃NO₃ について計算された質量 367.1、実測 LCMS m/z 390.1 (M+Na)。

20

【0757】

C 部：

3 : 1 の DCM : TFA (4 mL) 中の化合物 561 (129 mg、0.35 mmol) を 1 時間攪拌した。その残渣を DCM (5 mL) に溶解し、そして濃縮した。その残渣をジエチルエーテル (20 mL) に溶解し、そしてジエチルエーテル (2 mL) 中の 1.0 M HCl で処理した。得られた白色固形物を濾過により集め、そしてジエチルエーテルで洗浄して、562 (90 mg、2 段階で 85%) を得た。

【0758】

【数34】

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 8.3 (bs, 3H), 7.50 (m, 8H), 4.09 (s, 2H).

30

D 部：

実施例 11 A で記述した手順と類似の手順を使用して、化合物 563 を調製した。実施例 1 の A 部で記述した手順と類似の手順を使用して、562 および 563 から、化合物 564 を調製した。HPLC-MS t_R = 2.49 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₃₁H₃OC₁F₃N₂O₅ について計算された質量 602.2、実測 LCMS m/z 603.2 (M+H)。

40

【0759】

E 部：

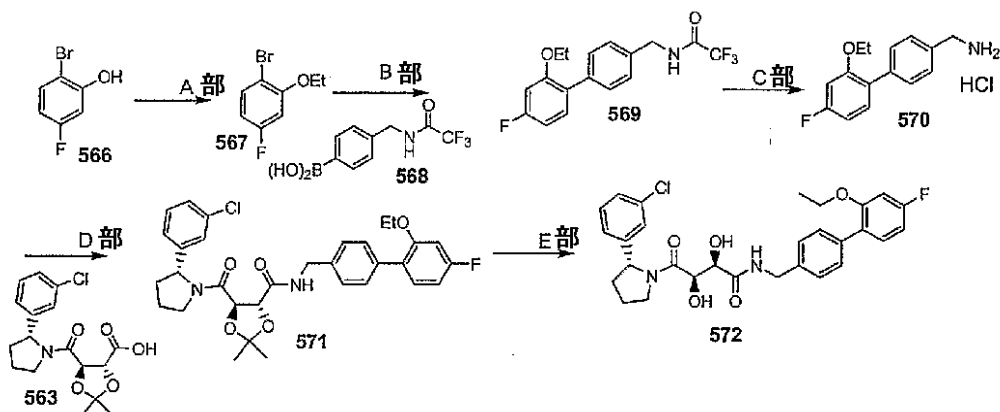
実施例 1 の B 部で記述した手順を使用して、化合物 565 を調製した。HPLC-MS t_R = 2.16 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₈H₂₆ClF₃N₂O₅ について計算された質量 562.2、実測 LCMS m/z 563.0 (M+H)。

【0760】

(実施例 12 E)

【0761】

【化 5 8 5】



10

A 部：

DMF (15 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロフェノール (566) (2.28 g、11.94 mmol) に、ヨードエタン (1.16 mL、14.32 mmol) および炭酸セシウム (4.28 g、13.13 mmol) を加えた。その反応混合物を 72 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そして真空中で DMF を除去した。その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。層分離し、そして有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、無色油状物として、567 (1.76 g、67%) を得た。

20

【0762】

【数 35】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.46 (dd, 1H, J = 6.3, 8.8 Hz), 6.62 (dd, 1H, J = 2.7, 10.5 Hz), 6.57 (m, 1H, J = 2.7), 4.08 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 1.50 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

B 部：

実施例 12 D の B 部で記述した手順を使用して、567 および 568 (これは、Maku, S. ら (J. Comb. Chem. 2003, 5, 379) の手順により、調製した) から、化合物 569 (607 mg、58%) を調製した。HPLC-MS t_R = 2.13 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₇H₁₅F₄NO₂ について計算された質量 341.1、実測 LCMS m/z 342.1 (M+H)。

30

【0763】

C 部：

メタノール (6 mL) 中の 569 (607 mg、1.78 mmol) に、2:1 のメタノール:水 (20 mL) 中の 10% 炭酸カリウムを加えた。透明な溶液を得るために、水 (5 mL) を追加した。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空中でメタノールを除去した。その残渣を水と酢酸エチルの間で分配した。層分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をジエチルエーテル (20 mL) に溶解し、そしてジエチルエーテル (5 mL) 中の 1.0 M HCl で処理した。得られた白色固形物を濾過により集め、そしてジエチルエーテルで洗浄して、570 (377 mg、75%) を得た。

40

【0764】

【数 3 6】

 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.27 (bs, 3H), 7.49 (m, 4H), 7.29 (dd, 1H, $J = 6.9, 8.3$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J = 2.5, 11.4$ Hz), 6.83 (dt, 1H, $J = 2.8, 8.6, 10.8$ Hz), 4.05 (m, 4H), 1.27 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz).

D 部：

実施例 1 2 E の D 部で記述した手順を使用して、化合物 5 7 1 を調製した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製すると、5 7 1 (104 mg、95%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.40$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₃₂H₃₄ClFN₂O₅ について計算された質量 580.2、実測 LCMS m/z 581.2 (M+H)。

10

【0 7 6 5】

E 部：

実施例 1 2 D の E 部で記述した手順を使用して、化合物 5 7 2 を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.06$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₉H₃₀ClFN₂O₅ について計算された質量 540.2、実測 LCMS m/z 541.2 (M+H)。

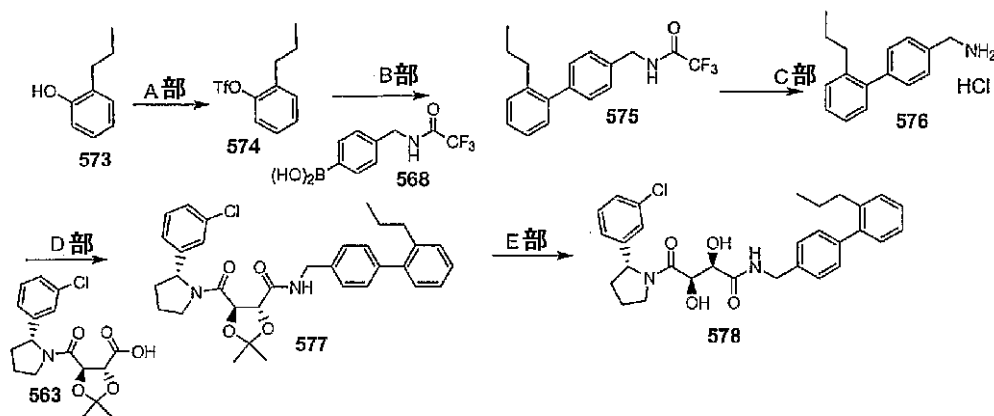
【0 7 6 6】

(実施例 1 2 F)

20

【0 7 6 7】

【化 5 8 6】



30

A 部：

DCM (20 mL) 中の 2-プロピルフェノール (5 7 3) (0.5 mL、3.63 mmol) および DIEA (0.950 mL、5.45 mmol) の混合物に、0℃で、滴下漏斗を経由して、DCM (10 mL) 中の無水トリフルック酸 (0.734 mL、4.36 mmol) を加えた。その反応混合物を 45 分間攪拌した。この混合物を水に注いだ。層分離し、そして有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、5% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製すると、5 7 4 (916 mg、100%) が得られた。

40

【0 7 6 8】

【数 3 7】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 2H),

7.26 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

B 部：

実施例 1 2 D の B 部で記述した手順および 100℃の反応温度を使用して、化合物 5 7 5 (288 mg、89%) を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.30$ 分間 (UV_{254nm})

50

4_{nm}) ; 式 $C_{18}H_{18}F_3NO$ について計算された質量 321.1、実測 LCMS m/z 322.2 (M+H)。

【0769】

C部：

実施例12EのC部で記述した手順を使用して、化合物576 (203mg、86%) を調製した。

【0770】

【数38】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (bs, 3H), 7.52

(d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.10

(d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.08 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.75 (t, 3H, J =

7.7 Hz).

D部：

実施例12DのD部で記述した手順に従って、化合物577 (62mg、92%) を調製した。HPLC-MS t_R = 2.55分間 (UV $_{254nm}$) ; 式 $C_{33}H_{37}ClN_2O_4$ について計算された質量 560.2、実測 LCMS m/z 561.2 (M+H)。

【0771】

E部：

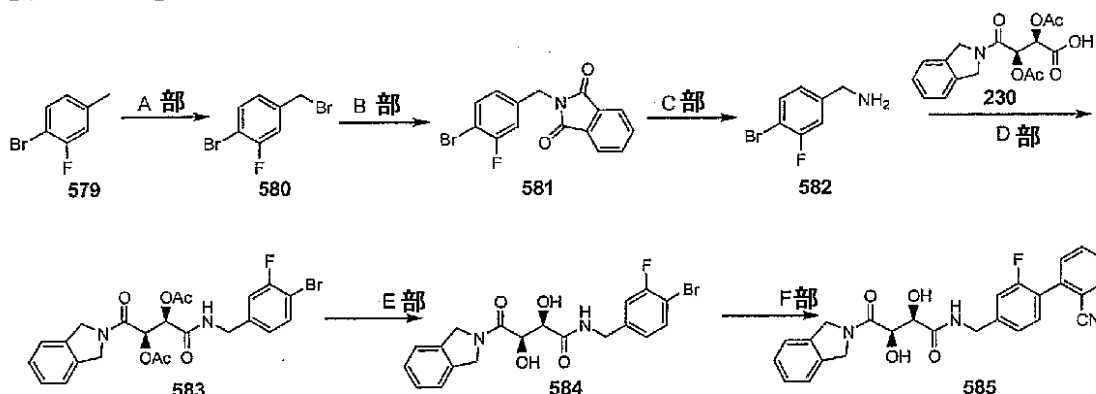
実施例12DのE部で記述した手順に従って、化合物578 (53mg、93%) を調製した。HPLC-MS t_R = 2.21分間 (UV $_{254nm}$) ; 式 $C_{30}H_{33}ClN_2O_4$ について計算された質量 520.2、実測 LCMS m/z 521.2 (M+H)。

【0772】

(実施例12G)

【0773】

【化587】



A部：

四塩化炭素 (50 mL) 中の 4-ブromo-3-フルオロトルエン (579) (2.0 mL、15.8 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (3.38 g、19.0 mmol) および過酸化ベンゾイル (48 mg、0.2 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下にて、16時間にわたって、還流状態まで加熱した。その反応混合物を冷却し、そして濾過した。濾液を、水 (2×)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、580とジブrom化生成物との混合物 (4.02 g) を得た。この物質を、さらに精製することなく、使用した。

【0774】

10

20

30

40

【数 3 9】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, 1H, $J = 6.6, 7.6$ Hz), 7.17 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.9$ Hz), 7.11 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.2$ Hz), 4.42 (s, 2H).

B 部：

DMF (30 mL) 中の 580 (4.02 g, 15.0 mmol)、フタルイミド (2.65 g, 18 mmol) および炭酸セシウム (5.38 g, 16.5 mmol) の混合物を 72 時間攪拌した。その反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水 (3×) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。30% 酢酸エチル／ヘキサンから再結晶すると、黄色固形物として、不純な 581 (3.28 g) が得られた。 10

【0775】

【数 4 0】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, $J = 7.3, 8.4$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J = 1.9, 9.3$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 2.0, 7.9$ Hz), 4.80 (s, 2H).

C 部：

エタノール (25 mL) 中の 581 (1.00 g, 3.0 mmol) およびヒドラジン一水和物 (580 μL , 12.0 mmol) の混合物を、1 時間にわたって、還流状態まで加熱した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして濾過した。沈殿物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、その残渣を水および酢酸エチルに溶解した。層分離した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色油状物として、582 (375 mg) を得た。 20

【0776】

【数 4 1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 2.2, 9.5$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.2$ Hz), 3.86 (s, 2H). 30

D 部：

実施例 12C の A 部で記述した手順と類似の手順を使用して、化合物 583 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.82$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrFN}_2\text{O}_6$ について計算された質量 520.0、実測 LCMS m/z 521.0 ($M+H$)。

【0777】

E 部：

実施例 12C の B 部で記述した手順を使用して、化合物 584 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.81$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrFN}_2\text{O}_4$ について計算された質量 436.0、実測 LCMS m/z 437.0 ($M+H$)。 40

【0778】

F 部：

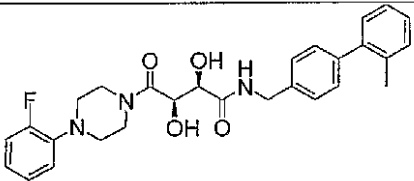
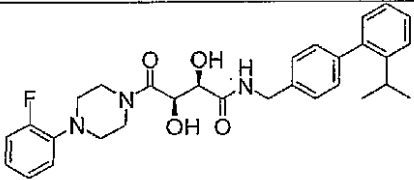
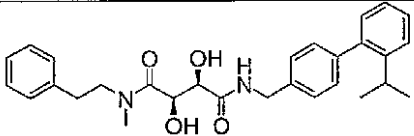
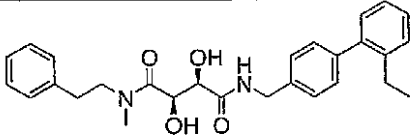
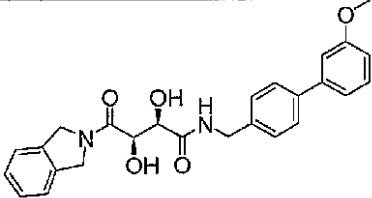
実施例 12C の C 部で記述した手順と類似の手順を使用して、化合物 585 を調製した。HPLC-MS $t_R = 4.12$ 分間 (UV_{254nm}, 10 分間) ; 式 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4$ について計算された質量 459.2、実測 LCMS m/z 460.1 ($M+H$)。

【0779】

以下の表は、実施例 12A～G で記述した手順を使用して調製した化合物を含む。

【0780】

【化 5 8 8】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/e (M+H)
586		491.2	492.2
587		519.3	520.3
588		474.3	475.3
589		460.2	461.2
590		446.2	447.2

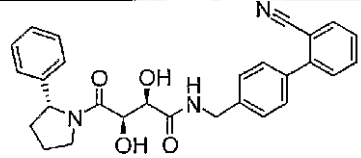
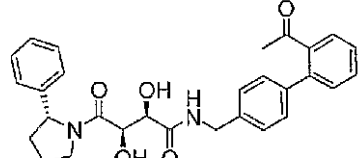
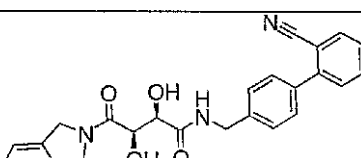
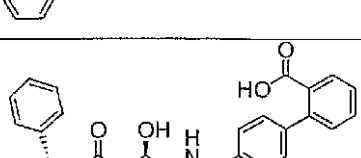
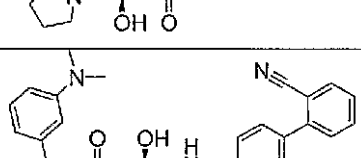
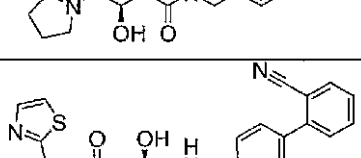
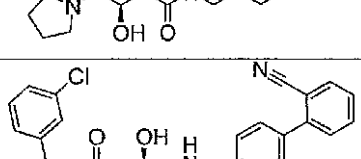
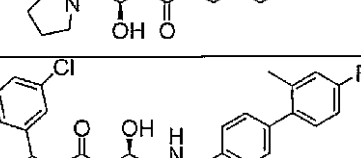
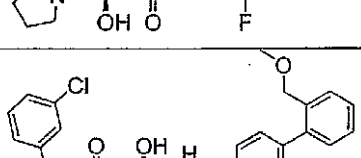
10

20

30

【 0 7 8 1】

【化 5 8 9】

591		469.2	470.1
592		486.2	487.1
593		441.2	442.1
594		488.2	489.1
595		512.2	513.3
596		476.2	477.2
597		503.2	504.2
598		528.2	529.2
599		540.2	541.2

10

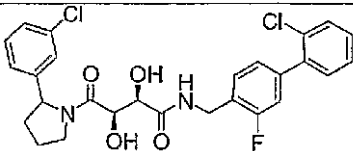
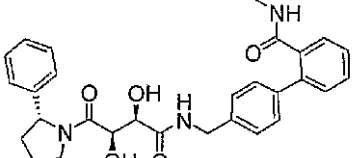
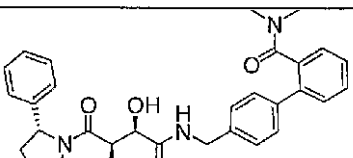
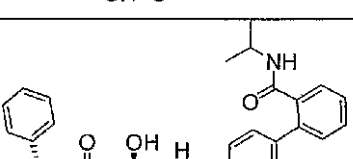
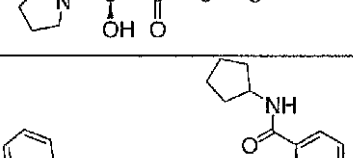
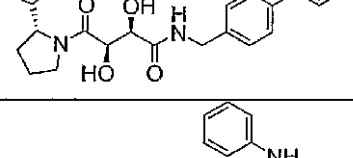
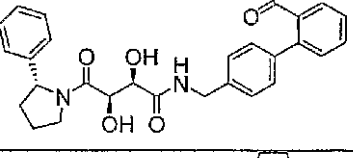
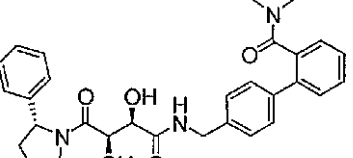
20

30

40

【0 7 8 2】

【化 5 9 0】

600		530.1	531.0
601		501.2	502.3
602		515.2	516.3
603		529.3	530.3
604		555.3	556.3
605		563.2	564.3
606		541.3	542.3
607		487.2	488.1

10

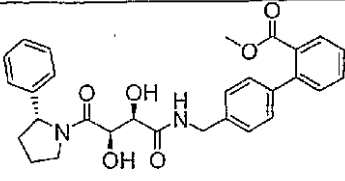
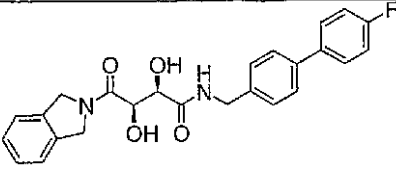
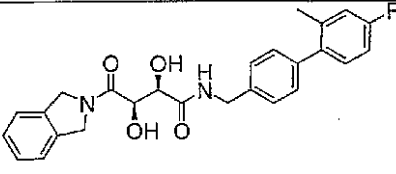
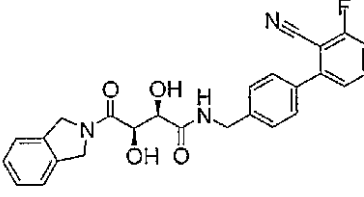
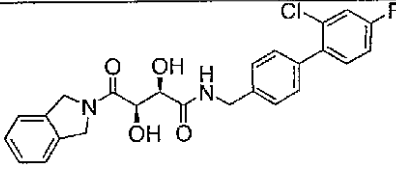
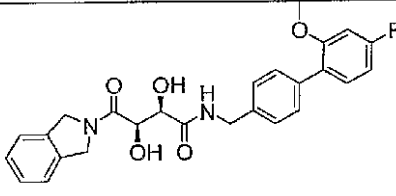
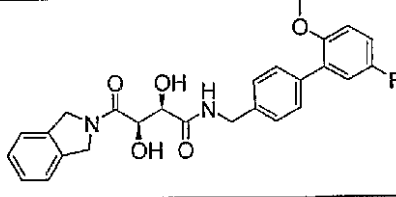
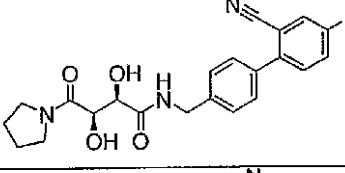
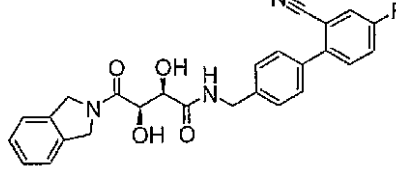
20

30

40

【 0 7 8 3】

【化 5 9 1】

608		502.2	503.1
609		434.2	435.2
610		448.2	449.2
611		459.2	460.1
612		468.1	469.1
613		464.2	465.1
614		464.2	465.1
615		411.2	412.1
616		459.2	460.1

10

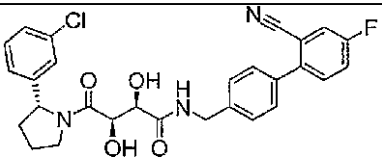
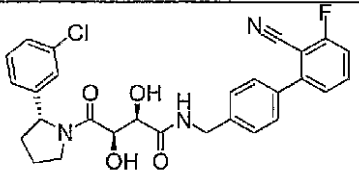
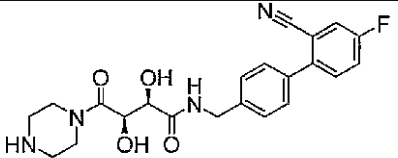
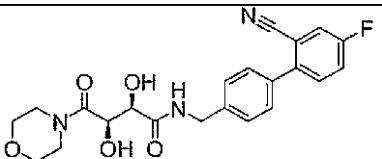
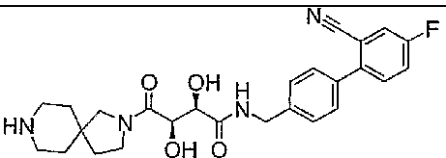
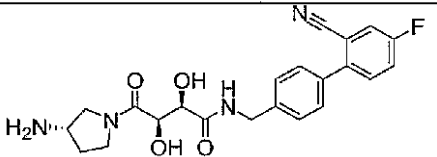
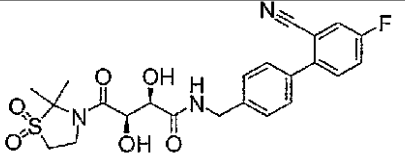
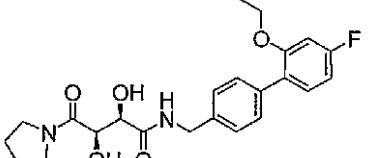
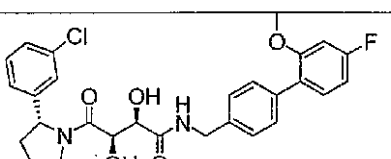
20

30

40

【0 7 8 4】

【化 5 9 2】

617		521.2	522.1
618		521.2	522.1
619		426.2	427.1
620		427.2	428.1
621		480.2	481.2
622		426.2	427.1
623		489.1	490.1
624		430.2	431.2
625		526.2	527.2

10

20

30

40

【0 7 8 5】

【化 5 9 3】

626		522.2	523.2
627		522.2	523.2
628		506.2	507.2
629		410.2	411.2
630		524.2	525.2

10

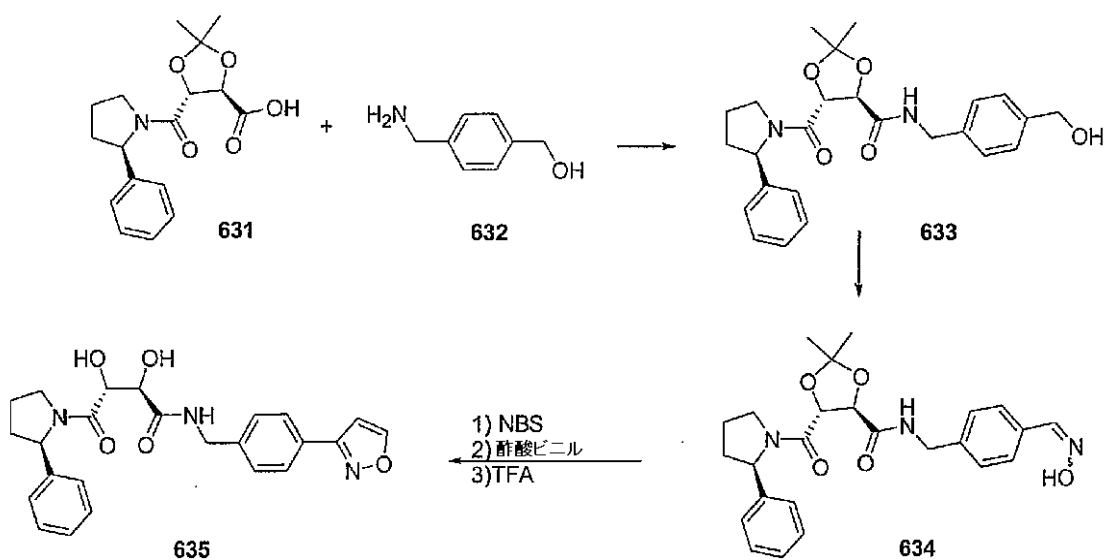
20

(実施例 1 3)

【 0 7 8 6】

30

【化 5 9 4】



40

実施例 1 1 A で記述した手順により、化合物 6 3 1 を調製した。

【 0 7 8 7】

A 部：

50

631 (0.46 g) および 632 (1.2 当量) の DMF (10 mL) 溶液に、0 °C で、HATU (1.5 当量) および HOBt (1.5 当量) を加えた。その反応物を、室温で、一晚攪拌した後、真空中で溶媒を除去し、その残渣をクロマトグラフィー（これは、ヘキサン中の酢酸エチル (0 ~ 100 %) を使用する）にかけて、0.46 グラムの所望生成物 633 を得た。

【0788】

B 部：

633 (0.46 g) の DCM (10 mL) 溶液にデスマーチン試薬 (1.1 当量) を加え、その反応物を、室温で、30 分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム およびチオ硫酸ナトリウム 7 : 1 (w/w) の飽和水溶液で処理した。水層を DCM (2 ×) で抽出し、そして合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、粗反応生成物をピリジン 2 mL に溶解した。その溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 1.5 当量を加え、この溶液を、30 分間にわたって、還流状態まで加熱した後、真空中で溶媒を除去し、そして残渣をクロマトグラフィー（これは、ヘキサン中の酢酸エチル (0 ~ 100 %) を使用する）にかけて、0.4 グラムの生成物 634 を得た。

10

【0789】

C 部：

無水 DMF 中の 634 (0.42 g) を含有するフラスコに、0 °C で、NBS (1 当量) を加え、その溶液を、一晚にわたって、室温まで温めた後、別の当量の NBS を加え、そして溶液をもう一晚攪拌した。最終反応混合物を氷に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、その残渣をクロマトグラフィー（これは、ヘキサン中の酢酸エチル (0 ~ 100 %) を使用する）にかけて、0.38 グラムの所望生成物を得た。上記化合物 0.035 グラムの DCM (2 mL) 溶液に酢酸ビニル (2 当量) および DIEA (3.5 当量) を加え、その溶液を、室温で、一晚攪拌した。溶媒を除去した後、その残渣をクロマトグラフィー（これは、ヘキサン中の酢酸エチル (0 ~ 100 %) を使用する）にかけて、20 mg の生成物を得、これを、DCM 中の 50 % TFA で 2 時間処理した後、RP HPLC システムを使用して精製して、10 mg の所望生成物 635 を得た。

20

【0790】

類似の手順を使用して、次の化合物を生成した。

30

【0791】

【化 5 9 5】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
635		435.2	436.0
636		460.2	461.0
637		507.2	508.0
638		503.2	504.0
639		493.2	494.0

10

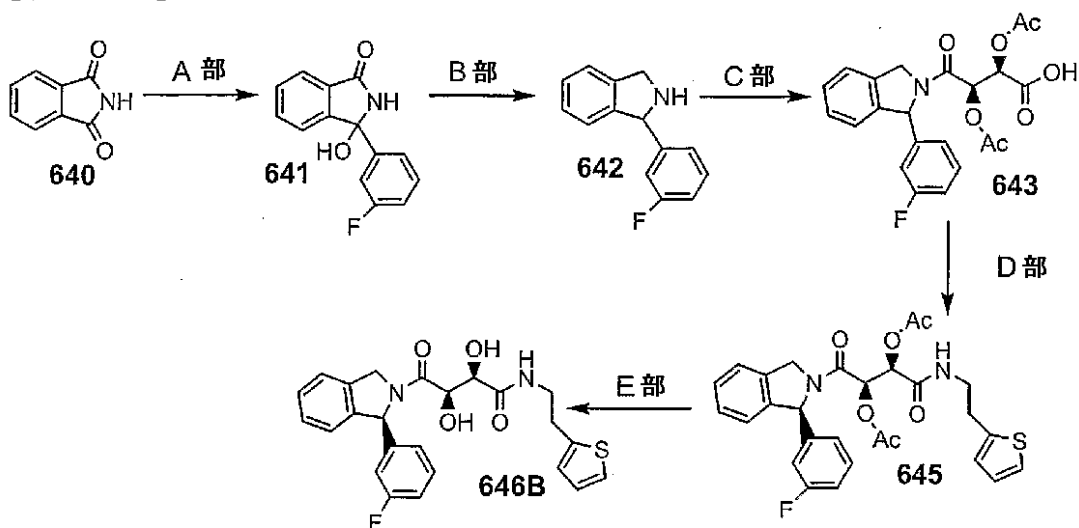
20

30

(実施例 1 4)

【 0 7 9 2】

【化 5 9 6】



40

A 部：

シュレンクフラスコを、N₂ 流下にて火炎乾燥し、隔壁で蓋をし、そして室温まで冷却

50

した。フタルイミド (640) (4.13 g、28.1 mmol) を加え、続いて、無水 THF (100 mL) を加えた。このフタルイミドが溶解した後、このフラスコを氷水浴に入れ、そして20分間冷却した。3-フルオロ臭化フェニルマグネシウムの1M THF (25 mL) 溶液を加えて、沈澱物を形成させた。DMPU (5 mL) を加えて、その反応混合物を再度透明にした。10分間にわたって、臭化3-フルオロフェニルマグネシウム (5 mL) を追加した。この反応混合物を、0℃で、3.5時間攪拌し、次いで、1.0Mリン酸緩衝溶液 (pH 6.5) でクエンチした。得られた混合物をEtOAcで希釈し、そして層分離した。有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させると、灰白色固形物 (7.4 g) が得られた。この物質をCH₂Cl₂ /ヘキサン中で倍散して、4.0 gの純粋な641を得た。MS (EI) m/z 実測M+H 244.0。 10

【0793】

B部:

シュレンクフラスコを、N₂ 流下にて火炎乾燥し、隔壁で蓋をし、そして室温まで冷却した。このフラスコにLiAlH₄ (1.26 g、33.2 mmol) およびAlCl₃ (1.47 g、11.0 mmol) を加え、続いて、無水THFを加えた。このフラスコを直ちに氷水浴に入れ、そして攪拌しながら、冷却した。このフラスコに化合物641を一度に加えた。その反応混合物を3時間攪拌し、その間、15℃まで温めた。この反応物を0℃まで再冷却し、そして水 (3 mL) を加えた。3.0N水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、続いて、水 (9 mL) を加えた。その反応混合物をセライトパッドで濾過し、これを、EtOAcでリンスした。得られた濾液を乾燥状態まで濃縮して、緑色固形物を得た。粗生成物をフラッシュsgc (これは、40%~50% EtOAc /ヘキサン勾配に続いて、98% EtOAc / 2% Et₃Nを使用する) で部分的に精製した。不純な所望生成物を含有する画分を合わせて、青色油状物を得た。この物質をCH₂Cl₂ (6 mL) に溶解した。TFA (4 mL) およびトリエチルシラン (2 mL) を加え、その反応混合物を攪拌したままにした。この反応混合物を濃縮して、緑色油状物を得た。この物質をフラッシュsgc (これは、移動相として、2:1のヘキサン:EtOAcに続いて、98% EtOAc / 2% Et₃Nを使用する) で精製した。黄色油状物 (0.56 g) として、化合物642を単離した。MS (EI) m/z 実測M+H 214.2。 20

【0794】

C部:

化合物642 (0.56 g、2.6 mmol) をCH₂Cl₂ (8 mL) に溶解した。トリエチルアミン (1 mL) を加え、続いて、無水 (+) -ジアセチル - (L) -酒石酸 (0.65 g、3.00 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、攪拌したままにした。この反応混合物を乾燥状態まで濃縮し、そしてsgc (これは、そこに1%酢酸を加えた2%~5% MeOH / CH₂Cl₂ の移動相を使用する) で精製した。溶媒を蒸発させてヘプタンと共に酢酸を共沸除去した後、白色固形物 (0.33 g) として、化合物643を単離した。MS (EI) m/z 実測M+H 430.1。 30

【0795】

D部:

フラスコに、化合物643 (92 mg、0.214 mmol)、HOBT (36 mg、0.26 mmol)、DMF (1.5 mL)、2-チオフェンエチルアミン (44 mg、0.34 mmol) およびN-メチルモルホリン (50 μL) を加えた。EDCを加え、その反応混合物を、室温で、攪拌したままにした。この反応混合物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃ 水溶液、クエン酸、水およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄ で乾燥し、そして濃縮して、褐色油状物を得た。粗生成物をフラッシュsgc (これは、10%~80% EtOAc /ヘキサンの勾配を使用する) で精製した。2種のジアステレオマー化合物を単離した-644 ジアステレオマーA (0.02 g) MS (EI) m/z 実測M+H 539.06および645 ジアステレオマーB (0.03 g) MS (EI) m/z 実測M+H 539.03。 40

【 0 7 9 6 】

E 部：

化合物 645 を 2 M 含メタノールアンモニアに溶解し、そして室温で、30 分間攪拌した。その反応物を乾燥状態まで精製した。粗生成物をシリカプレート上の分取 T L C（これは、移動相として、1 : 1 の E t O A c : ヘキサンを使用する）で精製した。646 B : M S (E l) m / z 実測 M + H 455. 1。

【 0 7 9 7 】

【化 5 9 7】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/z (M+H)
646A	 The structure shows a fluorophenyl group attached to the nitrogen of an indoline ring. The indoline's 3-position is linked via a carbonyl group to a chiral center containing two hydroxyl groups. This chiral center is further connected to another carbonyl group, which is linked to a methylene group and finally to a thiophene ring.	454.1	455.1
646B	 This structure is identical to 646A except for the stereochemistry at the chiral centers, indicated by dashed bonds for one of the hydroxyl groups.	454.1	455.1
647	 Similar to 646A, but the terminal group is a benzyl group attached to a phenyl ring, forming a biphenyl system.	510.2	511.1
648	 Similar to 647, but the terminal phenyl ring is replaced by a thiophene ring, making it a thienylbenzyl group.	516.2	517.1
649A	 The structure features a fluorophenyl-indoline core where the side chain contains a thiazole ring substituted with a benzyl group.	531.2	532.1
649B	 Identical to 649A except for the stereochemistry at the chiral centers, indicated by dashed bonds.	531.2	532.1

(实施例 15)

【 0 7 9 8 】

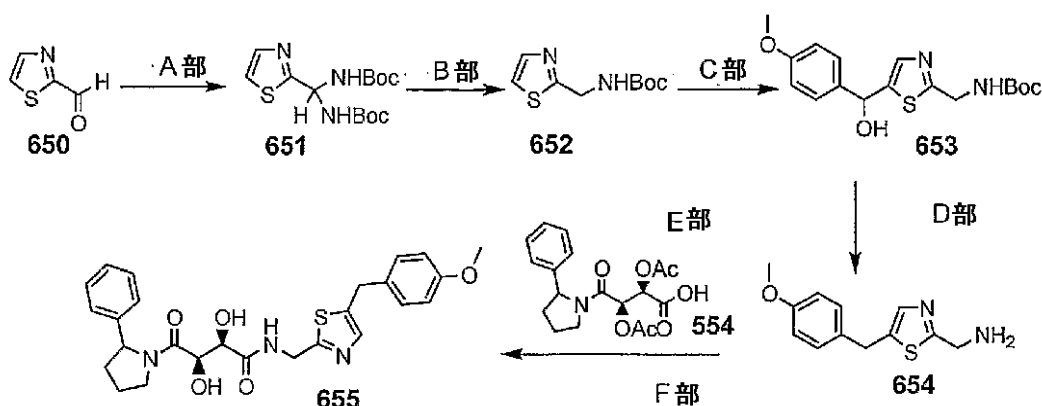
10

20

30

40

【化 5 9 8】



A 部：

化合物 650 (8.36 g, 73.9 mmol) およびカルバミン酸第三級ブチル (25.96 g, 222 mmol) をアセトニトリル (300 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸を加えた。その反応物を、 N_2 下にて、室温で、一晚攪拌し、次いで、濃縮した。得られた混合物を EtOAc に溶解し、そして水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をフラッシュ sgc (これは、移動相として、1 : 3 の EtOAc : ヘキサンを使用する) で精製して、30.27 g の生成物 651 を得た。

【0799】

【数 4 2】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s,

1H), 7.40 (s, 1H), 6.38-6.30 (m, 1H), 1.51 (s, 18H) MS (EI) m/z 実測 M+H

330.1

B 部：

化合物 651 (30.27 g, 91.89 mmol) を 2-プロパノール (1500 mL) に溶解し、そして水素化ホウ素ナトリウム (17.0 g, 46 mmol) を加えた。その反応混合物を 3 時間還流し、次いで、ロートバブ (rotovap) で濃縮した。得られた物質を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物をフラッシュ sgc (これは、移動相として、1 : 2 の EtOAc : ヘキサンを使用する) で精製して、11.58 g の 652 を得た。工程 1 および 2 にわたる収率 = 73%。

【0800】

【数 4 3】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H),

7.33 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 1.53 (s, 9H); MS (EI) MS (EI) m/z

実測 M+H 215.0

C 部：

化合物 652 (0.30 g, 1.40 mmol) を無水 THF (5 mL) に溶解した。フラスコに隔壁で蓋をし、 N_2 ブランケット下に置き、そしてドライアイス / 2-プロパノール浴で冷却した。注射器を経由して、LDA の溶液 (1.71 mL, 1.8 M) を加え、その反応混合物を 0.5 時間攪拌した。注射器を経由して、4-メトキシベンズアルデヒド (0.21 g, 1.54 mmol) の無水 THF (5 mL) を加えた。この反応混合物を 1 時間攪拌した。ドライアイス浴を取り除き、その反応物を、室温で、一晚攪拌したままにした。水を加え、その反応混合物を EtOAc で希釈した。層分離した。有機層を水で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物をフラ

10

20

30

40

50

ッシュ s g c (これは、1 : 1 の E t O A c : ヘキサンを使用する) で精製して、0. 2 8 g の 6 5 3 を得た。

【0 8 0 1】

【数 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.38 (ブロード s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H) 3.28 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).

D 部 :

10

化合物 6 5 3 (0. 2 8 g、0. 8 0 m m o l) をトリエチルシラン (2 m L) および T F A (0. 6 m L) に溶解した。その反応混合物を 3 時間還流し、次いで、室温まで冷却し、そして一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮した。メタノールを加え、この反応混合物を濃縮した。水酸化リチウム (1 0 m L、1. 0 M 水溶液) およびジオキサン (1 0 m L) を加えた。この反応混合物を 3 時間撹拌し、次いで、部分的に濃縮した。E t O A c を加え、そして層分離した。有機層を水で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。この反応混合物を濃縮して、0. 2 3 g の化合物 6 5 4 を得た。

【0 8 0 2】

【数 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, $J=9$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.77 (ブロード s, 2H).

20

E 部および F 部 :

実施例 2 で記述した手順を使用して、化合物 6 5 4 を化合物 6 5 5 に変換した。6 5 5 に関するデータ :

【0 8 0 3】

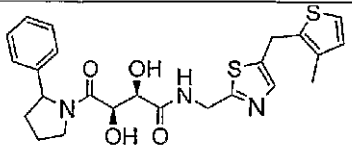
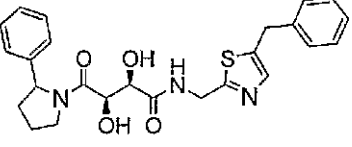
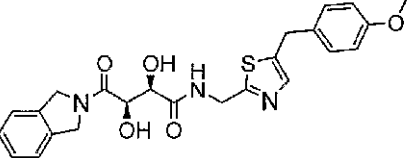
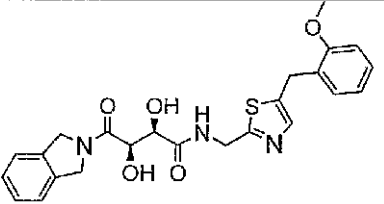
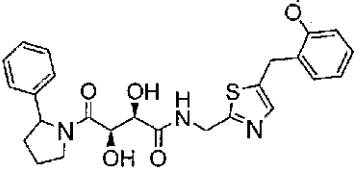
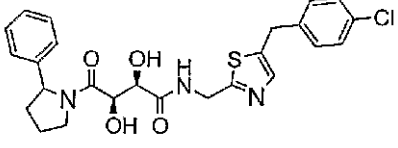
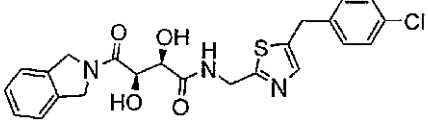
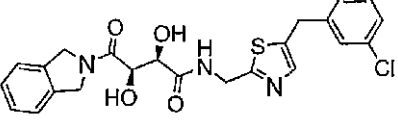
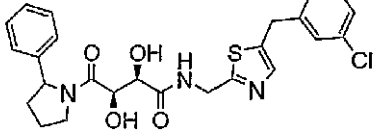
【数 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.26 (m, 5H), 7.22-7.14 (M, 4H), 6.89-6.81 (m, 2H), 5.50-5.17 (m, 1H), 4.98-4.54 (m, 4H), 4.53-4.31 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.47-2.27 (m, 1H), 2.12-1.75 (m, 1H). MS (EI) m/z 実測 $M+H$ 496.1.

30

【0 8 0 4】

【化 5 9 9 - 1】

化合物番号	構造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
656A		485.1	486.3
656B		465.2	466.1
657		467.2	468.1
658		467.2	468.1
659		495.2	496.1
660		499.1	500.1
661		471.1	472.1
662		471.1	472.1
663		499.1	500.1

10

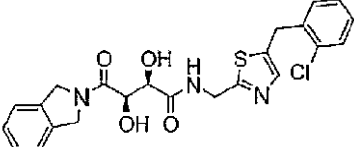
20

30

40

【 0 8 0 5】

【化 5 9 9 - 2】

664		471.1	472.1

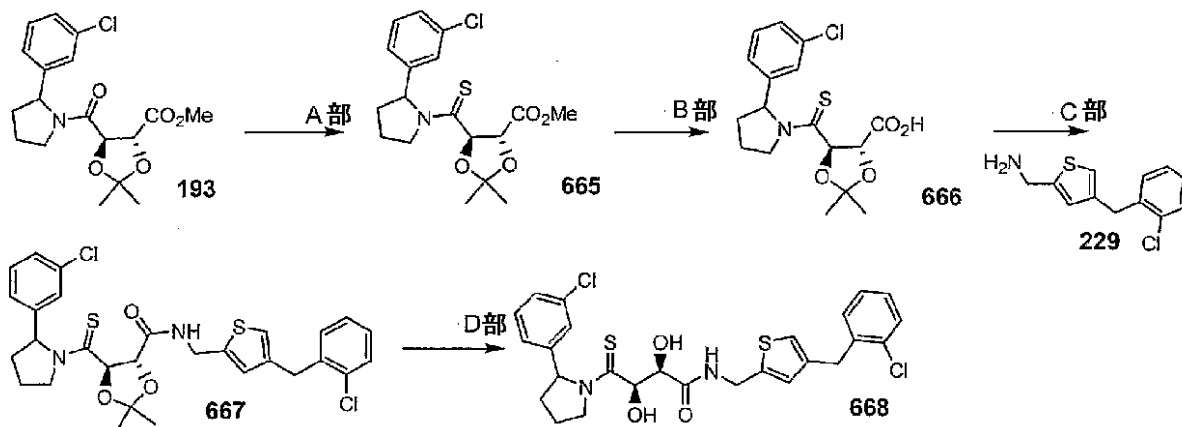
(実施例 16 : チオアミド)

(実施例 16 A)

【0806】

10

【化 6 0 0 - 1】



20

A 部 :

化合物 193 (200 mg、0.54 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、ローソン試薬 (203 mg、0.5 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を、アルゴン下にて、室温で、一晚攪拌し、そして EtOAc で希釈した。有機層を、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、20 : 80) にかけると、化合物 665 が得られた。式 C₁₈H₂₂ClNO₄S について計算された質量 383.1、実測 LCMS m/z 384.1 (M+H)。

30

【0807】

B 部 :

MeOH (5 mL) 中の化合物 665 に、粉末化 K₂CO₃ (50 mg) を加えた。混合物を、室温で、1 時間攪拌し、そして真空中で溶媒を除去した。その残渣を水に溶解し、そして 1 N HCl で酸性化した。それを EtOAc で抽出し、合わせた有機層を、1 N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、油状物 (45 mg) として、化合物 666 を得た。式 C₁₇H₂₀ClNO₄S について計算された質量 369.1、実測 LCMS m/z 370.1 (M+H)。

【0808】

40

D 部 :

DMF (0.5 mL) 中の化合物 666 (10 mg、0.027 mmol) に、229 (11 mg、0.041 mmol) および HATU (20.5 mg、0.054 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、4 時間攪拌し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を、1 N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、油状物として、化合物 667 を得た。式 C₂₉H₃₀Cl₂N₂O₃S₂ について計算された質量 588.1、実測 LCMS m/z 589.1 (M+H)。

【0809】

E 部 :

50

化合物 667 を TFA/H₂O (80:20) (0.5 mL) に溶解し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応混合物を ACN/H₂O (50:50) でクエンチし、そして真空中で濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物として、化合物 668 が得られた。HPLC-MS $t_R = 6.97$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間)、式 C₂₆H₂₆Cl₂N₂O₃S₂ について計算された質量 548.1、実測 LCMS m/z 549.1 (M+H)。

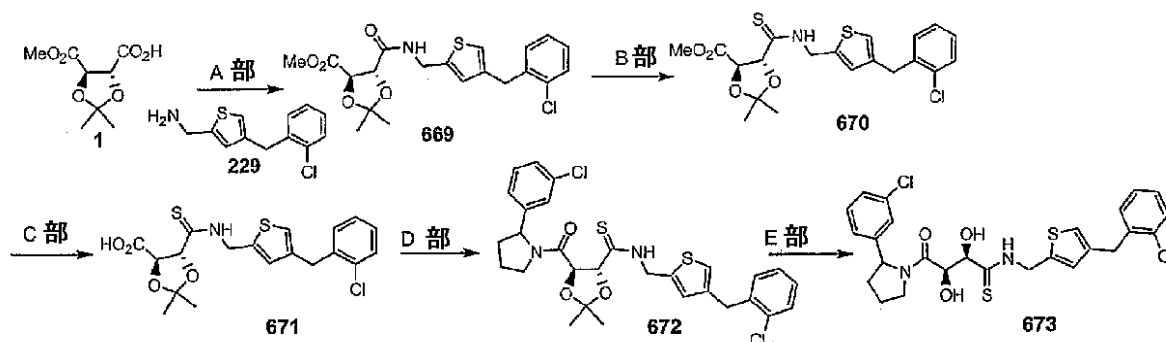
【0810】

(実施例 16B)

【0811】

【化600-2】

10



20

A 部:

DMF (2 mL) 中の 1 (204 mg、1 mmol) に、229 (320 mmol、1.2 mmol) および HATU (570 mg、1.5 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を、1 N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、僅かに黄色の油状物 (280 mg、66%) として、669 を得た。

【0812】

B 部:

669 (280 mg、0.54 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、ローソン試薬 (202 mg、0.5 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を、アルゴン下にて、室温で、一晚攪拌し、そして EtOAc で希釈した。有機層を、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン、20:80) にかけると、化合物 670 が得られた。式 C₂₀H₂₂ClNO₄S について計算された質量 439.1、実測 LCMS m/z 440.1 (M+H)。

30

【0813】

C 部:

MeOH (5 mL) 中の 670 に、粉末化 K₂CO₃ (50 mg) を加えた。混合物を、室温で、1 時間攪拌し、そして真空中で溶媒を除去した。その残渣を水に溶解し、そして 1 N HCl で酸性化した。それを EtOAc で抽出し、合わせた有機層を、1 N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、油状物 (80 mg) として、化合物 671 を得た。式 C₁₇H₂₀ClNO₄S について計算された質量 425.1、実測 LCMS m/z 426.1 (M+H)。

40

【0814】

D 部:

DMF (0.5 mL) 中の化合物 671 (10 mg、0.027 mmol) に、ラセミ 2-(3-クロロフェニル)ピロリジン (6.5 mg、0.035 mmol) および HATU (17.5 mg、0.046 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、4 時間攪拌し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を、1 N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、油状

50

物として、化合物 672 を得た。式 $C_{29}H_{30}Cl_2N_2O_3S_2$ について計算された質量 588.1、実測 LCMS m/z 589.1 (M+H)。

【0815】

E 部：

化合物 672 を TFA/H₂O (80:20) (0.5 mL) に溶解し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応混合物を ACN/H₂O (50:50) でクエンチし、そして真空中で濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物として、化合物 673 が得られた。HPLC-MS t_R = 7.04 分間 (UV_{254nm}、10 分間)、式 $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_3S_2$ について計算された質量 548.1、実測 LCMS m/z 549.1 (M+H)。

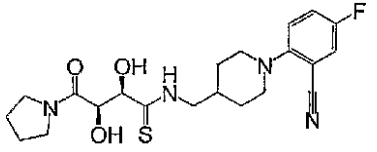
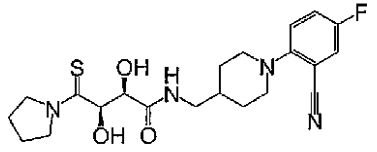
10

【0816】

上記方法により、次の化合物を調製した。ローソン試薬をペロー試薬 (Beilieu's reagent) で置き換えた。

【0817】

【化600-3】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
673		434.2	435.2
674		434.2	435.1

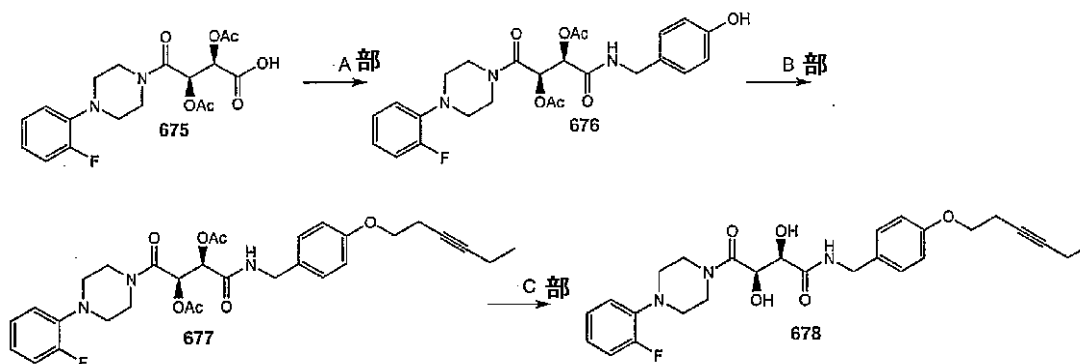
20

(実施例 17)

30

【0818】

【化601-1】



40

実施例 4A の C 部で記述したようにして、化合物 675 を調製した。

【0819】

A 部：

DMF (20 mL) 中の 675 (1.34 g、3.38 mmol) に、4-ヒドロキシベンジルアミン (0.5 g、4.06 mmol)、DIEA (0.71 mL、4.06 mmol) および HATU (1.54 g、4.06 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして水層を酢酸エチルで抽出

50

した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、80% EtOAc/ヘキサン) で精製すると、676 (1.41 g、83%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.56$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_7$ について計算された質量 501.2、実測 LCMS m/z 502.1 (M+H)。

【0820】

B部:

THF (0.5 mL) 中の 676 (50 mg、0.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (79 mg、0.3 mmol)、3-ヘキシシン-1-オール (33 μL 、0.3 mmol) の混合物に、0°C で、DEAD (47 μL 、0.3 mmol) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして5時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20% EtOAc/ヘキサン~100% EtOAc) で精製すると、677 (9 mg、15%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.09$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_7$ について計算された質量 581.3、実測 LCMS m/z 582.2 (M+H)。

【0821】

C部:

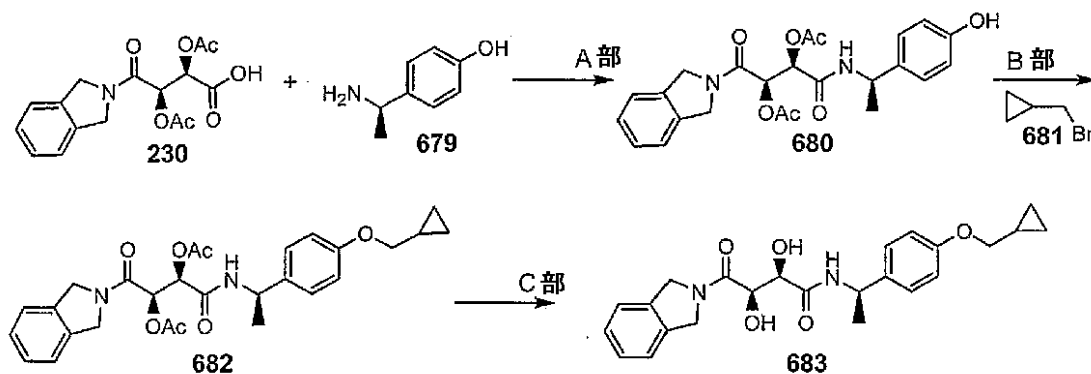
メタノール (0.5 mL) 中の 677 (9 mg、0.02 mmol) に、無水ヒドラジン (2 μL 、0.04 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空中で溶媒を除去し、そして物質を凍結乾燥して、白色粉末 (2 mg) として、678 を得た。HPLC-MS $t_R = 1.89$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5$ について計算された質量 497.2、実測 LCMS m/z 498.2 (M+H)。

【0822】

(実施例 17 B)

【0823】

【化601-2】



A部:

実施例 17 A の A 部で記述した手順を使用して、化合物 230 および 679 から、化合物 680 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.37$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ について計算された質量 454.2、実測 LCMS m/z 455.2 (M+H)。

【0824】

B部:

DMF (2 mL) 中の 680 (49 mg、0.11 mmol)、681 (14 μL 、0.14 mmol) および炭酸セシウム (46 mg、0.14 mmol) の混合物を24時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、682 (33 mg) を

得た。この物質を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 1.9$ 1 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{28}H_{32}N_2O_7$ について計算された質量 508.2、実測 LCMS m/z 509.2 (M+H)。

【0825】

C 部：

メタノール (2 mL) 中の化合物 682 (33 mg、0.06 mmol) に、メタノール (2 mL) 中の 7.0 M アンモニアを加えた。その反応混合物を 1 時間攪拌し、そして濃縮した。逆相分取 HPLC で精製すると、683 (8 mg) が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.28$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間) ; 式 $C_{24}H_{28}N_2O_5$ について計算された質量 424.2、実測 LCMS m/z 425.2 (M+H)。

10

【0826】

実施例 17 A および 17 B で記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【0827】

10

20

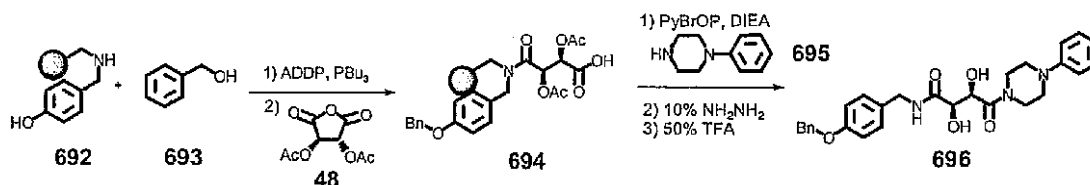
30

40

(實施例 17C)

【0828】

【化 6 0 2】



工程 A 1 :

DCE (40 mL) 中の予め膨潤させた MB-CHO 樹脂 (5.0 g、1.0 mmol / g) に、4-ヒドロキシベンジルアミン (1.5 当量) および水素化トリアセトキシホウ素 (triacetoxyborohydride) (2 当量) を加え、その混合物を一晩かき混ぜた後、溶液を流出させ、そして樹脂を、MeOH、DCM および THF の 5 回のサイクルで洗浄して、一晩真空乾燥した後、樹脂 692 を得た。

10

【0829】

工程 A 2 :

無水 THF 中の予め膨潤させた樹脂 692 (150 mg、1 mmol / g) に、THF (1.5 mL) 中のベンジルアルコール (5 当量) および PPh₃ (7 当量)、ならびに DCM (0.5 mL) 中の ADDP (5 当量) を加えた。その反応物を、室温で、週末かき混ぜた。この反応溶液を流出させ、樹脂を、MeOH、DCM および THF の 5 回のサイクルで洗浄して、そして真空乾燥した後、それを NMP に膨潤させ、続いて、化合物 48 の 1 M NMP 溶液 1.5 mL を加えた。その反応混合物を一晩かき混ぜた後、溶液を流出させ、樹脂を、MeOH、DCM および THF の 5 回のサイクルで洗浄して、そして真空乾燥して、樹脂 694 を得た。

20

【0830】

工程 B :

樹脂 694 を DCM に予め膨潤させた後、1-フェニルピペラジン塩酸塩 (695) (6 当量) を加え、続いて、DCM (3 mL) 中の PyBrOP (3 当量) および DIEA (9 当量) を加えた。その反応溶液を一晩かき混ぜた後、それを流出させ、そして樹脂を、MeOH、DCM および THF の 5 回のサイクルで洗浄した後、それを、メタノール中の 10% ヒドラジンで 2 時間処理した。次いで、この樹脂を、MeOH、DCM および THF の 5 回のサイクルでさらに洗浄し、続いて、DCM 中の 50% TFA を使用して、開裂した、開裂溶液を蒸発させ、そして残渣を RP-HPLC システムで精製して、5 mg の所望生成物 696 を得た。

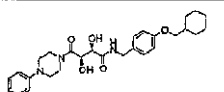
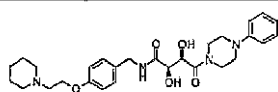
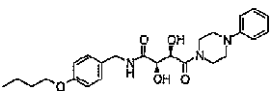
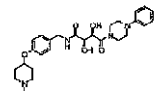
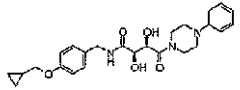
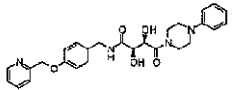
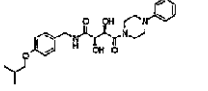
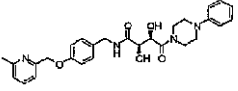
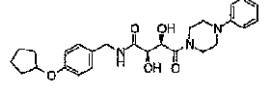
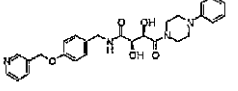
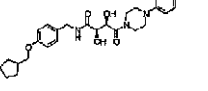
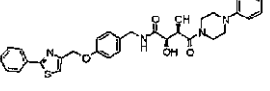
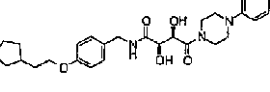
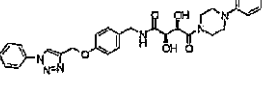
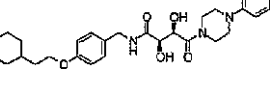
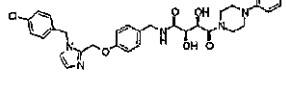
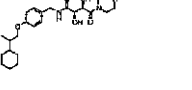
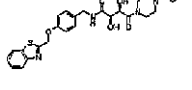
30

【0831】

類似の方法を使用して、次の化合物を生成した。

【0832】

【化 6 0 3 - 1】

化合物番号	構 造	質量 実測値	化合物 番号	構 造	質量 実測値
697		496	698		511
699		456	700		497
701		454	702		491
703		456	704		505
705		468	706		491
707		482	708		573
709		496	710		557
711		510	712		604
713		524	714		547

【 0 8 3 3】

10

20

30

40

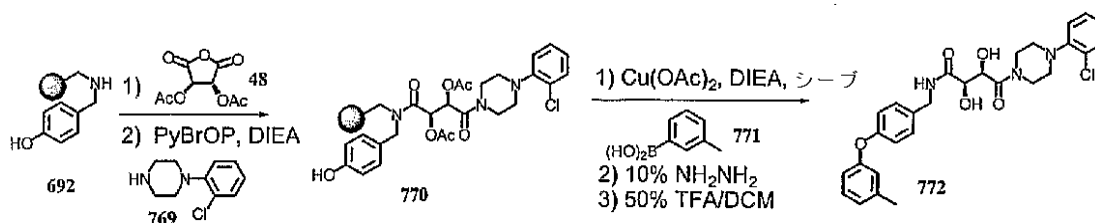
【化 6 0 5】

757		535	758		491
759		558	760		505
761		468	762		573
763		513	764		494
765		454			

(実施例 17 D)

【0836】

【化 6 0 6】



工程 A :

樹脂 692 (2.6 g、1 mmol/g) (これは、NMP に予め膨潤させた) に 48 (5 当量) を加え、その混合物を 48 時間かき混ぜた後、溶液を流出させ、樹脂を、MeOH、DCM および THF の 5 回のサイクルで洗浄して、そして真空乾燥した。次いで、この樹脂を無水 DCM (25 mL) に膨潤させた後、769 (6 当量、HCl 塩) および DIEA (9 当量) を加え、続いて、PyBrop を加えた。その反応物を、室温で、一晩かき混ぜた後、溶液を流出させ、そして樹脂を、MeOH、DCM および THF の 5 回のサイクルで洗浄して、そして真空乾燥して、樹脂 770 (0.9 mmol/装填 1 g) を得た、

工程 B :

無水 DCM 中の予め膨潤させた樹脂 770 (0.095 g、0.9 mmol/g) に、無水 DCM (2 mL) 中の無水 Cu(OAc)₂ (3 当量)、771 (5 当量)、4 Å モレキュラーシーブ (5 ミクロンの粒径、100 mg) および DIEA (7 当量) を加えた。その反応物を 48 時間かき混ぜた後、この混合物を流出させ、そして樹脂を、H₂O、

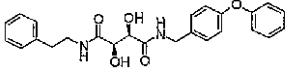
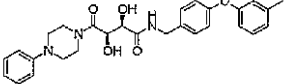
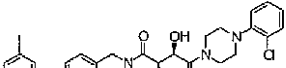
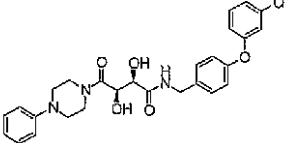
MeOH、DCMおよびTHFの5回のサイクルで洗浄した後、メタノール中の10%ヒドラジンで2時間処理した。次いで、この樹脂を、MeOH、DCMおよびTHFの5回のサイクルでさらに洗浄し、続いて、DCM中の50%TFAを使用して開裂した。開裂溶液を蒸発させ、そして残渣をRP-HPLCシステムで精製して、5mgの所望生成物772を得た。

【0837】

類似の様式で、次の化合物を合成した。

【0838】

【化607】

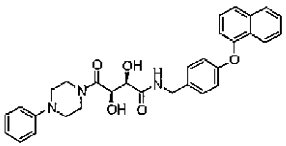
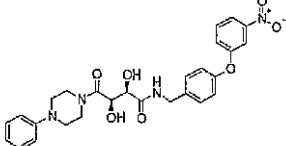
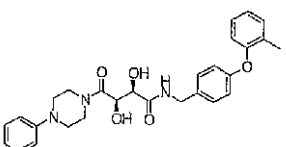
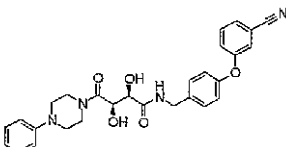
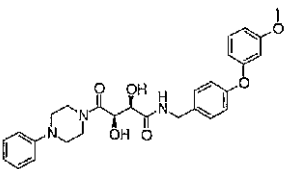
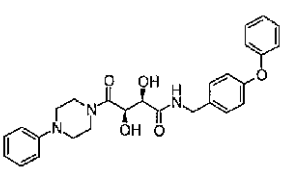
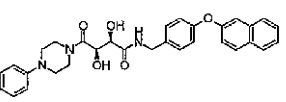
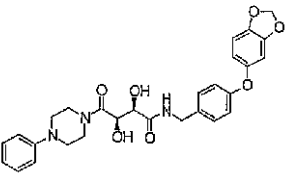
化合物番号	構造	質量 実測値	化合物番号	構造	質量 実測値
773		435	774		504
772		524	776		510

10

20

【0839】

【化 6 0 8】

777		526	778		521
779		490	780		501
781		506	782		476
783		526	784		520

10

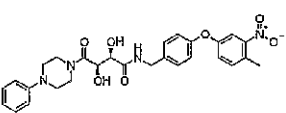
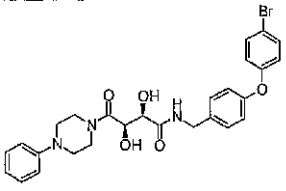
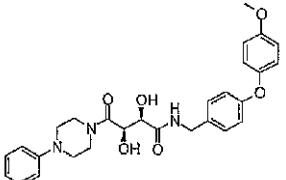
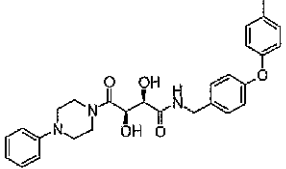
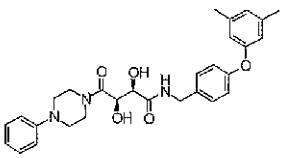
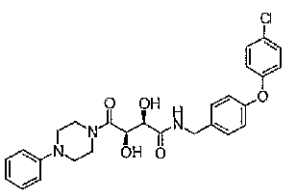
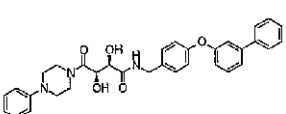
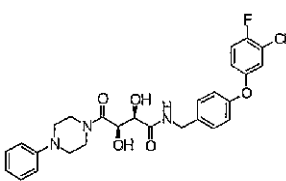
20

30

40

【0 8 4 0】

【化 6 0 9】

785		535	786		555
787		506	788		490
789		504	790		510
791		552	792		528

10

20

30

【 0 8 4 1】

40

【化 6 1 0】

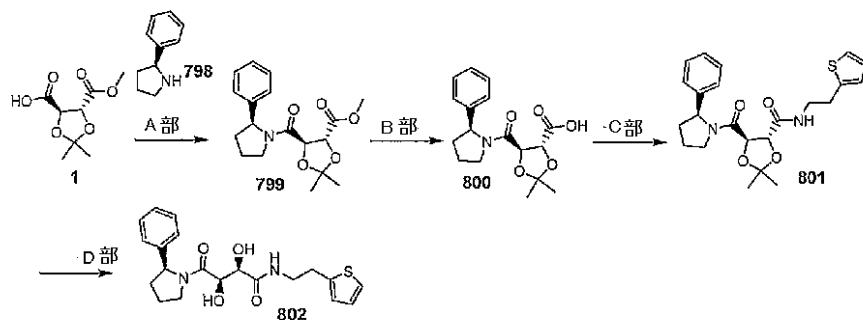
793		544		794		490
795		494		796		526

(実施例 18)

(実施例 18A)

【0842】

【化 6 1 1】



A 部：

実施例 1 の A 部で記述した手順に従って、DMF (2 mL) 中にて、1 (163 mg、0.8 mmol)、2S-フェニルピロリジン (798) (Burgess, L. E.; Meyers, A. I.; J. Org. Chem. 1991, 56, 2294) (147 mg、0.8 mmol)、DIEA (560 μ L、3.2 mmol) および HATU (304 mg、0.8 mmol) を共に混合した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、5%~20% EtOAc/DCM) で精製すると、油状物 (115 mg、43%) として

、799が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.82$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{18}H_{23}NO_5$ について計算された質量 333.2、実測 LCMS m/z 334.1 (M+H)。

【0843】

B部：

実施例1のB部の手順に従って、A部から得た物質をケン化した。800：HPLC-MS $t_R = 1.54$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{17}H_{21}NO_5$ について計算された質量 319.1、実測 LCMS m/z 320.2 (M+H)。

【0844】

C部：

実施例1のA部で記述した手順に従って、化合物800、2-チオフェネチルアミン (6 μ L、0.05 mmol)、DIEA (18 μ L、0.103 mmol) および HATU (19 mg、0.05 mmol) を共に混合した。801：HPLC-MS $t_R = 2.01$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{23}H_{28}N_2O_4S$ について計算された質量 428.2、実測 LCMS m/z 429.2 (M+H)。

【0845】

D部：

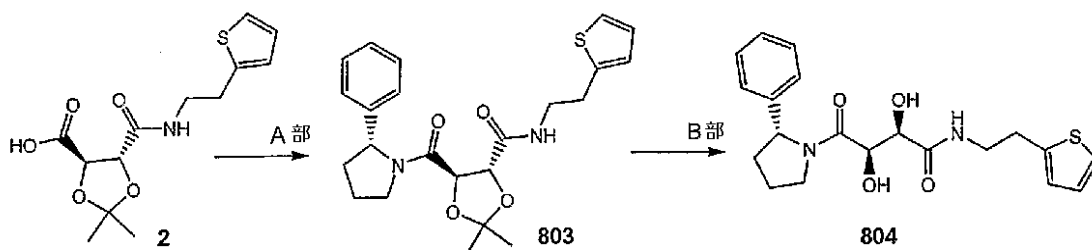
化合物801を90：10のTFA：水 (2 mL) に溶解し、そして4時間攪拌した。その反応混合物を1：1のアセトニトリル：水 (4 mL) でクエンチし、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、白色粉末 (9 mg、50%、2工程) として、802が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.54$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ について計算された質量 388.2、実測 LCMS m/z 389.2 (M+H)。

【0846】

(実施例18B)

【0847】

【化612】



A部：

実施例1のA部で記述した手順に従って、化合物2 (42 mg、0.14 mmol)、2-フェニルピロリジン (22 mg、0.15 mmol)、DIEA (63 μ L、0.36 mmol) および HATU (61 mg、0.16 mmol) を共に混合した。所望の異性体を逆相分取LCで分離して、白色固形物として、803を得た。HPLC-MS $t_R = 1.96$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{23}H_{28}N_2O_4S$ について計算された質量 428.2、実測 LCMS m/z 429.1 (M+H)。

【0848】

B部：

実施例1のD部で記述した手順を使用して、化合物803を脱保護して、白色粉末 (5 mg、19%、2工程) として、804を得た。HPLC-MS $t_R = 1.50$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ について計算された質量 388.2、実測 LCMS m/z 389.2 (M+H)。

【0849】

10

20

30

40

50

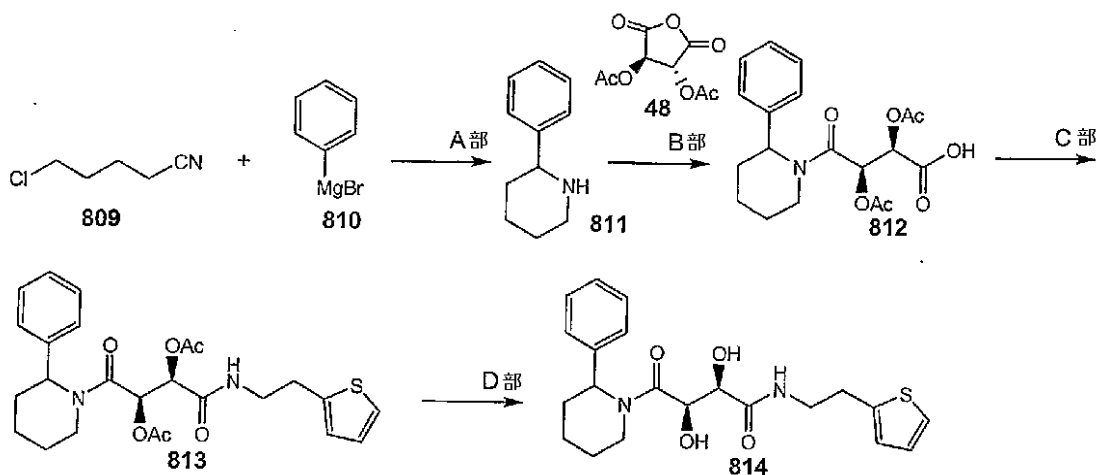
【化 6 1 3】

化合物番号	構 造	正確な質量	MS m/e (M+H)
805		406.1	407.2
806		406.1	407.2
807		456.1	457.1
808		478.2	479.2

(実施例 19)

【0850】

【化 6 1 4】



A 部：2-フェニルピペリジン

トルエン (50 mL) 中の 5-クロロバレロニトリル (809) (1.23 mL、11 mmol) および塩化トリメチルシリル (4.32 mL、34 mmol) に、アルゴン下にて、0℃で、臭化フェニルマグネシウム (810) (ジエチルエーテル中で 3 M、3.67 mL、11 mmol) を滴下した。その反応混合物を、0℃で、1時間攪拌した。この反応混合物にメタノール (50 mL) を加えた。水素化ホウ素ナトリウム (1.04 g、27.5 mmol) を滴下した。激しい泡立ちが治まった後、この反応混合物を、室温で、1時間攪拌した。この混合物に 50% 水酸化ナトリウム溶液 (5 mL) を加え、それを一晩攪拌した。この反応混合物を濾過して、沈殿物を除去し、そして固形物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。粗反応混合物を酢酸エチルおよび水に溶解した。水層は、9 の pH を有していた。層分離し、そして有機層をブライン溶液で洗浄し、硫

酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮して、橙色油状物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、20%酢酸エチル／ヘキサン～20%酢酸エチル／ヘキサン＋2%トリエチルアミン）で精製して、極性黄色油状物（927mg、52%）を得た。

【0851】

【数47】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.4–7.3 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, $J = 2.4, 10.4$ Hz), 3.21 (m, 1H), 2.81 (dt, 1H, $J = 3.2, 10.8$ Hz), 1.90 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 3H); HPLC-MS $t_R = 0.73$ 分 (MS);

10

HPLC-MS $t_R = 0.73$ 分間 (MS); 式 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ について計算された質量 161.1、実測 LCMS m/z 162.1 (M+H)。

【0852】

B部:

DCM (3mL) 中の 48 (108mg、0.5mmol) に 811 (80mg、0.5mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した後、1.0N HCl に注ぎ、そして DCM で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そして凍結乾燥して、白色固形物 (119mg、63%) として、812 を得た。式 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ について計算された質量 377.2、実測 LCMS m/z 378.1 (M+H)。

20

【0853】

C部:

812 (19mg、0.05mmol) を使用して、実施例 1 の A 部で記述したようにして調製して、発泡体 813 (24mg、100%) を得た。式 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ について計算された質量 486.2、実測 LCMS m/z 487.1 (M+H)。

【0854】

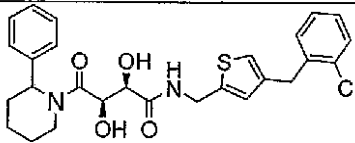
D部:

実施例 2 A の B 部で記述した手順を使用して、化合物 813 (24mg、0.05mmol) を脱保護した。逆相分取 LC で精製すると、白色粉末 (9mg、45%) として、814 が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.38$ および 4.42 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$ 、10 分間); 式 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量 402.2、実測 LCMS m/z 403.1 (M+H)。

30

【0855】

【化615】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
815		512.2	513.1

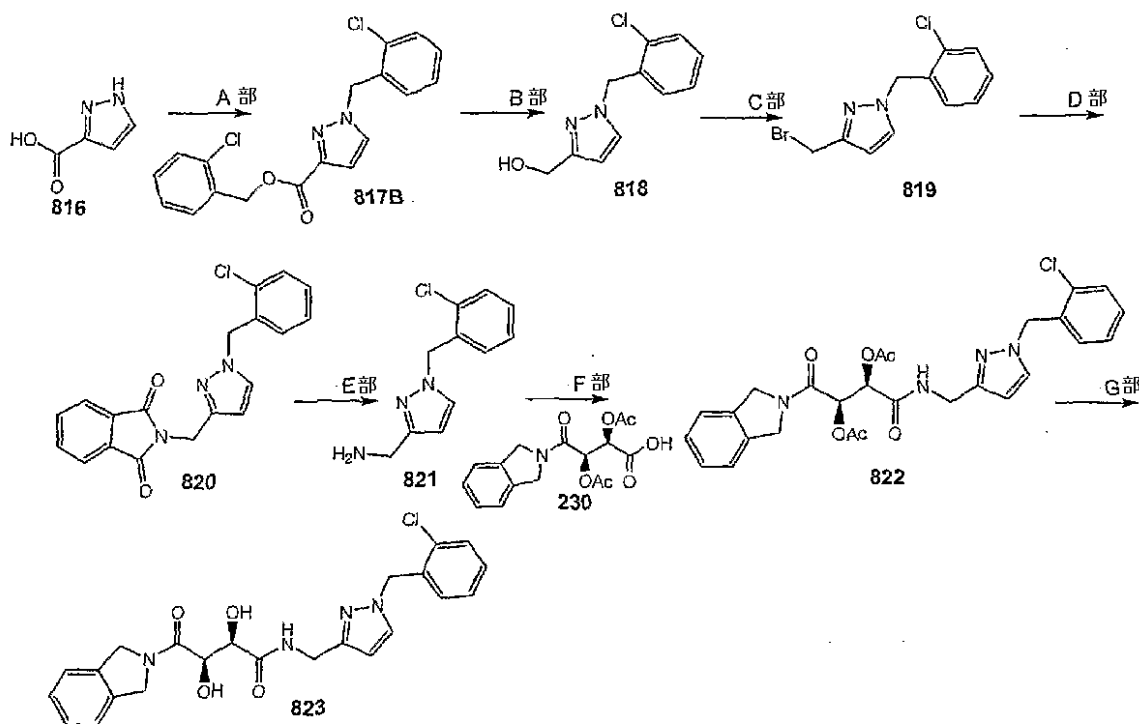
40

(実施例 20)

(実施例 20A)

【0856】

【化 6 1 6】



A 部：

DMF (10 mL) 中の 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (816) (274 mg、2.44 mmol) に、臭化 2-クロロベンジル (698 μ L、5.38 mmol) および炭酸セシウム (1.67 g、5.12 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩撹拌した。濾過により固形物を除去し、そして濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20%~30% EtOAc/ヘキサン) で精製してレギオ異性体を分離すると、油状物 (136 mg、15%) として、817A が得られ、そして白色固形物 (685 mg、78%) として、817B が得られた。

【0857】

1-(2-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 2-クロロベンジルエステル (817A) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.37 (m, 3H), 7.31-7.11 (m, 4H), 7.02 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.53 (dd, 1H, J = 2.0, 7.6 Hz), 5.91 (s, 2H), 5.39. HPLC-MS t_R = 2.40 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂ について計算された質量 360.0、実測 LCMS m/z 361.0 (M+H)。

【0858】

1-(2-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-クロロベンジルエステル (817B) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.40 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H, J = 1.6, 7.6 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.54 (s, 2H), 5.51 (s, 2H) ; HPLC-MS t_R = 2.22 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂ について計算された質量 360.0、実測 LCMS m/z 361.0 (M+H)。

【0859】

B 部：THF (10 mL) 中の 817B (685 mg、1.90 mmol) に、氷で冷却しつつ、1.0 M LiAlH₄ (1.14 mL、1.14 mmol) を加えた。その反応混合物を 1 時間撹拌した。この反応物を、水 (1 mL)、3 M NaOH (1 mL) および水 (3 mL) でクエンチした。有機層をデカントし、そして沈殿物を EtOAc で

洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1:1のDCM:EtOAc)で精製すると、油状物 (350 mg、83%) として、818が得られた。

【0860】

【数48】

$^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 7.25 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.2$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.43 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.5 (bs, 1H, OH);

10

HPLC-MS $t_R = 1.29$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ について計算された質量 222.1、実測 LCMS m/z 223.1 (M+H)。

【0861】

C部:

トルエン (5 mL) 中の 818 (350 mg、1.57 mmol) に三臭化リン (163 μL 、1.73 mmol) を加えた。その反応混合物を、予め加熱した油浴にて、15分間にわたって、還流状態まで加熱した。この混合物を冷却し、水の注ぎ、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 (414 mg、93%) として、819を得た。

20

【0862】

【数49】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39

(m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H, $J = 2.0, 7.2$ Hz), 6.36 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.41 (s, 2H), 4.53 (s, 2H);

HPLC-MS $t_R = 1.96$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrClN}_2$ について計算された質量 284.0、実測 LCMS m/z 285.1 (M+H)。

30

【0863】

D部:

DMF (5 mL) 中の 819 (412 mg、1.44 mmol) に、フタルイミド (255 mg、1.73 mmol) および炭酸セシウム (515 mg、1.58 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。濾過により固形物を除去し、そして濾液を濃縮した。その残渣を EtOAc および水に溶解した。層分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5% EtOAc / DCM) で精製すると、固形物 (418 mg、82%) として、820が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.96$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ について計算された質量 351.1、実測 LCMS m/z 352.2 (M+H)。

40

【0864】

E部:

エタノール (20 mL) 中の 820 (418 mg、1.19 mmol) にヒドラジン-水和物 (231 μL 、4.75 mmol) を加え、その反応物を、3時間にわたって、還流状態まで加熱した。この混合物を冷却し、そして 50% EtOAc / ヘキサン (40 mL) で希釈した。濾過により固形物を除去し、そして 50% EtOAc / ヘキサン (30 mL) で十分に洗浄した。濾液を濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、半固形物 (205 mg、78%) として、821を得た。

50

【0865】

【数50】

 ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.23 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, $J = 2.0, 7.2$ Hz), 6.22 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.39 (s, 2H), 3.91 (s, 2H);

HPLC-MS $t_R = 0.91$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$) ; 式 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ について計算された質量 221.07、実測 LCMS $m/z = 222.1$ (M+H)。

10

【0866】

F部:

DMF (2 mL) 中の 821 (49 mg, 0.22 mmol) に、230 (67 mg, 0.22 mmol)、DIEA (77 μL , 0.44 mmol) および HATU (84 mg, 0.22 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。真空中で DMF を除去し、その残渣を EtOAc に溶解した。有機層を、炭酸水素塩溶液、0.1 N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、80% EtOAc/ヘキサン) で精製すると、固形物 (70 mg, 65%) として、822 が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.80$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$) ; 式 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_6$ について計算された質量 538.2、実測 LCMS $m/z = 539.2$ (M+H)。

20

【0867】

G部:

MeOH (2 mL) 中の 822 (70 mg, 0.13 mmol) および炭酸カリウム (90 mg, 0.65 mmol) の混合物を 1 時間攪拌した。その反応物を EtOAc で希釈し、そしてブライン溶液に注いだ。塩を追加し、そして層分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 (45 mg, 76%) として、823 を得た。

【0868】

【数51】

30

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

8.05 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.46 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.36 – 7.27 (m, 6H), 6.94 (dd, 1H, $J = 2.0, 7.6$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.68 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.35 (s, 2H), 5.06 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 5.03 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.91 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.62 (dd, 1H, $J = 2.8, 7.6$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 4.26 (m, 3H); HPLC-MS $t_R = 1.55$ 分 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$);

40

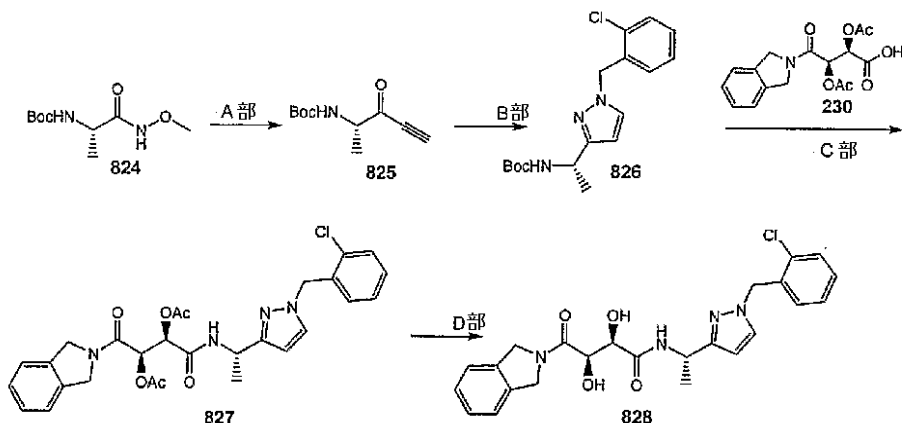
HPLC-MS $t_R = 1.55$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$) ; 式 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$ について計算された質量 454.1、実測 LCMS $m/z = 455.2$ (M+H)。

【0869】

(実施例 20B: ピラゾールスパーサー)

【0870】

【化 6 1 7】



10

A 部：

THF (15 mL) 中のワインレブアミドアミド 824 (これは、De Luca, L. ; Giacomelli, G. ; Taddei, M. J. Org. Chem. 2001, 66, 2534 の方法を使用して、調製した) (200 mg、0.85 mmol) に、0℃で、リチウム (トリメチルシリル) アセチリド (4.3 mL、2.14 mmol) を滴下した。その反応混合物を1時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL) で希釈した。この混合物を0.1 N HCl (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% EtOAc / ヘキサン) で精製すると、825 (91 mg、54%) が得られた。

20

【0871】

B 部：

メタノール (5 mL) 中の 825 (71 mg、0.33 mmol)、(2-クロロフェニル)-ヒドラジン二塩酸塩 (89 mg、0.39 mmol) および炭酸カリウム (200 mg、1.64 mmol) の混合物を、還流状態で、12時間攪拌した。その反応混合物を冷却し、そして EtOAc (50 mL) および水 (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% EtOAc / ヘキサン) で精製すると、826 (50 mg、15%) が得られた。HPLC-MS t_R = 2.10 分間 (ELSD) ; 式 C₁₇H₂₂ClN₃O₂ について計算された質量 335.1、実測 LCMS m/z 336.2 (M+H)。

30

【0872】

C 部：

化合物 826 (45 mg、0.13 mmol) を 25% TFA / DCM (4 mL) に溶解し、そして 30 分間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、この物質を、さらに精製することなく、使用した。その残渣 DMF (5 mL) に溶解し、そして 230 (25 mg、0.07 mmol)、DIEA (300 μL、1.68 mmol) および HATU (32 mg、0.09 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。真空中で DMF を除去し、その残渣を EtOAc および水に溶解した。有機層を分離し、0.1 N NaOH、0.1 N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物 827 を、さらに精製することなく、使用した。

40

【0873】

D 部：

化合物 827 (-25 mg、0.05 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、そして炭酸カリウム (50 mg) の水 (1 mL) 溶液を加えた。その反応物を 30 分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色粉末 (15 mg、65%) として、828 が得られた。

【0874】

50

【数 5 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 7.35 – 7.26 (m, 6H), 6.89 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.2$ Hz), 6.29 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.38 (s, 2H), 5.04 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 4.97 (m, 2H), 4.90 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 4.61 (m, 2H), 4.27 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 1.39 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz);

10

HPLC-MS $t_R = 4.25$ 分間 (UV 254 nm、10 分間) ; 式 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4$ について計算された質量 468.2、実測 LCMS $m/z = 469.1$ (M + H)。

【0 8 7 5】

【化 6 1 8】

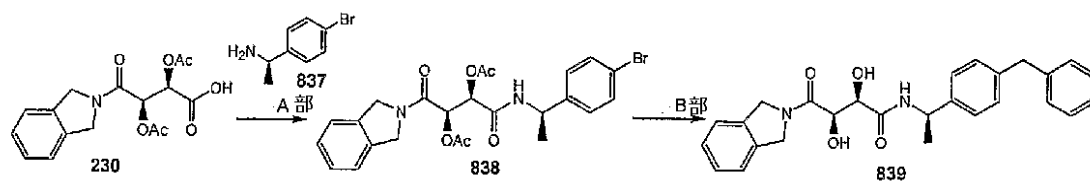
化合物番号	構 造	正確な質量	MS m/e (M+H)
829		462.2	463.1
830		488.2	489.2
831		420.2	421.1
832		398.2	399.1
833		511.2	512.2
834		511.2	512.2
835		530.2	531.1
836		480.2	481.1

(実施例 21 : α -メチルベンジルアミン)

(実施例 21 A)

【0 8 7 6】

【化 6 1 9】



A 部 :

10

20

30

40

50

NMP (10 mL) 中の 1R-(4-ブロモフェニル)-エチルアミン (837) (0.18 mL, 1.25 mmol)、230 (349 mg, 1.0 mmol)、DIEA (357 μ L, 2.0 mmol) および HATU (456 mg, 1.2 mmol) の混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、そして EtOAc で抽出した。有機層を、炭酸水素塩溶液、0.1 N HCl および ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。838:

【0877】

【数53】

^1H NMR (400 MHz,

10

DMSO- d_6) δ 8.72 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (dd, 2H, $J = 2.0, 6.8$ Hz), 7.37 – 7.25 (m, 6H), 5.56 (ABq, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.99 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.89 (m, 2H), 4.70 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.32 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz).

B 部:

ジオキサン (5 mL) 中の 838 (135 mg, 0.26 mmol)、PdCl₂(dppf) (22 mg, 0.03 mmol)、リン酸カリウム (166 mg, 0.78 mmol) に、アルゴン雰囲気下にて、ベンジル-9-BBN (THF 中で 0.5 M、1.3 mL, 0.65 mmol) を加えた。その反応混合物を、一晚にわたって、60°C まで加熱した。この反応混合物をセライトパッドで濾過し、このパッドを酢酸エチルでリンスした。濾液を濃縮した。粗生成物をメタノール (5 mL) に溶解し、そして炭酸カリウム (4 mg) を加えた。この反応混合物を 1 時間攪拌し、濾過し、そして濃縮して、固形物 (50 mg, 42%) として、839 を得た。

20

【0878】

【数54】

^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 – 7.10 (m, 13H), 5.03 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 4.90 (m, 2H), 4.72 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.58 (m, 2H), 4.20 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 3.87 (s, 2H), 1.37 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz);

30

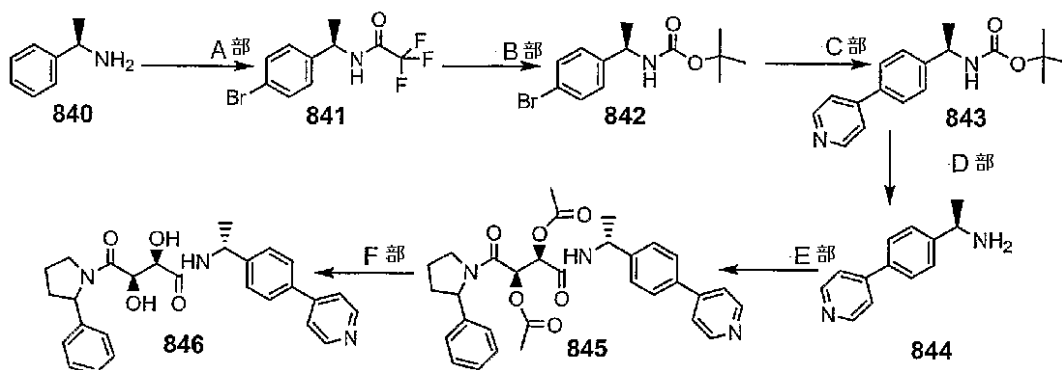
HPLC-MS $t_R = 1.89$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₇H₂₈N₂O₄ について計算された質量 444.2、実測 LCMS m/z 445.1 (M+H)。

【0879】

(実施例 21B)

【0880】

【化620】



40

50

A 部：

2 リットル三口フラスコに、 CH_2Cl_2 (300 mL) および無水トリフルオロ酢酸 (100 g、0.476 mol) を加えた。このフラスコに乾燥チューブを取り付け、そして氷水浴で冷却した。40 分間にわたって、 CH_2Cl_2 (100 mL) に溶解した (R) - α -メチルベンジルアミン (840) (53.72 g、0.443 mol) を加えた。この氷浴を取り除き、そして反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を氷水浴で冷却し、そしてメタンスルホン酸 (110 mL、1.69 mol) を加えた。1 時間15 分間にわたって、ジブロモジメチルヒダントイン (65 g、0.227 mol) を少しずつ加えた。その反応混合物を一晩攪拌したままにし、次いで、1 M NaHSO_3 (60 mL) および氷水 500 mL から調製した溶液に注いだ。層分離し、そして水層を CH_2Cl_2 (100 mL) に注いだ。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させて、白色固形物を得た。この物質を Et_2O /ヘキサンから再結晶して、化合物 841 を得た。MS (EI) m/z M+H 実測値 297.16。

【0881】

B 部：

化合物 841 (8.09 g、27.3 mmol) を、ジオキサン 40 mL、メタノール 10 mL、および 1 M LiOH 水溶液 40 mL に溶解した。その反応混合物を、 N_2 下にて、室温で、2.5 時間攪拌した。Boc 無水物 (7.45 g、34.1 mmol) および EtOAc (25 mL) を加え、その反応混合物を、 N_2 下にて、室温で、1.5 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc およびブラインで希釈した。層分離し、そして水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、クエン酸、水およびブラインで洗浄し、次いで、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物をフラッシュ sgc (これは、移動相として、5%~10% EtOAc /ヘキサンの勾配を使用する) で精製した。生成物として、白色固形物 842 (7.95 g) を得た。MS (EI) m/z M+Na の実測値 324.01。

【0882】

C 部：

化合物 842 (1.11 g、3.69) および 4-ピリジンボロン酸 (0.55 g、4.48 mmol) を 1-プロパノール (8 mL) に懸濁し、そして 40 °C で、25 時間攪拌した。酢酸パラジウム (II) (55 mg、0.24 mmol) および水 (4 mL) を加え、続いて、炭酸ナトリウム (0.47 g、4.43 mmol) およびトリフェニルホスフィン (197 mg、0.75 mmol) を加えた。その反応混合物を、 N_2 下にて、80 °C で、21 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして EtOAc および 0.5 M NaHCO_3 で希釈した。層分離し、そして水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、橙色固形物を得た。粗生成物を sgc (これは、移動相として、30% EtOAc /ヘキサンに続いて、2% ジイソプロピルエチルアミンを加えた 30% EtOAc /ヘキサンに続いて、40% EtOAc /ヘキサンを使用する) で精製した。生成物 (0.71 g) として、白色固形物 843 を得た。MS (EI) m/z M+H の実測値 299.10。

【0883】

D 部：

化合物 843 (0.70、2.3 mmol) を、ジオキサン中の 4 M HCl (22 mL) と CH_2Cl_2 (8 mL) とに懸濁した。その反応混合物を、 N_2 下にて、室温で、6 時間攪拌し、次いで、濃縮して、白色固形物 844 (0.70 g) を得た。MS (EI) m/z M+H の実測値 199.09。

【0884】

E 部および F 部：

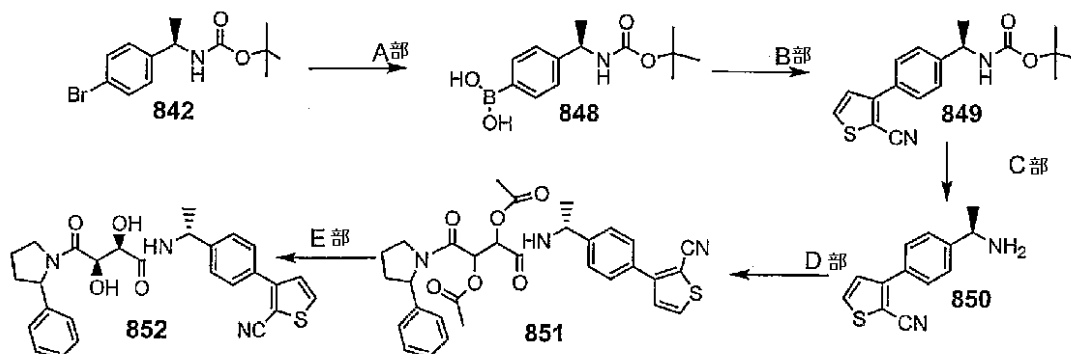
実施例 14、工程 E および工程 F で記述した手順と類似の手順を使用して、化合物 846 を調製した。MS (EI) m/z M+H の実測値 460.1。

【0885】

(実施例21C)

【0886】

【化621】



A部：

攪拌棒を取り付けた500mLシュレンクフラスコを、N₂流下にて、火炎乾燥し、隔壁で蓋をし、そして室温まで冷却した。注射器を経由して、n-ブチルリチウムのヘキサソル溶液(55mL、2.5モル、137.4mmol)を加えた。このフラスコをドライアイス/2-プロパノール浴で冷却した。テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)19.0g、167mmolを加えた。化合物842(20g、66.8mmol)を無水THF(200mL)に溶解し、そして滴下漏斗を経由して、30分間にわたって、この反応混合物に加えた。この反応混合物を、-78℃で、15分間攪拌した。無水THF(40mL)の溶液として、ホウ酸トリエチル(21.4mL、176mmol)を加えた。その反応混合物を30分間攪拌した。この反応混合物を、-78℃で、1.0M HCl水溶液でpH2までクエンチし、次いで、室温まで温めた。この反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をsgc(これは、移動相として、5:95のMeOH:CH₂Cl₂を使用する)で精製した。生成物(3.8グラム)として、白色固形物848を得た。848に関するデータ：

【0887】

【数55】

¹HNMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, J = 8Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8Hz, 2H), 4.58-4.64 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 12H).

B部：

攪拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、化合物848(300mg、1.13mmol)、3-ブロモ-2-シアノチオフェン(192mg、1.02mmol)、アセトニトリル(4mL)、二塩化ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(Strem、171mg、0.23mmol)、および1MK₂CO₃水溶液1.25mLを加えた。その溶液にN₂を泡立たせ、このチューブに蓋をした。その反応混合物を、Personal Chemistry「Companion」電子レンジにて、150℃で、5分間照射した。得られた物質をセライトで濾過し、これを、EtOAcで洗浄した。濾液を、EtOAcと水の間で分配した。有機層を水で洗浄し、そしてNa₂SO₄およびDarco活性炭で処理した。その混合物を濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をsgc(これは、移動相として、60:40のヘキサン:EtOAcを使用する)で精製した。黄色油状物(224mg)として、化合物849を得、これは、放置すると、結晶化した。m/z 実測M+Na 350.93。

10

20

30

40

50

【0888】

C部:

化合物849 (224 mg、0.682 mmol) を CH_2Cl_2 (2.8 mL) およびトリフルオロ酢酸 1.2 mL に溶解した。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物を sgc (これは、移動相として、9:1の CH_2Cl_2 : MeOH (NH_3)) を使用する) で精製して、油状物として、110 mg の850を得た。 m/z 実測 $\text{M}+\text{H}$ 229.10。

【0889】

D部およびE部:

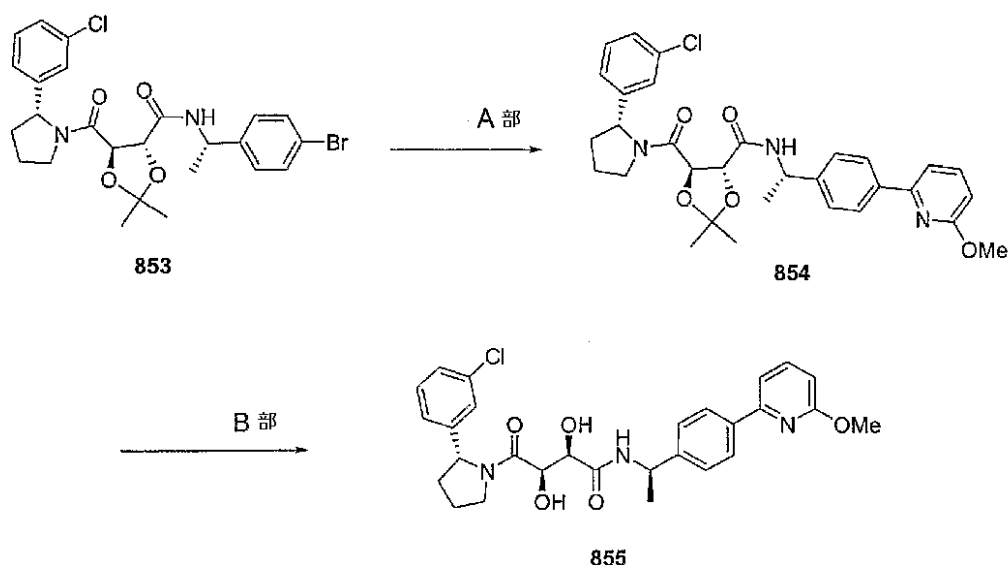
実施例14、D部およびE部で記述した手順と類似の手順によって、化合物851および852を調製した。851に関するデータ: m/z 実測 $\text{M}+\text{H}$ 574.05。852に関するデータ: m/z 実測 $\text{M}+\text{Na}$ 511.91。

【0890】

(実施例21D)

【0891】

【化622】



実施例1で記述した手順を使用して、化合物853を合成した。

【0892】

A部:

化合物853 (25 mg、0.050 mmol) を THF (1 mL) に溶解し、そしてアルゴン雰囲気下にて、 $\text{PdP}(\text{t-Bu})_2$ (5 mg、0.0097 mmol) を加えた。臭化6-メトキシ-2-ピリジル亜鉛 (THF 中で0.5 M、0.2 mL) を加え、その反応物を、50℃で、一晩攪拌した。この反応混合物をセライト床で濾過し、次いで、減圧下にて、蒸発させた。逆相分取 LC で精製すると、凍結乾燥後、灰白色固形物854 (10 mg、38%) が得られた。 HPLC-MS $t_R = 6.138$ 分間 ($\text{UV} 254 \text{ nm}$ 、10分間) ; 式 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_5$ について計算された質量563.2、実測 LCMS m/z 564.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0893】

B部:

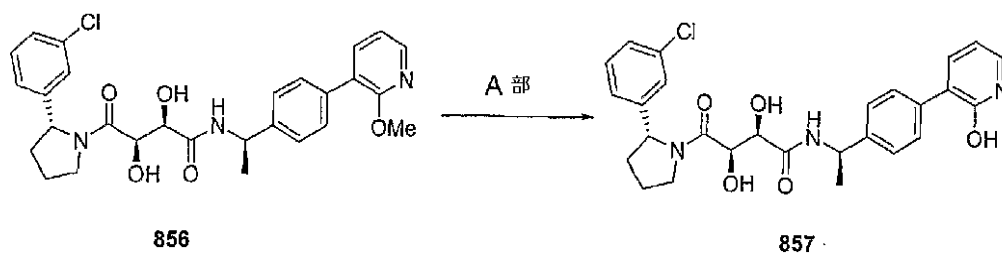
化合物854 (10 mg、0.0188 mmol) を MeOH (0.3 mL) および TFA (4 mL) に溶解し、そして室温で、2時間攪拌した。溶媒を除去して、純粋な生成物855 (9.36 mg、95%) を得た。 HPLC-MS $t_R = 5.098$ 分間 ($\text{UV} 254 \text{ nm}$ 、10分間) ; 式 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5$ について計算された質量523.1、実測 LCMS m/z 524.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0894】

(実施例21E)

【0895】

【化623】



10

実施例12で記述したスズキ手順を使用して、化合物856を合成した。

【0896】

A部：

化合物856 (160mg、0.30mmol) をアセトニトリル (5mL) に溶解し、そしてヨウ化ナトリウム (140mg、1.0mmol) を加え、続いて、塩化トリメチルシリル (105mg、1.0mmol) を加えた。水 (0.1mL) を加え、その反応混合物を、還流状態で、4時間撹拌した。この反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、凍結乾燥後、灰白色固形物857 (86mg、56%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 3.72$ 分間 (UV_{254nm}、10分間)；式C₂₇H₂₈ClN₃O₅ について計算された質量509.1、実測LCMS m/z 510.1 (M+H)。

20

【0897】

以下の表は、実施例21のA～Eで記述された手順を使用して製造された化合物を含む。

【0898】

【化624】

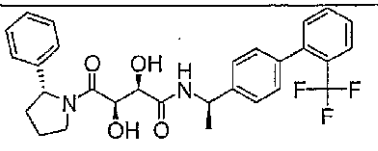
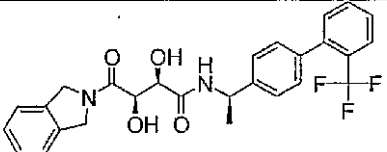
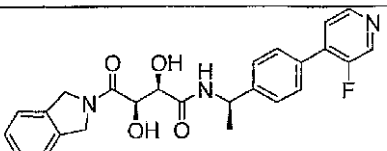
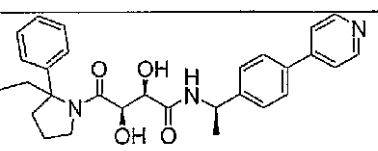
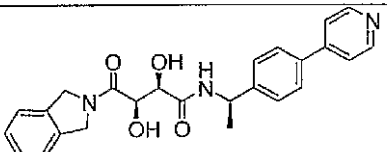
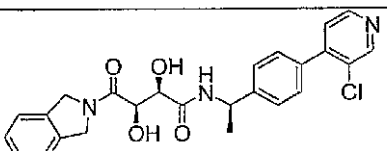
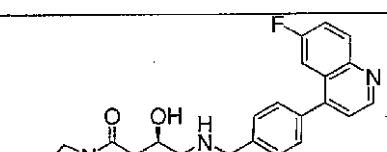
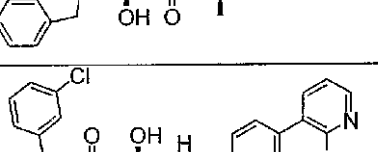
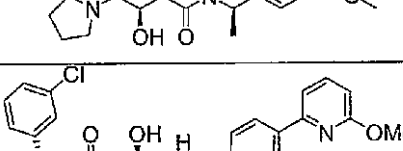
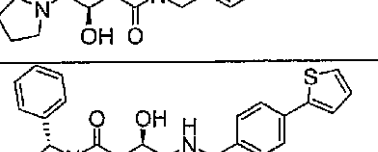
化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
858		459.2	460.1
859		459.2	460.1

30

40

【0899】

【化 6 2 5】

860		526.2	527.7
861		498.2	499.0
862		449.2	450.0
863		487.3	488.1
864		431.2	432.1
865		465.2	466.1
866		499.2	500.0
867		523.2	524.2
868		509.2	510.1
869		464.2	464.9

10

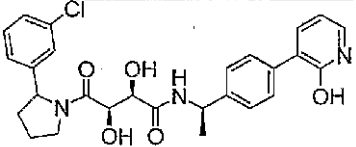
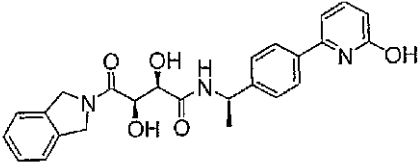
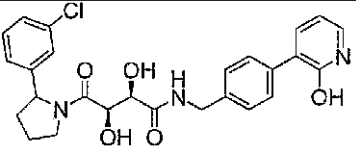
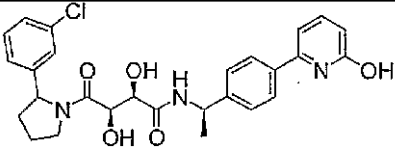
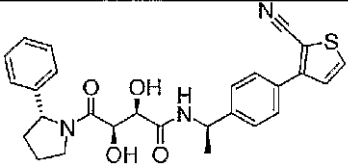
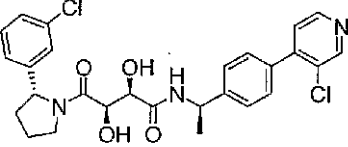
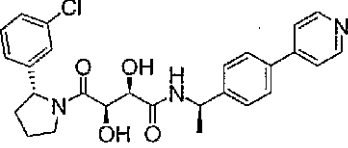
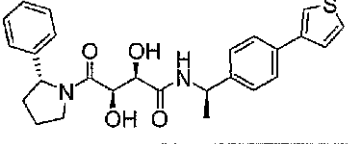
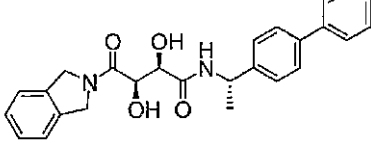
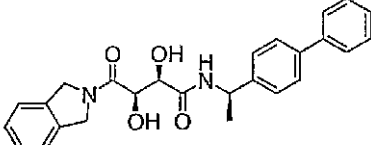
20

30

40

【0900】

【化 6 2 6】

870		509.2	510.2
871		447.2	448.2
872		495.2	496.2
873		509.2	510.2
874		489.2	511.9 (M+Na)
875		527.1	528.1
876		493.1	494.1
877		464.2	464.9
878		430.2	431.2
879		430.2	431.2

10

20

30

40

【0901】

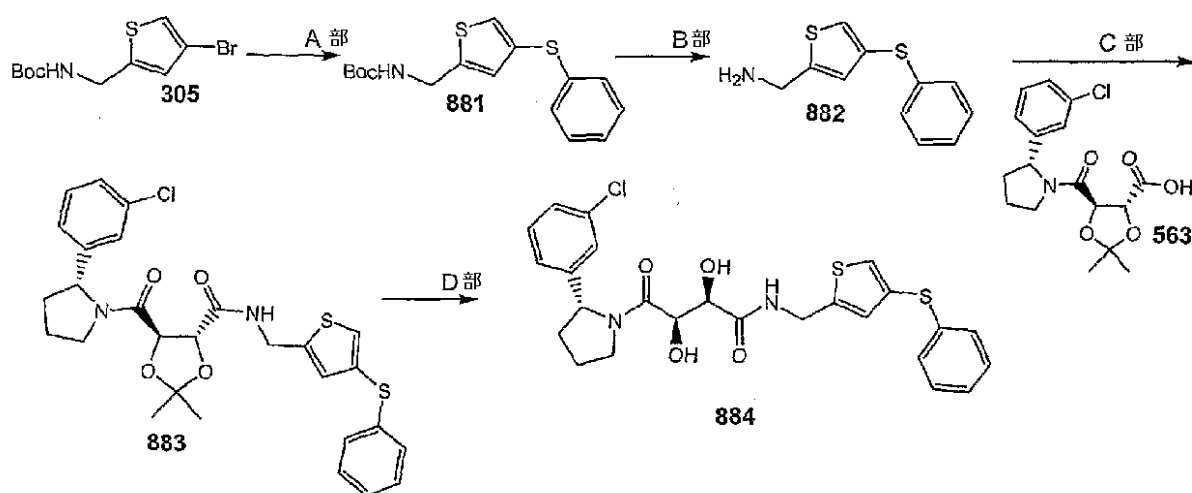
【化 6 2 7】

880		444.2	445.2

(实施例 22)

【 0 9 0 2 】

【化 6 2 8】



A 部：

THF (2 mL) 中の 305 (100 mg、0.34 mmol) に、アルゴン下にて、
 -90℃で、n-ブチルリチウム (1.6 M、0.140 mL、0.22 mmol) を滴
 下した。その反応混合物を、-90℃で、30 分間攪拌した。次いで、THF (1 mL)
 中の二硫化ジフェニル (90 mg、0.4 mmol) をゆっくりと加えた。この反応混合
 物を、-90℃で、30 分間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でク
 エンチし、そして室温まで温めた。この混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、そして
 層分離した。有機層を水およびブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、そして
 濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、5% EtOAc / ヘキサン) で精製す
 ると、881 (19 mg、59%) が得られた。HPLC-MS t_R = 2.28 分間 (U
 V_{254nm}) ; 式 C₁₆H₁₉NO₂S₂ について計算された質量 321.09、
 実測 LCMS m/z 322.2 (M+H)。

【 0 9 0 3 】

B部：881（66mg、0.2mmol）に、ジオキサン（1mL）中の4N HClを加えた。その反応混合物を1時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、そして粗生成物を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 1.12$ 分間（UV_{254nm}）；式C₁₁H₁₁NS₂について計算された質量221.0、実測LCMS $m/z = 222.1$ （M+H）。

【 0 9 0 4 】

C 部：

DMF (2 mL) 中の 563 (56 mg、0.16 mmol) に、882 (66 mg、0.26 mmol)、DIEA (82 μ L、0.46 mmol) および HATU (78 mg、0.24 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) で希釈した。層分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物 883 (43 mg、48%) を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS t_R = 2.40 分間 (UV,

$_{54nm}$) ; 式 $C_{28}H_{29}ClN_2O_4S_2$ について計算された質量 556.1、実測 LCMS m/z 557.0 (M+H)。

【0905】

D 部：

化合物 883 (25 mg、0.04 mmol) を 80 : 20 の TFA : 水 (1 mL) に溶解し、そして 1.5 時間攪拌した。その反応物を 1 : 1 の水 : アセトニトリル (1 mL) でクエンチし、そして真空中で溶媒を除去した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物 (5 mg、22%) として、884 が得られた。HPLC-MS t_R = 2.04 分間 ($_{54nm}$) ; 式 $C_{25}H_{25}ClN_2O_4S_2$ について計算された質量 516.1、実測 LCMS m/z 517.1 (M+H)。

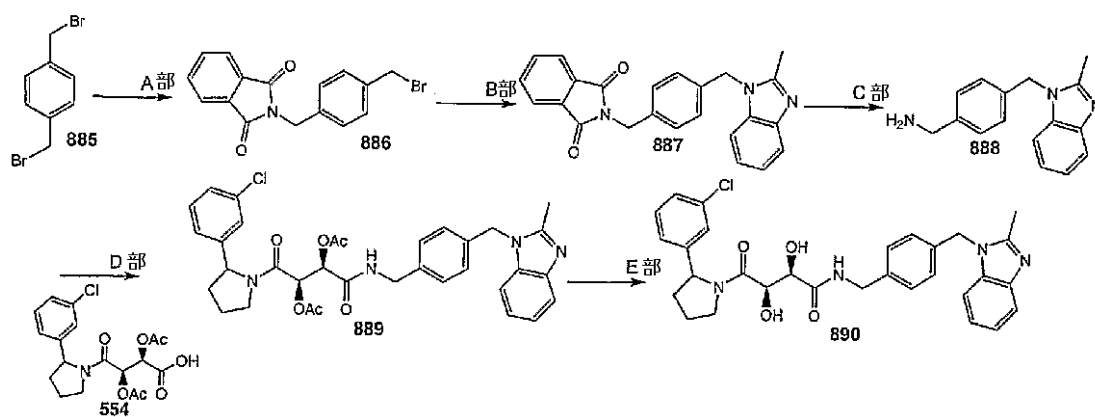
10

【0906】

(実施例 23)

【0907】

【化 629】



20

A 部：

DMF (5 mL) 中の 4,4'-ジブロモ-p-キシレン (885) (528 mg、2.0 mmol)、フタルイミド (294 mg、2.0 mmol) および炭酸セシウム (717 mg、2.2 mmol) を 4 時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、そして濾液を濃縮した。その残渣を DCM に溶解し、そして炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。75% EtOAc / ヘキサンから結晶化して、ジアルキル化生成物を除去した。母液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、50% DCM / ヘキサン) により、白色固形物 (110 mg、16%) として、モノアルキル化生成物 886 を単離した。

30

【0908】

【数 56】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

7.84 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 7.2 Hz),

40

7.34 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 4.84 (s, 2H), 4.46 (s, 2H).

B 部：

DMF (5 mL) 中の 886 (110 mg、0.33 mmol)、2-メチルベンゾイミダゾール (44 mg、0.33 mmol) および炭酸セシウム (114 mg、0.35 mmol) の混合物を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を濾過し、そして濃縮した。その残渣を炭酸水素塩溶液と酢酸エチルの間で分配した。層分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、灰白色固形物 (120 mg、95%) として、887 を得た。

【0909】

50

【数 5 7】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.25 – 7.18 (m, 4H), 7.00 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.30 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

C 部：

エタノール (10 mL) 中の 887 (120 mg、0.31 mmol) およびヒドラジン水和物 (61 μL 、1.26 mmol) の混合物を、3 時間にわたって、還流状態まで加熱した。その反応混合物を濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、そして炭酸水素塩溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色油状物 (31 mg、40%) として、888 を得た。

10

【0910】

【数 5 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.4$ Hz), 7.51 (dd, 1H, $J = 3.2, 6.4$ Hz), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 7.01 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5.30 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

20

D 部：

DMF (2 mL) 中の 888 (31 mg、0.12 mmol)、554 (40 mg、0.1 mmol)、DIEA (38 μL 、0.22 mmol) および HATU (46 mg、0.12 mmol) の混合物を、一晩攪拌した。真空中で DMF を除去した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、薄膜 (61 mg、96%) として、889 を得た。HPLC-MS $t_R = 1.38$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_6$ について計算された質量 630.2、実測 LCMS m/z 631.2 (M+H)。

【0911】

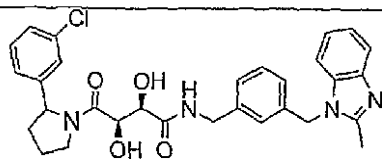
E 部：

メタノール (2 mL) 中の 889 (61 mg、0.097 mmol) に無水ヒドラジン (5 μL 、0.16 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌し、濃縮し、逆相分取 LC で精製し、そして HCl で処理して、HCl 塩 (19 mg、33%) として、890 を得た。HPLC-MS $t_R = 3.42$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間) ; 式 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4$ について計算された質量 546.2、実測 LCMS m/z 547.2 (M+H)。

30

【0912】

【化 630】

化合物番号	構 造	正確な質量	MS m/e (M+H)
891		546.2	547.2

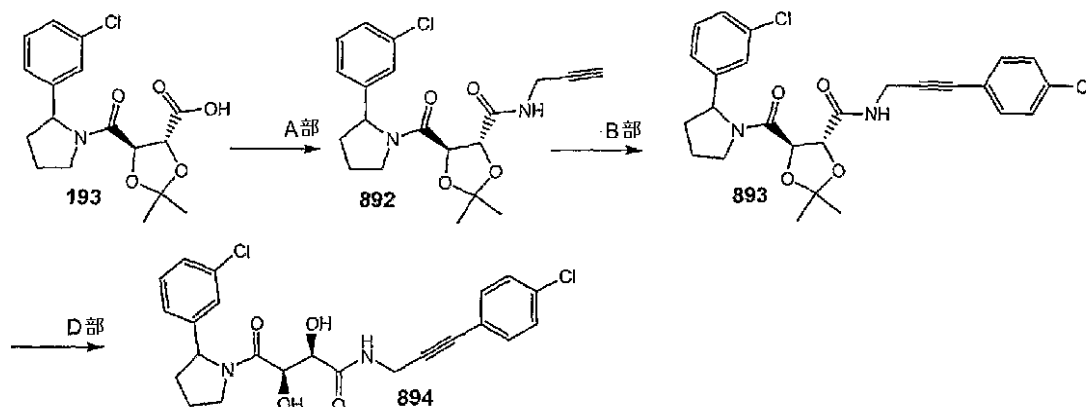
40

(実施例 24 : アルキン連鎖)

(実施例 24 A)

【0913】

【化 6 3 1】



10

A 部：

DCM (5 mL) 中の 193 (200 mg、0.57 mmol) に、プロパルギルアミン (62 mg、1.13 mmol)、DIEA (396 μ L、1.71 mmol)、DMAP (7 mg、0.06 mmol) および EDC (140 mg、0.74 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、油状物 (136 mg、62%) として、892 が得られた。HPLC-MS t_R = 1.76 分間および 1.83 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₀H₂₃ClN₂O₄ について計算された質量 390.1、実測 LCMS m/z 391.1 (M+H)。

20

【0914】

B 部：

DMF (1 mL) 中の 892 (20 mg、0.05 mmol) に、4-クロロヨードベンゼン (24 mg、0.10 mmol)、ヨウ化銅 (I) (1 mg、0.005 mmol)、PdCl₂(Ph₃P)₂ (1.8 mg、0.003 mmol) およびトリエチルアミン (1 mL) を加えた。その反応混合物を、アルゴン雰囲気下にて、50℃で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.1N HCl で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。この物質を、さらに精製することなく、使用した。893 : HPLC-MS t_R = 2.28 および 2.32 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₆H₂₆Cl₂N₂O₄ について計算された質量 500.1、実測 LCMS m/z 501.1 (M+H)。

30

【0915】

C 部：

化合物 893 を 4 : 1 の TFA : 水 (2 mL) に溶解し、そして室温で、1.5 時間攪拌した。その反応物を 1 : 1 の水 : アセトニトリル (2 mL) でクエンチし、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、固形物 (2 mg) として、894 が得られた。HPLC-MS t_R = 5.02 分間 (UV_{254nm} > 10 分間) ; 式 C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₄ について計算された質量 460.1、実測 LCMS m/z 461.2 (M+H)。

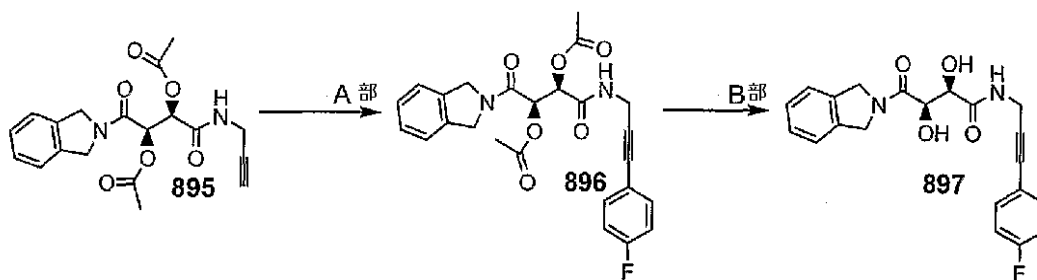
40

【0916】

(実施例 24B)

【0917】

【化 6 3 2】



カップリング手順において、無水（＋）－ジアセチル－L－酒石酸を開環するイソイン
ドリンと、プロパルギルアミンとを使用して、実施例 2 A の A 部で記述した手順によって
、化合物 8 9 5 を得た。

10

【0 9 1 8】

A 部：

化合物 8 9 5（1 3 8 m g、0. 3 7 1 m m o l）、p－ブロモフルオロベンゼン（2
4 4 m g、1. 3 9 m m o l）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウ
ム（I I）（2 6 m g、0. 0 3 7 m m o l）を、CH₃ CN（1. 5 m L）および E t
3 N（1. 5 m L）に溶解した。その反応混合物を、封管中で、N₂ 下にて、8 0 °C で、
2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、E O A c および 1. 0 M リン酸ナト
リウム緩衝液（p H 7. 0）を加えた。層分離した。The 有機層を水で洗浄し、そし
て M g S O₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物を s g c（これは、移動相と
して、3：1 の E t O A c：ヘキサンを使用する）で精製して、2 0 m g の化合物 8 9 6
を得た。MS（E l）m/z 実測 M+H 4 6 7. 1 9。

20

【0 9 1 9】

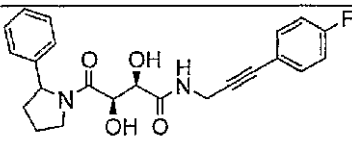
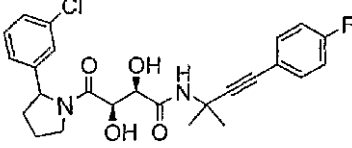
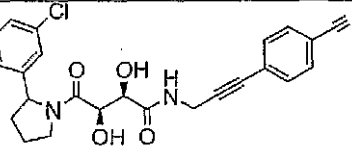
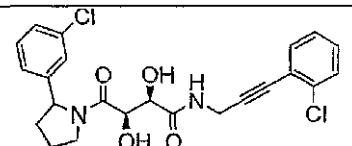
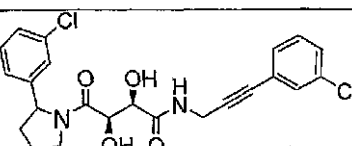
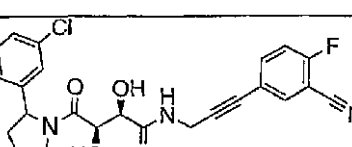
B 部：

化合物 8 9 6（2 0 m g、0. 0 4 3 m m o l）を 2 M 含メタノールアンモニア 3 m L
に溶解した。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態ま
で濃縮した。粗生成物をシリカプレート上の分取 T L C（これは、移動相として、9 7：
3 の C H₂ C l₂：M e O H を使用する）で精製して、1 2 m g の 8 9 7 を得た。MS（
E l）m/z 実測 M+H 3 8 3. 2。

30

【0 9 2 0】

【化 6 3 3】

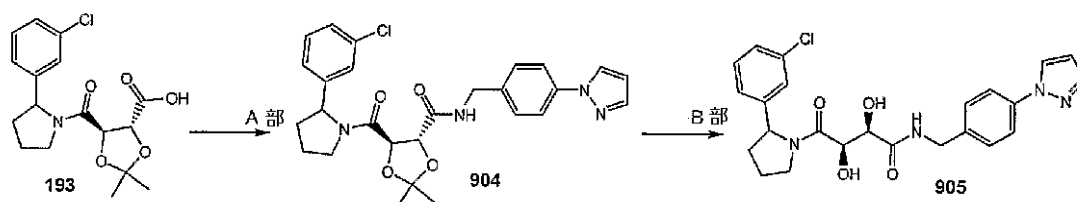
化合物番号	構 造	正確な質量	MS m/z (M+H)
898		410.2	411.1
899		472.2	473.2
900		451.1	452.1
901		460.1	461.2
902		460.1	461.2
903		469.1	470.2

(実施例 25 : N-連結ピラール)

(実施例 25 A)

【0921】

【化 6 3 4】



A 部 :

DMF (2 mL) 中の 193 (42 mg、0.12 mmol) に、4-ピラゾール-1-イル-ベンジルアミン (25 mg、0.14 mmol)、DIEA (50 μ L、0.29 mmol) および HATU (53 mg、0.13 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 0.1 N NaOH およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製物質を、さらに精製することなく、使用した。904 : HPLC-MS t_R = 1.97 および 2.03 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₇H₂₉ClN₄O₄ について計算された質量 508.2、実測 LCMS m/z 509.2 (M+H)。

10

20

30

40

50

【0922】

B部：

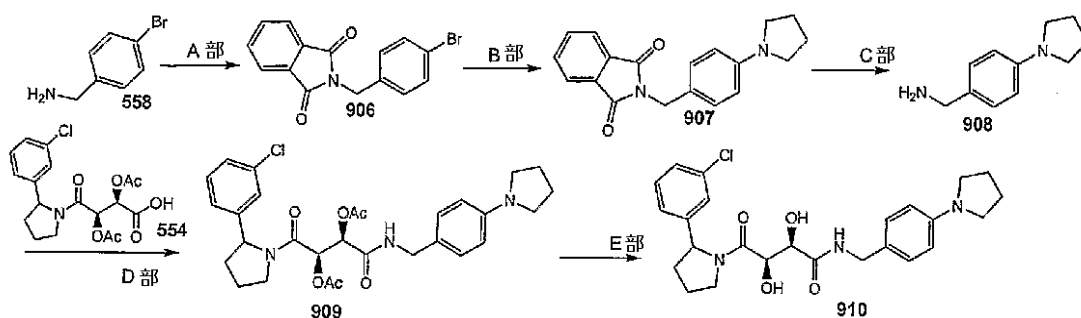
化合物904を4：1のTFA：水（2mL）に溶解し、そして室温で、2時間攪拌した。その反応物を、1：1のアセトニトリル：水（4mL）を加えることによりクエンチし、そして真空中で溶媒を除去した。逆相分取LCで精製すると、白色固形物（33mg）として、905が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.16$ 分間（UV_{254nm}、10分間）；式C₂₄H₂₅ClN₄O₄について計算された質量468.2、実測LCMS m/z 469.2（M+H）。

【0923】

（実施例25B）

【0924】

【化635】



A部：

DCM（50mL）中の4-ブロモベンジルアミン塩酸塩（558）（2.0g、9.0mmol）、フタル酸モノメチル（1.94g、10.8mmol）、EDC（2.07g、10.8mmol）、HOBt（1.82g、13.5mmol）およびトリエチルアミン（3.8mL、27.0mmol）の混合物を一晩攪拌した。その反応混合物をDCMで希釈し、1.0N HCl、水、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。この混合物を酢酸エチルから再結晶すると、固形物（1.72g、61%）として、906が得られた。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ 7.83（m, 2H），7.30（m, 2H），7.42（d, 2H, J = 8.2Hz），7.29（d, 2H, J = 8.2Hz），4.79（s, 2H）。HPLC-MS $t_R = 2.05$ 分間（UV_{254nm}）；式C₁₅H₁₀BrNO₂について計算された質量315.0、実測LCMS m/z 316.0（M+H）。

【0925】

B部：

ジオキサン（3mL）中の906（100mg、0.32mmol）、ピロリジン（34mg、0.48mmol）、リン酸カリウム（171mg、0.80mmol）、Pd₂（dba）₃（8mg、0.008mmol）および2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ピフェニル（11mg、0.032mmol）の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、90℃で、一晩攪拌した。その反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。黄色残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、5% EtOAc/DCM）で精製して、907（82mg、84%）を得た。HPLC-MS $t_R = 2.13$ 分間（UV_{254nm}）；式C₁₉H₁₈N₂O₂について計算された質量306.1、実測LCMS m/z 307.2（M+H）。

【0926】

C部：

1：1のエタノール：DCM（4mL）中の907（82mg、0.268mmol）に、ヒドラジン-水和物（52μL、1.07mmol）を加えた。その反応混合物を、一晩にわたって、還流状態まで加熱した。濾過により沈殿物を除去し、そして濾液を濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾

10

20

30

40

50

燥し、そして濃縮して、白色固形物 (23 mg、49%) として、908を得た。HPLC-MS $t_R = 0.86$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{11}H_{16}N_2$ について計算された質量 176.1、実測 LCMS m/z 177.1 (M+H)。

【0927】

D部:

DMF (1 mL) 中の 554 (30 mg、0.076 mmol)、908 (17.3 mg、0.098 mmol)、DIEA (40 μ L、0.226 mmol)、DMAP (1 mg) および HATU (37 mg、0.098 mmol) を一晩攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、0.1 N NaOH、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物 909 を、さらに精製することなく、使用した。

10

【0928】

E部:

3:1 のメタノール:水 (2 mL) 中の 909 に、炭酸カリウム (20 mg) を加えた。その反応混合物を 30 分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、固形物 (2 mg) として、910 が得られた。HPLC-MS $t_R = 3.57$ 分間 (UV_{254nm} 10 分間) ; 式 $C_{25}H_{30}ClN_3O_4$ について計算された質量 471.2、実測 LCMS m/z 472.2 (M+H)。

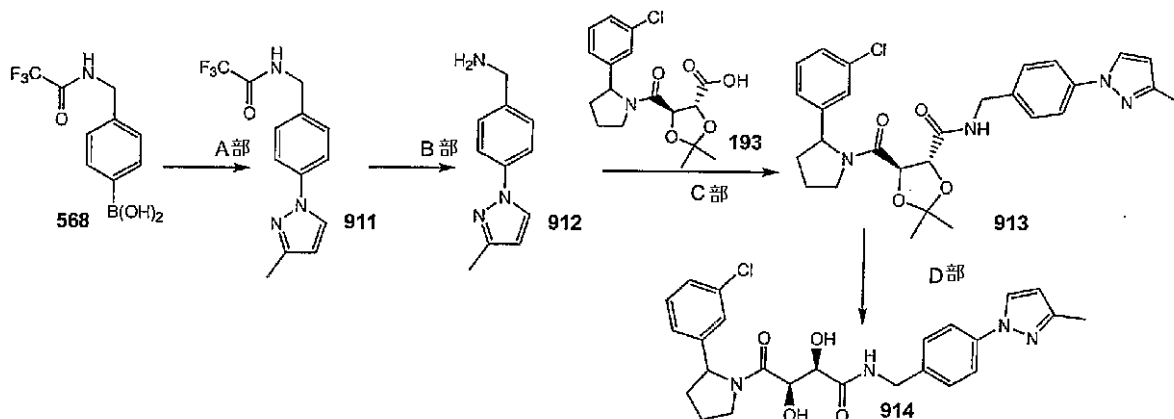
20

【0929】

(実施例 25C)

【0930】

【化636】



30

Maku, S. らの手順 (J. Comb. Chem. 2003, 5, 379) に従って、化合物 568 を調製した。

【0931】

A部:

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の化合物 568 (740 mg、3 mmol)、3-メチルピラゾール (123 mg、1.5 mmol)、酢酸銅 (II) (409 mg、2.25 mmol)、ピリジン (0.25 mL、3 mmol) の混合物を、室温で、外気に晒して、60 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、30% 酢酸エチル/ヘキサン~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、不純な白色固形物 (450 mg) として、生成物が得られた。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン~5% 酢酸エチル/ジクロロメタン) でさらに精製すると、固形物 (295 mg、純度 70%) として、911 が得られた。

40

【0932】

50

【数 5 9】

 ^1H NMR (400

MHz, アセトン- d_6) δ 8.97 (bs, 1H, NH), 8.16 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.27 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 4.55 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.28 (s, 3H);

HPLC-MS $t_R = 1.62$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ について計算された質量 283.1、実測 LCMS $m/z = 284.2$ (M+H)。

【0933】

10

B 部：

1 : 1 のメタノール : 水 (2 mL) 中の 911 (165 mg、0.43 mmol) に、2 : 1 のメタノール : 水 (7 mL) 中の 10% 炭酸カリウムを加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を濃縮し、その残渣を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 (69 mg、86%) として、912 を得た。HPLC-MS $t_R = 0.75$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$ について計算された質量 187.1、実測 LCMS $m/z = 188.1$ (M+H)。

【0934】

20

C 部：

DMF (2 mL) 中の 193 (65 mg、0.18 mmol) に、912 (38 mg、0.2 mmol)、DIEA (70 μL 、0.4 mmol) および HATU (76 mg、0.21 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 0.1 N NaOH およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。化合物 913 を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 2.05$ および 2.09 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4$ について計算された質量 522.2、実測 LCMS $m/z = 523.2$ (M+H)。

【0935】

30

D 部：

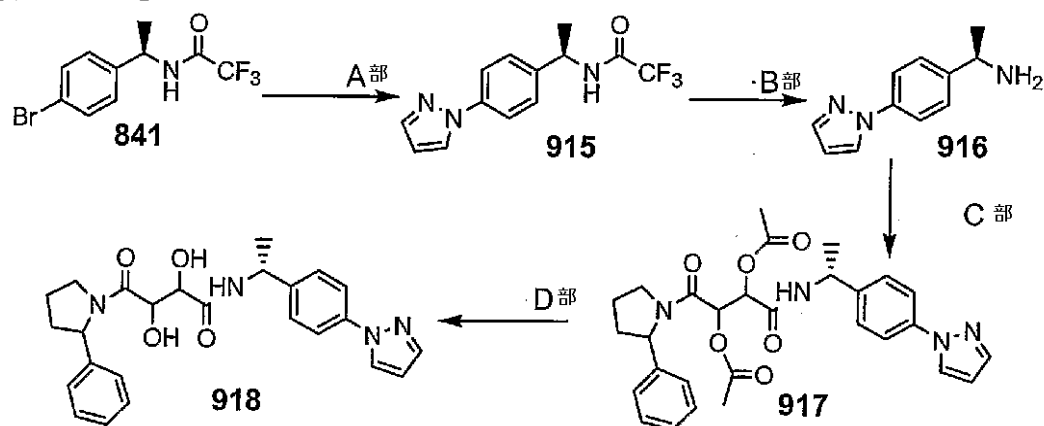
化合物 913 を 4 : 1 の TFA : 水 (2 mL) に溶解し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応物を、1 : 1 のアセトニトリル : 水 (4 mL) を加えることによりクエンチし、そして真空中で溶媒を除去した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物 (35 mg) として、914 が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.31$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間) ; 式 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4$ について計算された質量 482.1、実測 LCMS $m/z = 483.1$ (M+H)。

【0936】

(実施例 25D)

【0937】

【化 6 3 7】



10

A 部：

化合物 841 (0.5 g、1.69 mmol)、ピラゾール (0.14 g、2.05 mmol)、CuI (0.064 g、0.336 mmol)、1,10-フェナントロリン (0.12 g、0.66 mmol) および Cs₂CO₃ (1.1 g、3.37 mmol) をジメチルアセトアミドに溶解し、そして N₂ 下にて、140℃で、20 時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈した。得られた混合物を水で洗浄し、そして乾燥状態まで濃縮した。得られた物質をフラッシュ sgc (これは、移動相として、CH₂Cl₂ : MeOH : 濃 NH₄OH - (200 : 10 : 1) を使用する) で精製して、0.30 g の 915 を得た。915 に関するデータ：

20

【0938】

【数 6 0】

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 1.68 (d, J=4 Hz, 2H). MS (EI) m/z 実測 M+H 283.97

B 部：

化合物 915 (0.20 g、0.67 mmol) を MeOH (10 mL) に溶解した。LiOH 水溶液 (10 mL / 1.0 M) を加えた。その反応混合物を、室温で、4 時間攪拌した。この溶液を真空中で部分的に濃縮して、MeOH を除去した。得られた物質を EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、0.14 g の 916 を得た。916 に関するデータ：

30

【0939】

【数 6 1】

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, J=9 Hz, 2H), 7.47 (d, J=9 Hz, 2H), 4.26-4.13 (m, 1H), 1.44 (d, J=7 Hz, 3H).

40

C 部および D 部：

実施例 14-D 部および E 部で記述した手順と類似の手順によって、化合物 917 および 918 を調製した。917 に関するデータ：

【0940】

【数 6 2 - 1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.62 (m, 4H), 7.46-7.13 (m, 8H), 6.68-6.47 (m, 2H), 5.86-5.41 (m, 2H), 5.24-5.10 (m, 2H), 4.05-3.48 (m, 2H), 2.22-1.79 (m, 10H), 1.58-1.55 (m, 2H).

9 1 8 に関するデータ

【0 9 4 1】

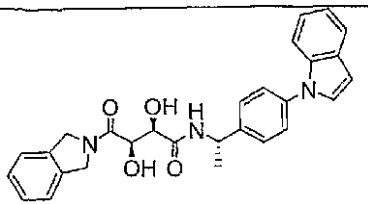
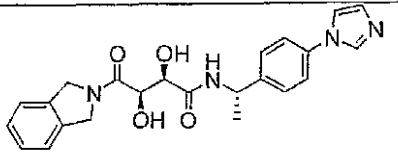
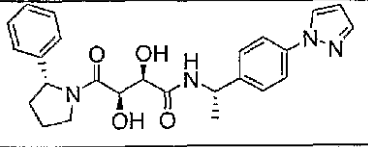
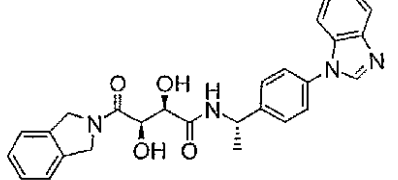
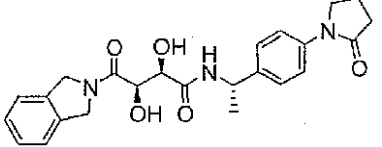
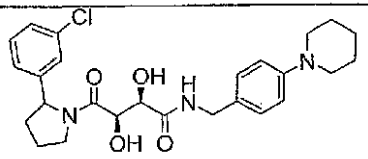
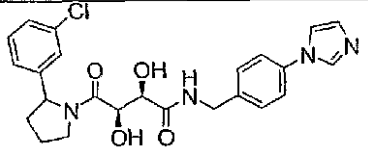
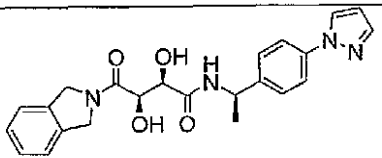
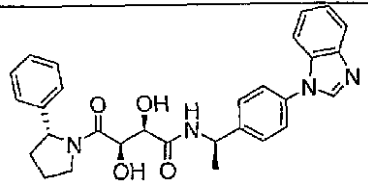
【数 6 2 - 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.48-6.95 (m, 8H), 6.52 (s, 1H), 5.32-5.13 (m, 2H), 4.97-4.05 (m, 2H), 3.99-3.68 (m, 3H), 2.46-1.80 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 3H); MS (EI) m/z 実測 $M+H$ 449.1.

10

【0 9 4 2】

【化 6 3 8】

化合物番号	構造	正確な 質量	MS m/e
			(M+H)
919		469.2	470.1
920		420.2	421.1
921		448.2	449.1
922		470.2	471.1
923		437.2	438.2
924		485.2	486.2
925		468.2	469.1
926		420.2	421.1
927		498.2	499.1

10

20

30

40

【0 9 4 3】

【化 6 3 9】

928		448.2	449.1
929		515.2	516.3
930		482.2	483.1
931		469.2	470.0
932		482.2	483.1
933		421.2	422.1
934		434.2	435.1
935		462.2	463.1
936		457.2	458.2
937		550.1	551.0

10

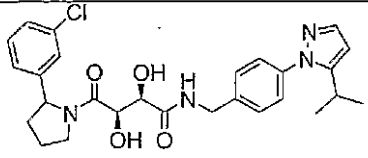
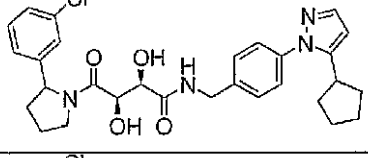
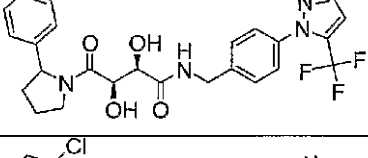
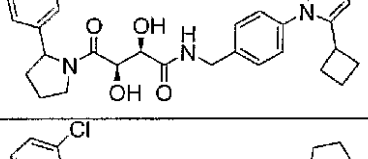
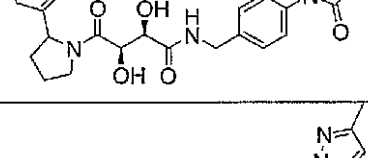
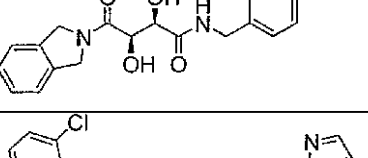
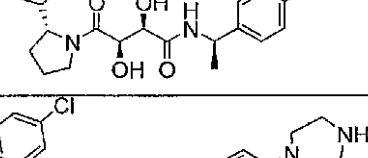
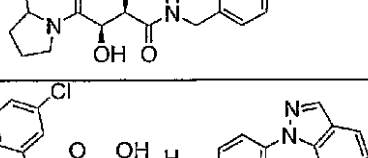
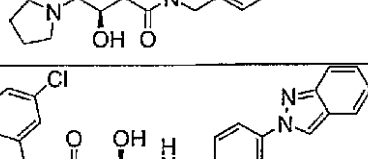
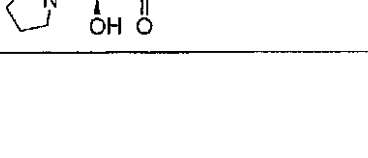
20

30

40

【0 9 4 4】

【化 6 4 0】

938		510.2	511.1
939		536.2	537.1
940		536.1	537.1
941		522.2	523.2
942		485.2	486.1
943		420.2	421.1
944		482.1	483.1
945		486.2	487.3
946		518.2	519.2
947		518.2	519.2

10

20

30

40

【0 9 4 5】

【化 6 4 1】

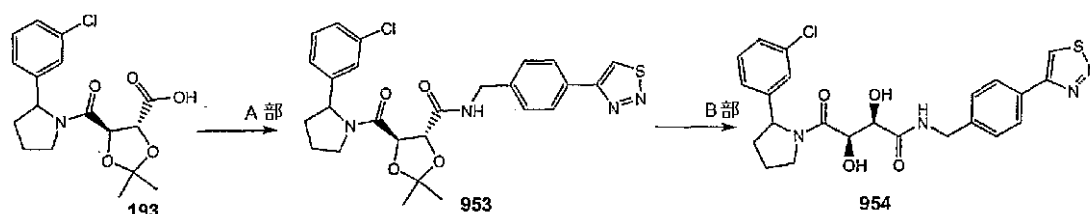
948		518.2	519.2
949		496.2	497.2
950		500.2	501.2
951		532.2	533.2
952		487.2	488.2

(実施例 26 : アリール-ヘテロアリールビアリール化合物)

(実施例 26 A)

【0946】

【化 6 4 2】



A 部 :

DMF (2 mL) 中の 193 (42 mg、0.12 mmol) に、4-[1, 2, 3]

10

20

30

40

50

チアジアゾール-4-イル-ベンジルアミン (25 mg、0.13 mmol)、DIEA (45 μ L、0.26 mmol) および HATU (50 mg、0.13 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 0.1 N NaOH およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製物質を、さらに精製することなく、使用した。953: 式 $C_{26}H_{27}ClN_4O_4S$ について計算された質量 526.1、実測 LCMS m/z 527.1 (M+H)。

【0947】

B 部:

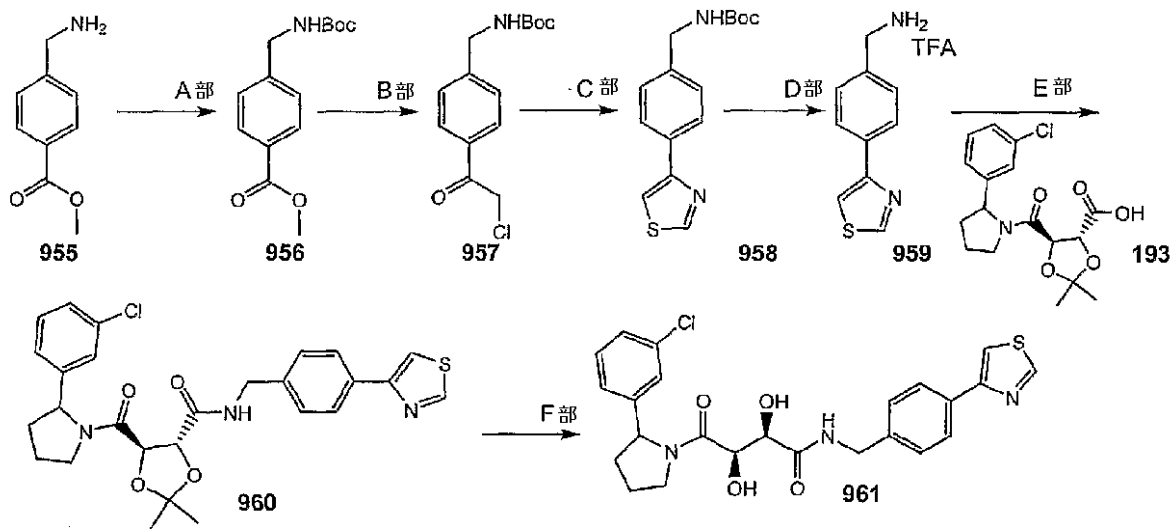
化合物 953 を 4:1 の TFA: 水 (2 mL) に溶解し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応物を、1:1 のアセトニトリル: 水 (4 mL) を加えることによりクエンチし、そして真空中で溶媒を除去した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物 (21 mg) として、954 が得られた。HPLC-MS t_R = 4.21 分間 (UV_{254nm}、10 分間); 式 $C_{23}H_{23}ClN_4O_4S$ について計算された質量 486.1、実測 LCMS m/z 487.1 (M+H)。

【0948】

(実施例 26B: ビアリアル C-C 連鎖)

【0949】

【化 643】



A 部:

ジクロロメタン (25 mL) 中の 4-アミノメチル-安息香酸メチルエステル (955) (2 g、9.92 mmol) に、Boc 無水物 (2.27 g、10.4 mmol) およびトリエチルアミン (2.76 mL、19.84 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 (2.40 g、91%) として、956 を得た。HPLC-MS t_R = 1.76 分間 (UV_{254nm}); 式 $C_{14}H_{19}NO_4$ について計算された質量 265.1、実測 LCMS m/z 288.2 (M+Na)。

【0950】

B 部:

実施例 10B の A 部で記述した手順に従って、化合物 957 (257 mg、80%) を合成した。HPLC-MS t_R = 1.77 分間 (UV_{254nm}); 式 $C_{14}H_{18}ClNO_3$ について計算された質量 283.1、実測 LCMS m/z 306.1 (M+Na)。

【0951】

10

20

30

40

50

C 部：

DMF (2 mL) 中の 957 (49 mg、0.17 mmol) に、チオホルムアミド (21 mg、0.35 mmol) およびピリジン (50 μ L) を加えた。その反応混合物を 72 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、0.1 N 水酸化ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、958 (25 mg、50%) が得られた。HPLC-MS t_R = 1.80 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₅H₁₈N₂O₂S について計算された質量 290.1、実測 LCMS m/z 291.1 (M+H)。

【0952】

10

D 部：

化合物 958 (25 mg、0.084 mmol) を、ジクロロメタン (2 mL) および TFA (1 mL) 中にて、室温で、1 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去して、油状物 (26 mg) として、959 を得た

【0953】

【数63】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.07

(d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.16 (s, 2H).

20

E 部：

DMF (2 mL) 中の 193 (23 mg、0.065 mmol) に、959 (26 mg、0.084 mmol)、DIEA (34 μ L、0.20 mmol) および HATU (32 mg、0.084 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 0.1 N NaOH およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製物質を、さらに精製することなく、使用した。960 : HPLC-MS t_R = 2.00 および 2.05 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₇H₂₈ClN₃O₄S について計算された質量 525.2、実測 LCMS m/z 526.1 (M+H)。

【0954】

30

F 部：

化合物 960 を 4 : 1 の TFA : 水 (2 mL) に溶解し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応物を、1 : 1 のアセトニトリル : 水 (4 mL) を加えることによりクエンチし、そして真空中で溶媒を除去した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物 (14 mg) として、961 が得られた。HPLC-MS t_R = 4.17 分間 (UV_{254nm}、10 分間) ; 式 C₂₄H₂₄ClN₃O₄S について計算された質量 485.1、実測 LCMS m/z 486.1 (M+H)。

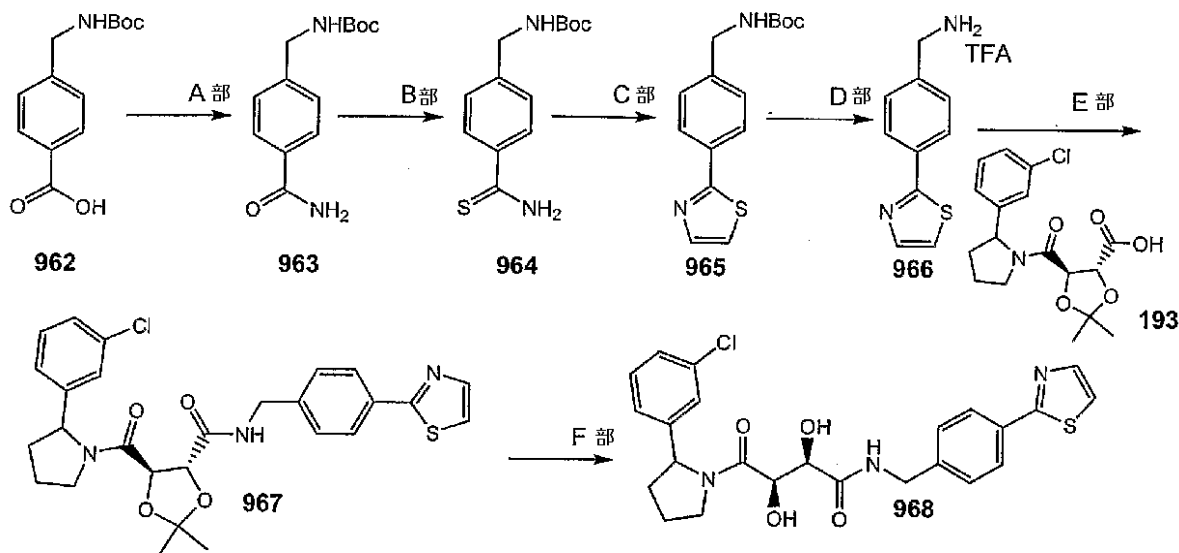
【0955】

(実施例 26C : ビアリアル C-C 連鎖)

【0956】

40

【化 6 4 4】



A 部：

テトラヒドロフラン（5 mL）中の 4-（第三級ブトキシカルボニルアミノメチル）-安息香酸（962）（500 mg、1.99 mmol）に、氷浴中にて、DIEA（347 μ L、1.99 mmol）を加えた。その反応混合物を15分間攪拌し、そしてクロロ酸エチル（190 μ L、1.99 mmol）を加えた。この反応混合物をさらに15分間攪拌し、そしてジオキサン中のアンモニア（0.5 M、4.18 mL、2.09 mmol）を加えた。この反応混合物を室温まで温め、そして2時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。層分離し、そして水層を塩化ナトリウムで飽和させ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物（540 mg）として、963を得、これは、不純物として、ある程度の混合無水物含有していた。

【0957】

【数 6 4】

 ^1H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (bs, 1H, NH), 4.28 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

B 部：

テトラヒドロフラン（20 mL）中の 963（500 mg、2.0 mmol）に、ローソン試薬（485 mg、1.2 mmol）を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空中で溶媒を除去し、その残渣を酢酸エチルに溶解した。この混合物を、0.1 N 水酸化ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色残渣を得た。カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、40% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製すると、淡黄色固形物（432 mg、81%）として、964 が得られた。

【0958】

【数 6 5】

 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.36 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 1.48 (s, 9H).

C 部：

DMF (2 mL) 中の 964 (70 mg、0.263 mmol) に、クロロアセトアルデヒド (水中で 50%、41 mg、0.526 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、一晚攪拌した。クロロアセトアルデヒド 2 当量を追加し、この反応物を 24 時間攪拌した。この反応は完結しておらず、そこで、その混合物を、2 日間にわたって、50℃まで加熱した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、0.1 N 水酸化ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、965 (31 mg) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.84$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₅H₁₈N₂O₂S について計算された質量 290.1、実測 LCMS $m/z = 291.1$ (M+H)。 10

【0959】

D 部：

化合物 965 (31 mg、0.106 mmol) を、ジクロロメタン (2 mL) および TFA (1 mL) 中にて、室温で、1 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去して、油状物 (60 mg) として、966 を得た。

【0960】

【数 66】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03

(d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.18 (s, 2H). 20

E 部：

DMF (2 mL) 中の 193 (29 mg、0.082 mmol) に、966 (32 mg、0.106 mmol)、DIEA (43 μL、0.25 mmol) および HATU (40 mg、0.106 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 0.1 N NaOH およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製物質を、さらに精製することなく、使用した。967 : HPLC-MS $t_R = 2.03$ および 2.08 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₇H₂SClN₃O₄S について計算された質量 525.2、実測 LCMS $m/z = 526.1$ (M+H)。 30

【0961】

F 部：

化合物 967 を 4 : 1 の TFA : 水 (2 mL) に溶解し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応物を、1 : 1 のアセトニトリル : 水 (4 mL) を加えることによりクエンチし、そして真空中で溶媒を除去した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物 (15 mg) として、968 が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.21$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間) ; 式 C₂₄H₂₄ClN₃O₄S について計算された質量 485.1、実測 LCMS $m/z = 486.1$ (M+H)。

【0962】 40

【化 6 4 5】

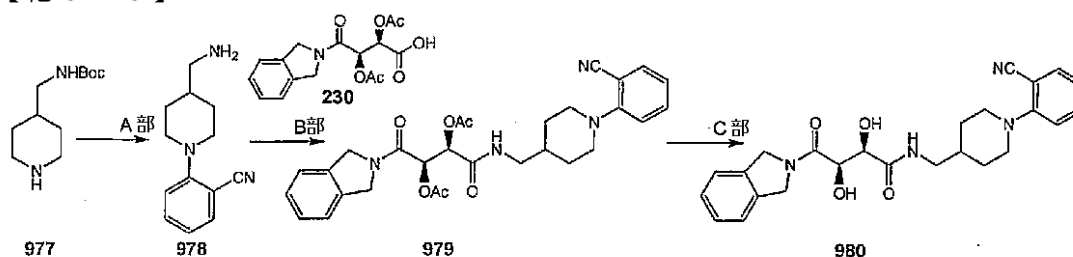
化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
969		499.1	500.1
970		499.1	500.1
971		525.2	526.2
972		527.2	528.1
973		553.1	554.0
974		513.2	514.2
975		500.1	501.1
976		514.1	515.1

(実施例 27 : ピペリジン-アリアル化合物)

(実施例 27A: ピペリジン-アール)

【 0 9 6 3 】

【化 6 4 6】



A 部：

工程 1：NMP（5 mL）中のピペリジン-4-イルメチルカルバミン酸第三級ブチルエステル（977）（2.5 g、11.66 mmol）、2-フルオロ-3-シアノベンゼン（1.55 g、12.8 mmol）および DIEA（3 mL、17.5 mmol）の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、120℃で、一晚撹拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、25%酢酸エチル/ヘキサン）で精製すると、白色固形物（3.1 g）が得られた。

【0964】

工程 2：ジクロロメタン（5 mL）中の工程 1 から得た混合物（2 g）に、0℃で、TFA（5 mL）を加えた。その混合物を、室温で、1 時間撹拌した。この混合物をアセトニトリルでクエンチし、そして濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、油状物として、978を得、これを、ワックス状固形物（920 mg）に固化した。HPLC-MS $t_R = 0.63$ 分間（UV_{254nm}）；式 C₁₃H₁₇N₃ について計算された質量 215.1、実測 LCMS m/z 216.2（M+H）。

【0965】

B 部：

DMF（2 mL）中の 978（120 mg、0.55 mmol）に、230（167 mg、0.55 mmol）、DIEA（0.21 mL、1.2 mmol）および HATU（211 mg、0.55 mmol）を加えた。その混合物を、室温で、3 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。この物質を、さらに精製することなく、使用した。

【0966】

C 部：

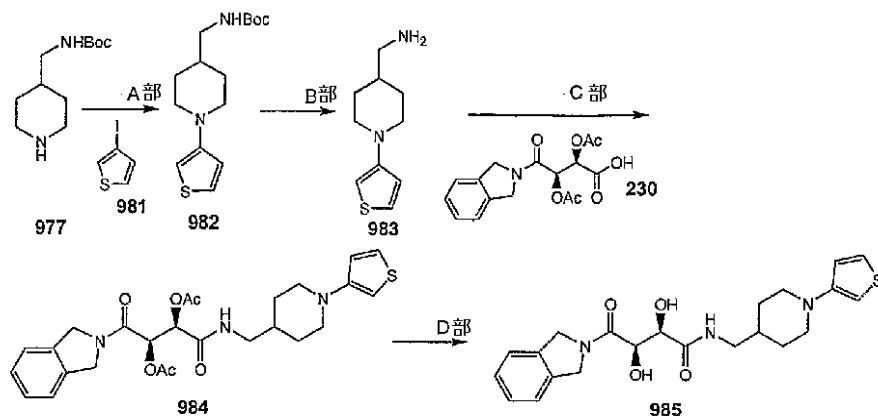
メタノール（4 mL）中の 979 に、メタノール（2 mL）中の 7.0 N アンモニアを加えた。その混合物を、室温で、2 時間撹拌し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、凍結乾燥してすぐに、白色粉末（80 mg）として、980 が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.03$ 分間（UV_{254nm}）；式 C₂₅H₂₈N₄O₄ について計算された質量 448.2、実測 LCMS m/z 449.2（M+H）。

【0967】

（実施例 27B：ピペリジン-アリアル）

【0968】

【化 647】



A 部：

DMSO（1.5 mL）中の 977（200 mg、0.93 mmol）、3-ヨードチオフェン（981）（294 mg、1.4 mmol）、ヨウ化銅（I）（36 mg、0.

10

20

30

40

50

19 mmol)、プロリン (43 mg、0.37 mmol) および炭酸カリウム (258 mg、1.87 mmol) の混合物を、4 mL バイアル中にて、80 °C で、一晩撹拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (3×) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、982 (94 mg、34%) が得られた。

【0969】

B 部：

化合物 982 (42 mg、0.14 mmol) を DCM (2 mL) および TFA (1 mL) に溶解した。その混合物を 1 時間撹拌し、そして濃縮して、定量収率で、983 を得た。HPLC-MS $t_R = 0.35$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₀H₁₆N₂S について計算された質量 196.1、実測 LCMS m/z 197.2 (M+H)。

10

【0970】

C 部：

実施例 27A の B 部で記述した手順に従って、化合物 984 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.36$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₆H₃₁N₃O₆S について計算された質量 513.2、実測 LCMS m/z 514.2 (M+H)。

【0971】

D 部：

実施例 25 の E 部で記述した方法に従って、化合物 985 を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.85$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間.) ; 式 C₂₂H₂₇N₃O₄S について計算された質量 429.2、実測 LCMS m/z 430.1 (M+H)。

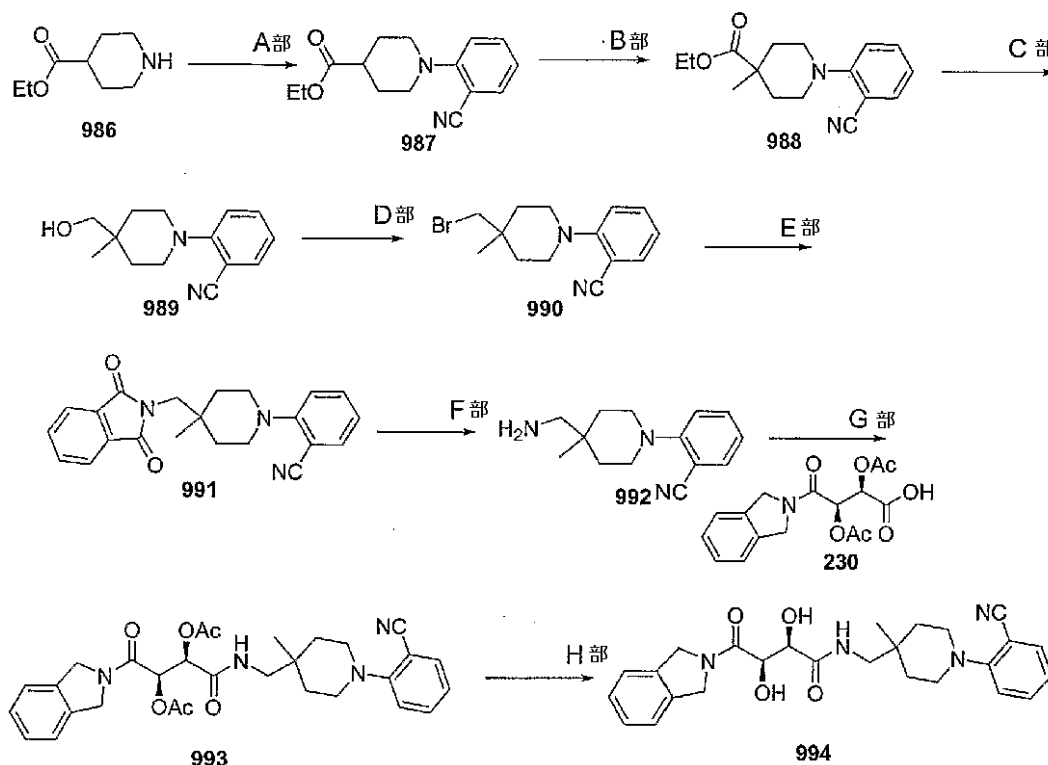
20

【0972】

(実施例 27C)

【0973】

【化648】



30

40

A 部：

化合物 986 (1.13 g、7.23 mmol) を N-メチルピロリジノン (4 mL) に溶解し、そして 2-フルオロベンゾニトリル (0.90 g、7.5 mmol) を加え、続いて、DIEA (2.5 mL、14.4 mmol) を加えた。その反応物を、120 °C

50

で、一晚攪拌した。冷却した反応混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、25%酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 987 (1.5 g、81%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.95$ (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ について計算された質量 258.14、実測 LCMS m/z 259.1 (M+H)。

【0974】

B部:

ジイソプロピルアミン (0.330 mL、2.32 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。n-BuLi の溶液 (ヘキサン中で 2.5 M、1 mL) を滴下し、そして 15 分間攪拌した。次いで、その反応混合物を -78°C まで冷却し、そして化合物 987 (400 mg、1.6 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下した。この温度で、30 分間攪拌を継続した後、ヨードメタン (450 mg、3.2 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下した。その反応物を、この温度で、30 分間攪拌し、次いで、室温で、1 時間攪拌した。この反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、生成物 988 を得、これを、精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 2.10$ (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ について計算された質量 272.15、実測 LCMS m/z 273.2 (M+H)。

10

【0975】

C部:

化合物 988 を THF (20 mL) に溶解し、そして水素化ホウ素リチウム (60 mg、2.6 mmol) を加えた。その反応混合物を 5 時間還流した。冷却した反応混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 989 (300 mg) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.57$ (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ について計算された質量 230.1、実測 LCMS m/z 231.3 (M+H)。

20

【0976】

D部:

化合物 989 (300 mg、1.3 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解し、そして三臭化リン (0.06 mL、0.52 mmol) を加えた。その反応物を、還流状態で、3 時間攪拌した。冷却した反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、生成物 990 を得、これを、精製することなく、使用した。

30

【0977】

E部:

化合物 990 を DMF (10 mL) に溶解し、炭酸セシウム (850 mg、2.6 mmol) およびフタルイミド (190 mg、1.3 mmol) を加え、そして一晚攪拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、25%酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 991 (90 mg) が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.14$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ について計算された質量 359.1、実測 LCMS m/z 360.1。

40

F部:

化合物 991 (90 mg、0.25 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、そしてヒドラジン水和物 (0.5 mL) を加えた。その反応物を 3 時間攪拌し、そして固形物を濾過した。溶媒を蒸発させて、所望生成物 992 を得、これを、精製することなく、使

50

用した。

【0978】

G部：

化合物992をDMF（5mL）に溶解し、化合物230（84mg、0.25mmol）およびHATU（114mg、0.30mmol）を加え、そして一晩撹拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、酢酸エチル）で精製すると、白色発泡体993（100mg）が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.99$ 分間（UV_{254nm}）；式C₃₀H₃₄N₄O₆について計算された質量546.2、実測LCMS $m/z = 547.2$ 。

10

H部：

化合物993（100mg、0.182mmol）をメタノール（5mL）に溶解し、炭酸カリウム（100mg）を加え、そして30分間撹拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、凍結乾燥後、白色固形物994（7mg、8%）が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.32$ 分間（UV_{254nm}、10分間）；式C₂₆H₃₀N₄O₄について計算された質量462.23、実測LCMS $m/z = 463.1$ （M+H）。

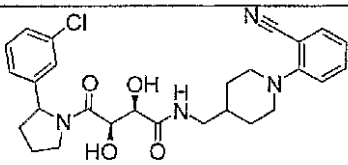
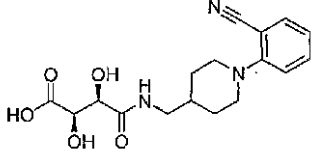
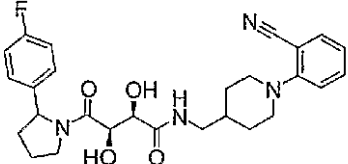
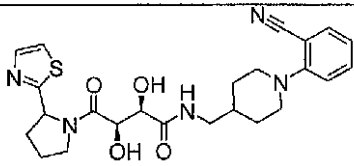
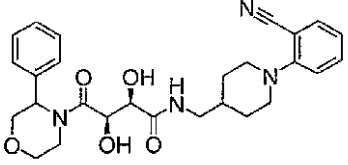
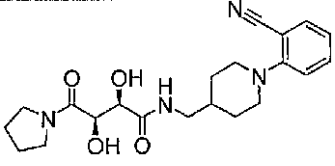
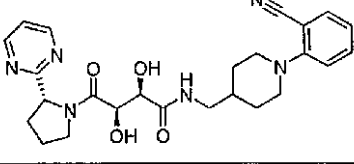
【0979】

以下の表は、実施例27のA～Cで記述した手順を使用して調製した化合物を含む。実施例27のA部で記述した手順を使用して、クロロピリジル前駆体から、1002のような化合物を製造した。

20

【0980】

【化 6 4 9】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
995		510.2	511.1
996		347.1	348.3
997		494.2	495.2
998		483.2	484.1
999		492.2	493.1
1000		400.2	401.2
1001		478.2	479.2

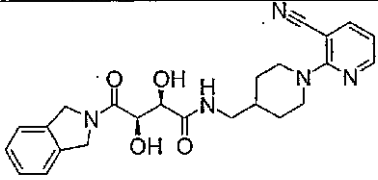
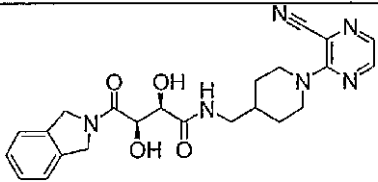
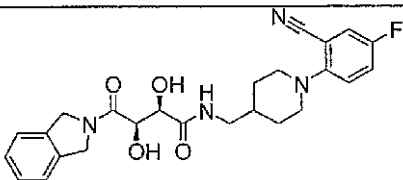
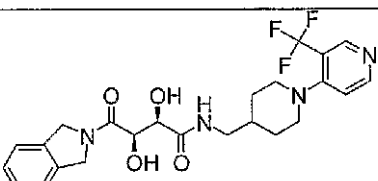
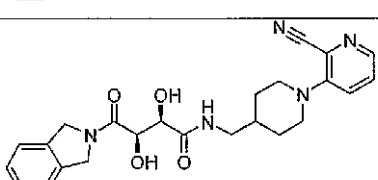
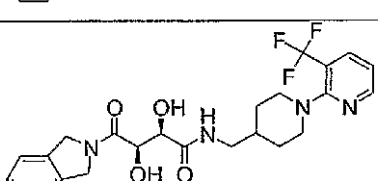
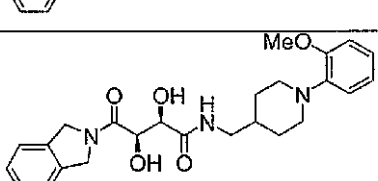
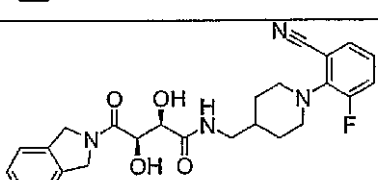
10

20

30

【0 9 8 1】

【化 6 5 0】

1002		449.2	450.2
1003		450.2	451.1
1004		466.2	467.2
1005		492.2	493.1
1006		449.2	450.1
1007		492.2	493.1
1008		453.2	454.2
1009		466.2	467.2

10

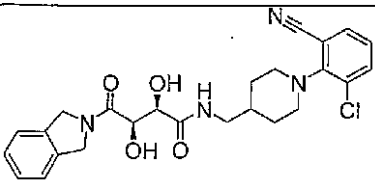
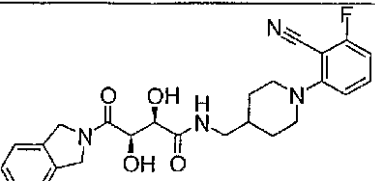
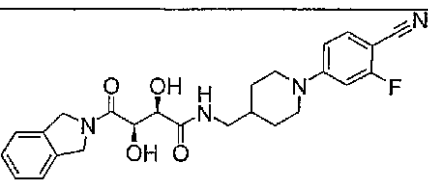
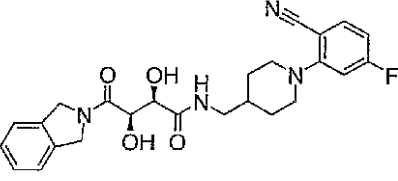
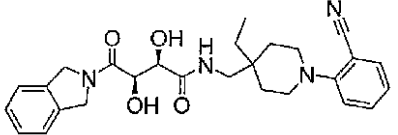
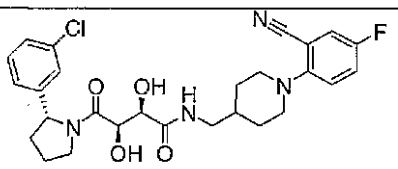
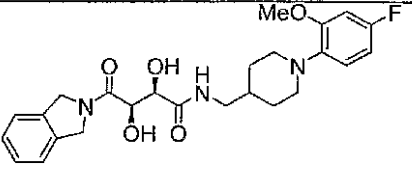
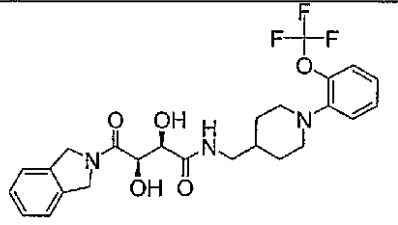
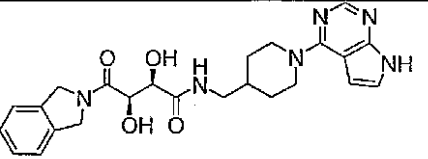
20

30

40

【0 9 8 2】

【化 6 5 1】

1010		482.2	483.1
1011		466.2	467.2
1012		466.2	467.2
1013		466.2	467.2
1014		476.2	477.1
1015		528.2	529.2
1016		471.2	472.1
1017		507.2	508.2
1018		464.2	465.2

10

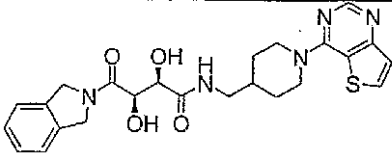
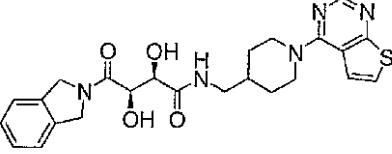
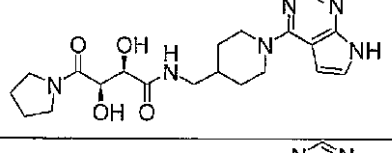
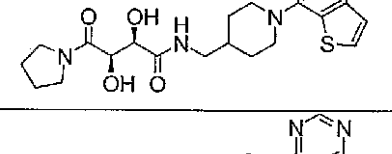
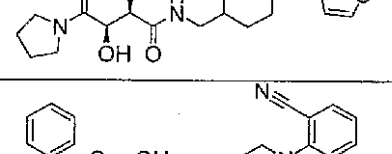
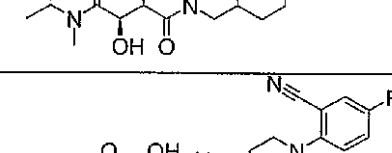
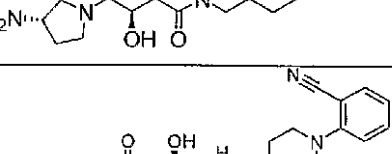
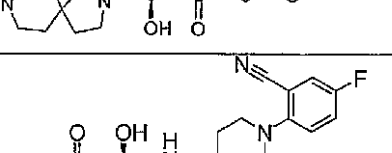
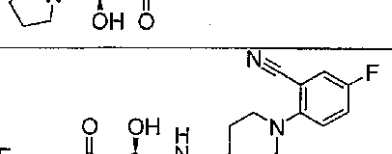
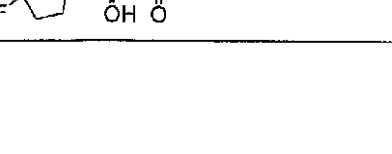
20

30

40

【0 9 8 3】

【化 6 5 2】

1019		481.2	482.2
1020		481.2	482.2
1021		416.2	417.3
1022		433.2	434.2
1023		433.2	434.2
1024		464.2	465.2
1025		433.2	434.2
1026		469.3	470.2
1027A		418.2	419.2
1027B		454.2	455.2

10

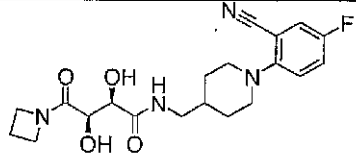
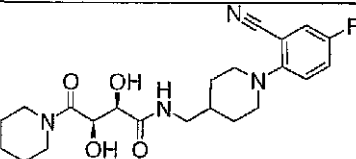
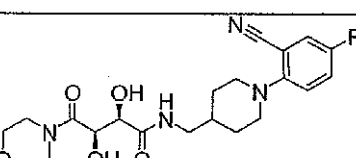
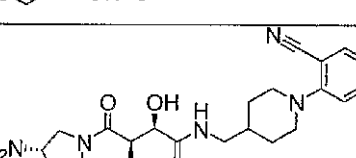
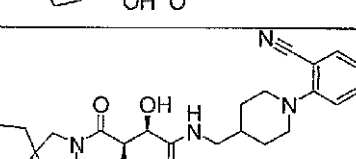
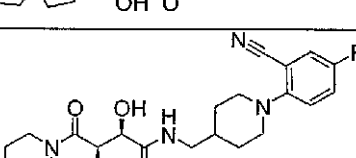
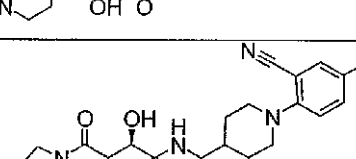
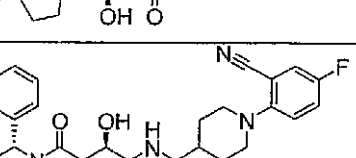
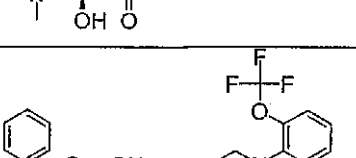
20

30

40

【0 9 8 4】

【化 6 5 3】

1027C		404.2	405.2
1028		432.2	433.2
1029		434.2	435.2
1030		415.2	416.2
1031		487.3	488.2
1032		433.2	434.2
1033		434.2	435.2
1034A		482.2	483.3
1034B		523.2	524.2

10

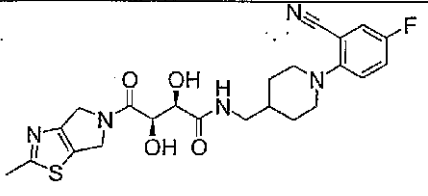
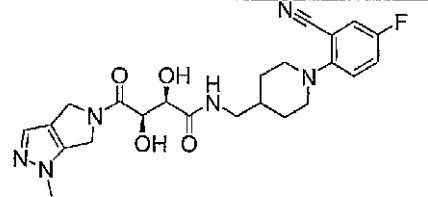
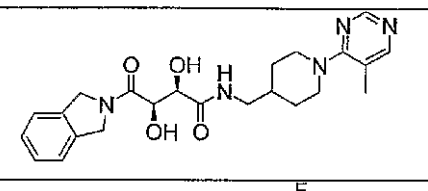
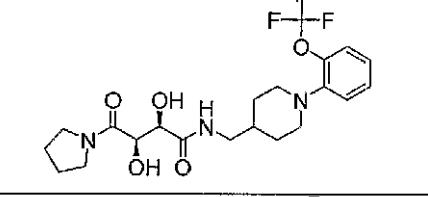
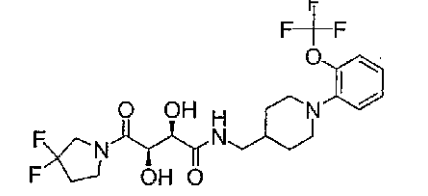
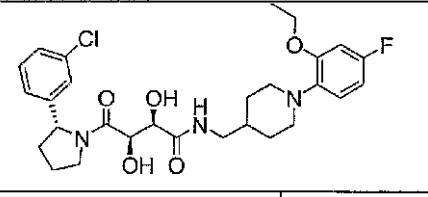
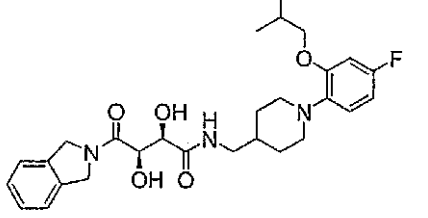
20

30

40

【0 9 8 5】

【化 6 5 4】

1035		487.2	488.2
1036		470.2	471.2
1037		439.2	440.2
1038A		459.2	460.1
1038B		495.2	496.2
1039		547.2	548.2
1040		513.3	514.3

(実施例 28 : アルキル化フェニルピロリジン)

【0986】

10

20

30

40

Chemical reaction scheme for the synthesis of compound 863:

- 1041 (N-benzylpyrrolidine) reacts in **A部** to form 1042 (N-benzyl-2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)pyrrolidine).
- 1042 reacts in **B部** to form 1043 (N-benzyl-2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-1-methylpyrrolidine).
- 1043 reacts in **C部** to form 1044 (racemic compound, N-benzyl-2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-1-methylpyrrolidine HCl).
- 1044 reacts in **D部** with compound 1 to form 1045 (N-benzyl-2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-1-methylpyrrolidine).
- 1045 reacts in **E部** to form 1046 (N-benzyl-2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-1-methylpyrrolidine).
- 1046 reacts in **F部** with compound 845 (N-(4-aminophenyl)-2-methylpyrrolidine) to form 1047 (N-benzyl-2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-1-methylpyrrolidine).
- 1047 reacts in **G部** to form 863 (N-benzyl-2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-1-methylpyrrolidine).

10

20

B 部：

30

40

化合物 1043 (0.12 g、0.43 mmol) を、ジオキサン中の 4 M HCl (10 mL) に溶解した。その反応混合物を 2.25 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで濃縮して、白色固形物 1044 (112 mg) を得た。MS (EI) m/z 実測 M+H 176.12。

D 部：

50

o 1) を加えた。その反応混合物を、 N_2 下にて、室温で、一晚攪拌したままにした。この反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、次いで、1.0 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.0)、 $NaHCO_3$ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、そして濃縮して、透明油状物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0%~40% EtOAc/ヘキサン) で精製して、0.16 g の化合物 1045 を得た。MS (EI) m/z 実測 M+H 362.08。

【0990】

E 部：

化合物 1045 (0.15 g、0.42 mmol) をジオキサン (1.6 mL) および水 (0.4 mL) に溶解した。水酸化リチウム (19 mg、0.45 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、2 時間 15 分間攪拌した。この溶液を濃縮して、透明油状物として、1046 を得た。MS (EI) m/z 実測 M+H 348.09。

10

【0991】

F 部：

化合物 1046 (69 mg、0.19 mmol) および 845 (51 mg、0.22 mmol) を DMF (1 mL) およびジイソプロピルアミン (100 μ L、0.58 mmol) に溶解した。PyBrop (108 mg、0.338 mmol) を加え、その反応物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして 1.0 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 8.0) およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、そして濃縮して、黄色油状物を得た。粗生成物をシリカゲル分取 TLC (これは、移動相として、95:5 の CH_2Cl_2 :MeOH を使用する) で精製した。透明油状物 (74 mg) として、化合物 1047 を得た。MS (EI) m/z 実測 M+H 528.20。

20

【0992】

G 部：

化合物 1047 (74 mg、0.14 mmol) を 9:1 のトリフルオロ酢酸：水溶液 5 mL に溶解した。その反応混合物を、室温で、3 時間 10 分間攪拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0%~7% MeOH/ CH_2Cl_2) で精製して、26 mg の化合物 863 を得た。MS (EI) m/z 実測 M+H 488.1。

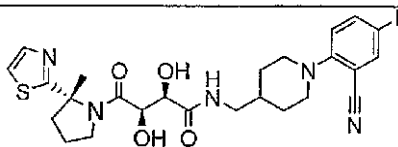
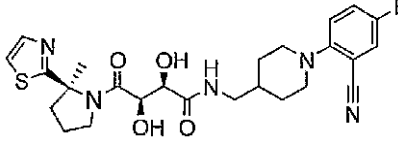
30

【0993】

上記アルキル化手順を使用して、Boc-プロリンOMe から、化合物 1048A、B を調製し、実施例 10A で記述したようにして、そのチアゾール環を構成した。

【0994】

【化656】

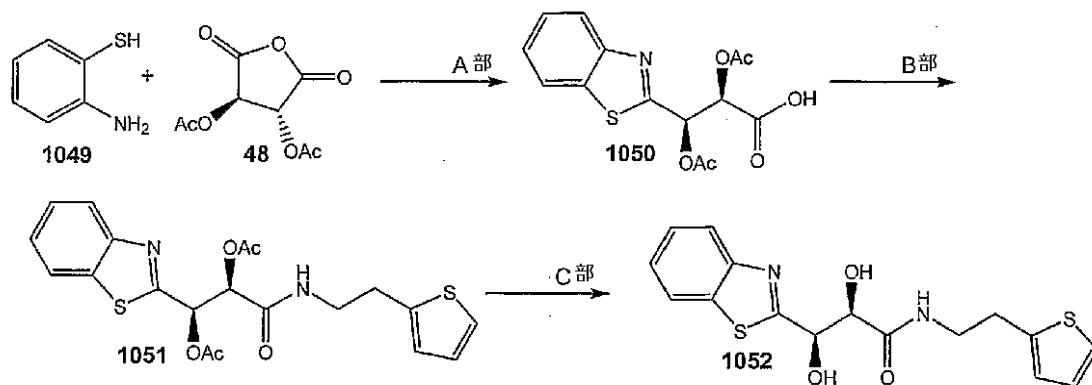
化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
1048A		515.2	516.2
1048B		515.2	516.2

40

(実施例 29 A)

【0995】

【化657】



10

A部：

ベンゼン中の2-アミノベンゼンチオール(1049)(247 μ L、2.31mmol)および48(500mg、2.31mmol)の混合物を、ディーンスタークトラップを使って、還流状態で、一晚加熱した。その反応混合物を冷却し、そして濃縮した。この混合物を30%酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、褐色粉末として、1050(267mg)を得た。HPLC-MS t_R = 1.35分間(UV_{254nm})；式C₁₄H₁₃NO₆Sについて計算された質量323.1、実測LCMS m/z 324.1(M+H)。

20

【0996】

B部：

実施例2のA部で記述した標準的なHATUカップリング方法を使用して、化合物1050(32mg、0.1mmol)から、化合物1051を調製した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、10%酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製すると、橙色固形物(27mg)として、生成物が得られた。HPLC-MS t_R = 1.78分間(UV_{254nm})；式C₂₀H₂₀N₂O₅S₂について計算された質量432.1、実測LCMS m/z 433.0(M+H)。

30

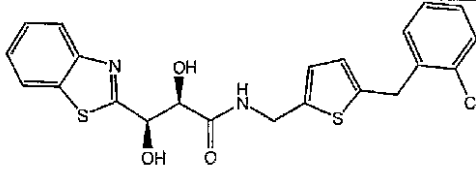
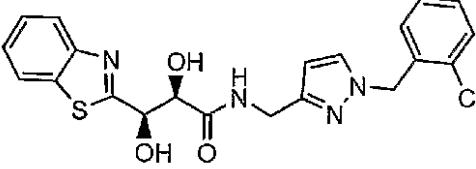
【0997】

C部：

実施例2のB部で記述した手順に従って、化合物1052を調製した。HPLC-MS t_R = 1.39分間(UV_{254nm})；式C₁₆H₁₆N₂O₃S₂について計算された質量348.1、実測LCMS m/z 349.0(M+H)。

【0998】

【化 6 5 8】

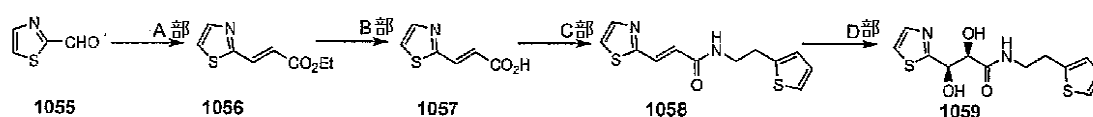
化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
1053		458.1	459.0
1054		442.1	443.0

10

(実施例 29B)

【0999】

【化 6 5 9 - 1】



20

A 部：

DME (10 mL) 中の水素化ナトリウム (95%、115 mg、4.55 mmol) に、アルゴン下にて、ホスホン酢酸トリエチル (triethyl phosphonate) を滴下した。数分以内に、その反応混合物は透明になった。1時間後、アルデヒド 1055 (400 μL、4.55 mmol) を加えた。15分後、この反応混合物に、水およびジエチルエーテルを加えた。層分離し、そして水層をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、
 橙色油状物 (666 mg、80%) として、1056を得た。

30

【1000】

【数 6 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.79

(d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.29

(q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

B 部：

THF (2 mL) 中のエステル 1056 (84 mg、0.46 mmol) に、1.0 M 水酸化リチウム溶液 (0.5 mL、0.5 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を 1.0 N HCl 溶液で酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した。これらの抽出中にて、水層に塩化ナトリウムを加えた。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、薄膜 (65 mg、92%) として、1057を得た。

40

【1001】

【数 6 8】

 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz).

C 部：

実施例 2 の A 部で記述した標準的な H A T U カップリング方法を使用して、化合物 1 0 5 7 (3 2 m g、0. 2 1 m m o l) から、化合物 1 0 5 8 を調製した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5 0 % 酢酸エチル／ヘキサン) で精製すると、薄膜 (3 5 m g、6 3 %) として、生成物が得られた。H P L C - M S $t_R = 1. 3 5$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ について計算された質量 2 6 4. 0、実測 L C M S m/z 2 6 5. 1 ($M+H$) 。

10

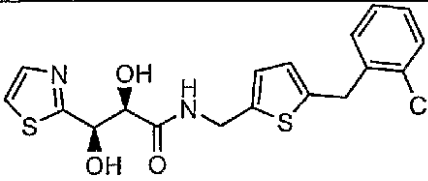
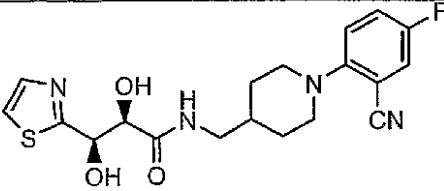
【1 0 0 2】

D 部：

改良シャープレス (S h a r p l e s s) ジヒドロキシル化手順 (C h e m. R e v. 1 9 9 4, 9 4, 2 4 8 3) を使用して、化合物 1 0 5 9 を調製した。フラスコに、(D H Q) $_2$ P H A L (1 0 m g、1 0 m o l %)、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (1 2 8 m g、0. 3 9 m m o l)、炭酸カリウム (5 4 m g、0. 3 9 m m o l)、メタンスルホンアミド (2 4 m g、0. 2 6 m m o l) および四酸化カリウムオスミウム二水和物 (1 m g、2 20 m o l %) を充填した。これらの固形物に、第三級ブタノール：水 (1 : 1、2. 5 m L) 中のアルケン 4 (3 5 m g、0. 1 3 m m o l) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を氷浴にて冷却し、そしてメタ重亜硫酸ナトリウム (3 8 m g、0. 2 m m o l) を加えた。この混合物を 3 0 分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。層分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 2. 0 N 水酸化カリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、8 0 % 酢酸エチル／ヘキサン) で精製すると、凍結乾燥後、白色固形物 (5 m g、1 3 %) として、生成物が得られた。H P L C - M S $t_R = 1. 0 0$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ について計算された質量 2 9 8. 0、実測 L C M S m/z 2 9 9. 0 ($M+H$ 30) 。

【1 0 0 3】

【化 6 5 9 - 2】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z ($M+H$)
1060		408.0	409.0
1061		404.1	405.1

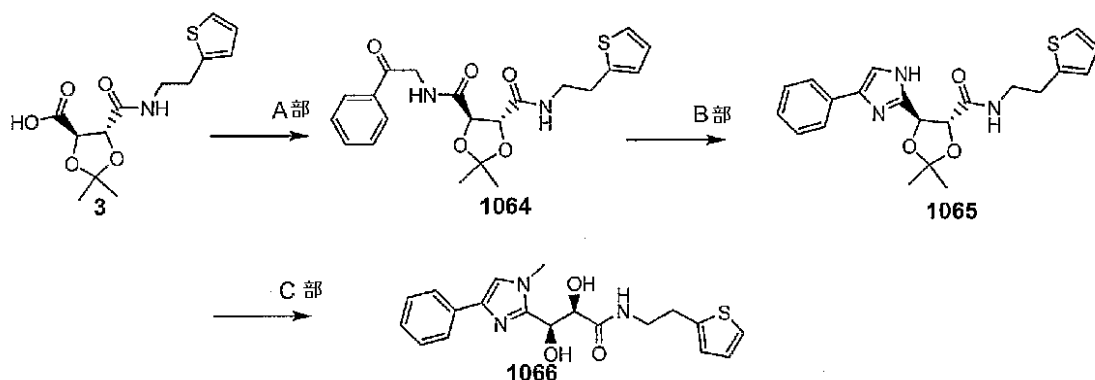
40

(実施例 2 9 C)

50

【1004】

【化660】



10

A部：

実施例1で記述した手順に従って、化合物1062を調製した。HPLC-MS t_R = 1.69分間 (UV_{254nm})；式C₁₈H₂SN₂O₆Sについて計算された質量400.2、実測LCMS m/z 401.2 (M+H)。

【1005】

B部：

酢酸 (6 mL) 中の化合物1062 (198 mg、0.69 mmol) および酢酸アンモニウム (1.9 g、24.7 mmol) を、110℃で、一晩加熱した。その反応混合物を濃縮した。その残渣をDCMに懸濁し、そして固形物を濾過により除去した。濾液を濃縮して、アセトニド保護生成物と1063との混合物を得た。その残渣を80% TFA：水 (2 mL) で処理し、そして一晩攪拌した。溶媒を除去した。分取HPLCで精製すると、TFA塩として、1063 (11 mg、4%) が得られた。HPLC-MS t_R = 0.79分間 (UV_{254nm})；式C₁₃H₁₇N₃O₃Sについて計算された質量295.1、実測LCMS m/z 296.1 (M+H)。

20

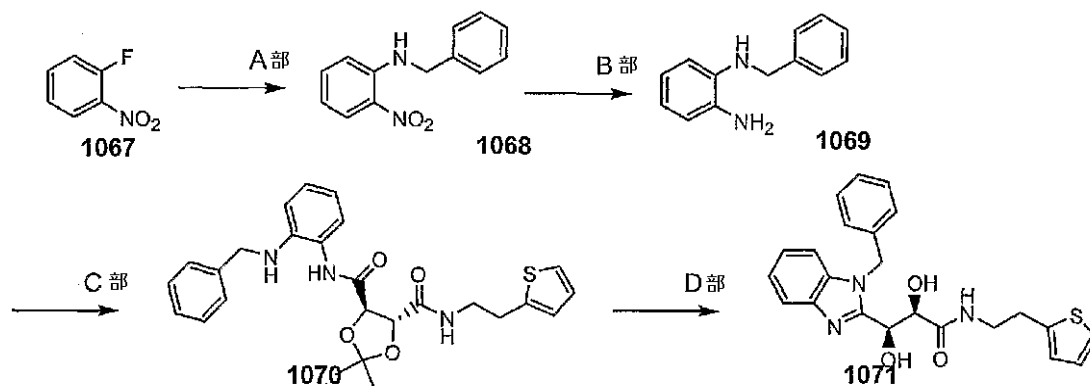
【1006】

(実施例29D)

【1007】

【化661】

30



40

A部：

実施例1で記述した手順に従って、化合物1064を調製した。HPLC-MS t_R = 1.77分間 (UV_{254nm})；式C₂₁H₂₄N₂O₅Sについて計算された質量416.14、実測LCMS m/z 417.1 (M+H)。

【1008】

B部：

酢酸 (6 mL) 中の化合物1064 (216 mg、0.52 mmol) および酢酸アン

50

モニウム (2 g、25.9 mmol) を、110℃で、一晚加熱した。その反応混合物を濃縮した。その残渣をDCMに懸濁し、そして固形物を濾過により除去した。濾液を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (Gilsen) で精製して、TFA塩 (純度80%) として、1065 (80 mg、30%) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.38$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{21}H_{23}N_3O_3S$ について計算された質量 397.1、実測 LCMS m/z 398.2 (M+H)。

【1009】

C 部 :

DMF (6 mL) 中の化合物 1065 (63 mg、0.127 mmol)、ヨードメタン (10 μ L、0.16 mmol) および炭酸セシウム (206 mg、0.634 mmol) の混合物を、室温で、一晚撹拌した。その反応混合物を濃縮した。その残渣を酢酸エチルに懸濁し、そして固形物を濾過により除去した。濾液を濃縮して、粗アセトニド保護生成物を得た。その残渣を90% TFA : 水 (3 mL) で処理し、そして50℃で、3時間撹拌した。溶媒を除去した。分取HPLCで精製すると、TFA塩として、1066 (12 mg、19%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.87$ 分間 (10分間 ; UV_{254nm}) ; 式 $C_{19}H_{21}N_3O_3S$ について計算された質量 371.1、実測 LCMS m/z 372.1 (M+H)。

10

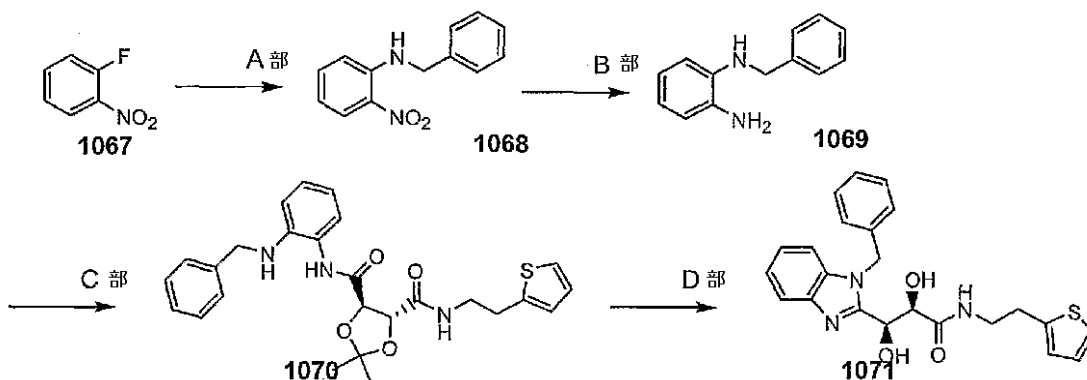
【1010】

(実施例 29 E)

【1011】

20

【化 662】



30

A 部 :

Goker, H. ら (II Farmaco 1998, 53, 415-420) による手順の改良に従って、DMF (5 mL) 中の 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (1067) (1.1 mL、10.4 mmol) およびベンジルアミン (2.35 mL、21.5 mmol) の混合物を、80℃で、一晚加熱した。その反応混合物を濃縮して、橙色固形物を得、これを濾過し、水で洗浄し、そして乾燥して、ベンジルー (2-ニトロフェニル) -アミン (1068) (2.5 g、100%) を得た。

【1012】

40

【数 69】

^1H NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8.44 (b,

1H, NH), 8.22-8.19 (dd, 1H), 7.41-7.27 (m, 6H), 6.84-6.81 (dd, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 4.58-4.57 (d, 2H).

B 部 :

ベンジルー (2-ニトロフェニル) -アミン (1068) (2.5 g、10.43 mmol) のエタノール (150 mL) および水 (10 mL) 溶液に、鉄 (8.7 g、155.7 mmol) を加え、続いて、30滴の濃HClを加え、得られた混合物を、還流状

50

態で、一晚加熱した。その反応混合物を水でクエンチし、DCMで希釈し、そして層分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、褐色油状残渣を得た。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、20%酢酸エチル／ヘキサン）でさらに精製すると、暗黄色油状物（1.18g、57%）として、N-ベンジル-L-ベンゼン-1,2-ジアミン（1069）が得られた。

【1013】

【数70】

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (m, 5H), 6.82-6.67 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.56 (b, 3H, NH).

10

C部：

実施例29CのA部で記述した手順に従って、化合物1070を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.13$ 分間（UV_{254nm}）；式C₂₆H₂₉N₃O₄Sについて計算された質量479.2、実測LCMS $m/z = 480.1$ （M+H）。

【1014】

D部：

トルエン（3mL）中の化合物1070（75mg、0.156mmol）およびp-トルエンスルホン酸一水和物（30mg、0.156mmol）の混合物を、還流状態で、一晚加熱した。その反応混合物を濃縮して、残渣（これは、LC-MSにより、アセトニド保護生成物として同定された）を得た。逆相クロマトグラフィーでさらに精製すると、TFA塩（純度95%）として、1071（40mg、48%）が得られた。HPLC-MS $t_R = 3.52$ 分間（10分間；UV_{254nm}）；式C₂₃H₂₃N₃O₃Sについて計算された質量421.1、実測LCMS $m/z = 422.2$ （M+H）。

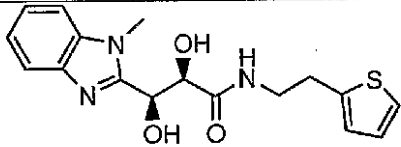
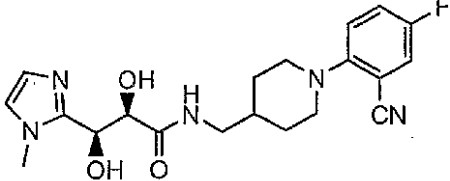
20

【1015】

実施例29C～Eで記述した手順により、次の化合物を合成した。

【1016】

【化663】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/z (M+H)
1072		345.1	346.1
1073		401.2	402.2

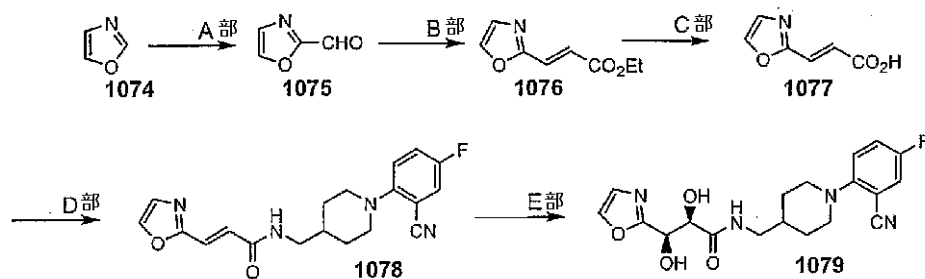
30

40

（実施例29F）

【1017】

【化 6 6 4】



A 部：

Hodges, J. C. ら (J. Org. Chem. 1991, 56, 449-452) の手順に従って、オキサゾール (1074) (1 g, 14.4 mmol) の冷 (-78 °C) THF (45 mL) 溶液に、nBuLi (9 mL, 14.4 mmol, 1.6 M ヘキサン溶液) を滴下し、そして得られた溶液を、-78 °C で、25 分間攪拌した。次いで、DMF (1.12 mL, 14.4 mmol) を滴下し、続いて、THF (5 mL) を滴下し、得られた混合物を室温までゆっくりと温め、そして一晩攪拌した。この反応混合物を、シリカゲル (3 g) を加えることによりクエンチし、濃縮し、得られたスラリーを DCM で希釈し、そしてシリカゲルカラムに装填した。フラッシュクロマトグラフィー (3 % 酢酸エチル / DCM) にかけて、黄色油状物として、オキサゾール-2-カルバルデヒド (1075) (165 mg, 12 %) が得られた；

【1018】

【数 7 1】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

B 部：

実施例 29 B の A 部で記述した手順を使用して、化合物 1075 (165 mg, 1.7 mmol) から、化合物 1076 を調製した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製すると、黄色固形物 (107 mg, 34 %) として、生成物が得られた；

【1019】

【数 7 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.45

(d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.27 (s, 1H), 6.74 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.29 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

C 部：

実施例 29 B の B 部で記述した手順を使用して、化合物 1076 (107 mg, 0.58 mmol) から、化合物 1077 を調製した。ワークアップにかけて、淡黄色固形物 (77 mg, 85 %) として、生成物が得られた。

【1020】

【数 7 3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 12.9 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 16.0 Hz).

D 部：

10

20

30

40

50

実施例 29B の C 部で記述した手順を使用して、化合物 1077 (165 mg、1.7 mmol) から、化合物 1078 を調製した。標準的な HATU カップリングワークアップ後、固形残渣を 1 : 1 の DCM / ヘキサンで倍散し、濾過し、そして 1 : 1 の DCM / ヘキサンで洗浄して、淡黄色固形物として、1078 (123 mg、70%) を得た；

【1021】

【数 7 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69-7.66 (dd, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20-7.16 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.41-3.38 (d, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 1.81-1.78 (d, 2H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 2H).

10

HPLC-MS $t_R = 1.63$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ について計算された質量 354.15、実測 LCMS m/z 355.1 ($M+H$)。

【1022】

E 部：

実施例 29B の D 部で記述した手順を使用して、化合物 1078 (118 mg、0.33 mmol) から、化合物 1079 を調製した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、5% MeOH / DCM) で精製すると、白色固形物 (28 mg、22%) として、生成物が得られた；

20

【1023】

【数 7 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.69-7.66 (dd, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.20-7.16 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.83-5.81 (d, 1H), 5.72-5.70 (d, 1H), 4.93-4.90 (dd, 1H), 4.23-4.21 (d of d, 1H), 3.38-3.36 (d, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.77-1.72 (d, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -120.6 ppm.

30

HPLC-MS $t_R = 3.32$ 分間 (10 分間 ; UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$ について計算された質量 388.15、実測 LCMS m/z 389.2 ($M+H$)。

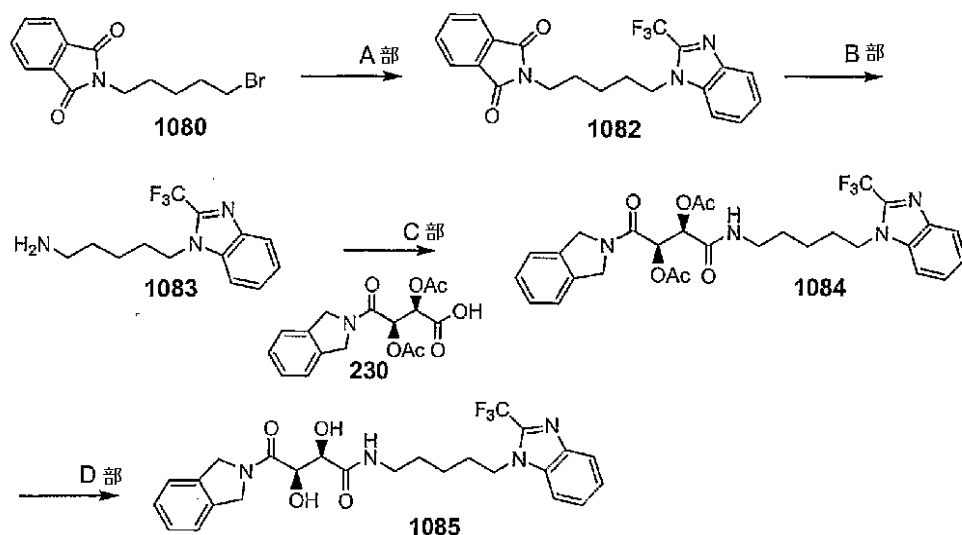
【1024】

(実施例 30)

(実施例 30A)

【1025】

【化 6 6 5】



A 部：

NMP (5 mL) 中の 2-(5-ブロモペンチル)-イソインドール-1,3-ジオン (1080) (2.0 g、6.77 mmol)、2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール (1.2 g、6.45 mmol) および炭酸カリウム (1.78 g、12.9 mmol) の混合物を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間に分配し、得られた有機層を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、油状物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン) でさらに精製すると、無色油状物 (1.88 g、73%) として、化合物 1082 が得られた。

【1026】

【数 7 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.88-7.86 (d, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.49-7.34 (m, 3H), 4.31 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H).

B 部：

化合物 1082 (1.88 g、4.68 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (0.45 mL、9.36 mmol) を加え、得られた混合物を、60 °C で、3 時間加熱し、その間、白色沈殿物が形成された。その反応混合物を濾過し、EtOH で洗浄し、そして濾液を濃縮した。その残渣をエーテルに懸濁し、室温で、10 分間攪拌し、濾過し、エーテルで洗浄し、そして得られた濾液を濃縮して、油状物 (1.10 g、87%) として、化合物 1083 を得た。

【1027】

【数 7 7】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.88 (d, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 4.33 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.02-1.40 (m, 6H).

C 部：

実施例 2 で記述した手順に従って、1083 および 230 から、化合物 1084 を調製した。

10

20

30

40

50

【1028】

D 部：

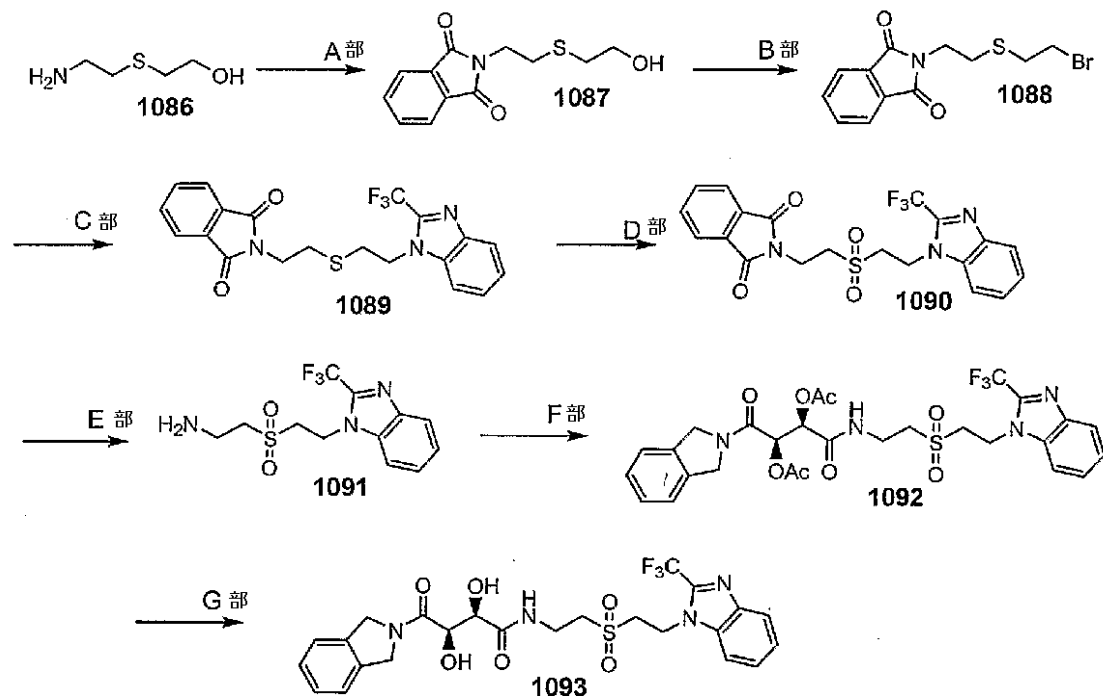
実施例 2 で記述した手順に従って、化合物 1085 を調製した。HPLC-MS t_R = 4.14 分間 (10 分間; UV_{254nm}) ; 式 C₂₅H₂₇F₃N₄O₄ について計算された質量 504.2、実測 LCMS m/z 505.1 (M+H)。

【1029】

(実施例 30B)

【1030】

【化 666】



A 部：

Lown, J. W. ら (J. Org. Chem. 1982, 47, 2027-2033) の手順の改良に従って、トルエン (35 mL) 中の 2-(2-アミノエチルスルファニル)-エタノール (1086) (1.82、15 mmol) およびフタルイミド (2.22 g、15 mmol) の混合物を、還流状態で、一晚加熱した。その反応混合物を濃縮して、残渣を得、これを、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/DCM ~ 50% 酢酸エチル/DCM) で精製して、灰白色固形物 (2.98 g、79%) として、化合物 1087 を得た。

【1031】

【数 78】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.87-7.85 (m, 2H),

7.75-7.72 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.89-2.82 (m, 4H).

B 部：

Nair, S. A. ら (Synthesis 1995, 810-814) の手順の改良に従って、化合物 1087 (628 mg、2.5 mmol) および四臭化炭素 (1.04 g、3.12 mmol) の DCM (25 mL) 氷冷溶液に、10 分間にわたって、トリフェニルホスフィン (920 mg、3.5 mmol) を 2 つの部分で加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして室温で、一晚攪拌した。この混合物を濃縮し、そして得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、白色固形物 (733 mg、93%) として、化合物 1088 を得た。

【1032】

【数 7 9】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.90 (t, 2H).

C 部：

実施例 30 A、A 部で記述した手順に従って、化合物 1089 を調製した。

【1033】

【数 80】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.87 (d, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.89 (t, 2H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -64.7 ppm.

10

D 部：

化合物 1089 (250 mg、0.6 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に m -クロロ過安息香酸 (336 mg、1.5 mmol) を加え、そして得られた混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を DCM で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物として、化合物 1090 (284 mg) を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

20

【1034】

【数 81】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.90 (d, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.66-7.62 (d of t, 1H), 7.54-7.51 (t of d, 1H), 7.46-7.44 (t of d, 1H), 4.89 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.46 (t, 2H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -62.5 ppm.

30

E 部：

実施例 30 A、B 部で記述した手順に従って、化合物 1091 を調製した。

【1035】

【数 82】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.89 (d, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.51-7.48 (t of d, 1H), 7.44-7.40 (t of d, 1H), 4.90 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.12 (t, 2H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -62.5 ppm.

F 部：

実施例 27 A、B 部で記述した手順に従って、化合物 1092 を調製し、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 1.65$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ について計算された質量 638.17、実測 LCM S m/z 639.1 (M+H)。

40

【1036】

G 部：

実施例 27 A、C 部で記述した手順に従って、化合物 1093 を調製した。HPLC-MS $t_R = 3.57$ 分間 (10 分間 ; UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{24}\text{H}_2\text{SF}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ について計算された質量 554.14、実測 LCM S m/z 555.1 (M+H)。

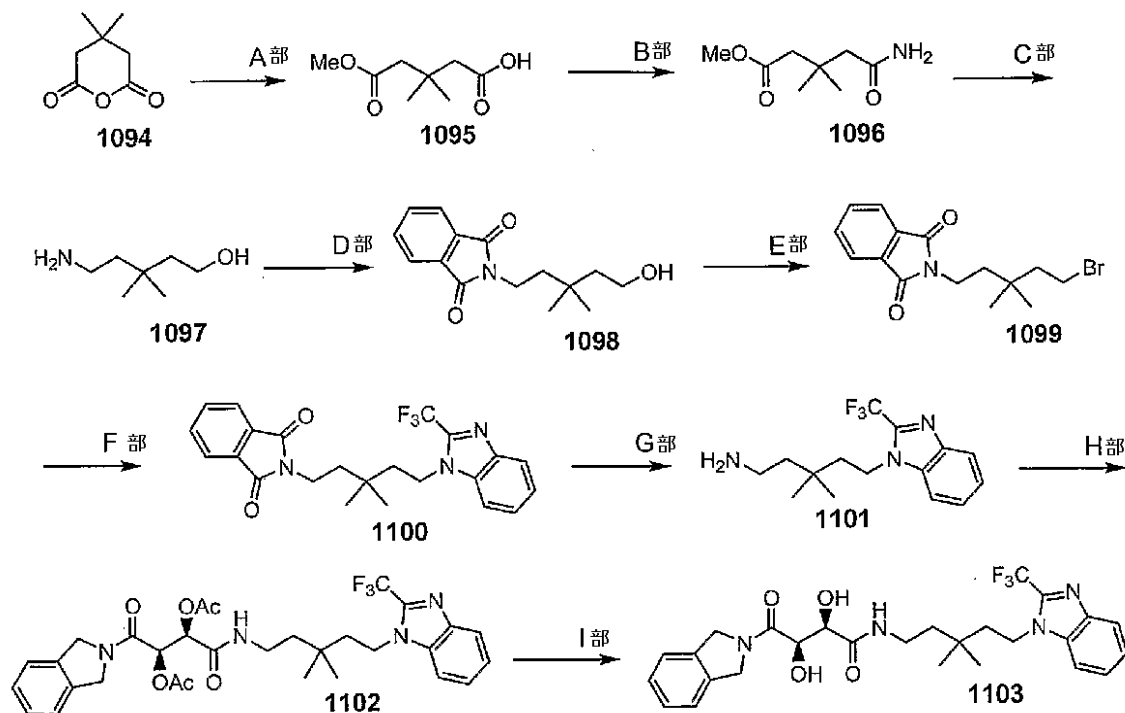
50

【1037】

(実施例30C)

【1038】

【化667】



A 部：

Brown, R. F. ら (J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1083-1089) による手順の改良に従って、3, 3-ジメチルグルタル酸無水物 (1094) (7.1 g、50 mmol) およびメタノール (40 mL) の混合物を、還流状態で、一晚加熱した。その反応混合物を濃縮して、無色油状物 (8.46 g、97%) として、化合物 1095 を得た。

【1039】

【数83】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.48

(s, 2H), 1.16 (s, 6H).

B 部：

化合物 1095 (8.46 g、48.5 mmol) の氷冷 DCM (30 mL) に、塩化オキサリル (7 mL、80 mmol) を滴下し、続いて、DMF (2 滴) を滴下し、そして得られた混合物を、還流状態で、3.5 時間加熱した。この反応混合物を濃縮して、褐色油状物 (7.89 g、84%) として、対応する酸塩化物である (4-クロロカルボニル-3, 3-ジメチル-酪酸メチルエステル) を得、これを、さらに精製することなく、次の工程で使用した。アンモニアの 1, 4-ジオキサン氷冷溶液 (アンモニア 2.2 g を 1, 4-ジオキサン 100 mL に溶解して含有する溶液 30 mL、およそ 38.8 mmol) に、4-クロロカルボニル-3, 3-ジメチル-酪酸メチルエステル (3 g、15.5 mmol) の 1, 4-ジオキサン (3 mL) 溶液を滴下し、この添加が完了した後、得られた白色スラリーを、室温で、45 分間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、そして濃縮して、粘稠な黄色油状物 (2.62 g、97%) として、化合物 1096 を得た。

【1040】

10

20

30

40

【数 8 4】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.14 (s, 6H).

C 部：

L A H の氷冷溶液 (42 mL、1 M T H F 溶液、42 mmol) に化合物 1096 (2.02 g、11.6 mmol) の T H F 溶液を滴下し、そして得られた混合物を、還流状態で、一晚加熱した。この反応混合物を 0℃まで冷却し、そしてブラインを加えることによりクエンチし、そのとき、ペースト様の固形物が形成された。この固形物を倍散し、
酢酸エチルと共に数回超音波処理し、そして合わせた有機抽出物を濃縮して、油状物 (1.17 g、76%) として、化合物 1097 を得た。

【1041】

【数 8 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.53 (t, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

D 部：

実施例 30B、A 部で記述した手順に従って、化合物 1098 を調製した。H P L C - M S $t_R = 1.88$ 分間 (U V $_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ について計算された質量 261.14、実測 L C M S $m/z = 262.0$ (M+H)。

【1042】

E 部：

実施例 30B、B 部で記述した手順に従って、化合物 1099 を調製した。

【1043】

【数 8 6】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

F 部：

実施例 30B、C 部で記述した手順に従って、化合物 1100 を調製した。

【1044】

【数 8 7】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.87 (d, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.5-7.57 (d, 1H), 7.47-7.43 (t of d, 1H), 7.39-7.35 (t of d, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -62.7 ppm.

G 部：

実施例 30B、E 部で記述した手順に従って、化合物 1101 を調製した。H P L C - M S $t_R = 1.13$ 分間 (U V $_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3$ について計算された質量 299.16、実測 L C M S $m/z = 300.1$ (M+H)。

【1045】

H 部：

実施例 27A、B 部で記述した手順に従って、化合物 1102 を調製し、さらに精製することなく、使用した。H P L C - M S $t_R = 2.0$ 分間 (U V $_{254\text{nm}}$) ; 式 C_3

$_{1}H_{35}F_3N_4O_6$ について計算された質量 616.25、実測 LCMS m/z 617.2 ($M+H$)。

【1046】

I 部：

実施例 27A、C 部で記述した手順に従って、化合物 1103 を調製した。HPLC-MS $t_R = 4.52$ 分間 (10 分間、UV_{254nm})；式 $C_{27}H_{31}F_3N_4O_4$ について計算された質量 532.23、実測 LCMS m/z 533.2 ($M+H$)。

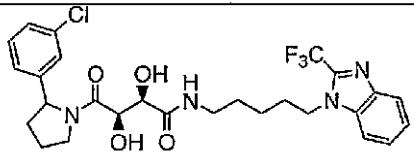
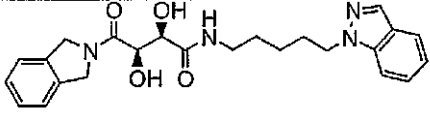
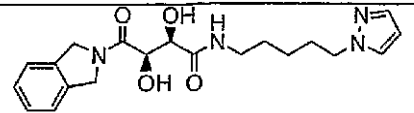
【1047】

実施例 30 の A～C で記述した手順を使用して、次の化合物を合成した。

【1048】

10

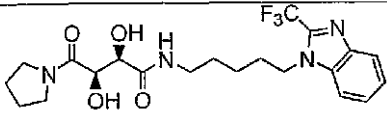
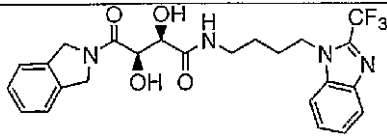
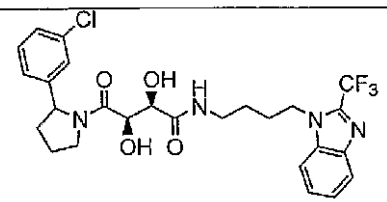
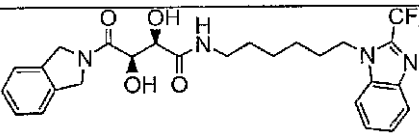
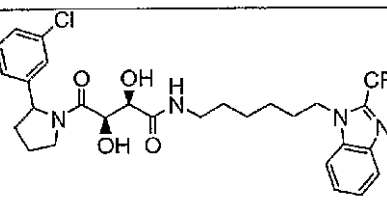
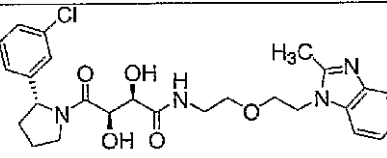
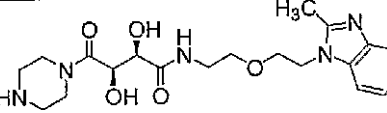
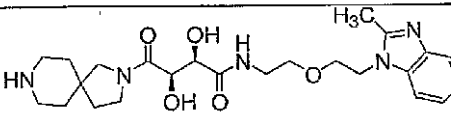
【化 668】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/e ($M+H$)
1104		566.2	567.2
1105		436.21	437.2
1106		386.2	387.2

20

【1049】

【化 6 6 9】

1107		456.2	457.1
1108		490.18	491.1
1109		552.18	553.2
1110		518.2	519.1
1111		580.21	581.2
1112		514.2	515.2
1113		419.2	420.2
1114		473.3	474.3

(実施例 31)

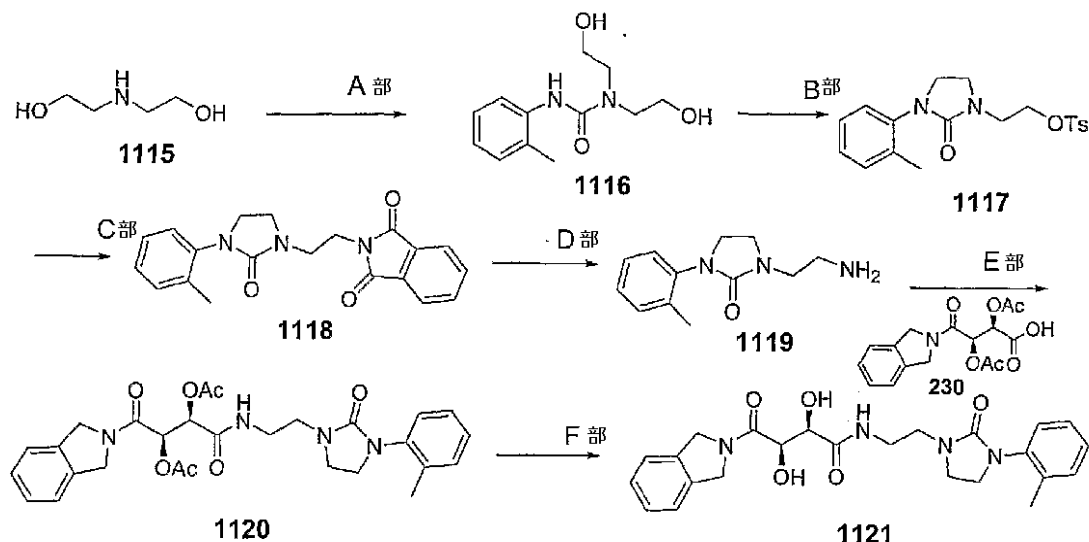
【1050】

10

20

30

【化 6 7 0】



A 部：

化合物 1115 (790 mg、7.5 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。イソシアン酸 2-メチルフェニル (500 mg、3.75 mmol) を一度に加え、そして得られた溶液を、室温で、2 時間攪拌した。その反応混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1 N HCl 溶液、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 1116 (1.02 g、56%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 0.95$ (UV_{254nm}) ; 式 C₁₂H₁₈N₂O₃ について計算された質量 238.1、実測 LCMS m/z 239.2 (M+H)。

【1051】

B 部：

化合物 1116 (1.02 g、4.2 mmol) を THF (25 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。カリウム *t*-ブトキシド (1.5 g、13.2 mmol) を一度に加え、その反応混合物を 10 分間攪拌した。塩化 *p*-トルエンスルホン (1.91 g、10.8 mmol) の THF (5 mL) 溶液を滴下し、その反応物を、0℃で、30 分間、そして室温で、30 分間攪拌した。この反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1 N HCl 溶液、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 1117 (0.750 g、48%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.87$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₉H₂₂N₂O₄S について計算された質量 374.1、実測 LCMS m/z 375.1 (M+H)。

【1052】

C 部：

化合物 1117 (750 mg、2.0 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、フルイミド (441 mg、3.0 mmol) および炭酸セシウム (1.95 g、6.0 mmol) を加え、そして一晩攪拌した。その反応混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1 N HCl 溶液、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、白色固形物として、1118 (500 mg、72%) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.63$ (UV_{254nm}) ; 式 C₂₀H₁₉N₃O₃ について計算された質量 349.1、実測 LCMS m/z 350.2 (M+H)。

【1053】

10

20

30

40

50

D 部：

化合物 1118 (110 mg、0.29 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、そしてヒドラジン水和物 (0.10 mL) を加えた。その反応物を、室温で、3 時間撹拌した。濾過により固形物を除去し、減圧下にて溶液を蒸発させた。その残渣を 1 N NaOH 溶液に溶解し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、化合物 1119 を得、これを、精製することなく、使用した。

【1054】

E 部：

化合物 1119、230 (97 mg、0.29 mmol)、DIEA (0.125 mL、0.7 mmol) および HATU (133 mg、0.348 mmol) を DMF (3 mL) 中で混ぜ合わせ、そして一晩撹拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1 N HCl 溶液、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、化合物 1120 を得、これを、精製することなく、次の工程で使用した。HPLC-MS $t_R = 1.68$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{28}H_{32}N_4O_7$ について計算された質量 536.2、実測 LCMS m/z 537.3 (M+H)。

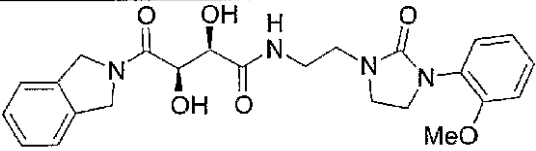
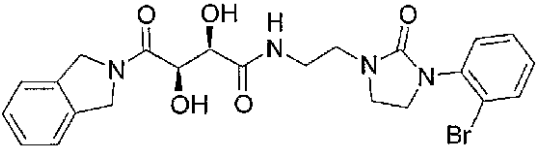
【1055】

F 部：

化合物 1120 をメタノール (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (150 mg) を加え、そして 30 分間撹拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1 N HCl 溶液、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、凍結乾燥後、白色固形物 (16 mg) として、1121 が得られた。HPLC-MS $t_R = 3.48$ 分間 ($UV_{254nm} > 10$ 分間)；式 $C_{24}H_{28}N_4O_5$ について計算された質量 452.2、実測 LCMS m/z 453.1 (M+H)。

【1056】

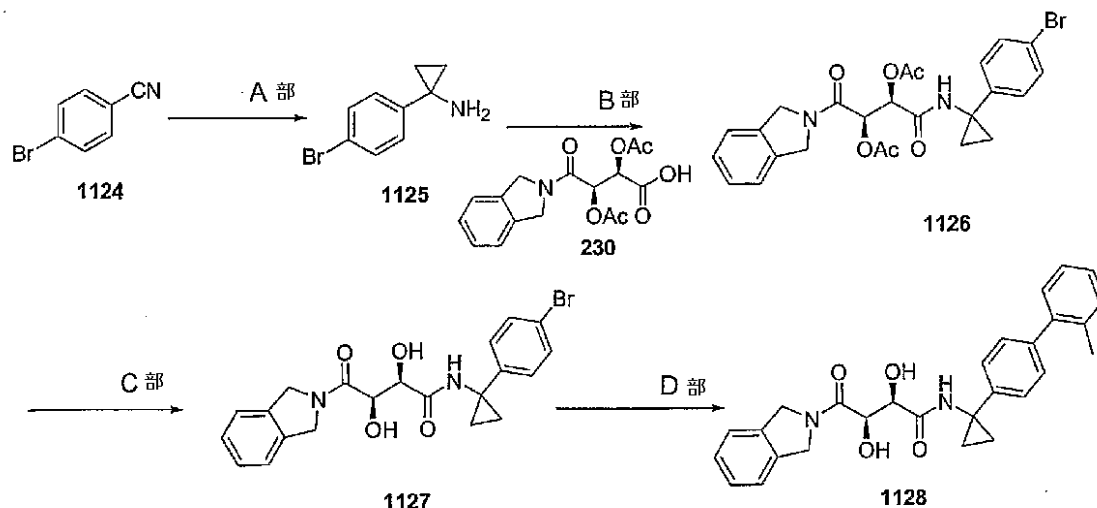
【化 671】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
1122		468.20	469.1
1123		516.10	517.0

(実施例 32)

【1057】

【化 6 7 2】



A 部：

化合物 1124 (360 mg、2.00 mmol) をジエチルエーテル (10 mL) に溶解し、そして -70°C まで冷却した。チタニウムイソプロポキシド (624 mg、2.2 mmol) を加え、そして 10 分間攪拌した。塩化エチルマグネシウム (THF 中で 1 M、4 mL、4 mmol) を滴下し、その反応物を、この温度で、さらに 10 分間攪拌した後、室温まで温め、さらに 30 分間攪拌した。三フッ化ホウ素エーテラート (864 mg、4 mmol) を加え、その溶液を 2 時間攪拌した。この反応物を 1 N HCl でクエンチし、そしてジエチルエーテルで洗浄した。水層を、1 N NaOH 溶液を加えることにより塩基性にし、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、化合物 1125 を得、これを、精製することなく、使用した。

【1058】

B 部：

化合物 1125 を DMF (5 mL) に溶解し、化合物 230 (50 mg、0.140 mmol) および HATU (69 mg、0.182 mmol) を加え、そして一晩攪拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1 N HCl、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 1126 (60 mg、81%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.928$ (UV_{254nm})；式 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_6$ について計算された質量 528.0、実測 LCMS m/z 529.1 (M+H)。

【1059】

C 部：

化合物 1126 (60 mg、0.1427 mmol) を MeOH (5 mL) に溶解し、そして炭酸カリウム (100 mg) を加え、続いて、30 分間攪拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、凍結乾燥後、白色固形物 1127 (10 mg、15.8%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.192$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間)；式 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4$ について計算された質量 444.0、実測 LCMS m/z 445.1 (M+H)。

【1060】

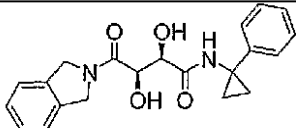
D 部：

化合物 1127 (7.6 mg、0.017 mmol) をジオキサン (2 mL) に溶解し、そして窒素雰囲気下にて、Pd(dba)₃ (3 mg)、トリフェニルホスフィン (4.4 mg、0.017 mmol)、リン酸カリウム (8 mg、0.0377 mmol) お

よび 2-メチルフェニルボロン酸 (4.3 mg、0.034 mmol) を加えた。その反応混合物を、一晚にわたって、90℃まで加熱し、次いで、セライト床で濾過し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、凍結乾燥後、白色固形物 1128 (5 mg、6.5%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 4.095$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間) ; 式 $C_{28}H_{28}N_2O_4$ について計算された質量 456.2、実測 LCMS m/z 457.3 (M+H)。

【1061】

【化673】

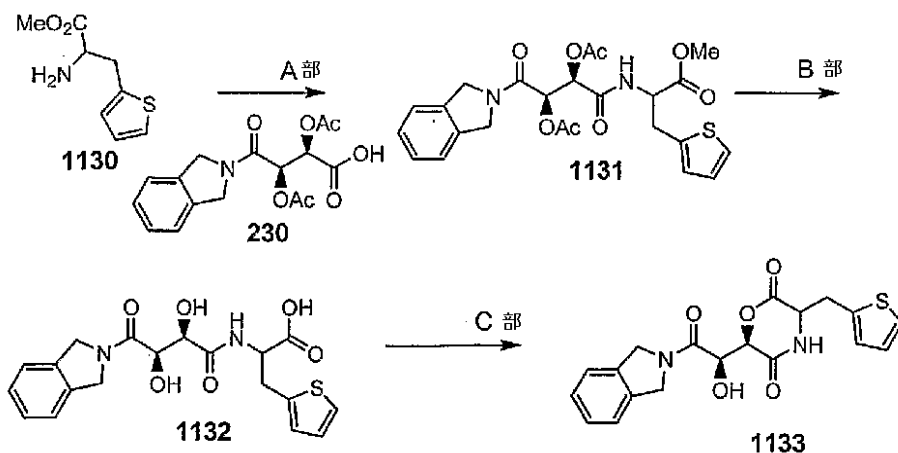
化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
1129		366.16	367.1

(実施例 33 : 束縛された類似物)

(実施例 33A)

【1062】

【化674】



A 部 :

DMF (2 mL) 中の 2-アミノ-3-チオフエン-2-イループロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (1130) (120 mg、0.54 mmol) に、230 (150 mg、0.45 mmol)、DIEA (160 M、0.9 mmol) および HATU (205 mg、0.54 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を、1N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、化合物 1131 を得た。

【1063】

B 部 :

化合物 1131 を MeOH (5 mL) に溶解し、10% K₂CO₃ 水溶液 10 mL を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、その反応混合物を真空中で濃縮し、次いで、1N HCl で、PH2 にした。次いで、その溶液を EtOAc で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、白色固形物として、化合物 1132 を得た。式 $C_{19}H_{20}N_2O_6S$ について計算された質量 404.1、実測 LCMS m/z 405.0 (M+H)。

【1064】

10

20

30

40

50

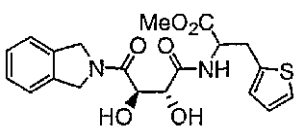
C 部：

DMF (1 mL) 中の化合物 1132 (40 mg、0.1 mmol) に、PS カルボジイミド樹脂 (117 mg、1.28 mmol/g の装填、0.15 mmol) およびジメチルアミノピリジン (3 mg、0.024 mmol) を加えた。50 °C で一晩攪拌した後、固形物を濾過して除き、その溶液を真空中で濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物として、化合物 1133 が得られた。HPLC-MS $t_R = 3.59$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間)、式 $C_{25}H_{26}ClN_3O_4S$ について計算された質量 386.1、実測 LCMS m/z 387.0 (M+H)。

【1065】

【化675】

10

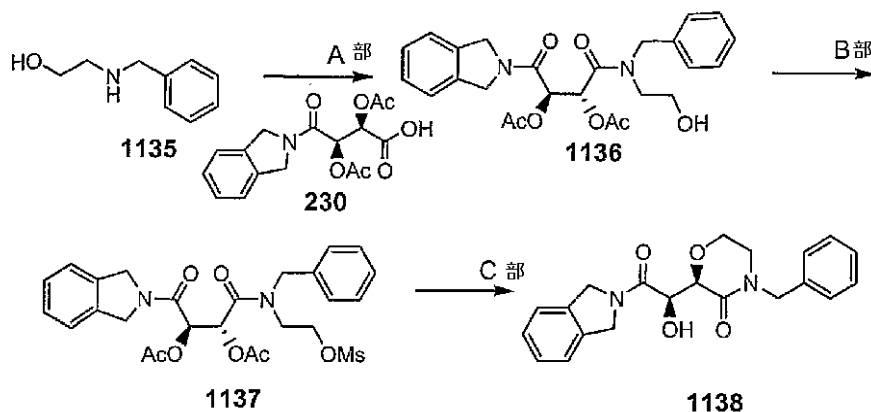
化合物番号	構 造	正確な質量	MS m/e (M+H)
1134		418.1	419.0

20

(実施例 33B)

【1066】

【化676】



30

A 部：

DMF (10 mL) 中の 2-ベンジルアミノエタノール (1135) (0.676 g、4.5 mmol) に、230 (1.0 g、3 mmol) および HATU (1.71 g、4.5 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を、1N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、化合物 1136 (1.1 g、80%) を得た。式 $C_{25}H_{28}N_2O_7$ について計算された質量 468.2、実測 LCMS m/z 469.1 (M+H)。

40

【1067】

B 部：

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の化合物 1136 (468 mg、1 mmol) および DIEA (261 mL、1.5 mmol) に、0 °C で、塩化メシル (116 mL、1.5 mmol) を滴下した。0 °C で 10 分間攪拌した後、その反応混合物を、室温で、1.5 時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮した。その残渣を酢酸エチルで抽出し、1N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮

50

して、1137 (511mg、93%)を得た。

【1068】

C部：

MeOH (20mL) 中の化合物1137 (389mg、0.71mmol) に、固形 K_2CO_3 (323mg、2.34mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、それを濃縮して溶媒を除去し、次いで、EtOAc および水に溶解した。有機層を、1N HCl、飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、そして濃縮した。逆相分取LCで精製すると、白色固形物として、1138 が得られた。HPLC-MS $t_R = 3.89$ 分間 (UV_{254nm}、10分間)、式 $C_{21}H_{22}N_2O_4$ について計算された質量366.16、実測LCMS m/z 367.1 (M+H)。

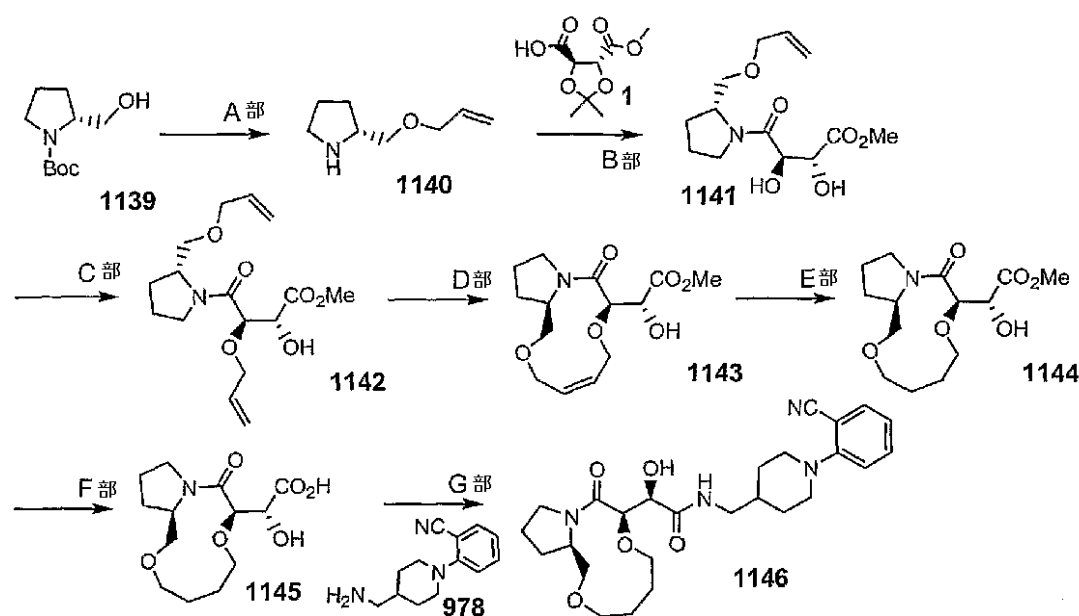
10

【1069】

(実施例33C)

【1070】

【化677】



20

30

A部：

工程1：THF (5mL) 中の (R)-Boc-プロリノール (1139) (2.0g、9.94mmol) を、0℃で、THF (10mL) 中の NaH (0.437g、鉍油中で60%、10.93mmol) に加えた。0℃で10分間攪拌した後、臭化アリル (1.32g、10.93mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。濾過後、この溶液を乾燥状態まで濃縮し、その残渣をEtOAcに吸収させ、1Nクエン酸、飽和 $NaHCO_3$ およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、無色油状物 (2.30g、96%) を得た。

【1071】

40

工程2： CH_2Cl_2 (10mL) 中の上記物質に、0℃で、TFA (3mL) を滴下した。室温で1時間攪拌した後、その溶液を濃縮した。その残渣をEtOAcに溶解し、濃 Na_2CO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、無色油状物 (1.06g、2工程で75%) として、化合物1140を得た。

【1072】

B部：

工程1：

DMF (10mL) 中の化合物1140 (500mg、3.54mmol) に、0℃で、1 (867mg、4.25mmol)、DIEA (1.48mL、8.5mmol) およびHATU (1.616g、4.25mmol) を加えた。室温で5時間攪拌した後、

50

その反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機相を、1 N クエン酸、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。それを Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。カラム精製 (SiO_2 、 EtOAc ／ヘキサン 40：60) にかけて、無色油状物 (650 mg、57%) が得られた。

【1073】

工程2：上記物質を、0℃で、 $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ (80：20) 5 mL で処理した。室温で2時間攪拌した後、それを乾燥状態まで濃縮した。カラム精製 (SiO_2 、 EtOAc ／ヘキサン 70：30) にかけて、無色油状物として、化合物 1141 (500 mg、88%) が得られた。

【1074】

10

C部：

工程1：トルエン (20 mL) 中の化合物 1141 (250 mg、0.87 mmol) に、ジブチルスズオキシド (217 mg、0.87 mmol) を加えた。その反応混合物を、水を共沸除去するためのディーン・スターク装置を使用して、1時間還流した。室温まで冷却した後、減圧下にて、乾燥状態まで溶媒をストリッピングした。得られた油状物を2時間真空乾燥した。

【1075】

工程2：上記油状物に CsF (198 mg、1.30 mmol) を加えた。次いで、その混合物を、真空中で、2時間置いた。0℃で、 DMF (10 mL) 中の臭化アリル (220 mg、1.83 mmol) を加えた。アルゴン下にて、室温で、30時間攪拌した後、この反応混合物を濃縮し、次いで、 EtOAc に吸収させた。その溶液を飽和 KF 溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。有機層を、1 N HCl 、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 EtOAc ／ヘキサン 60：40) にかけて、無色油状物 (130 mg、45%) として、化合物 1142 が得られた。式 $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ について計算された質量 327.17、実測 $\text{LCMS } m/z$ 328.1 ($M+H$)。

20

【1076】

D部：

ジクロロメタン (200 mL) 中の化合物 1142 (110 mg、0.33 mmol) に、第二世代グラブス触媒 (Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., Org. Lett, 1999, 1, 953-956.) を加えた。アルゴン下にて、室温で、3.5時間攪拌した後、その溶液を、減圧下にて、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 EtOAc) にかけて、白色固形物 (60 mg、60%) として、1143 が得られた。式 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ について計算された質量 299.14、実測 $\text{LCMS } m/z$ 300.1 ($M+H$)。

30

【1077】

E部：

EtOAc (10 mL) 中の 1143 (60 mg、0.2 mmol) に、10% Pd/C (10 mg) を加えた。その反応混合物を、 H_2 下にて、室温で、2時間攪拌し、次いで、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 EtOAc) にかけて、白色固形物 (50 mg、83%) として、1144 が得られた。式 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ について計算された質量 301.15、実測 $\text{LCMS } m/z$ 302.1 ($M+H$)。

40

【1078】

F部：

MeOH (2 mL) 中の化合物 1144 (20 mg、0.067 mmol) を、固形 K_2CO_3 (20 mg、0.14 mmol) と混合した。室温で5時間攪拌した後、その反応混合物を濃縮し、次いで、 EtOAc および水に吸収させた。それを、1 N HCl で酸性化した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 (12 mg、63%) として、1145 を得た。式 $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ について計算された質量 287.1、実測 $\text{LCMS } m/z$ 288.1 ($M+H$)。

50

【1079】

G 部：

DMF (1 mL) 中の 1145 (12 mg、0.042 mmol)、978 (13.5 mg、0.063 mmol)、DIEA (0.018 mL、0.1 mmol) および HATU (24 mg、0.063 mmol) の混合物を、室温で、一晩攪拌し、次いで、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を、1N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物として、1146 を得た。HPLC-MS $t_R = 4.22$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間)、式 C₂₁H₂₂N₂O₄ について計算された質量 484.3、実測 LCMS m/z 485.2 (M+H)。

10

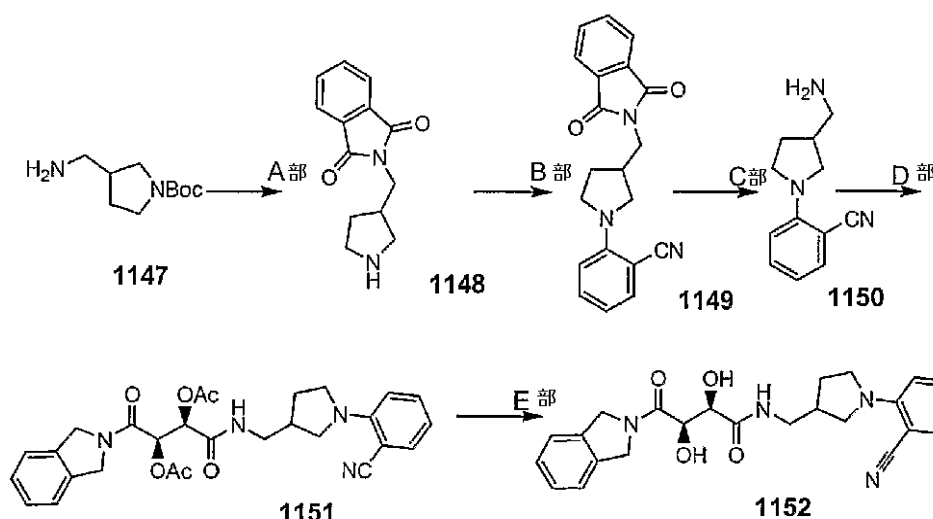
【1080】

(実施例 34)

(実施例 34A)

【1081】

【化 678】



20

30

A 部：

工程 1：DCM (4 mL) 中の 3-(アミノメチル)-1-N-(第三級ブトキシカルボニル)-ピロリジン (1147) (200 mg、1.0 mmol)、フタル酸モノメチル (216 mg、1.2 mmol)、EDC (229 mg、1.2 mmol)、HOBt (162 mg、1.2 mmol) およびトリエチルアミン (0.79 mL、2.0 mmol) の混合物を、一晩攪拌した。その反応混合物を DCM で希釈し、そして 0.1N HCl、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% EtOAc/ヘキサン) で精製して、白色固形物 (110 mg、33%) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.89$ 分間 (UV_{254nm})；式 C₁₈H₂₂N₂O₄ について計算された質量 330.2、実測 LCMS m/z 353.2 (M+Na)。

40

【1082】

工程 2：実施例 27 の A 部、工程 2 で記述したような手順に従って、工程 1 から得た物質から、化合物 1148 を調製した。

【1083】

B 部：

実施例 27 の A 部、工程 1 で記述したような手順に従って、化合物 1149 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.96$ 分間 (UV_{254nm})；式 C₂₀H₁₇N₃O₂ について計算された質量 331.1、実測 LCMS m/z 332.2 (M+H)。

【1084】

50

C 部：

エタノール（3 mL）中の化合物 1149（0.33 mmol）およびヒドラジン水和物（65 μ L、1.34 mmol）を 2 時間還流した。その反応混合物を冷却し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そして 1150 を、さらに精製することなく、使用した。

【1085】

D 部および E 部：

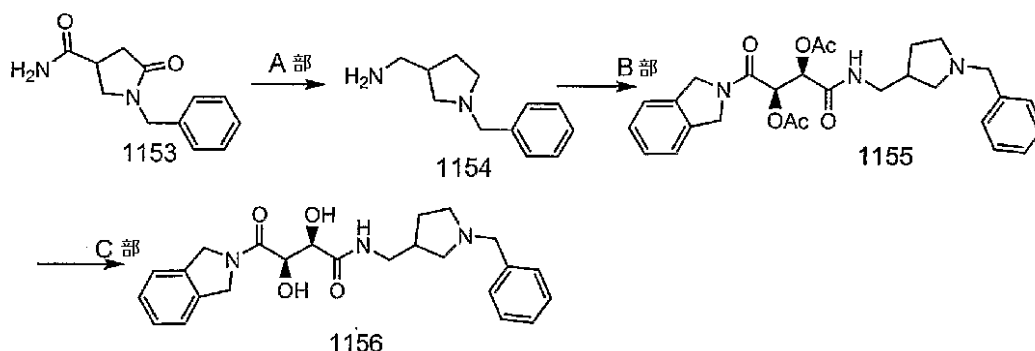
実施例 5 の D 部および E 部で記述した手順に従って、化合物 1151 および 1152 を調製した。1151 に関するデータ：HPLC-MS $t_R = 1.78$ 分間（UV_{254nm}）；式 $C_{28}H_{30}N_4O_6$ について計算された質量 518.2、実測 LCMS m/z 519.2（M+H）。1152 に関するデータ：HPLC-MS $t_R = 1.52$ 分間（UV_{254nm}）；式 $C_{24}H_{26}N_4O_4$ について計算された質量 434.2、実測 LCMS m/z 435.2（M+H）。 10

【1086】

（実施例 34B）

【1087】

【化 679】



20

A 部：

1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド（1153）（50 mg、0.23 mmol）の THF（1 mL）溶液に、水素化リチウムアルミニウムの 1M THF（0.69 mL、0.69 mmol）溶液を加えた。その反応混合物を、50 °C で、3 時間攪拌し、冷却し、塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。1N 水酸化ナトリウム溶液を加えた後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、20 分間攪拌し、そしてセライトパッドで濾過した。濾液を 1N 水酸化ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、油状物（14 mg、32%）として、1154 を得た。HPLC-MS $t_R = 0.22$ 分間（UV_{254nm}）；式 $C_{12}H_{18}N_2$ について計算された質量 190.2、実測 LCMS m/z 191.2（M+H）。 30

【1088】

B 部および C 部：

実施例 5 の D 部および E 部で記述した手順に従って、化合物 1155 および 1156 を調製した。1156 に関するデータ：HPLC-MS $t_R = 0.91$ 分間（UV_{254nm}）；式 $C_{24}H_{29}N_3O_4$ について計算された質量 423.2、実測 LCMS m/z 424.1（M+H）。 40

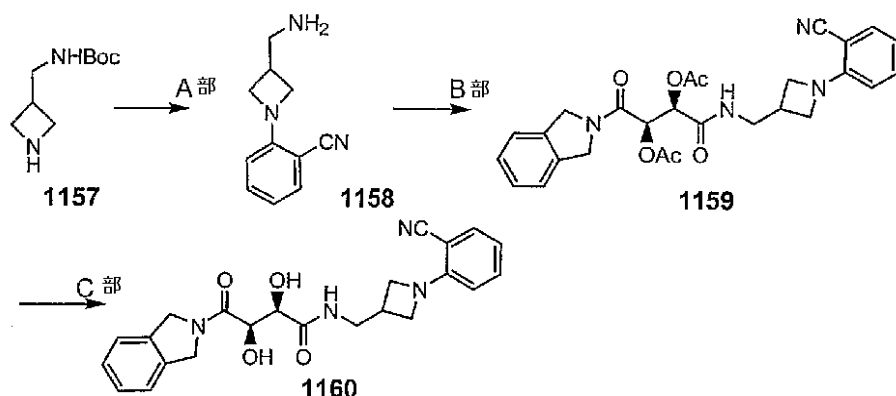
【1089】

（実施例 35）

（実施例 35A）

【1090】

【化 6 8 0】



10

A 部および B 部および C 部：

実施例 27 の A 部、B 部および C 部で記述した手順に従って、化合物 1158、1159 および 1160 を調製した。1158 に関するデータ：HPLC-MS $t_R = 0.76$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{11}H_{13}N_3$ について計算された質量 187.1、実測 LCMS m/z 188.1 (M+H)。1159 に関するデータ：HPLC-MS $t_R = 1.72$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{27}H_{28}N_4O_6$ について計算された質量 504.2、実測 LCMS m/z 505.1 (M+H)。1160 に関するデータ：HPLC-MS $t_R = 1.43$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{23}H_{24}N_4O_4$ について計算された質量 420.2、実測 LCMS m/z 421.1 (M+H)。

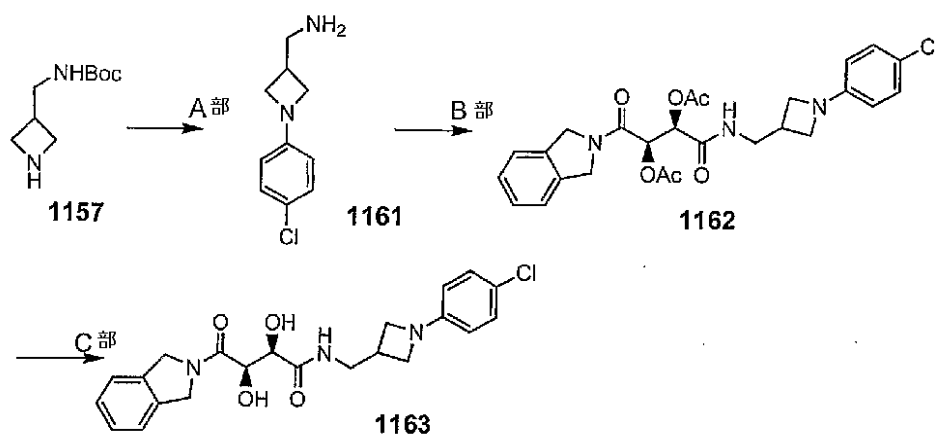
20

【1091】

(実施例 35B)

【1092】

【化 6 8 1】



30

A 部：

工程 1：DMSO (2 mL) 中のアゼチジン-3-イルメチルーカルバミン酸第三級ブチルエステル (1157) (20 mg、0.107 mmol)、4-クロロ-1-ヨードベンゼン (38.4 mg、0.161 mmol)、ヨウ化銅 (4.0 mg、0.021 mmol)、L-プロリン (4.8 mg、0.042 mmol) および炭酸カリウム (29.6 mg、0.214 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、80℃で、一晩攪拌した。その反応混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。HPLC-MS $t_R = 2.13$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{15}H_{21}ClN_2O_3$ について計算された質量 296.1、実測 LCMS m/z 297.2 (M+H)。

40

【1093】

50

工程 2：実施例 27 の A 部、工程 2 で記述したような手順に従って、工程 1 から得た物質から、化合物 1161 を調製した。

【1094】

B 部および C 部：

実施例 5 の D 部および E 部で記述した手順に従って、化合物 1162 および 1163 を調製した。1162 に関するデータ：HPLC-MS $t_R = 1.93$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{26}H_{28}ClN_3O_6$ について計算された質量 513.2、実測 LCMS $m/z = 514.2$ (M+H)。1163 に関するデータ：HPLC-MS $t_R = 1.63$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{22}H_{24}ClN_3O_4$ について計算された質量 429.2、実測 LCMS $m/z = 430.1$ (M+H)。

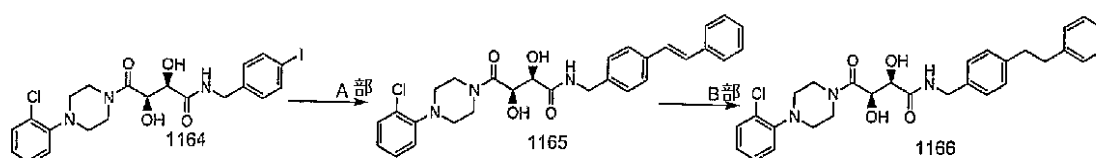
10

【1095】

(実施例 36)

【1096】

【化 682-1】



20

実施例 2 で記述した手順を使用して、化合物 1164 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.88$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{21}H_{23}ClN_3O_4$ について計算された質量 543.0、実測 LCMS $m/z = 544.0$ (M+H)。

【1097】

A 部：

実施例 3 の F 部で記述したカップリング条件を使用して、1164 およびスチレニル (styrenyl) ボロン酸から、化合物 1165 を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.11$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{29}H_{30}ClN_3O_4$ について計算された質量 519.2、実測 LCMS $m/z = 520.0$ (M+H)。

30

【1098】

B 部：

THF (2 mL) 中の 1165 (10 mg、0.02 mmol) および炭素上パラジウム (10 重量%、2 mg) の混合物を、水素 (大気圧) 下にて、一晚攪拌した。その反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。分取 LC で精製すると、灰白色固形物 (5 mg) として、1166 が得られた。HPLC-MS $t_R = 5.42$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間)；式 $C_{29}H_{32}ClN_3O_4$ について計算された質量 521.2、実測 LCMS $m/z = 522.2$ (M+H)。

【1099】

【化 6 8 2 - 2】

化合物番号	構 造	正確な質量	MS m/e (M+H)
1167		537.2	538.1

10

【 1 1 0 0】

【化 6 8 3】

1168		553.2	554.0
1169		519.2	520.2
1170		539.2	540.2
1171		555.2	556.0

20

30

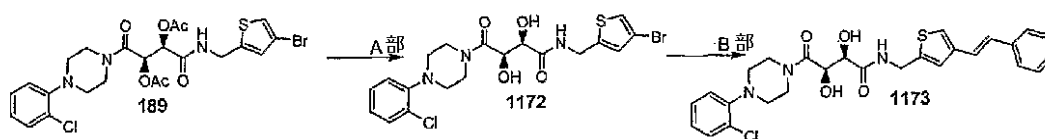
(実施例 37 : アルキルスズキ)

(実施例 37 A)

【 1 1 0 1】

【化 6 8 4 - 1】

40



A 部 :

実施例 2 A の B 部で記述した手順を使用して、189 から、化合物 1172 を調製した。
 HPLC-MS $t_R = 4.83$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間) ; 式 $C_{19}H_{21}BrClN_3O_4S$ について計算された質量 501.0、実測 LCMS m/z 502.0 (M+H)。

50

【1102】

B 部：

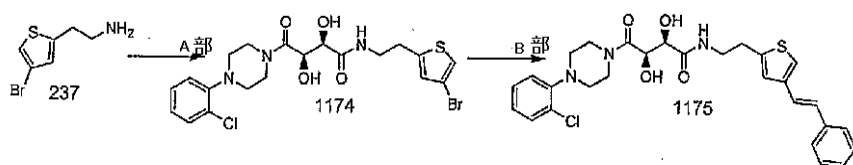
実施例 36 の A 部で記述した手順を使用して、化合物 1173 を調製した。HPLC-MS $t_R = 5.37$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間)；式 $C_{27}H_{28}ClN_3O_4S$ について計算された質量 525.2、実測 LCMS $m/z = 526.2$ (M+H)。

【1103】

(実施例 37B)

【1104】

【化 684-2】



10

A 部：

実施例 2 で記述した手順を使用して、237 から、化合物 1174 を調製した。HPLC-MS $t_R = 4.76$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間)；式 $C_{20}H_{23}BrClN_3O_4S$ について計算された質量 515.0、実測 LCMS $m/z = 516.0$ (M+H)。

20

【1105】

B 部：

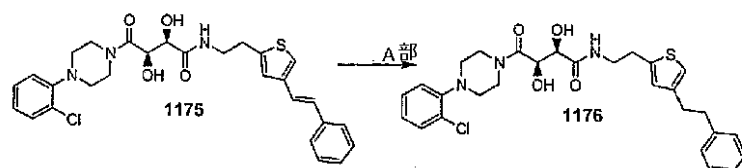
実施例 36 の A 部で記述した手順を使用して、化合物 1175 を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.29$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{28}H_{30}ClN_3O_4S$ について計算された質量 539.2、実測 LCMS $m/z = 540.2$ (M+H)。

【1106】

(実施例 37C)

【1107】

【化 685】



30

A 部：

実施例 36 の B 部で記述した手順を使用して、化合物 1176 を調製した。HPLC-MS $t_R = 5.50$ 分間 (UV_{254nm}、10 分間)；式 $C_{28}H_{32}ClN_3O_4S$ について計算された質量 541.2、実測 LCMS $m/z = 542.2$ (M+H)。

【1108】

40

10

20

30

40

【 1 1 0 9 】

【化 6 8 7】

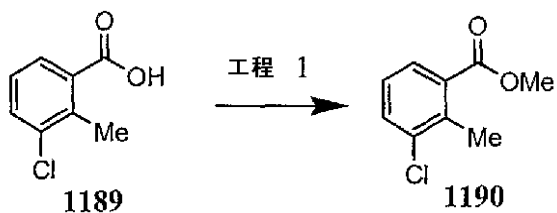
1186		465.2	466.1
1187		493.2	494.1
1188		539.2	540.1

10

(実施例 38 : イソインドリン類似物)

【1110】

【化 6 8 8】



20

(工程 1)

DMF (70 mL) に溶解した 3-クロロ-2-メチル安息香酸 1189 (4.95 g、0.0290 mol) に、炭酸セシウム (14.18 g、0.0435 mol) およびヨウ化メチル (5.35 g、2.3 mL、0.0377 mol) を加えた。その反応混合物を、室温で、20 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして EtOAc (200 mL) を加えた。この有機溶液を水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、黄色油状物として、4.43 g (83%) の生成物 1190 を得た。M-CI に対する MS : 149

30

【1111】

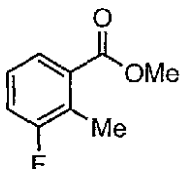
【化 6 8 9-1】

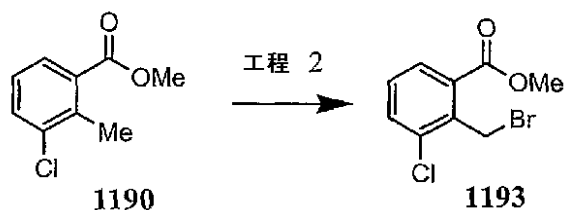
化合物番号	構 造	MS
1191		M-Cl: 149

40

【1112】

【化 6 8 9 - 2】

1192		M+1: 169

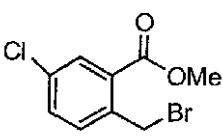
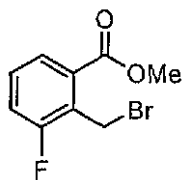


(工程 2)

CCl₄ (100 mL) に溶解した化合物 1190 (4.42 g、0.0239 mol) に、n-ブロモスクシンイミド (5.11 g、0.287 mol) および過酸化ベンゾイル (0.58 g、0.00239 mol) を加えた。その反応混合物を、還流状態で、16 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。濾過により固形物を除去し、そして CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮して、黄色油状物および固形混合物として、スクシンイミドと共に、7.80 g の生成物 1193 を得た。

【1113】

【化 6 9 0】

化合物番号	構 造
1194	
1195	



(工程 3)

化合物 1193 (6.31 g、0.0239 mol) を MeOH (50 mL) 中の 7 N NH₃ に溶解し、そして室温で、3 時間攪拌し、次いで、還流状態で、4 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。その残渣を CH₂Cl₂ (150 mL) に懸濁し、固形物を濾過により除去し、そして CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮し、そして粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: 5% MeO

H-CH₂Cl₂ ~ 10% MeOH-CH₂Cl₂) で精製して、白色固形物として、3.68 g (92%) の生成物 1196 を得た。M+1 に対する MS: 168。

【1114】

【化691】

化合物番号	構造	MS (M+1)
1197		168
1198		152

10



20

(工程 4)

乾燥 THF (15 mL) に懸濁した化合物 1196 (1.00 g、5.97 mmol) に、ボラン (THF 中で 1 M、14.9 mL、14.0 mmol) を加えた。その反応混合物を、還流状態で、5 時間加熱し、次いで、0 °C まで冷却した。EtOH (15 mL) および炭酸カリウム (2 g) を少しずつ慎重に加えた。この反応混合物を、還流状態で、16 時間加熱し、次いで、0 °C まで冷却し、そして (tBOC)₂O (1.95 g、8.95 mmol) を加えた。この反応混合物を、室温で、3 時間攪拌し、次いで、濃縮した。水 (30 mL) を加え、その水溶液を CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: 5% EtOAc-CH₂Cl₂) で精製して、黄色油状物として、0.56 g (37%) の生成物 1199 を得た。M+1-tBu に対する MS: 198。

30

【1115】

【化692】

化合物番号	構造	MS
1200		M+2-tBu = 198
1201		M+2-tBu: 182

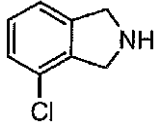
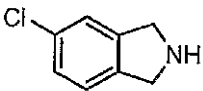
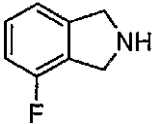
40

50

実施例 1 1 B の F 部の手順に従って、次の中間体を調製した。

【 1 1 1 6 】

【 化 6 9 3 】

化合物番号	構 造	MS (M+1)
1202		154
1203		154
1204		138

10

実施例 2 の手順に従って、次の中間体を調製した。

【 1 1 1 7 】

20

【化 6 9 4】

化合物番号	構 造	MS (M+1)
1205		560
1206		560
1207		544
1208		539
1209		523

実施例 2 の手順に従って、次の中間体を調製した。

【1 1 1 8】

【化 6 9 5 - 1】

化合物番号	構 造	MS (M+1)
1210		476

【1 1 1 9】

10

20

30

40

【化 6 9 5 - 2】

1211		476
1212		460
1213		455
1214		439

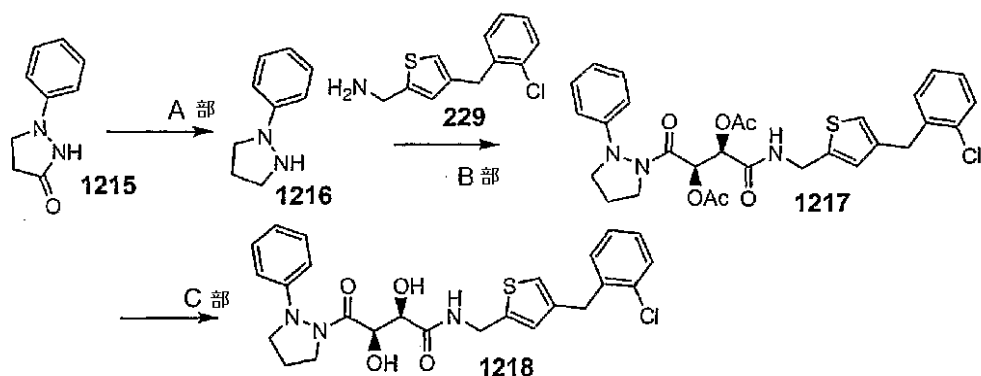
10

20

(実施例 39 : ヒドラジノアミド)

【1120】

【化 6 9 6】



30

A 部 :

AlCl₃ (0.82 g、6.16 mmol) と THF 中の 1M LiAlH₄ (12 mmol) 12 mL との混合物に、アルゴン下にて、0℃で、THF (15 mL) 中の 1-フェニルピラゾリジン-3-オン (1215) (1.0 g、6.16 mmol) を加えた。次いで、その反応混合物を、室温で、4 時間攪拌した。それを、1N NH₄Cl 溶液 10 mL でクエンチし、EtOAc および 15% NaOH 水溶液で希釈した。濾過後、有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc/ヘキサン、20:80) にかけると、無色油状物として、1216 が得られた。

40

【1121】

B 部 :

実施例 2A の A 部で記述した手順に従って、1216 (15 mg、0.1 mmol) から、化合物 1217 を調製した。

50

【1122】

C部:

化合物1217をMeOH(1mL)に溶解し、MeOH中の7N NH₃(0.5mL)を加えた。室温で1時間攪拌した後、その反応混合物を真空中で濃縮した。逆相分取LCで精製すると、白色固形物として、化合物1218が得られた。HPLC-MS t_R = 5.09分間(UV_{254nm}、10分間)、式C₂₅H₂₅SClN₃O₄Sについて計算された質量499.1、実測LCMS m/z 500.0(M+H)。

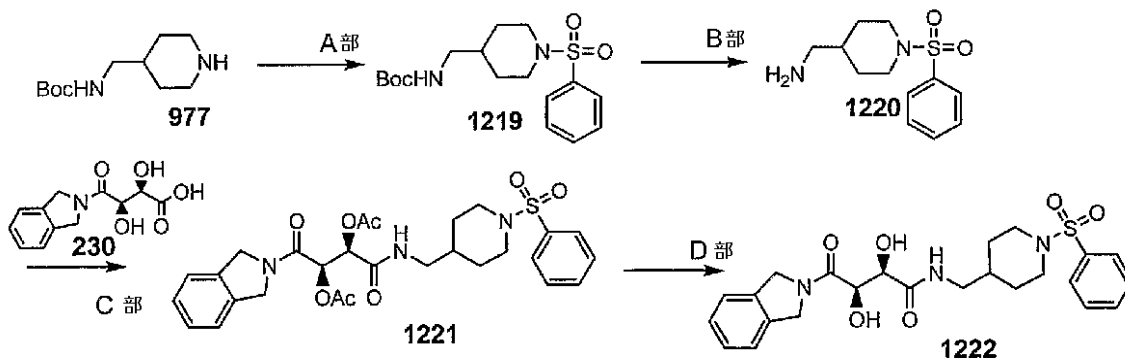
【1123】

(実施例40:ピペリジンスルホンアミド)

【1124】

10

【化697】



20

A部:

4-(Boc-アミノメチル)ピペリジン(977)(214mg、1mmol)のピペリジン1.0mL溶液に、0℃で、塩化フェニルスルホニル(212mg、1.2mmol)をゆっくりと加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を、1Nクエン酸、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。それをNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、1219(320mg、90%)を得た。式C₁₇H₂₆N₂O₄Sについて計算された質量354.2、実測LCMS m/z 355.2(M+H)、299.2(M-55)。

30

【1125】

B部:

1219(200mg、0.54mmol)のTHF(5mL)溶液に、ジオキサン中の4N HCl(2mL)を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌し、そして濃縮して、1220(105mg、66%)を得た。

【1126】

C部:

DMF(2mL)中の1220(105mg、0.36mmol)に、230(100mg、0.36mmol)、DIEA(750μL、0.6mmol)およびHATU(137mg、0.36mmol)を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を、1N HCl、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。それをNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、1221を得た。

40

【1127】

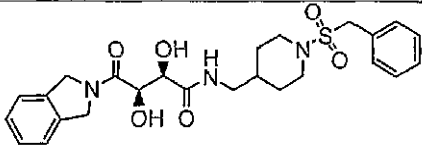
D部:

化合物1221をMeOH(4mL)に溶解し、MeOH中の7N NH₃(2mL)を加えた。室温で、1時間攪拌した後、その反応混合物を真空中で濃縮した。逆相分取LCで精製すると、白色固形物として、1222が得られた。HPLC-MS t_R = 3.59分間(UV_{254nm}、10分間)、式C₂₄H₂₉N₃O₆Sについて計算された質量488.2、実測LCMS m/z 488.1(M+H)。

【1128】

50

【化 6 9 8】

化合物番号	構 造	正確な質量	MS m/e (M+H)
1223		501.2	502.1

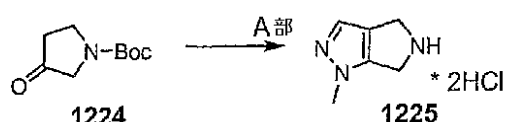
10

(実施例 41: 複素環イソインドリン類似物)

(実施例 41A)

【1129】

【化 6 9 9】



A 部:

20

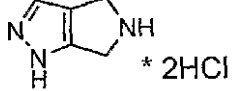
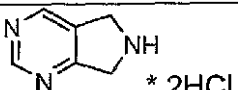
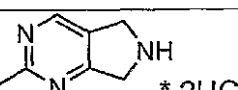
Fukui, H. ら (Heterocycles 2002, 56, 257) の手順に従って、1 から、化合物 1225 (全収率 70%) を調製した。

【1130】

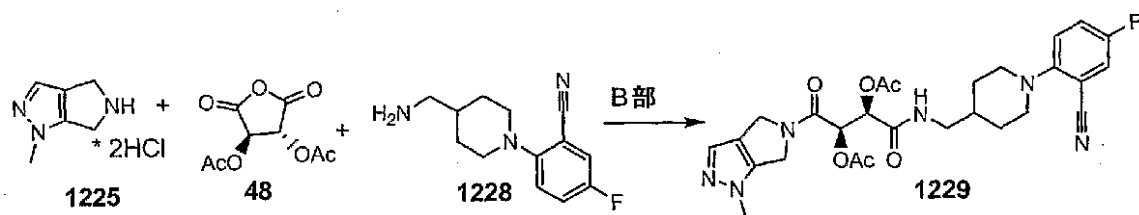
この参考文献に従って、以下の類似物を調製した:

【1131】

【化 7 0 0】

化合物番号	構 造	全収率
1225	 * 2HCl	73%
1226	 * 2HCl	47%
1227	 * 2HCl	66%

30



40

B 部:

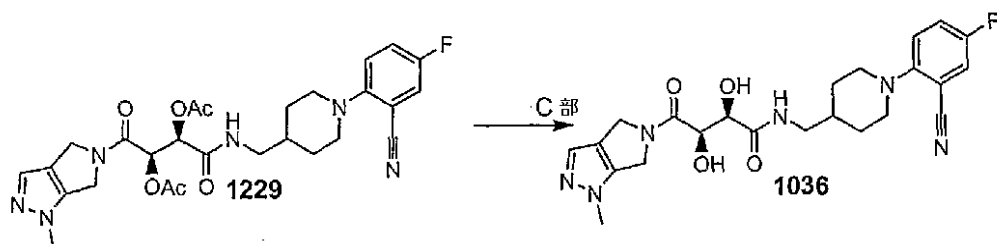
実施例 27A で記述した手順に従って、化合物 1228 を調製した。HPLC-MS $t_R = 0.95$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{13}H_{16}FN_3$ について計算された質量 233.1、実測 LCMS m/z 234.2 (M+H)。実施例 2A の A 部で記述した手順に従って、化合物 1229 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.57$ 分間 (U

50

V_{254nm}) ; 式 $C_{27}H_{31}FN_6O_6$ について計算された質量 554.23、実測 LCMS m/z 555.2 ($M+H$)。

【1132】

【化701】



10

C部：

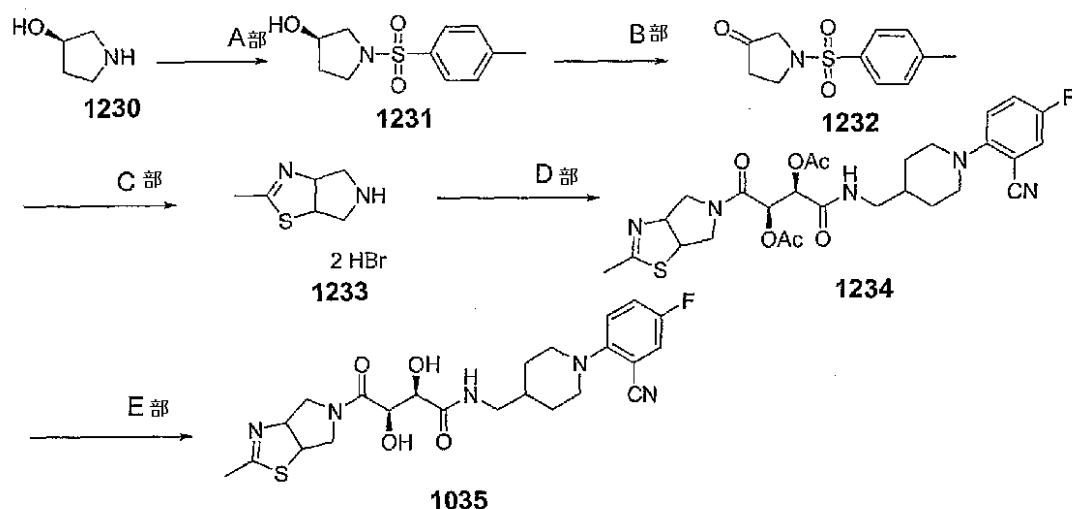
実施例2A、B部で見られる手順を使用して、化合物1036を合成した。逆相分取LCで精製すると、凍結乾燥後、白色固形物が得られた。HPLC-MS $t_R = 3.39$ 分間 (UV_{254nm} 、10分間) ; 式 $C_{23}H_{27}FN_6O_4$ について計算された質量 470.21、実測 LCMS m/z 471.2 ($M+H$)。

【1133】

(実施例41B)

【1134】

【化702】



30

A部：

化合物1230 (2.18 g、17.7 mmol) を塩化メチレン (35 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。トリエチルアミン (5 mL、35.4 mmol) を加え、続いて、塩化p-トルエンスルホン (3.35 g、17.7 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を、室温で、3時間攪拌し、次いで、水でクエンチし、そして塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を、1N HCl溶液、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、所望生成物1231 (3.85 g) を得、これを、精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 1.26$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{11}H_{15}NO_3S$ について計算された質量 241.08、実測 LCMS m/z 242.2 ($M+H$)。

40

【1135】

B部：

化合物1231 (3.82 g、15.78 mmol) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、そしてクロロクロム酸ピリジニウム (6.7 g、31 mmol) を加え、続いて

50

、粉碎したモレキュラーシーブ（3.5 g）を加えた。その反応物を一晩攪拌し、次いで、ジエチルエーテル（150 mL）を加え、そして攪拌をさらに1時間継続した。固形物を濾過し、そして減圧下にて溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、50%酢酸エチル／ヘキサン）で精製すると、白色固形物1232（3.20 g、84%）が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.43$ 分間（UV_{254nm}）；式C₁₁H₁₃NO₃Sについて計算された質量239.06、実測LCMS m/z 240.1（M+H）。

【1136】

C部：

Heterocycles, Vol. 41, No. 7, 1995の手順を使用して、反応を実行した。 10

【1137】

D部：

実施例2A、A部で見られる手順を使用して、反応を実行した。1234：HPLC-MS $t_R = 1.702$ 分間（UV_{254nm}）；式C₂₇H₃₀FN₅O₆Sについて計算された質量571.19、実測LCMS m/z 572.2（M+H）。

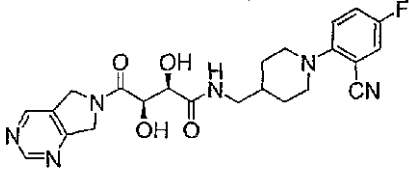
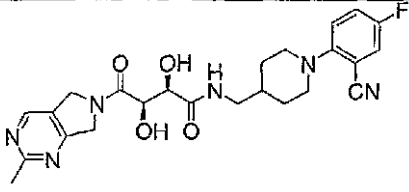
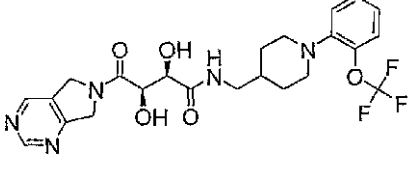
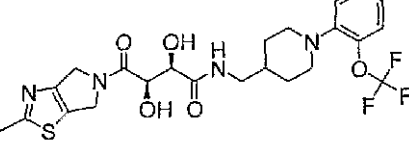
【1138】

E部：

実施例2A、B部で見られる手順を使用して、反応を実行した。逆相分取LCで精製すると、凍結乾燥後、白色固形物が得られた。1035：HPLC-MS $t_R = 3.66$ 分間（UV_{254nm}・10分間）；式C₂₃H₂₆FN₅O₄Sについて計算された質量487.2、実測LCMS m/z 488.2（M+H）。 20

【1139】

【化703】

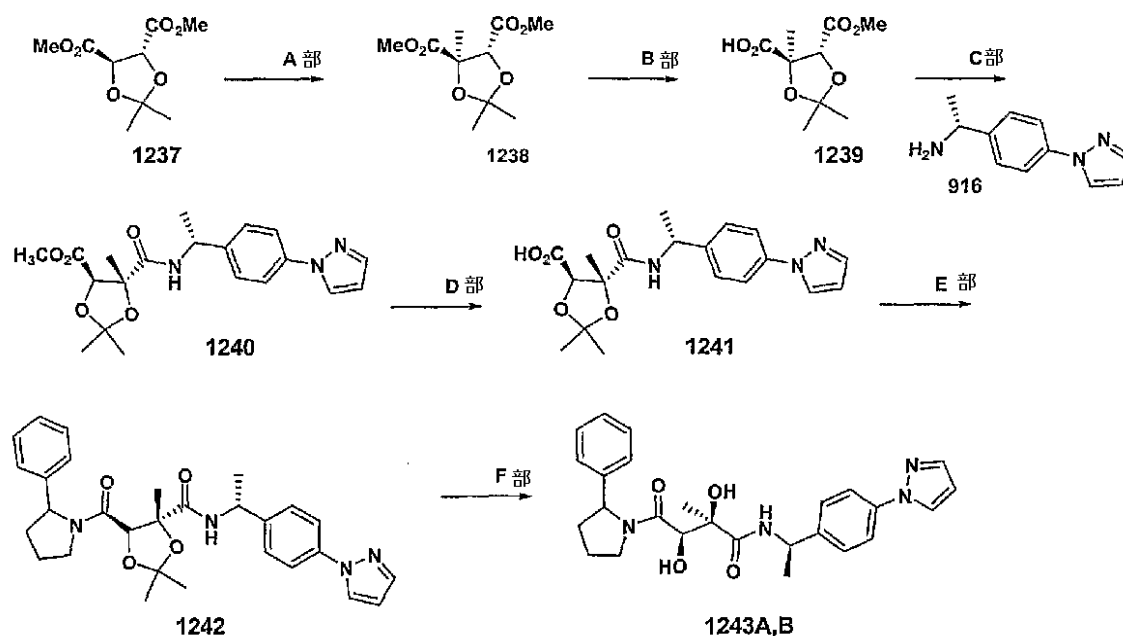
化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
1235A		468.2	469.2
1235B		482.2	483.2
1236A		509.2	510.2
1236B		528.2	529.2

（実施例42）

（実施例42A）

【1140】

【化 7 0 4】



10

A 部：

2, 3-*O*-イソプロピリデン-*L*-酒石酸ジメチル 1237 (10.9 g, 50 mmol) の乾燥 THF (150 mL) および DMPU (25 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (4.7 mL, 75.5 mmol) を加えた。その反応混合物を -78°C まで冷却し、この反応混合物に、滴下漏斗を経由して、45 分間で、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (55 mL, 55 mmol) の 1M THF 溶液を加えた。THF 反応混合物を、 -78°C で、2 時間撹拌し、次いで、 -20°C まで温め、そして水 (20 mL) で慎重にクエンチした。この反応混合物を EtOAc (150 mL) に注ぎ、有機層を分離し、そして水 (1×50 mL) で洗浄し、続いて、ブライン (1×50 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、10% Et₂O/ヘキサン) に続いて、15% Et₂O/ヘキサン) で精製すると、透明油状物 (9.7 g, 83%) として、所望化合物 1238 が得られた。LCMS m/z : 233.1 ($M+H$)。

20

30

【1141】

B 部：

0.1M リン酸ナトリウム (300 mL) の溶液を 8 の最終 pH まで 1M HCl で滴定することにより、pH 8 緩衝液を調製した。pH 8 緩衝液中の化合物 1238 の混合物に、エステラーゼ (41 単位/mg, 15 mg, 615 単位) を加えた。この反応混合物に、注射器を経由して、3.5 時間にわたって、1N NaOH 水溶液 (6.5 mL) をゆっくりと加えて、この反応混合物の pH を 7.9~8.2 の範囲で維持した。この反応混合物を Et₂O (2×50 mL) で抽出した。12N HCl を使用して、水層を pH 3 まで酸性化し、次いで、EtOAc (4×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、所望化合物 1239 (1.36 g, 72%) を得た。LCMS m/z : 219.1 ($M+H$)。

40

【1142】

C 部：

化合物 916 (0.1 g, 0.535 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、化合物 1239 (0.092 g, 0.5 mmol)、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.4 mmol) および HATU (0.365 g, 0.96 mmol) を加えた。その反応混合物を 18 時間撹拌し、次いで、 CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、そして 0.5N NaOH 水溶液 (3 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮した。カラ

50

ムクロマトグラフィー（ SiO_2 、30% EtOAc／ヘキサン）に続いて、40% EtOAc／ヘキサン）で精製すると、白色発泡体（0.162 g、67%）として、化合物 1240 が得られた。LCMS m/z 388.1 ($M+H$)。

【1143】

D 部：

化合物 1240（0.175 g、0.452 mmol）の THF（2 mL）および MeOH（2 mL）溶液に、0℃で、1.0 M LiOH 水溶液（0.91 mL、0.91 mmol）を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を 1 N HCl 水溶液（0.95 mL）で酸性化し、そしてブライン（1.5 mL）および EtOAc で抽出し（ 2×10 mL）で希釈した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮して、白色発泡体（0.182 g、100%）として、化合物 1241 を得た。LCMS m/z : 374.1 ($M+H$)。 10

【1144】

E 部：

化合物 1241（0.179 g、0.48 mmol）の DMF（3 mL）溶液に、2-フェニルピロリジン塩化水素塩（0.092 g、0.5 mmol）、トリエチルアミン（0.2 mL、1.4 mmol）および HATU（0.365 g、0.96 mmol）を加えた。その反応混合物を 4.5 時間攪拌し、次いで、EtOAc（10 mL）で希釈し、そして水（1.5 mL）で洗浄し、続いて、ブライン（1.5 mL）で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮した。その残渣を分取プレートクロマトグラフィー（ SiO_2 、66% EtOAc／ヘキサン）で精製した。2 種のジアステレオマー化合物 1242 を単離した。ジアステレオマー化合物 1242 A（0.067 g、28%）、LCMS m/z 503.1 ($M+H$) およびジアステレオマー化合物 1242 B（0.095 g、28%）、LCMS m/z 503.1 ($M+H$)。 20

【1145】

F 部：

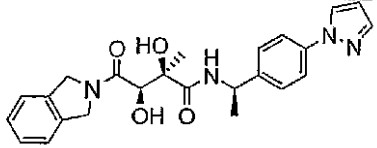
化合物 1242 A（0.06 g、0.119 mmol）の CH_2Cl_2 （1 mL）溶液に、TFA（4 mL）を加え、続いて、水（0.5 mL）を加えた。その反応混合物を、80℃の温度で、3 時間攪拌し、次いで、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、5% MeOH／ CH_2Cl_2 ）で精製して、1243 A（0.012 g、22%）を得た。LCMS m/z 463.1 ($M+H$)。 30

【1146】

化合物 1242 B（0.088 g、0.18 mmol）の CH_2Cl_2 （1 mL）溶液に、TFA（4 mL）を加え、続いて、水（0.5 mL）を加えた。その反応混合物を、23℃の温度で、18 時間攪拌し、次いで、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、5% MeOH／ CH_2Cl_2 ）で精製して、1243 B（0.05 g、66%）を得た。LCMS m/z 463.1 ($M+H$)。

【1147】

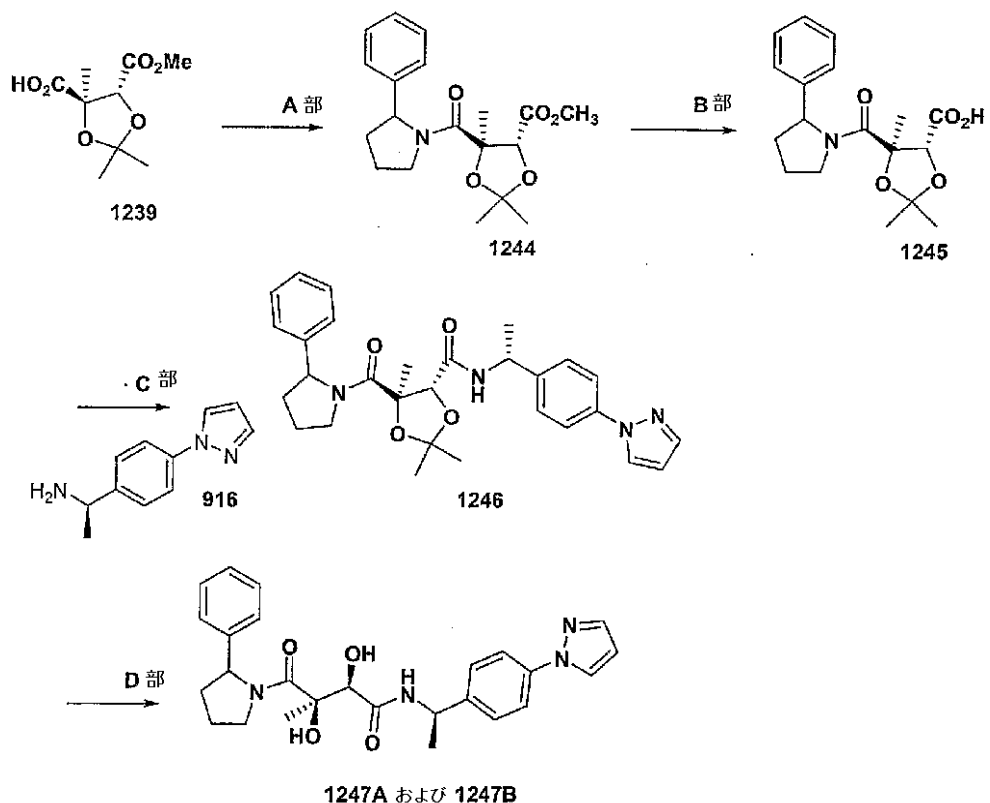
【化705】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/z ($M+H$)
1243C		434.2	435.1

（実施例 42 B）

【1148】

【化 7 0 6】



10

20

A 部：

化合物 1239 (200 mg、0.917 mmol) および 2-フェニルピロリジン (177 mg、0.96 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、23℃で、DIEA (0.35 mL、2.01 mmol) を加え、続いて、PyBOP (0.367 g、1.146 mmol) を加え、その反応混合物を 18 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20% EtOAc/ヘキサンに続いて、30% EtOAc/ヘキサン) で精製して、油状物 (0.16 g、50%) として、
所望化合物 1244 を得た。LCMS m/z : 348.1 (M+H)。

30

【1149】

B 部：

実施例 42A の D 部で記述した手順を使用して、化合物 1244 を化合物 1245 に変換した。LCMS m/z : 374.1 (M+H)。

【1150】

C 部：

実施例 42A の E 部で記述した手順を使用して、化合物 1245 を化合物 1246 に変換した。LCMS m/z : 503.1 (M+H)。

【1151】

D 部：

実施例 42A の F 部で記述した手順を使用して、化合物 1246 を 1247A および 1247B に変換した。2 種のジアステレオマー化合物 1247 を単離した。ジアステレオマー 1247A (収率 16%)、LCMS m/z : 463.1 (M+H) およびジアステレオマー 1247B (収率 16%)、LCMS m/z : 463.1 (M+H)。

40

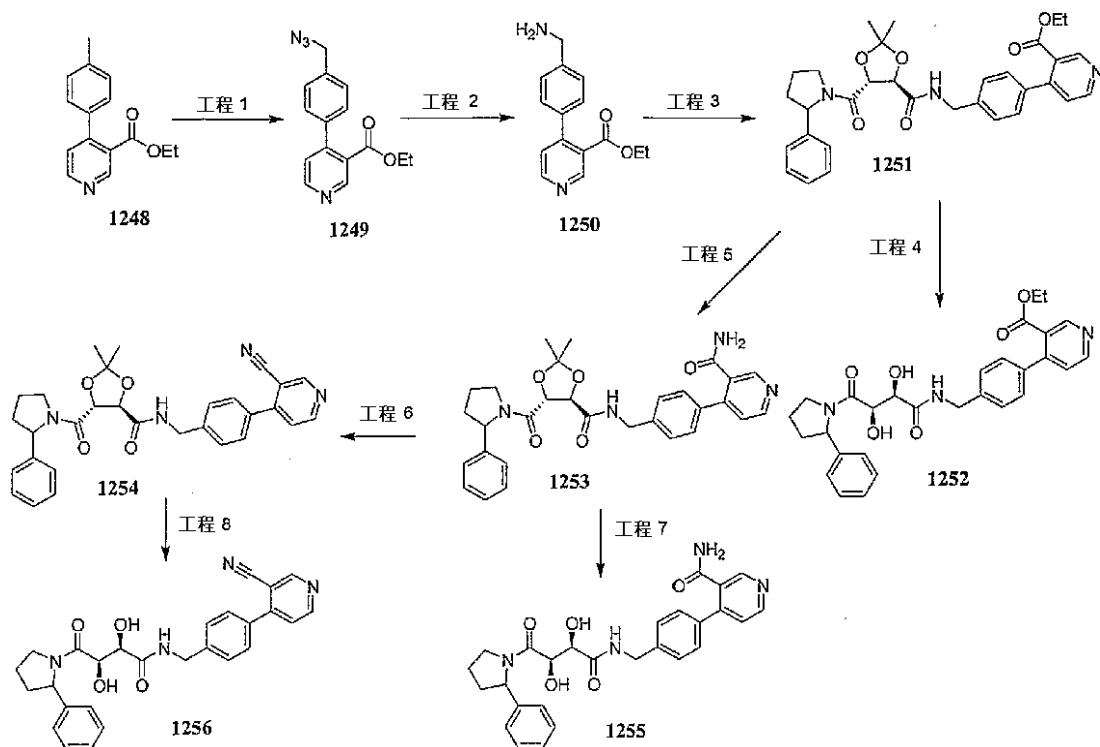
【1152】

(実施例 43)

(実施例 43A)

【1153】

【化 7 0 7】



(工程 1)

文献手順に従って、化合物 1248 を調製した：Shiao, M. - J. ; Liu, K. - H. ; Lin, P. - Y. *Heterocycles* 1993, 36, 3, 507。

【1154】

1248 (2.20 g、9.10 mmol)、NBS (1.81 g、10.20 mmol)、1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル) (0.113 g、0.46 mmol) の CCl_4 (40 mL) 溶液を、75℃で、24時間攪拌した。その反応物を室温まで冷却し、この混合物を CH_2Cl_2 および飽和 Na_2CO_3 で希釈した。有機層を除去し、そして水相を CH_2Cl_2 (4×) で抽出した。合わせた有機物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。粗生成物混合物を、さらに精製することなく、使用した。上で調製した粗生成物混合物およびアジ化ナトリウム (0.75 g、11.5 mmol) の MeOH (15 mL) / DMF (15 mL) / DMSO (15 mL) 溶媒混合物溶液を、室温で、24時間攪拌した。その反応物を H_2O および EtOAc で希釈した。有機層を除去し、そして水相を EtOAc (1×) で抽出した。合わせた有機物を、 H_2O (3×)、ブライン (1×) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。得られた褐色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1249 (1.2 g、4.25 mmol、2工程での収率47%) を得た。MS m/e : 283.1 (M+H)。

【1155】

(工程 2)

1249 (1.2 g、4.2 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、室温で、 PPh_3 (1.1 g、4.2 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、1時間攪拌し、その時点で、 H_2O (2 mL) を加えた。得られた混合物を24時間攪拌した。濃縮した後、この混合物を Et_2O および 0.25 N HCl に吸収させた。有機相を除去し、水相を飽和 Na_2CO_3 で塩基化し、そして EtOAc (4×) で抽出した。合わせた有機物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。この化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1250 (0.51 g、収率47%) を得た。MS m/e : 25

7. 1 (M+H)。

【1156】

(工程3)

実施例12Bで先に述べた様式と類似の様式で、1250と共に、化合物1251を調製した。

【1157】

(工程4)

実施例12Bで先に述べた様式と類似の様式で、1251から、化合物1252を調製した。MS m/e: 518.1 (M+H)。

【1158】

(工程5)

1251 (0.20 g、0.36 mmol) の THF (2 mL) / MeOH (2 mL) / H₂O (2 mL) 溶液に、LiOH (0.050 g、1.2 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、20時間攪拌した。この反応物を1N HClでpH約4まで酸性化し、そしてEtOAcで希釈した。有機層を除去し、そして水相をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。この化合物を、さらに精製することなく、使用した。

【1159】

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の上で調製した粗生成物の混合物に、NMM (0.200 mL、1.82 mmol)、EDCl (0.100 g、0.52 mmol) およびHOBt (0.059 g、0.38 mmol) を加えた。この混合物を10分間攪拌し、その時点で、NH₄Cl (0.100 g、1.86 mmol) を加えた。72時間攪拌した後、その反応物をH₂Oでクエンチし、そしてEtOAcで希釈した。有機層を除去し、そして水相をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1253 (0.062 g、2工程での収率61%) を得た。MS m/e: 529.1 (M+H)。

【1160】

(工程6)

1253 (0.050 g、0.095 mmol) のCH₂Cl₂ (2 mL) 溶液 (これは、0℃まで冷却した) に、DIEA (0.050 mL、0.28 mmol) を加え、続いて、TFAA (0.030 mL、0.22 mmol) を加えた。その反応物を、0℃で、3時間攪拌し、次いで、1N NaOHでクエンチした。有機層を除去し、そして水相を1N HClでpH約4まで酸性化した。次いで、この水相をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1254 (0.042 g、0.082 mmol、収率88%) を得た。MS m/e: 511.1 (M+H)。

【1161】

(工程7)

実施例12Bで先に述べたようにして、1253から、化合物1255を調製した。MS m/e: 489.1 (M+H)。

【1162】

(工程8)

実施例12Aで先に述べたようにして、1254から、化合物1256を調製した。MS m/e: 471.1 (M+H)。

【1163】

(実施例43B)

【1164】

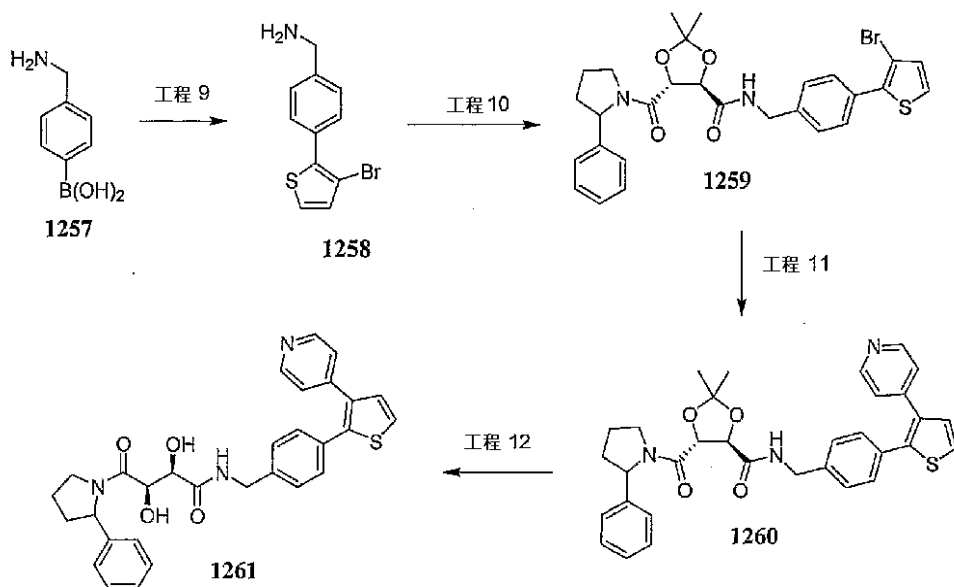
10

20

30

40

【化 7 0 8】



10

(工程 9)

アミノメチルフェニルボロン酸塩酸塩 (1257) (2.0 g、10.7 mmol)、2,3-ジブロモチオフェン (2.7 g、11.0 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (0.51 g、0.69 mmol) の CH₃CN (40 mL) / 1M K₂CO₃ (40 mL) 溶液を、80℃で、3時間攪拌した。その反応物を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈した。有機層を除去し、そして水相を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。褐色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、褐色油状物として、1258 (1.4 g、5.3 mmol、収率 50%) を得た。MS m/e: 268.1 (M+H)。

20

【1165】

(工程 10)

実施例 12B で先に述べたようにして、1258 から、類似の様式で、化合物 1259 を調製した。MS m/e: 569.1 (M+H)。

30

【1166】

(工程 11)

1259 (0.059 g、0.10 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (0.017 g、0.14 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (0.010 g、0.014 mmol) の CH₃CN (1 mL) / 1M K₂CO₃ (1 mL) 溶液を、Smith Creator 電子レンジ (2~5 mL の溶液、150℃で 5 分間) にて、加熱した。液体を濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1260 (0.057 g、0.10 mmol、収率 99%) を得た。MS m/e: 568.1 (M+H)。

40

【1167】

(工程 12)

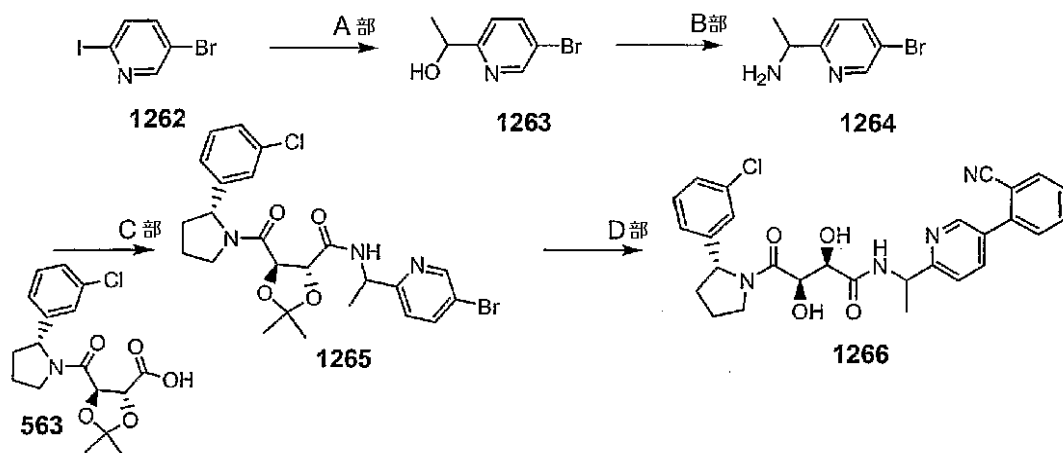
実施例 12A で先に述べたようにして、1260 から、類似の様式で、化合物 1261 を調製した。MS m/e: 528.1 (M+H)。

【1168】

(実施例 44)

【1169】

【化 7 0 9】



A 部：

2-ヨード-5-ブロモピリジン (1262) の THF (20 mL) 溶液に、アセトニトリル／ドライアイス浴にて、 -40°C で、塩化イソプロピルマグネシウム (2.0 M THF 溶液、5 mL、10 mmol) を滴下した。この温度で、1 時間攪拌した後、THF (5 mL) 中のアセトアルデヒド (0.615 mL、1 mmol) をゆっくりと加えた。その反応混合物を、 -40°C で、0.5 時間攪拌し、次いで、1 N NH_4Cl (5 mL) 溶液でクエンチし、そして減圧下にて濃縮した。その残渣を酢酸エチルおよび水に溶解した。有機層を分離し、1 N NH_4Cl 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、無色油状物 (1.95 g、97%) として、1263 を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz), δ 8.58 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.6$, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.87 (br q, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.79 (br s, 1H), 1.50 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。式 $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}$ について計算された質量 200.98、実測 LCMS m/z 202.0 ($\text{M}+\text{H}$)。

【1170】

B 部：

1263 (1.0 g、5 mmol)、フタルイミド (0.88 g、6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.57 g、6 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、THF (5 mL) 中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.2 g、6 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、その反応混合物を乾燥状態まで濃縮した。次いで、それをエタノール 30 mL に溶解し、ヒドラジン-水和物 (5 mL) を加え、還流状態まで 3 時間加熱した。この反応混合物を濾過し、そして濾液を濃縮した。その残渣を酢酸エチルおよび 1 N HCl に溶解した。水相を酢酸エチルで逆抽出した。有機抽出物を捨てた。この水相に、pH 12 まで、1 N NaOH を加えた。それを EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。エステル抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、1264 (0.61 g、61%) を得た。

【1171】

【数 88】

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 8.58 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=8.1$, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

式 $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2$ について計算された質量 199.99、実測 LCMS m/z 201.0 ($\text{M}+\text{H}$)。

【1172】

C 部：

10

20

30

40

50

DMF (5 mL) 中の 1264 (400 mg、2 mmol) に、563 (707 mg、2 mmol) および HATU (912 mg、2.4 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、1265 (600 mg、56%) を得た。式 C₂₄H₂₇BrClN₃O₄ について計算された質量 535.09、実測 LCMS m/z 534.1 (M+H)。

【1173】

D 部：

工程 1：ジオキサン 1 mL 中の 1265 (120 mg、0.22 mmol) に、2-シアノフェニルボロン酸 (49. mg、0.33 mmol)、リン酸カリウム (142 mg、0.66 mmol) および PdCl₂(dppf) (7.2 mg、0.0088 mmol、4 mol%) を加えた。その反応混合物を、アルゴン下にて、80℃で、一晚攪拌し、次いで、EtOAc および水で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。

10

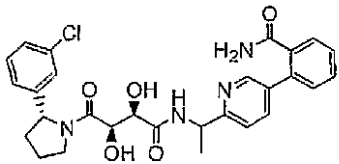
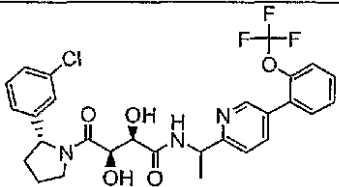
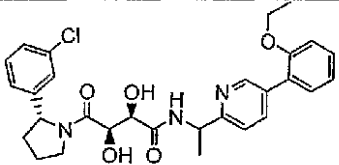
【1174】

工程 2：上記残渣を TFA/H₂O (80:20) 0.5 mL に溶解し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応混合物を ACN/H₂O (50:50) でクエンチし、そして真空中で濃縮した。逆相分取 LC で精製すると、白色固形物として、1266 が得られた。HPLC-MS t_R = 4.04 分間 (UV_{254nm}、10 分間)、式 C₂₈H₂₇ClN₄O₄ について計算された質量 518.17、実測 LCMS m/z 519.1 (M+H)。

20

【1175】

【化 710】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/e (M+H)
1267		536.2	537.1
1268		577.2	578.0
1269		537.20	538.2

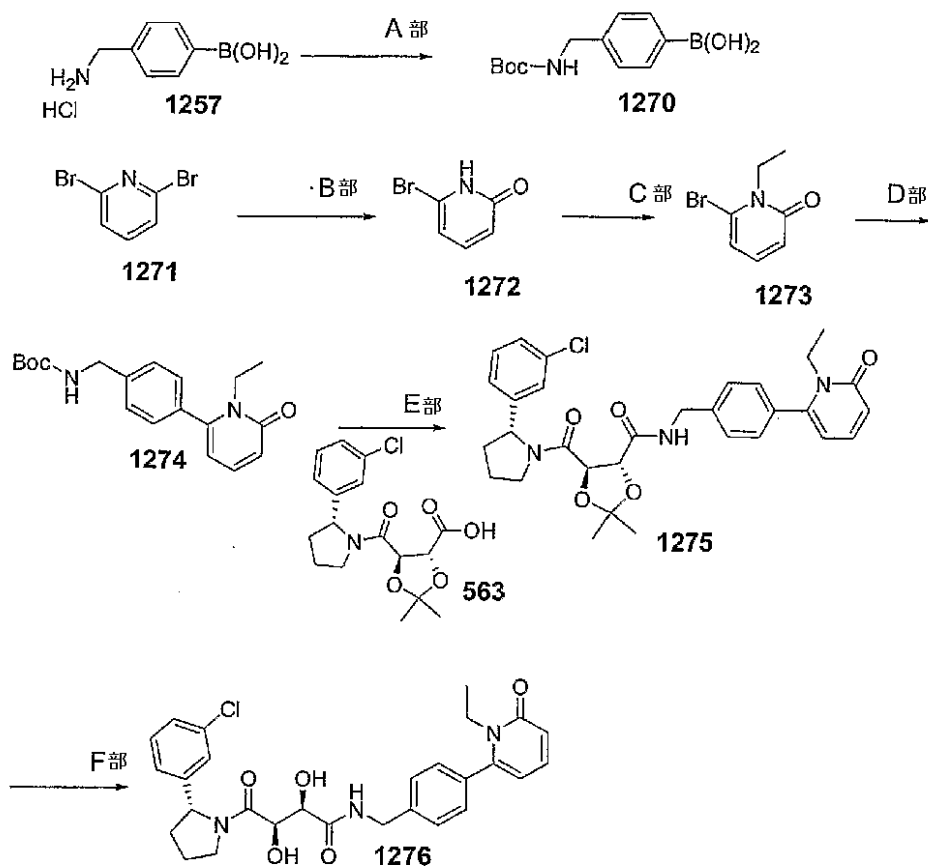
30

40

(実施例 45)

【1176】

【化 7 1 1】



A 部：

化合物 1257 (1.00 g、5.34 mmol) を THF (15 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) に溶解した。二炭酸ジ-*t*-ブチル (1.28 g、5.88 mmol) を加え、その溶液を、室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 1270 (560 mg、42%) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.34$ (UV_{254nm})；式 C₁₂H₁₈BN₂O₄ について計算された質量 251.13、実測 LCMS m/z 274.1 (M+Na)。

30

【1177】

B 部：

化合物 1271 (2.0 g、8.5 mmol) を *t*-ブタノール (25 mL) に溶解し、カリウム *t*-ブトキシド (10 g) を加え、そして還流状態で、24 時間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その反応物を水でクエンチし、そしてクロロホルムで抽出した。水層を酸性化し、そしてクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色固形物 1272 (1.10 g、74%) を得た。HPLC-MS $t_R = 0.76$ 分間 (UV_{254nm})；式 C₅H₄BrNO について計算された質量 172.95、実測 LCMS m/z 174.0 (M+H)。

40

【1178】

C 部：

Lui, H. ら (Tet. Lett. 1995、36、8917) の手順に従って、化合物 1273 を調製した。1273 についてのデータ：HPLC-MS $t_R = 1.12$ (UV_{254nm})；式 C₇H₈BrNO について計算された質量 200.98、実測 LCMS m/z 202.0 (M+H)。

【1179】

50

D 部：

化合物 1273 (50 mg、0.247 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解し、化合物 1270 (93 mg、0.370 mmol)、リン酸カリウム (108 mg、0.51 mmol)、トリフェニルホスフィン (10 mg) および Pd(dba)₃ (5 mg) を加え、そして 90℃ で、一晚撹拌した。その反応物をセライトで濾過し、そしてカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製して、白色固形物 (60 mg、75%) として、所望生成物 1274 を得た。HPLC-MS $t_R = 1.64$ (UV_{254nm}) ; 式 C₁₉H₂₄N₂O₃ について計算された質量 328.18、実測 LCMS m/z 329.2 (M+H)。

【1180】

E 部：

化合物 1274 (60 mg、0.183 mmol) を塩化メチレン (4 mL) に溶解し、そして TFA (1 mL) を加えた。その反応混合物を 1 時間撹拌し、次いで、減圧下にて溶媒を除去した。その残渣を DMF (5 mL) に溶解し、化合物 563 (63.5 mg、0.183 mmol)、HATU (90.5 mg、0.2379 mmol) および DIEA (0.5 mL) を加え、そして一晚撹拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1N HCl 溶液、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製すると、白色固形物 (87 mg、85%) として、化合物 1275 が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.81$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₃₁H₃₄ClN₃O₅ について計算された質量 563.22、実測 LCMS m/z 564.1 (M+H)。

【1181】

F 部：

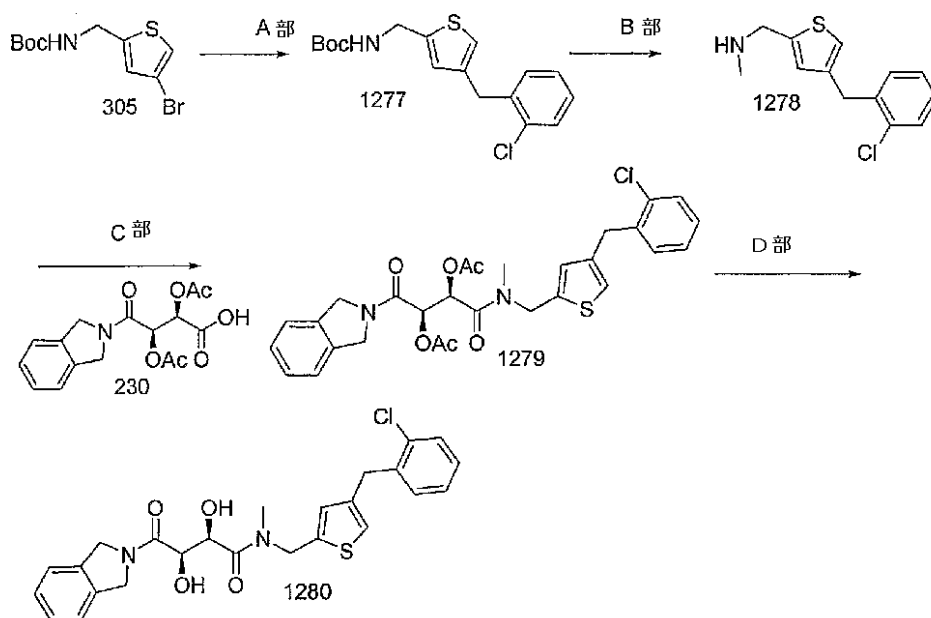
実施例 1、D 部と類似の手順を使用して、化合物 1276 を合成した。HPLC-MS $t_R = 1.48$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₈H₃₀ClN₃O₅ について計算された質量 523.19、実測 LCMS m/z 524.2 (M+H)。

【1182】

(実施例 46)

【1183】

【化 712】



A 部：

実施例 4 A の A 部で記述した手順に従って、305 から、化合物 1277 を調製した。

【1184】

B部:

THF (5 mL) 中の1277 (150 mg、0.44 mmol) に、0℃で、リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0 M、0.66 mL、0.66 mmol) を加えた。その反応混合物を10分間攪拌した。この反応混合物に、ヨウ化メチル (0.034 mL、0.53 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1.0 N クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をDCMに溶解し、(5 mL)、そしてジオキサン (2 mL) 中の4 N HCl で処理した。その反応物を室温で攪拌し、そして濃縮した。化合物1278を、さらに精製することなく、使用した。

10

【1185】

C部およびD部:

実施例4AのD部およびE部で記述した手順を使用して、1278および230から、化合物1280を得た。1280についてのデータ: HPLC-MS $t_R = 5.05$ 分間 (UV_{254nm}、10分間); 式C₂₅H₂₅ClN₂O₄Sについて計算された質量484.1、実測LCMS m/z 485.0 (M+H)。

【1186】

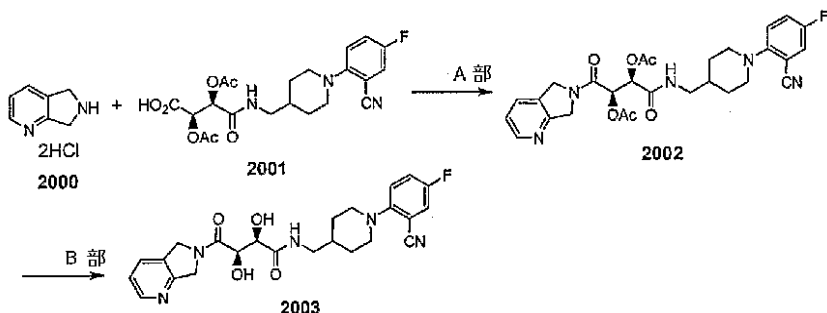
(実施例47: 複素環イソインドリン)

(実施例47A)

【1187】

20

【化713】



30

米国特許第5,371,090号の手順に従って、化合物2000を調製した。

【1188】

実施例2および27で記述した手順を使用して、化合物2001を調製した。HPLC-MS $t_R =$ 分間 (UV_{254nm}); 式C₂₁H₂₄FN₃O₇について計算された質量449.2、実測LCMS m/z 450.1 (M+H)。

【1189】

A部:

実施例2で記述したカップリング条件を使用して、化合物2002を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.60$ 分間 (UV_{254nm}); 式C₂₈H₃₀FN₅O₆について計算された質量551.2、実測LCMS m/z 552.1 (M+H)。

40

【1190】

B部:

化合物2002 (50 mg) をメタノール (2 mL) に溶解した。この溶液に、メタノール (2 mL) 中の7.0 M アンモニアを加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌し、そして濃縮した。分取LCで精製し、そして塩酸塩に変換すると、灰白色固形物 (32 mg) として、2003が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.35$ 分間 (UV_{254nm}); 式C₂₄H₂₆FN₅O₄について計算された質量467.2、実測LCMS m/z 468.1 (M+H)。

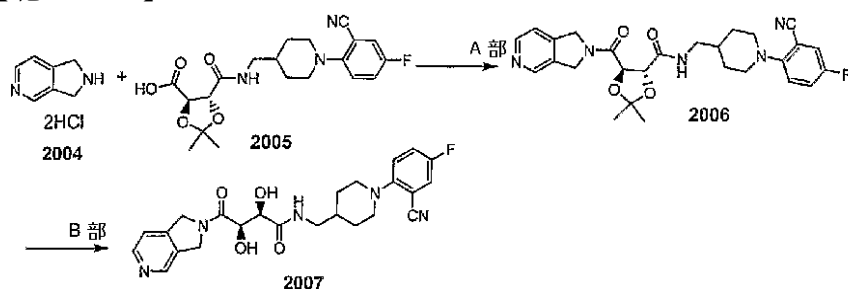
【1191】

(実施例47B)

50

【1192】

【化714】



10

米国特許第 5, 371, 090 号の手順に従って、化合物 2004 を調製した。

【1193】

実施例 1 および 27 で記述した手順を使用して、化合物 2005 を調製した。

【1194】

A 部：

実施例 1 で記述したカップリング条件を使用して、化合物 2006 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.40$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{27}H_{30}FN_5O_4$ について計算された質量 507.2、実測 LCMS m/z 508.1 (M+H)。

【1195】

B 部：

実施例 1 で記述した手順を使用して、化合物 2006 (50 mg) を脱保護した。分取 LC で精製し、そして塩酸塩に変換すると、灰白色固形物 (32 mg) として、2007 が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.09$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{24}H_{26}FN_5O_4$ について計算された質量 467.2、実測 LCMS m/z 468.1 (M+H)。

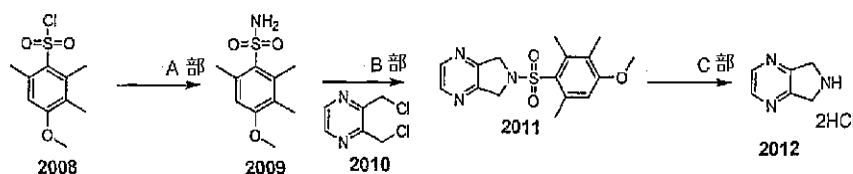
20

【1196】

(実施例 47C)

【1197】

【化715】



30

A 部：

塩化スルホニル 2008 (2.44 g、9.8 mmol) をジオキサン (40 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。その反応混合物に、10 分間にわたって、アンモニアを泡立たせた。この反応混合物を室温まで温め、そして濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、灰白色固形物 (1.74 g) として、2009 を得た。

40

【1198】

【数89】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.80

(s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.08 (s, 3H);

HPLC-MS $t_R = 1.43$ 分間 (UV_{254nm})；式 $C_{10}H_{15}NO_3S$ について計算された質量 229.1、実測 LCMS m/z 230.1 (M+H)。

【1199】

50

B 部：

DMF (10 mL) 中の水素化ナトリウム (95%、131 mg、5.19 mmol) に、スルホンアミド 2009 (596 mg、2.6 mmol) を加えた。その反応混合物を 70 °C まで加熱し、そして 45 分間攪拌した。この混合物に、DMF (3 mL) 中の 2, 3-ビス (クロロメチル) ピラジン (2010) (Yoshiizumi, K. ら、Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 433) (448 mg、2.53 mmol) を加えた。その反応混合物を、70 °C で、一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、そして水に注いだ。水層を塩にし、そしてクロロホルムで抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、回収スルホンアミド 2009 (218 mg) および 2011 (245 mg) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.82$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₆H₁₉N₃O₃S について計算された質量 333.1、実測 LCMS m/z 334.1 (M+H)。

【1200】

C 部：

スルホンアミド 2011 (245 mg、0.73 mmol)、無水メタンスルホン酸 (3 mL) および 1:9 のチオアニソール:トリフルオロ酢酸 (3 mL) の混合物を、室温で、3 時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、そして 50% 水酸化ナトリウム (10 mL) で処理した。水層を塩にし、そしてクロロホルムで抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣を 1.0 M HCl (5 mL) に溶解し、そしてエーテルで抽出した。水層を凍結乾燥して、褐色固形物として、2012 (105 mg) を得た。

【1201】

【数 90】

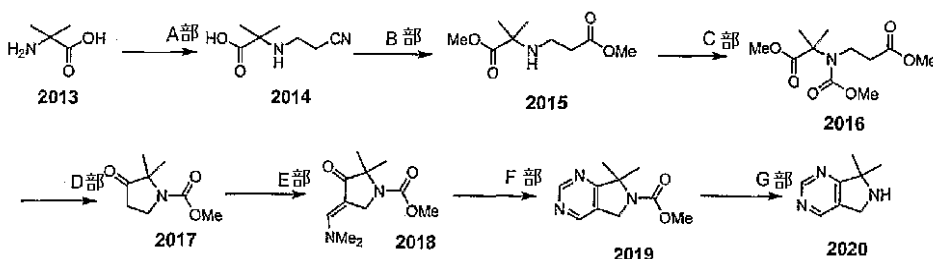
¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 10.27 (s, NH), 8.58 (s, 2H), 4.59 (m, 4H).

(実施例 47D)

【1202】

【化 716】



A 部：

Helv. Chim. Acta. 1986, 905-907 の手順に従って、化合物 2014 を調製した。

【1203】

B 部：

塩化アセチル (20 mL) をメタノール (130 mL) (これは、氷浴にて冷却した) に滴下した。次いで、この溶液を化合物 2014 (5.00 g、31.8 mmol) に加え、そして還流状態で、一晩攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残渣を酢酸エチルと 1 N NaOH の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2015 (5.0 g) を得た。

【1204】

【数 9 1】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.5 (t, 2H), 1.32 (s, 6H).

C 部:

化合物 2015 (5.00 g、24 mmol) を THF (60 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (60 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。クロロギ酸メチル (2.93 g、31.2 mmol) を滴下し、その反応物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマト

10

【1205】

【数 9 2】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72-

3.68 (m, 9H), 3.65-3.6 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.5 (s, 6H).

D 部:

化合物 2016 (1.66 g、6.36 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、そして氷浴にて冷却した。水素化カリウム (オイル中で 35%、1.12 g、9.54 mmol) を一度に加え、そして攪拌を、室温で、2 時間継続した。その反応物を水でゆっくりとクエンチし、pH 3 まで酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した (1.5 g)。その残渣の一部 (350 mg) を MeOH (5 mL) および 6N HCl (5 mL) に溶解し、還流状態で、3 時間、そして室温で、一晚攪拌した。減圧下にて溶媒を蒸発させ、そして酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2017 (150 mg) を得た。

20

【1206】

【数 9 3】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72-3.55 (m, 5H), 2.5 (t, 2H),

1.4-1.25 (m, 6H).

E 部:

Fukui, H. ら (Heterocycles 2002, 56, 257-264) による手順の改良に従って、ケトン 2017 (200 mg、1.17 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3 mL) の混合物を、100 °C で、2 時間加熱し、次いで、濃縮して、黄色固形物として、エナミノ (enamino) ケトン 2018 (244 mg、92%) を得た。

30

【1207】

【数 9 4】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.31 (m, 1H), 4.54-4.51 (d, 2H), 3.78-

3.22 (d, 3H), 3.12 (s, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

F 部:

Fukui, H. ら (Heterocycles 2002, 56, 257-264) による手順の改良に従って、エタノール (15 mL) 中のエナミノケトン 2018 (690 mg、3.05 mmol) および酢酸ホルムアミジン (3.17 g、30.5 mmol) の混合物を、還流状態で、3 日間加熱し、次いで、濃縮した。その残渣をジクロロメ

40

タンと水の間で分配し、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、油状物を得、これを、クロマトグラフィー（ SiO_2 、50%～80%酢酸エチル／ヘキサン）にかけて、ピリミジン2019（334mg、53%）を得た。

【1208】

【数95】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H), 8.67 (s, 1H, broad), 4.76-4.71 (d, 2H), 3.84-3.77 (d, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

G部：

エチレングリコール（5 mL）中の化合物2019（235mg、1.13mmol）、水酸化カリウム粉末（900mg、16mmol）およびヒドラジン一水和物（1.36 mL、28mmol）の混合物を、100℃で、一晚加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、ブラインに注ぎ、そしてジクロロメタンで数回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、そして濃縮して、化合物2020（121mg、72%）を得た。

【1209】

【数96】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.47 (s, 6H).

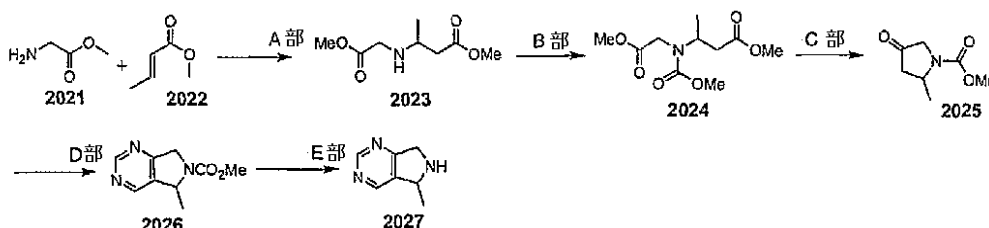
HPLC-MS $t_R = 0.2$ 分間（UV_{254nm}）；式 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$ について計算された質量149.1、実測LCMS m/z 150.1（M+H）。

【1210】

（実施例47E）

【1211】

【化717】



A部：

メタノール（27 mL）中のクロトン酸メチル（2022）（2.0g、20mmol）およびメチルグリシン塩酸塩（2021）（5.5g、44mmol）の混合物に、トリエチルアミン（6.4 mL、46mmol）を加えた。その混合物を、室温で、2日間攪拌し、そして濾過して、白色沈殿物を除去した。濾液を濃縮し、その残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、淡黄色油状物（2.4g、64%）として、2023を得た。

【1212】

【数97】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

B部：

10

20

30

40

50

化合物 2023 (2.42 g、13 mmol) を THF (20 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。クロロギ酸メチル (1.2 mL、15 mmol) を滴下し、その反応物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2024 (2.9 g) を得た。

【1213】

C 部：

化合物 2024 (1.30 g、5.26 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、そして氷浴にて冷却した。水素化カリウム (オイル中で 35%、1.12 g、9.54 mmol) を一度に加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応物を水でゆっくりとクエンチし、pH 3 まで酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製すると、油状物 (1.27 g) が得られた。この油状物 (1.27 g) を MeOH (5 mL) および 6N HCl (5 mL) に溶解し、そして還流状態で、一晚攪拌した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機層を、炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2025 (663 mg) を得た。

【1214】

【数 98】

20

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 4.5 (bs, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.28 (m, 3H).

D 部：

実施例 47D の E 部および F 部で記述した手順に従って、C 部から得た物質から、化合物 2026 を調製した。

【1215】

【数 99】

30

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.88 – 4.64 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 1.59 (m, 3H).

E 部：

エチレングリコール (5 mL) 中の化合物 2026 (300 mg、1.45 mmol)、水酸化カリウム粉末 (600 mg、10.7 mmol) およびヒドラジン一水和物 (1.0 mL、21 mmol) の混合物を、100 °C で、一晚加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、ブラインに注ぎ、そしてジクロロメタンで数回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、そして濃縮して、化合物 2027 (105 mg、54%) を得た。

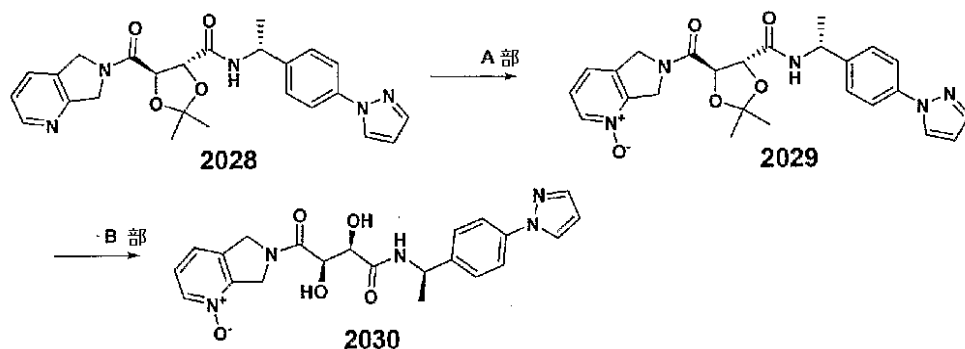
【1216】

(実施例 47F)

【1217】

40

【化 7 1 8】



10

A 部：

化合物 2028 (0.29 g、0.63 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、 0°C で、70% $m\text{-CPBA}$ (0.31 g、1.26 mmol) を加え、その反応混合物を室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。 CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、そして水 (6 mL) および濃 NH_4OH (0.5 mL) の溶液で洗浄した。水層を CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) および 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ($2 \times 5\text{ mL}$) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製すると、一定の不純物と共に、所望生成物が得られた。不純な生成物を EtOAc (15 mL) に溶解し、そして 10% NH_4OH (5 mL) で洗浄した。水層を CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層 (EtOAc および CH_2Cl_2) を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、所望化合物 2029 (0.25 g、92%) を得た。

20

B 部：

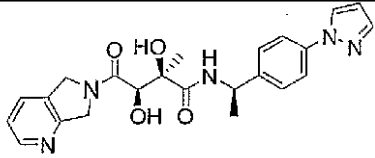
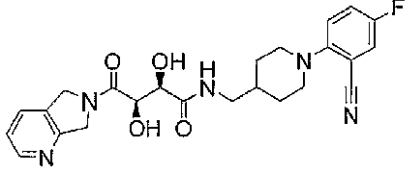
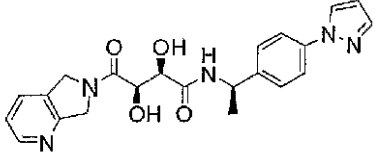
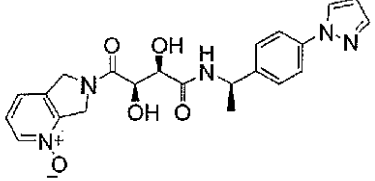
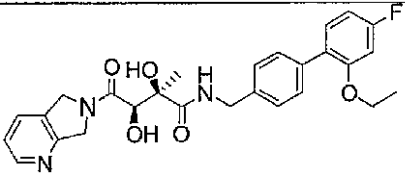
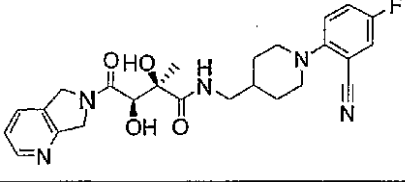
実施例 1 で記述した TFA 脱保護手順を使用して、化合物 2029 から、化合物 2030 を得た。

【1 2 1 8】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1 2 1 9】

【化 7 1 9】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2031		435.2	436.2
2003		467.2	468.1
2032		421.2	422.1
2030		437.2	438.1
2033		493.2	494.1
2034		481.2	482.1

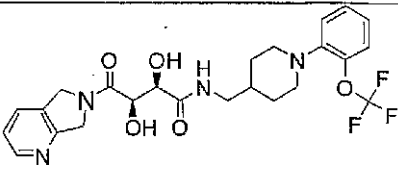
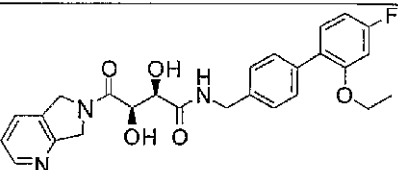
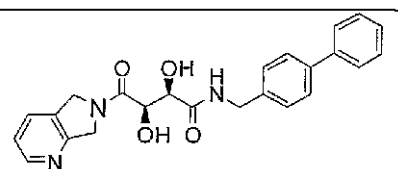
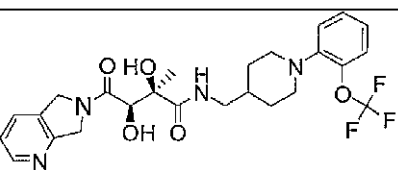
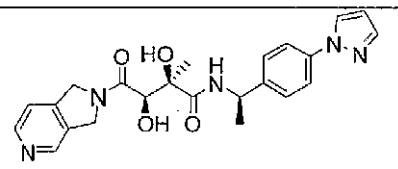
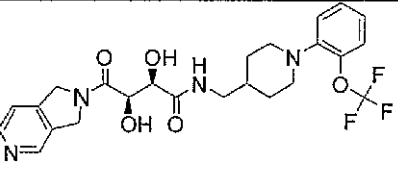
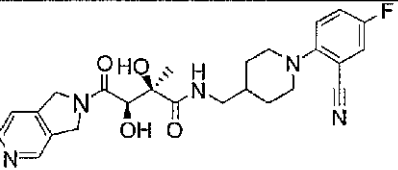
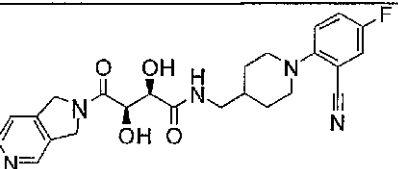
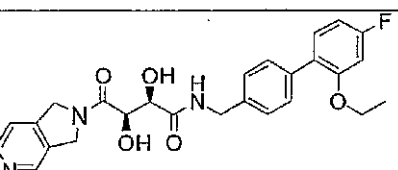
10

20

30

【 1 2 2 0 】

【化 7 2 0】

2035		508.2	509.1
2036		479.2	480.1
2037		417.2	418.2
2038		522.2	523.2
2039		435.2	436.1
2040		508.2	509.1
2041		481.2	482.2
2007		467.2	468.1
2042		479.2	480.1

10

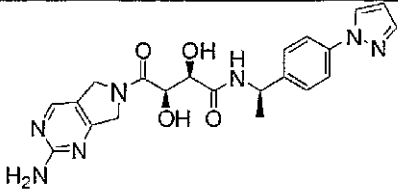
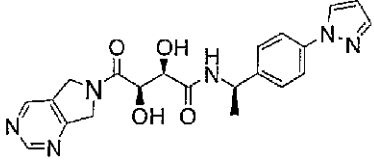
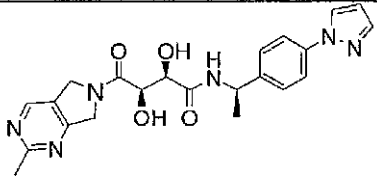
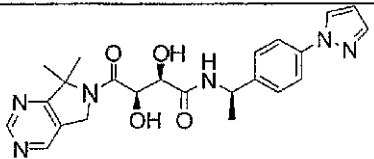
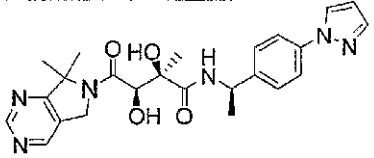
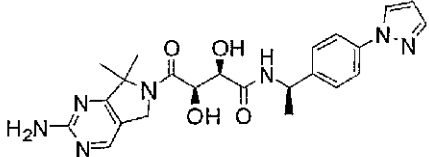
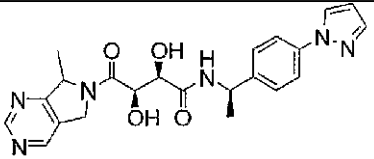
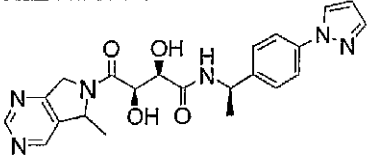
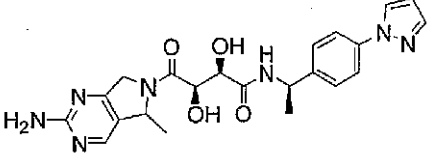
20

30

40

【1 2 2 1】

【化 7 2 1】

2043		437.2	438.1
2044		422.2	423.1
2045		436.2	437.2
2046		450.2	451.1
2047		464.2	465.1
2048		465.2	466.1
2049		436.2	437.0
2050		436.2	437.2
2051		451.2	452.2

10

20

30

40

【 1 2 2 2 】

【化 7 2 2】

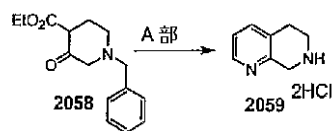
2052		451.2	452.0
2053		465.2	466.1
2054		465.2	466.1
2055		422.2	423.1
2056		436.2	437.1
2057		455.2	456.1

(実施例 48 : 複素環テトラヒドロイソキノリン類似物)

(実施例 48 A)

【1 2 2 3】

【化 7 2 3】



A 部 :

文献手順に従って、化合物 2059 を合成した。(Dow, R. L ; Schneider, S. R. J. Heterocyclic Chem. 2001, 38, 535)。

【1 2 2 4】

(実施例 48 B)

【1 2 2 5】

10

20

30

40

【化 7 2 4】



A 部：

米国特許第 5, 0 3 7, 8 3 4 号の手順に従って、化合物 2 0 6 1 を合成した。

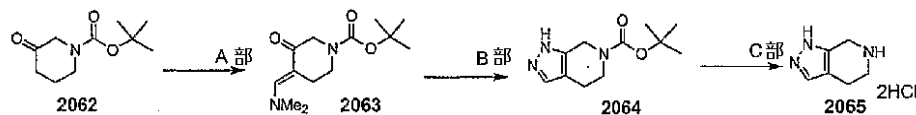
【1 2 2 6】

(実施例 4 8 C)

【1 2 2 7】

10

【化 7 2 5】



A 部：

Fukui, H. ら (Heterocycles 2002, 56, 257-264) による手順の改良に従って、ケトン 2062 (2.5 g、12.5 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (21 mL) の混合物を、100℃で、2 時間加熱した。この混合物を濃縮して、残渣を得、これを、短シリカゲルカラム (9:1 20 : 90 のメタノール: トリエチルアミン: ジクロロメタン) に通して、粘稠な褐色油状物として、エナミン-ケトン 2063 (3.1 g、97%) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.34$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₃H₂₂N₂O₃ について計算された質量 254.1、実測 LCMS m/z 255.1 (M+H)。

【1 2 2 8】

B 部：

Fukui, H. ら (Heterocycles 2002, 56, 257-264) による手順の改良に従って、エタノール (8 mL) 中のエナミン-ケトン 2063 (73 2 mg、2.88 mmol) およびヒドラジン-水和物 (0.28 mL、5.76 mmol) の混合物を、還流状態で、一晚加熱し、次いで、濃縮した。その残渣をジクロロメタン 30 と水の間で分配し、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮して、油状物を得、これを、クロマトグラフィー (SiO₂、80% 酢酸エチル/ヘキサン) にかけて、油状物 (主要な異性体、300 mg、46%) として、化合物 2064 を得た。HPLC-MS $t_R = 1.39$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₁H₁₇N₃O₂ について計算された質量 223.1、実測 LCMS m/z 224.2 (M+H)。

【1 2 2 9】

C 部：

Fukui, H. ら (Heterocycles 2002, 56, 257-264) により記載された手順に従って、化合物 2064 (300 mg、1.34 mmol) を脱 40 保護して、化合物 2065 (57 mg、22%) を得た。

【1 2 3 0】

【数 1 0 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.9 (s,

1H, ブロード), 9.4 (s, 1H, ブロード), 7.57 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H),

2.78 (t, 2H).

算値

HPLC-MS $t_R = 0.2$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₆H₉N₃ について計算された質量 123.1、実測 LCMS m/z 124.2 (M+H)。

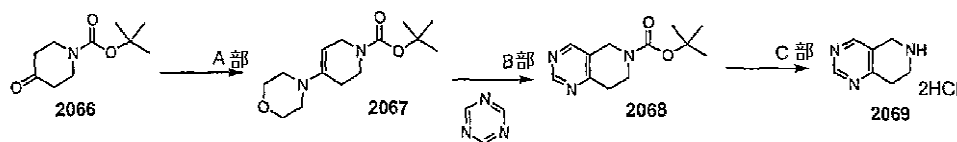
【1 2 3 1】

50

(実施例 48D)

【1232】

【化726】



A部：

ベンゼン (30 mL) 中のケトン 2066 (4.0 g、20 mmol)、モルホリン (7.5 mL、85 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (160 mg、0.84 mmol) の混合物を、ディーンスタークトラップを使用して、還流状態で、3日間加熱した。次いで、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、そして濃縮して、黄色油状物 (4.36 g、65%) として、2067を得た。

【1233】

【数101】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (s,

1H,ブロード), 3.96-3.95 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.55 (t, 2H), 2.83-2.80 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 1.49 (s, 9H).

20

B部：

Gundisch, D. ら (Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1-9) による手順の改良に従って、1,4-ジオキサン (10 mL) 中のエナミン 2067 (2.27 g、8.48 mmol) および 1,3,5-トリアジン (688 mg、8.48 mmol) の混合物を、封管中にて、100 °Cで、一晩加熱した。この反応混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィー (SiO_2 、50~65% 酢酸エチル/ヘキサン) にかけて、黄色油状物 (665 mg、35%) として、ピリミジン 2068を得た。

【1234】

【数102】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H),

8.49 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 1.54 (s, 9H).

30

HPLC-MS t_R = 1.32 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ について計算された質量 235.1、実測 LCMS m/z 236.1 ($M+H$)。

【1235】

C部：

実施例 48Cで記述した手順を使用して、化合物 2068 (100 mg) を脱保護して、黄色固形物 (68 mg、78%) として、アミン 2069を得た。

40

【1236】

【数103】

 $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 2H,ブロード), 9.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.09 (t, 2H).

HPLC-MS t_R = 0.18 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3$ について計算された質量 135.1、実測 LCMS m/z 136.2 ($M+H$)。

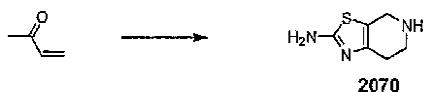
【1237】

50

(実施例 48 E)

【1238】

【化727】



米国特許第 5, 037, 834 号 / 1991 で記載された手順に従って、メチルビニルケトンから、6 工程で、化合物 2070 を調製した。

【1239】

(実施例 48 F)

【1240】

【化728】



Sabl ayrolles, C. ら (J. Med. Chem. 1984, 27, 206-212) および Bonnet, P. A. ら (J. Chem. Res. Miniprint FR 1984, 2, 0468-0480) で記載された手順に従って、2 工程で、2-アミノピラジン (2071) から、化合物 2072 を調製した。

【1241】

先に手順した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1242】

【化729】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2073		424.2	425.0
2074		438.2	439.1

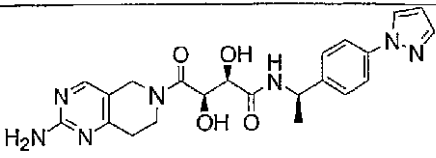
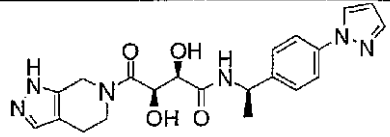
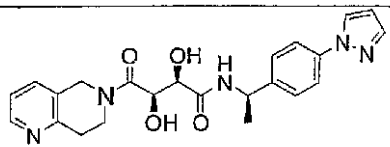
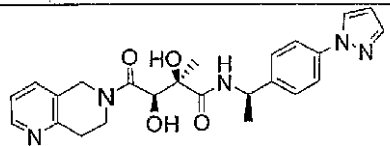
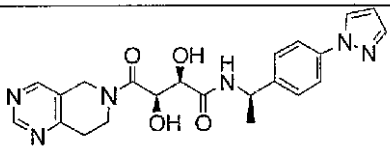
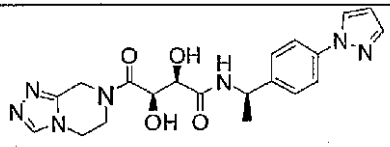
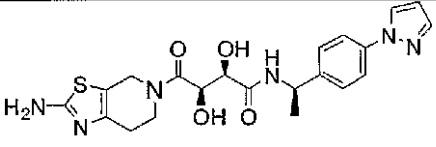
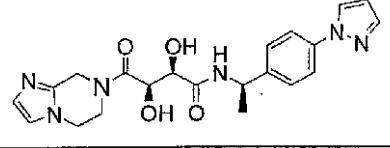
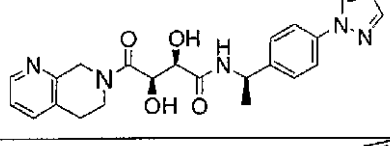
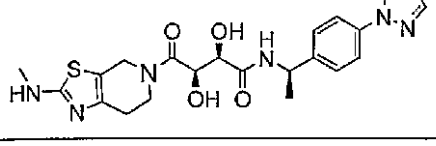
【1243】

10

20

30

【化 7 3 0】

2075		451.2	452.0
2076		424.2	425.1
2077		435.2	436.1
2078		449.2	450.1
2079		436.2	437.1
2080		425.2	426.1
2081		456.2	457.1
2082		424.2	425.1
2083		435.2	436.1
2084		470.2	471.1

(実施例 49)

(実施例 49A)

【1 2 4 4】

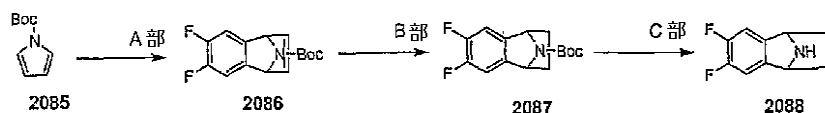
10

20

30

40

【化 7 3 1】



A 部：

Org. Lett. 2002, 4, 24, 4353-4356 の手順に従って、化合物 2086 を調製した。

【1 2 4 5】

B 部：

Org. Lett. 2002, 4, 24, 4353-4356 の手順に従って、化合物 2087 を調製した。

【1 2 4 6】

【数 1 0 4】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (t, 2H), 5.1 (bs, 2H),

2.15 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.3 (m, 2H).

C 部：

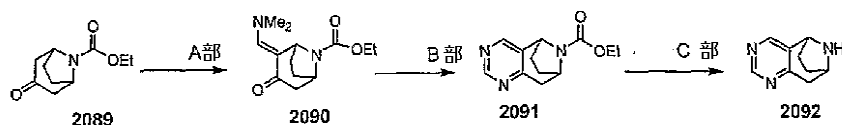
化合物 2087 (80 mg、0.30 mmol) を、ジオキサン (2 mL) 中の 4 M HCl に溶解し、そして室温で、1 時間攪拌した。その反応物をジエチルエーテル (5 mL) で希釈し、そして得られた固形物を濾過して、HCl 塩 (45 mg) として、2088 を得た。

【1 2 4 7】

(実施例 49B)

【1 2 4 8】

【化 7 3 2】



A 部：

Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 5, 1197-1206 の手順に従って、化合物 2090 を調製した。

【1 2 4 9】

B 部：

Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 5, 1197-1206 の手順に従って、化合物 2091 を調製した。

【1 2 5 0】

【数 1 0 5】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H),

8.40 (s, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.40 (bs, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (m, 3H).

C 部：

化合物 2091 (350 mg、1.5 mmol) をエチレングリコール (4 mL) に溶解し、KOH (0.5 g) およびヒドラジン-水和物 (1 mL) を加え、そして 100 °C で、12 時間攪拌した。その反応混合物をブラインに注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2092 (150 mg) を得た。

【 1 2 5 1 】

【 数 1 0 6 】

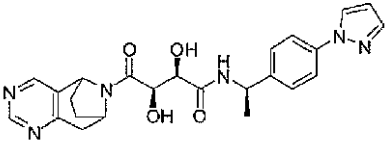
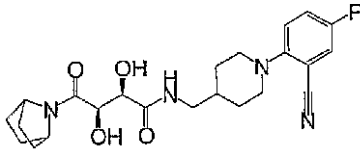
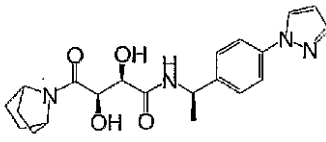
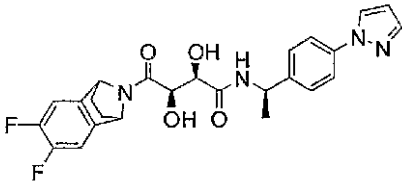
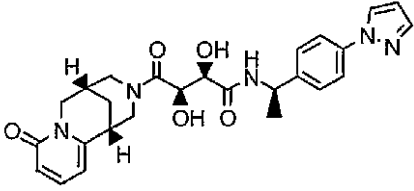
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H).

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【 1 2 5 2 】

【 化 7 3 3 】

10

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2093		462.2	463.1
2094		444.2	445.1
2095		398.2	399.3
2096		482.2	483.1
2097		491.2	492.1

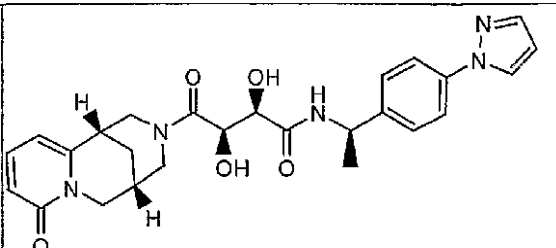
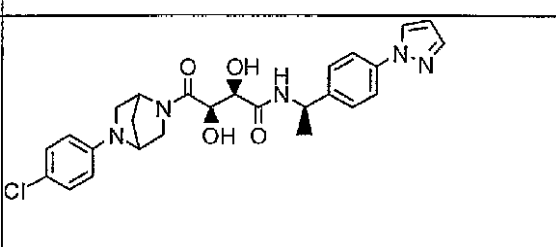
20

30

40

【 1 2 5 3 】

【化 7 3 4】

2098		491.2	492.1
2099		509.2	510.1

10

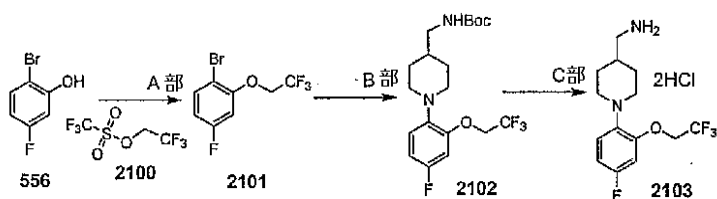
(実施例 50 : ピペリジン-アリアル化合物)

(実施例 50 A)

【1 2 5 4】

20

【化 7 3 5】



A 部 :

NMP (5 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロフェール (556) (0.111 mL、1 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (2100) (279 mg、1.2 mmol) および炭酸セシウム (358 mg、1.1 mmol) の混合物を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水 (2×) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン~2% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、油状物として、2101 (232 mg) が得られた。

【1 2 5 5】

【数 1 0 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (m, 1H), 6.70 (m, 2H),

40

4.40 (q, 2H, J = 8.0 Hz).

B 部 :

実施例 27 B の A 部の手順に従って、化合物 2102 を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.10$ 分間 (UV 2 MnM) ; 式 C₁₉H₂₆F₄N₂O₃ について計算された質量 406.2、実測 LCMS $m/z = 407.2$ (M+H)。

【1 2 5 6】

C 部 :

化合物 2102 (8 mg、0.02 mmol) を 3 : 1 の DCM : TFA (4 mL) に溶解し、そして室温で、1 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去した。その残渣をエーテルに溶解し、そしてエーテル (1 mL) 中の 1.0 M HCl で処理した。溶媒を濃縮して、白色固形物 (8 mg) として、2103 を得た。

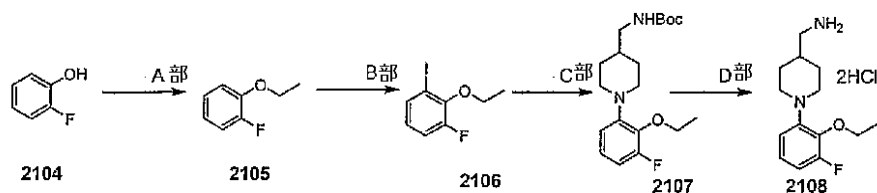
50

【1257】

(実施例50B)

【1258】

【化736】



10

A部：

アセトン（20 mL）中の2-フルオロフェノール（2104）（1.0 mL、10.7 mmol）、ヨウ化エチル（1.05 mL、13 mmol）および炭酸カリウム（1.66 g、12 mmol）の混合物を、室温で、一晩撹拌した。その反応物にヨウ化エチル（0.24 mL、3 mmol）を追加し、その混合物を24時間撹拌した。この混合物を濾過し、そして濃縮した。その残渣を水と酢酸エチルの間で分配した。層分離した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、油状物として、2105（1.23 g）を得た。

【1259】

【数108】

20

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

7.07 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.12 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.48 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

B部：

THF（20 mL）中のアレーン2105（1.23 g、8.8 mmol）およびTMEDA（1.32 mL、8.8 mmol）に、アルゴン下にて、 -78°C で、*s*-BuLi（1.4 M、6.3 mL、8.8 mmol）を加えた。その反応混合物を、 -78°C で、2時間撹拌した。この反応混合物に、 -78°C で、THF（10 mL）中のヨウ素（2.23 g、8.8 mmol）を加えた。その反応物を10分間撹拌し、次いで、 0°C まで温めた。この反応混合物を水に注ぎ、そしてジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機物を水（2×）、5%亜硫酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗生成物2106（1.70 g）は、 $^1\text{H NMR}$ により、75：25の生成物：出発物質であった。それを、さらに精製することなく、使用した。

30

【1260】

【数109】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 1H), 6.94

(m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

40

C部：

実施例27BのA部の手順に従って、化合物2107を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.15$ 分間（UV_{254nm}）；式 $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3$ について計算された質量352.2、実測LCMS m/z 353.2（ $M+H$ ）。

【1261】

D部：

化合物2107（276 mg、0.78 mmol）を3：1のDCM：TFA（4 mL）に溶解し、そして室温で、1時間撹拌した。真空中で溶媒を除去した。その残渣をエーテルに溶解し、そしてエーテル（1 mL）中の1.0 M HClで処理した。溶媒を濃縮して、白色固形物（241 mg）として、2108を得た。

50

【 1 2 6 2 】

【 数 1 1 0 】

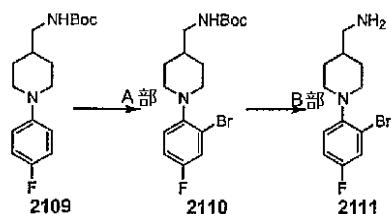
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (bs, NH), 6.97 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.04 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.33 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

(実施例 50C)

【 1 2 6 3 】

10

【 化 7 3 7 】



実施例 27 で記述した手順を使用して、化合物 2109 を調製した。

【 1 2 6 4 】

20

【 数 1 1 1 】

 ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 – 6.80 (m, 4H), 4.64 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.42 (m, 1H).

A 部 :

DMF (2 mL) 中の化合物 2109 (100 mg、0.32 mmol) およびピリジン (0.026 mL、0.32 mmol) に、NBS (115 mg、0.64 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、2 時間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。この混合物を、炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、白色固形物 (88 mg) として、2110 が得られた。

30

【 1 2 6 5 】

【 数 1 1 2 】

 ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.3 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 4.65 (bs, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.65 – 1.4 (m, 12 H).

40

B 部 :

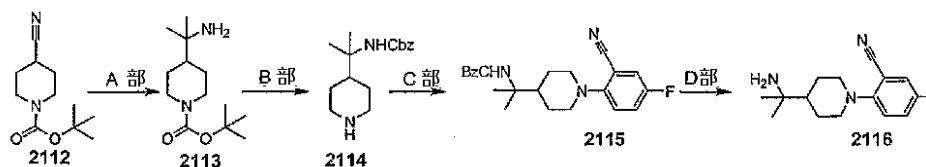
ジクロロメタン (2 mL) 中の 2110 (21 mg、0.055 mmol) に、0 °C で、TFA (1 mL) を加えた。その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。この混合物をアセトニトリルでクエンチし、そして濃縮した。化合物 2111 を、さらに精製することなく、使用した。

【 1 2 6 6 】

(実施例 50D)

【 1 2 6 7 】

【化 7 3 8】



A 部：

J. Org. Chem. 1992, 57, 4521-4527で記載された手順に従って、1-N-(t-ブトキシカルボニル)-4-シアノピペリジン(2112)から、化合物2113を調製した。

10

【1268】

B 部：

工程1：THF(2 mL)中の2113(100 mg、0.41 mmol)に、クロロギ酸ベンジル(0.089 mL、0.619 mmol)および炭酸カリウム(114 mg、0.82 mmol)を加えた。その混合物を、室温で、一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、10%酢酸エチル/ヘキサン~25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、淡黄色油状物(80 mg)を得た。HPLC-MS t_R = 2.14 分間(UV_{254nm})；C₂₁H₃₂N₂O₄について計算された質量376.5、observed LSMS m/z 399.2 (M+Na)。

20

【1269】

工程2：工程1から得た物質(80 mg)を、1,4-ジオキサン(2 mL)中の4 N HClにて、1時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、そして2114を、さらに精製することなく、使用した。

【1270】

C 部：

NMP(2 mL)中の2114、2,5-ジフルオロベンゾニトリル(32.5 mg、0.234 mmol)およびDIEA(0.113 mL、0.637 mmol)の混合物を、アルゴン雰囲気下にて、100℃で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製すると、黄色油状物(26 mg)として、2115が得られた。

30

【1271】

【数113】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.3-7.2

(m, 6H), 7.2 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.77

(m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.32 (s, 6H).

40

D 部：

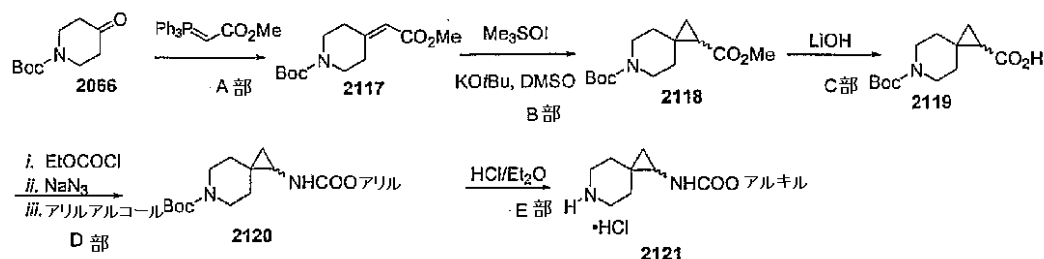
エタノール(4 mL)中の2115(26 mg)および10%炭素上パラジウム(5 mg)の混合物を、水素雰囲気下にて、3時間攪拌した。この混合物をセライトパッドで濾過し、そして濾液を濃縮して、黄色残渣(20 mg)として、2116を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

【1272】

(実施例50E)

【1273】

【化 7 3 9】



A 部：

N-Boc-ピペリジノン (2066) (49.79 g、0.25 mol) のトルエン (625 mL) 溶液に、酢酸メチル (トリフェニルホスホラニリデン) (104.5 g、0.31 mol) を加えた。得られた反応混合物を還流状態まで加熱し、そして17時間撹拌した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして真空下にて濃縮した。次いで、得られた残渣をシリカゲルに前吸着させ、そして50%酢酸エチル/ヘキサンを使ってシリカゲルのプラグで溶出することにより精製して、白色固形物として、不飽和エステル2117 (62.16 g、0.243 mol) を得た。

【1274】

B 部：

ヨウ化トリメチルスルホニウム (90.0 g、0.41 mol) のDMSO (700 mL) 溶液に、カリウムt-ブトキシド (450 g、0.41 mol) を少しずつ加えた。その混合物を、室温で、3時間撹拌した。不飽和エステル2117 (59.64 g、0.23 mol) をDMSO (0.26 L) に溶解し、この反応混合物に加えた、この反応混合物を、室温で、20時間撹拌し、次いで、ブライン (1 L) に加えた。次いで、そのpHをおよそ7に調節するために、その反応混合物にNH₄Cl飽和水溶液を加えた。次いで、この反応混合物をエーテルで数回抽出し、エーテル抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして真空下にて濃縮して、油状物として、エステル2118 (53.5 g、0.20 mol) を得た。

【1275】

C 部：

エステル2118 (53.5 g、0.20 mol) のTHF (200 mL) 溶液に、LiOH水溶液 (2 N、200 mL) を加えた。次いで、その混合物を、室温で、17時間撹拌し、水 (750 mL) で希釈し、そしてエーテルで洗浄した。エーテル相を捨て、そして水相を6 N HClで3~4のpHまで酸性化した。次いで、酸性化した水相をエーテルで数回抽出した。エーテル洗浄液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして真空下にて濃縮して、白色固形物として、カルボン酸2119 (49.25 g、0.19 mol) を得た。

【1276】

D 部：

カルボン酸2119 (20.0 g、0.078 mol) のアセトン (78 mL) 溶液に、0℃で、トリエチルアミン (8.7 g、0.086 mol) を加え、続いて、クロロギ酸エチル (9.4 g、0.086 mol) を加えた。得られた混合物を、0℃で、40分間撹拌した。次いで、この混合物に、水 (50 mL) 中のアジ化ナトリウム (10.2 g、0.15 mol) を加えた。次いで、この混合物を室温まで温め、そして4時間撹拌した。次いで、水を加え、次いで、その混合物をCH₂Cl₂で数回抽出した。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下にて濃縮して、油状物を得た。この油状物をトルエン (200 mL) に吸収させ、アシルアルコール (5.5 g、0.094 mol) を加え、その混合物を還流状態まで加熱し、そして還流状態で、17時間撹拌した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そしてEtOAc (250 mL) を加えた。次いで、この混合物を水およびブラインで洗浄し、硫酸

10

20

30

40

50

マグネシウムで乾燥し、そして真空下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（35%酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、カーバメート2120（24.4 g、0.061 mol）を得た。

【1277】

E部：

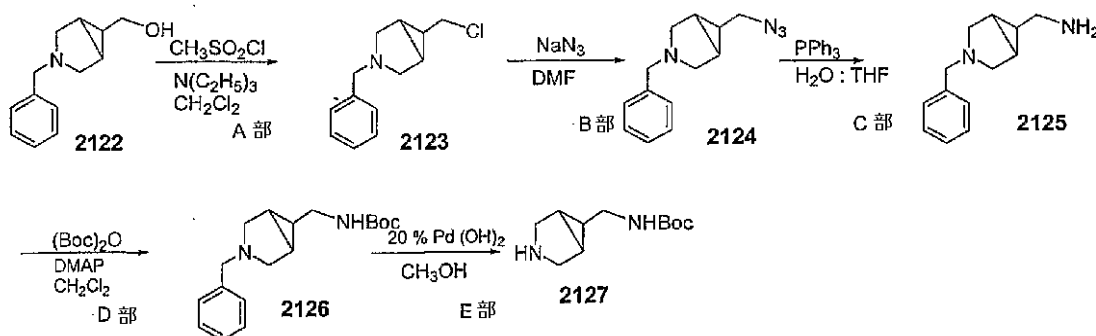
カーバメート2120（24.4 g、0.061 mol）のCH₂Cl₂（100 mL）溶液に、HCl／Et₂Oの溶液（2 N、50 mL）を加えた。その反応混合物を一晩攪拌し、次いで、真空下にて濃縮して、吸湿性発泡体（17.4 g、0.052 mol）を得た。

【1278】

（実施例50F）

【1279】

【化740】



公知方法（すなわち、Brighty, K. E; Castaldi, M. J Synlett, 1996, 1097）により、出発アルコール（2122）（1α, 5α, 6α）-3-ベンジル-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを調製した。

【1280】

A部：

アルコール2122（11 g、54 mmol）およびトリエチルアミン（38 mL、27 mmol）をCH₂Cl₂（200 mL）に溶解し、そして0℃まで冷却した。冷却した溶液を攪拌し、そしてCH₃SO₂Cl（CH₂Cl₂溶液として；6 mL、78 mmol、25 mLのCH₂Cl₂）を滴下し、攪拌を3～4時間継続した。次いで、その反応混合物を、水100 mLで2回、そしてブライン100 mLで2回洗浄した。有機相と水相を分離し、有機相を乾燥し、そして濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（1：6の酢酸エチル：ヘキサンで溶出する）で精製した。クロマトグラフィーカラムから適当な画分を集め、そして濃縮して、油状物（7 g、59%）として、純粋なクロロ化合物2123を得た。

【1281】

B部：

クロロ化合物2123をDMF（100 mL）に溶解し、NaN₃（10.3 g、157 mmol）で処理し、その混合物を36～48時間激しく攪拌した。次いで、この反応混合物を水100 mLで希釈し、そして酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥し、そして濃縮して、純粋なアジド2124（6.2 g、87%）を得た。

【1282】

C部：

アジド2124（6.2 g、27 mmol）およびトリフェニルホスフィン（15 g、57 mmol）をTHF（100 mL）に溶解し、次いで、水（6 mL、333 mmol）を加えた。得られた混合物を16～24時間激しく攪拌した。溶媒を除去し、さらに精

10

20

30

40

50

製することなく、粗アミン 2125 を得た。

【1283】

D 部：

粗アミン 2125 および N, N-ジメチルアミノピリジン (0.66 g、5.4 mmol) を CH_2Cl_2 (100 mL) に溶解した。この溶液に、二炭酸ジ-第三級ブチル (7 g、33 mmol) を少しずつ加え、その反応混合物を 16 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、水で 2 回 (50 mL)、そしてブライン (50 mL) で 1 回洗浄した。有機相を単離し、乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶離溶媒として、1:3 の酢酸エチル:ヘキサンを使用する) にかけて。溶出した画分を合わせ、そして濃縮して、6.9 g の純粋なカーバメート 2126 (84%) を得た。

【1284】

E 部：

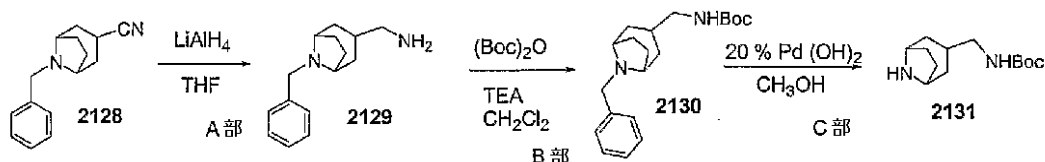
カーバメート 2126 (1.9 g、6.3 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解し、そして水酸化パラジウム (20%、0.4 g) と混合した。その混合物を Parr ボトルに移し、これに、次いで、水素 (20 psi) を充填した。この Parr ボトルを 10 時間振盪した。真空下にて、この Parr ボトルから、残留している水素を除去し、その反応物をセライトで濾過した。次いで、濾液を濃縮して、純粋なアミン 2127 (1.4 g) を得た。

【1285】

(実施例 50 G)

【1286】

【化 741】



公知手順 (例えば、以下を参照: Montzka, T. A.; Matiskeila, J. D.; Partyka, R. A. Tetrahedron Letters 1974, 14, 1325; Lowe, J. A.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Snider, R. M.; Tsuchiya, M. J. Med. Chem. 1994, 37, 2831) を使用して、N-ベンジルトロピナンカルボニトリル 2128 を調製した。

【1287】

A 部：

乾燥 THF (40 mL) に LiAlH_4 を加え、次いで、その混合物を 0℃ まで冷却した。次いで、この混合物に、カルボニトリル 2128 (0.9 g、3.8 mmol、THF 溶液 10 mL 中) を滴下した。その反応混合物を周囲温度まで温め、そして 48 時間攪拌し、次いで、0℃ まで冷却し直し、そして水 1 mL、0.5 N NaOH 水溶液 2 mL および水 1 mL を連続的に加えることにより、クエンチした。得られた混合物を 2 時間激しく攪拌し、次いで、セライトで濾過した。濾液を濃縮して、油状物 (0.9 g、100%) として、純粋な 2129 を得た。

【1288】

B 部：

粗生成物 2129 および triethylamine (TEA) (0.6 mL、4.3 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解した。この溶液に、二炭酸ジ-第三級ブチル (0.85 g、3.9 mmol) を一度に加え、その反応混合物を 16 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、水 50 mL で 2 回、ブライン 50 mL で 1 回洗浄した。有機相を乾燥し、そして減圧下にて溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは

、溶離溶媒として、 CH_2Cl_2 中の 2.5% アンモニア飽和メタノールを使用する) にかけた。溶出した画分を合わせ、そして濃縮して、0.78 g の純粋なカーバメート生成物 2130 (61%) を得た。

【1289】

C 部：

カーバメート 2130 (0.8 g、2.3 mmol) をメタノール (60 mL) に溶解し、そして水酸化パラジウム (20%、0.08 g) で処理した。その混合物を Parr ボトルに移し、これに、次いで、水素 (20 psi) を充填した。この Parr ボトルを 10 時間振盪した。真空下にて、この Parr ボトルから水素を除去し、その反応混合物をセライトで濾過した。次いで、濾液を濃縮して、純粋なアミン 2131 (0.6 g) を得た。

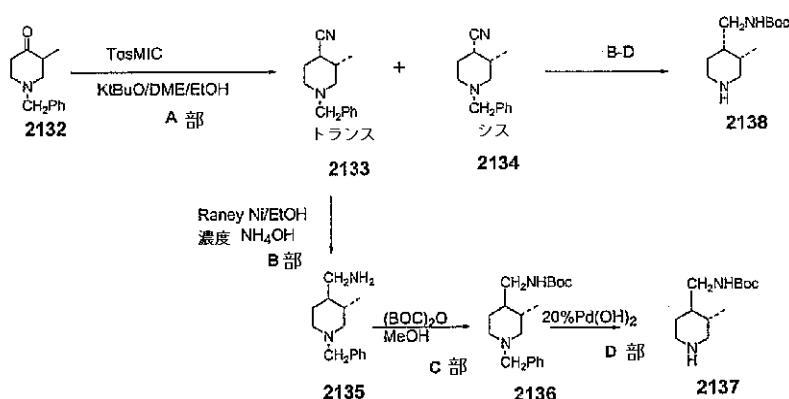
10

【1290】

(実施例 50H)

【1291】

【化742】



20

A 部：

DME (150 mL) 中の 3-メチル-N-ベンジルピペリドン (2132) (4.25 g、20.93 mmol) にイソシアニ化トシルメチル (TosMIC) (7.2 g、37 mmol) を加え、そして 0℃ まで冷却した。その反応混合物にエチルアルコール (2.9 mL) およびカリウム第三級ブトキシド (7 g、62.4 mmol) を加え、そして室温で、4 時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、第一 2133 (トランス異性体、1.85 g、41%) および第二 2134 (シス異性体、1.05 g、22%) を得た。

30

【1292】

B 部：

トランス中間体 2133 (2.0 g、9.34 mmol) をエチルアルコール (50 mL) に溶解し、そして N_2 下にて、レーニー・ニッケル (湿潤、5.0 g) を加え、続いて、濃水酸化アンモニウム (1.0 mL) を加えた。その混合物を、激しく振盪しつつ、50 p. s. i. で、16 時間にわたって、 H_2 雰囲気にかけた。その反応物を、 N_2 下にて、セライトで濾過し、そして濾液を真空下にて濃縮して、1.8 g (88%) の中間体 2135 を得た。

40

【1293】

C 部：

中間体 2135 (1.0 g、4.6 mmol) をメチルアルコール (35 mL) に溶解した。0℃ で、BOC-無水物 (1.2 g、5.5 mmol) のメチルアルコール (15 mL) 溶液を滴下した。得られた混合物を、0℃ で、1 時間、次いで、周囲温度で、さら

50

に1時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、溶離溶媒として、酢酸エチルを使用する）で精製した。関連した画分を集め、そして減圧下にて濃縮して、1.1 g（76%）の中間体2136を得た。

【1294】

D部：

中間体2136（0.5 g、1.57 mmol）をメチルアルコール（25 mL）に溶解した。N₂ 下にて、水酸化パラジウム（20重量% Pd、0.1 g）を加えた。得られた混合物を、激しく振盪しつつ、20 p. s. i. で、16時間にわたって、H₂ 雰囲気10
に晒した。その反応混合物をセライトで濾過し、そしてメチルアルコール（1×25 mL）で洗浄した。濾液を真空下にて濃縮して、油状物として、中間体2137（0.38 g）を得、これを、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【1295】

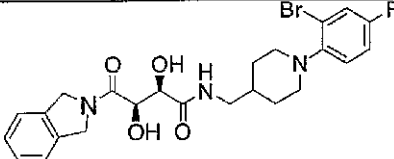
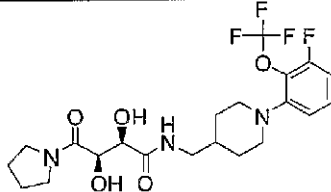
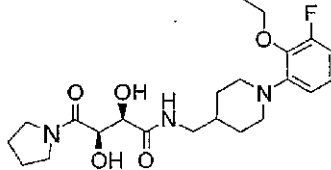
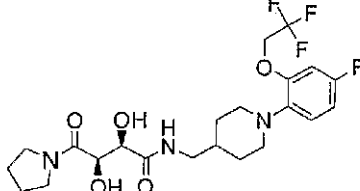
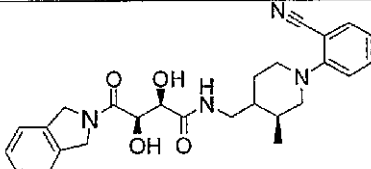
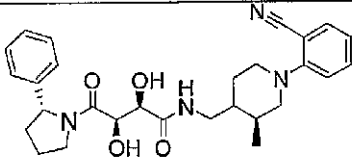
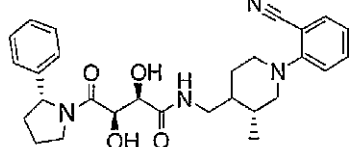
B部～D部で使用した方法と類似の方法を使用して、中間体2138を調製した。

【1296】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1297】

【化 7 4 3】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2139		519.1	520.1
2140		477.2	478.1
2141		437.2	438.1
2142		491.2	492.1
2143		462.2	463.1
2144		490.3	491.1
2145		490.3	491.3

10

20

30

40

【 1 2 9 8 】

【化 7 4 4】

2146		462.2	463.3
2147		416.2	417.2
2148		520.2	521.1
2149		492.2	493.3
2150		432.2	433.2
2151		483.2	484.1
2152		488.2	489.1
2153		488.2	489.1
2154		460.2	461.1

10

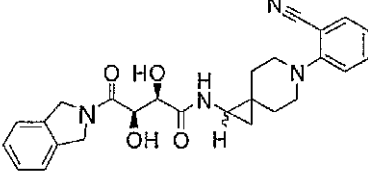
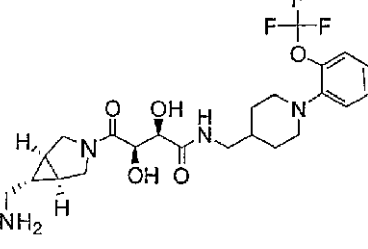
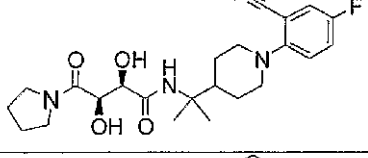
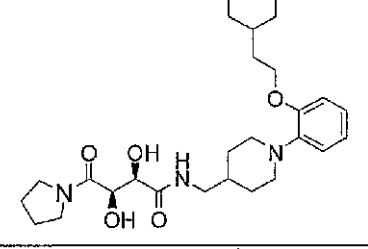
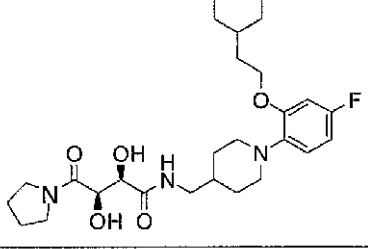
20

30

40

【1 2 9 9】

【化 7 4 5】

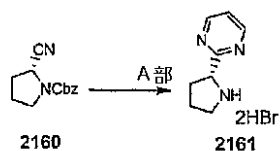
2155		460.2	461.3
2156		500.2	500.1
2157		446.2	447.3
2158		501.3	502.3
2159		519.3	520.3

(実施例 5 1)

(実施例 5 1 A)

【1 3 0 0】

【化 7 4 6】



A 部：

WO 2006 0894 A 2 の手順に従って、化合物 2161 を合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (bs, NH), 8.89 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.06 (m, 4H)。

(実施例 5 1 B)

【1 3 0 1】

10

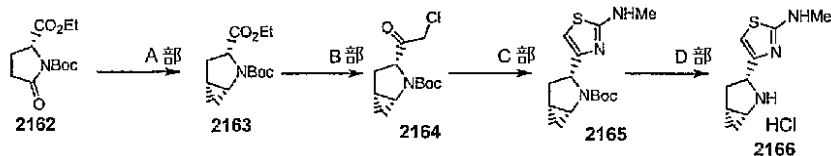
20

30

40

50

【化 7 4 7】



A 部：

Hanessianら (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2123 およびその中の参考文献) の手順に従って、化合物 2162 (これは、WO 2004/052850 の手順に従って、製造した) から、化合物 2163 を合成した。HPLC-MS $t_R = 1.90$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{13}H_{21}NO_4$ について計算された質量 255.2、実測 LCMS m/z 278.2 (M+Na)。

10

【1302】

B 部：

実施例 10B の A 部の手順に従って、化合物 2164 を合成した。HPLC-MS $t_R = 1.79$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{12}H_{18}ClNO_3$ について計算された質量 259.1、実測 LCMS m/z 282.1 (M+Na)。

【1303】

C 部：

実施例 10B の B 部の手順に従って、化合物 2164 (190mg) を、DMF (2mL) 中の N-メチルチオ尿素で環化して、2165 (81mg) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.27$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{14}H_{21}N_3O_2S$ について計算された質量 295.1、実測 LCMS m/z 296.2 (M+H)。

20

【1304】

D 部：

メタノール (2mL) 中の化合物 2165 (81mg) に、氷浴で冷却しつつ、4.0M HCl/ジオキサン (1mL) を加えた。その反応混合物を 1.5 時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を DCM (5mL) に懸濁し、そして濃縮して、不純な 2166 を得た。この物質を、精製することなく、使用した。

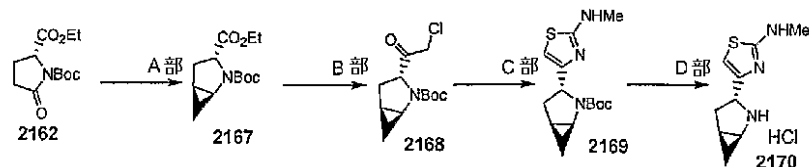
【1305】

(実施例 51C)

30

【1306】

【化 7 4 8】



A 部：

Hanessianら (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2123 およびその中の参考文献) の手順に従って、化合物 2162 (これは、WO 2004/052850 の手順に従って、製造した) から、化合物 2167 を合成した。HPLC-MS $t_R = 1.83$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{13}H_{21}NO_4$ について計算された質量 255.2、実測 LCMS m/z 278.2 (M+Na)。

40

【1307】

B 部：

実施例 10B の A 部の手順に従って、化合物 2168 を合成した。HPLC-MS $t_R = 1.78$ 分間 (MS) ; 式 $C_{12}H_{18}ClNO_3$ について計算された質量 259.1、実測 LCMS m/z 282.1 (M+Na)。

【1308】

50

C 部：

実施例 10 B の B 部の手順に従って、化合物 2168 (117 mg) を、DMF (2 mL) 中の N-メチルチオ尿素で環化して、2169 (35 mg) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.16$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₄H₂₁N₃O₂S について計算された質量 295.1、実測 LCMS m/z 296.2 (M+H)。

【1309】

D 部：

メタノール (2 mL) 中の化合物 2169 (35 mg) に、氷浴で冷却しつつ、4.0 M HCl / ジオキサン (1 mL) を加えた。その反応混合物を 1.5 時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を DCM (5 mL) に懸濁し、そして濃縮して、不純な 2170 を得た。この物質を、精製することなく、使用した。

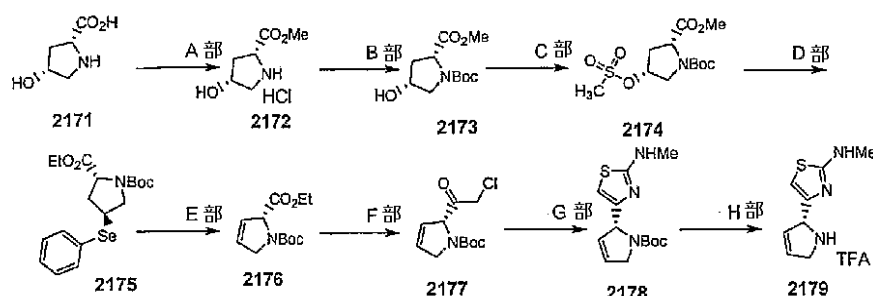
10

【1310】

(実施例 51 D)

【1311】

【化 749】



20

A 部：

メタノール (25 mL) 中のヒドロキシプロリン 2171 (1.52 g, 11.6 mmol) に、氷浴中にて、塩化チオニル (0.95 mL, 13 mmol) を加えた。この氷浴を取り除き、その反応混合物を、一晚にわたって、還流状態まで加熱した。この反応混合物を冷却し、そして濃縮した。その残渣をメタノールに溶解し、そして濃縮した。その残渣をジエチルエーテルに溶解し、そして濃縮して、定量的に、2172 を得た。

30

【1312】

【数 114】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

10.25 (bs, 1H), 8.95 (bs, 1H), 4.50 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 4.36 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

B 部：

DCM (25 mL) 中の化合物 2172 (2.11 g, 11.6 mmol) に、氷浴で冷却しつつ、DIEA (4.2 mL, 24 mmol) と、BOC-無水物 (3.03 g, 13.9 mmol) の DCM (25 mL) 溶液とを加えた。その反応混合物を室温までゆっくりと温め、そして一晚攪拌した。この反応混合物を、水、0.1 N HCl、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチルを装填し、そして 30% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 酢酸エチルで溶出する) で精製すると、油状物として、2173 (2.66 g) が得られた。

40

【1313】

【数 1 1 5】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 回転異性体 (rotomer)

4.40-4.29 (m, 2H), 3.81および3.80 (s, 3H), 3.75–3.64 (m, 1H), 3.57-
3.50 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.48 および 1.44 (s, 9H).

C 部:

DCM (50 mL) 中の化合物 2173 (2.66 g, 10.8 mmol) に、氷浴中にて、トリエチルアミン (1.66 mL, 11.9 mmol) および塩化メタンスルホン (1.09 mL, 14.1 mmol) を滴下した。その反応混合物を室温までゆっくりと温め、そして一晩攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そして層分離した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を0.1N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、油状物として、2174 (3.36 g) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.49$ 分間 (ELSD); 式 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$ について計算された質量 323.1、実測 LCMS m/z 346.1 ($M + \text{Na}$)。 10

【1314】

D 部:

エタノール (20 mL) 中のセレン化ジフェニル (1.97 g, 6.3 mmol) に、氷浴中にて、水素化ホウ素ナトリウム (472 mg, 12.5 mmol) を少しずつ加えた。泡立ちが止まった後、その反応混合物を10分間攪拌した。上記溶液を、エタノール (10 mL) 中の化合物 2174 (3.36 g, 10.4 mmol) に加えた。この反応混合物を還流状態まで2時間加熱した。その反応物を冷却し、そして真空中で溶媒を除去した。その残渣を水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) の間で分配した。層分離した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5%~20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、油状物として、2175 (2.91 g) が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.32$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$); 式 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Se}$ について計算された質量 399.1、実測 LCMS m/z 422.0 ($M + \text{Na}$)。 20

【1315】

E 部:

DCM (5 mL) 中の 2175 (481 mg, 1.21 mmol) に、氷浴中にて、ピリジン (0.162 mL, 2.0 mmol) および50%過酸化水素 (0.161 mL, 2.63 mmol) を滴下した。この氷浴を取り除き、その反応混合物を、室温で、1.25時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、0.1N HCl、炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色油状物として、2176 (272 mg) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.81$ 分間 (MS); 式 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ について計算された質量 241.1、実測 LCMS m/z 264.1 ($M + \text{Na}$)。 30

【1316】

F 部:

実施例 10B のB部で記述した手順に従って、2176 (202 mg, 0.84 mmol) から、化合物 2177 (123 mg) を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.70$ 分間 (MS); 式 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ について計算された質量 245.1、実測 LCMS m/z 264.1 ($M + \text{Na}$)。 40

【1317】

G 部:

実施例 51B のC部で記述したようにして、化合物 2177 (123 mg, 0.5 mmol) から、化合物 2178 (48 mg) を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.12$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$); 式 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ について計算された質量 281.1 50

、実測 LCMS m/z 282.1 (M+H)。

【1318】

H部：

化合物2178 (48 mg、0.17 mmol)、TFA (2 mL) および DCM (2 mL) の混合物を、室温で、1時間攪拌した。溶媒を除去し、その残渣を DCM (5 mL) に溶解し、そして濃縮して、2179 (70 mg) を得た。

【1319】

【数116】

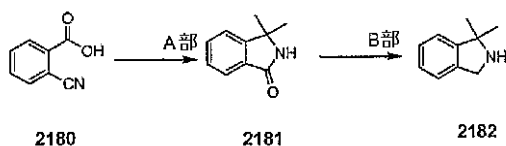
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (bs, NH), 6.75 (s, 1H), 6.26 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 5.92 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.77 (m, 1H), 4.43 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 4.28 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 3.11 (s, 3H).

10

(実施例51E)

【1320】

【化750】



20

A部：

J. Org. Chem. 1998, 63, 8, 2451-2455 の手順の改良を使用して、化合物2180を調製した。化合物2180 (0.400 g、2.72 mmol) を THF (60 mL) に溶解し、そしてドライアイス/アセトン浴にて冷却した。メチルリチウムの溶液 (ジエチルエーテル中で 1.6 M、18 mL) を滴下し、その溶液を室温まで温めた。10分後、その反応物をブラインでクエンチした。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2181 (0.200 g) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.126$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ について計算された質量 161.1、実測 LCMS m/z 162 (M+H)。

30

【1321】

B部：

化合物2181 (0.200 g、1.24 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、そしてボランの溶液 (THF 中で 2.5 M、3 mL) を滴下し、その溶液を、還流状態で、一晚攪拌した。その反応物を 1M 水酸化ナトリウム (2 mL) 溶液およびメタノール (2 mL) でクエンチし、そして還流を5時間継続した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、飽和炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2182 (65 mg) を得た。HPLC-MS $t_R = 0.595$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$ について計算された質量 147.1、実測 LCMS m/z 148 (M+H)。

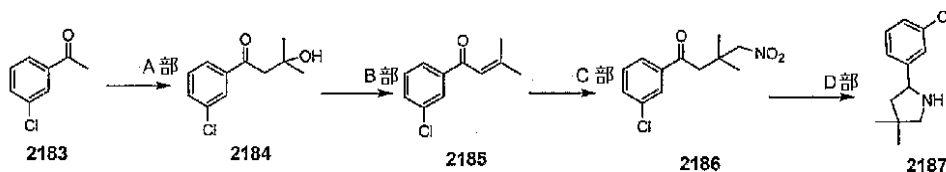
40

【1322】

(実施例51F)

【1323】

【化 7 5 1】



A 部：

J. Med. Chem. . 1994, 37, 23, 3878-3881 の手順の改良を使用して、化合物 2184 を調製した。化合物 2183 (2.0 g、12.9 mmol) を塩化メチレンに溶解し、そして氷浴中にて冷却した。トリエチルアミン (3.61 mL、26 mmol) を加え、続いて、TMSOTf (2.81 mL、15.5 mmol) を滴下した。その反応物を室温まで温め、そして 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムをゆっくりと加えて、この反応物をクエンチし、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。別のフラスコにて、-78℃で、TiCl₄ (トルエン中で 1 M、20 mL) を塩化メチレン (80 mL) に加えた。アセトン (1.2 g、22 mmol) を加え、そして 2 分間攪拌した。先に得たシリルエノールエーテルを加え、その反応物を 4 時間攪拌した。室温まで温めた後、この反応物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、そして塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2184 (600 mg) が得られた。

【1324】

【数 117】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 3.15 (s, 2H), 1.40 (s, 6H).

B 部：

化合物 2184 (600 mg、2.84 mmol) を塩化メチレン (2 mL) およびピリジン (2 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。TFAA (0.894 g、4.26 mmol) を滴下し、そして室温で、1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、DBU (0.5 mL) を加え、そして室温で、1 時間攪拌した。その反応混合物を塩化メチレンと水の間で分配した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2185 (460 mg) が得られた。

【1325】

【数 118】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90

(d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.70 (m, 1H), 2.20 (d, 3H),

2.05 (d, 3H).

C 部：

化合物 2185 (460 mg、2.38 mmol) をニトロメタン (295 mg、4.76 mmol) およびベンジルトリメチル水酸化アンモニウム (MeOH 中で 40 重量%、200 mg) に溶解し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応物を酢酸 (1 mL) でクエンチし、そしてジエチルエーテルと水の間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで

乾燥し、そして濃縮して、2186 (550 mg) を得た。

【1326】

【数119】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

D 部：

Chem. Ber. 1958, 91, 1978-1980 の手順に従って、化合物 2187 を調製した。

【1327】

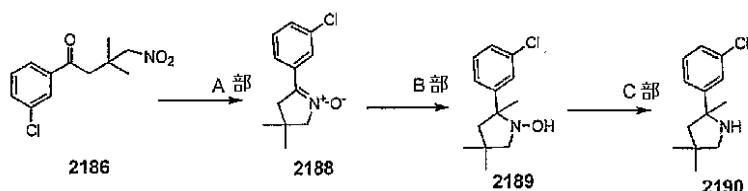
【数120】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.90-2.80 (dd, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.15 (d, 6H).

(実施例 51G)

【1328】

【化752】



A 部：

化合物 2186 (500 mg、1.96 mmol) および塩化アンモニウム (104 mg、1.96 mmol) を THF (5 mL) および水 (5 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。Zn 末 (637 mg、9.8 mmol) を一度に加え、そして一晩攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、m-CPPA (510 mg、2.94 mmol) を加え、そして 2 時間攪拌した。この反応混合物を塩化メチレンと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2188 (300 mg) を得た。

【1329】

【数121】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 1.20 (s, 6H).

B 部：

化合物 2188 (300 mg、1.35 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、そして MeMgBr (THF 中で 3 M、5 mL) を滴下した。室温で 30 分間攪拌した後、その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2189 (280 mg) を得た。

【1330】

10

20

30

40

【数 1 2 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

C 部：

化合物 2189 (280 mg、1.26 mmol) を 1 N HCl (10 mL) に溶解し、そして Zn 末 (0.5 g) を加えた。その反応混合物を、60 °C で、12 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2190 (110 mg) を得た。

【1 3 3 1】

【数 1 2 3】

 ^1H

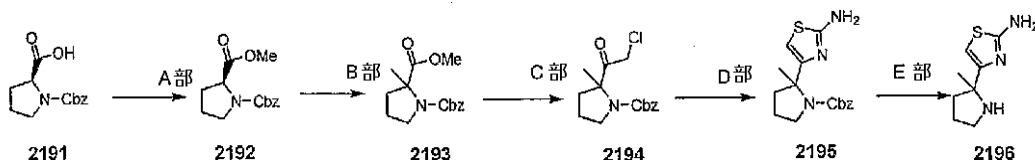
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (bs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

(実施例 51H)

20

【1 3 3 2】

【化 7 5 3】



A 部：

化合物 2191 (2.8 g、11.2 mmol) をトルエン (10 mL) および MeOH (10 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。黄色が残るまで、TMS ジアゾメタンのヘキサン溶液 (2 M、8.4 mL) を滴下した。色が透明になるまで、その反応物を酢酸でクエンチし、そして減圧下にて溶媒を除去した。その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2192 (3.1 g) を得た。この生成物を、精製することなく、使用した。

【1 3 3 3】

B 部：

ジイソプロピルアミン (3.9 mL、28 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、そして -40 °C まで冷却した。n-BuLi の溶液 (ヘキサン中で 2.5 M、8.9 mL) を滴下し、その反応物を 30 分間攪拌した。-78 °C で、THF (10 mL) に溶解した化合物 2192 (3.1 g、11.2 mmol) を滴下し、さらに 30 分間攪拌し、ヨードメタン (3.1 g、22.4 mmol) を滴下し、この反応物をさらに 1 時間攪拌した。その反応物を室温まで温め、ブラインでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2193 (2.5 g) を得た。

【1 3 3 4】

【数 1 2 4】

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.20-5.00 (m, 2H), 3.70-3.40 (d, 3H),
3.70-3.60 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.60 (d, 3H).

C 部：

ジイソプロピルアミン (1.24 mL、8.85 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、そして -40 °C まで冷却した。n-BuLi の溶液 (ヘキサン中で 2.5 M、3.5 mL) を滴下し、その反応物を 30 分間攪拌した。この溶液を、-78 °C で、化合物 2193 (450 mg、1.61 mmol) およびクロロヨードメタン (1.12 g、6.44 mmol) の THF (10 mL) 溶液に滴下した。その反応物を 30 分間攪拌し、次いで、THF (5 mL) 中の酢酸 (1 mL) を滴下することにより、クエンチした。10 分間攪拌した後、この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2194 (330 mg) が得られた。

【1 3 3 5】

【数 1 2 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.40-4.00 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.00-1.8 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H).

D 部：

化合物 2194 (175 mg、0.59 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、チオ尿素 (91 mg、1.2 mmol) を加え、そして室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2195 (115 mg) が得られた。HPLC-MS t_R = 1.17 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₆H₁₉N₃O₂S について計算された質量 317.1、実測 LCMS m/z 318.1 (M+H)。

【1 3 3 6】

E 部：

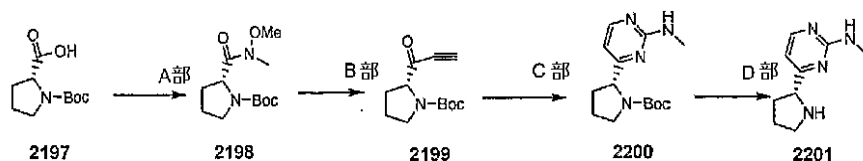
化合物 2195 (115 mg、0.36 mmol) を 30% HBr / AcOH (2 mL) に溶解し、そして 2 時間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残渣を水に溶解し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。水層を凍結乾燥して、ジ-HBr 塩 (100 mg) として、2196 を得た。

【1 3 3 7】

(実施例 51I)

【1 3 3 8】

【化 7 5 4】



A 部：

化合物 2197 (2.3 g、10.6 mmol)、4-クロロ-2,6-ジメトキシトリアジン (2.4 g、13.9 mmol) および NMM (7.3 mL、53 mmol) を THF (50 mL) に溶解し、そして 1 時間攪拌した。N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.05 g、21.2 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、一晚

撈拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2198 (2.0 g) が得られた。

【1339】

【数126】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.70-4.60 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 9H).

10

B 部:

化合物 2198 (550 mg、2.13 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、リチウム (トリメチルシリル) アセチリドの溶液 (THF 中で 0.5 M、12 mL) を滴下し、そして一晩撈拌した。その反応混合物を酢酸エチルと 1 N HCl の間で分配した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2199 (370 mg) が得られた。HPLC-MS t_R = 1.69 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₂H₁₇NO₃ について計算された質量 223.1、実測 LCMS m/z 168.1 (M - (t-ブチル))。

【1340】

20

C 部:

化合物 2199 (350 mg、1.56 mmol) およびジエチルアミン (228 mg、3.13 mmol) を EtOH (1.5 mL) および水 (1.5 mL) に溶解し、そして 3 時間撈拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣を、EtOH (6 mL) 中のメチルグアニジン塩酸塩 (756 mg、7.8 mmol) および炭酸ナトリウム (826 mg、7.8 mmol) と混ぜ合わせ、そして 48 時間還流した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2200 (210 mg) が得られた。HPLC-MS t_R = 1.26 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₄H₂₂N₄O₂ について計算された質量 278.1、実測 LCMS m/z 279.1 (M+H)。

30

【1341】

D 部:

化合物 2200 (105 mg、0.377 mmol) を、ジオキサン (2 mL) 中の 4 M HCl とメタノール (0.5 mL) とに溶解し、そして室温で、1 時間撈拌した。その反応混合物を濃縮し、そしてジエチルエーテルで倍散して、HCl 塩として、2201 (74 mg) を得た。

【1342】

40

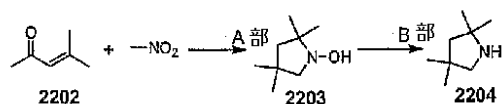
【数127】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.60 (bs, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H).

(実施例 51J)

【1343】

【化 7 5 5】



A 部：

J. Org. Chem. 1991, 57, 7034-7038で記載された手順に従って、化合物 2203 を調製した。

【1 3 4 4】

B 部：

濃塩酸 (1.4 mL) および水 (5.8 mL) 中の 2203 (200 mg、1.42 mmol) および亜鉛末 (278 mg、4.25 mmol) の混合物を、還流状態で、一晩撹拌した。この混合物を水酸化カリウムペレットで塩基性にし、デカントし、その水溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、粘稠な黄色固形物 (95 mg) として、2204 を得た。

【1 3 4 5】

【数 1 2 8】

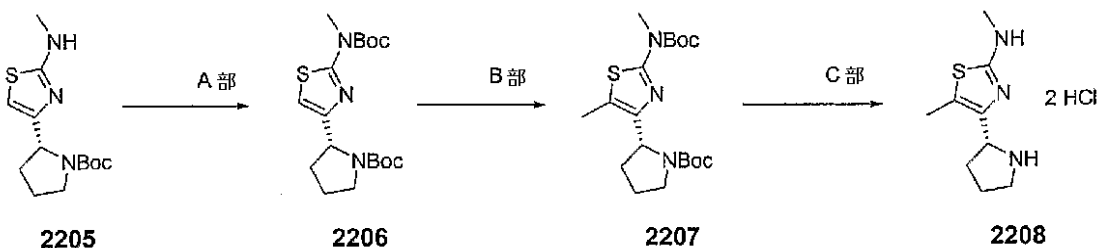
 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 3.35 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

(実施例 51 K)

【1 3 4 6】

【化 7 5 6】



実施例 10 B で記述した手順を使用して、化合物 2205 を調製した。

【1 3 4 7】

A 部：

2-メチルアミノチアゾール 2205 (100 mg、0.35 mmol) および DMA P (135 mg、1.0 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、室温で、 Boc_2O (218 mg、1.0 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩撹拌し、次いで、酢酸エチル (30 mL) で希釈した。有機物を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、半油状物として、保護した生成物 2206 (130 mg) を得た。HPLC-MS $t_R = 2.42$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$)；式 $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量 383.2、実測 LCMS m/z 384.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

【1 3 4 8】

B 部：

チアゾール 2206 (150 mg、0.39 mmol) の THF (5 mL) 溶液を -78°C まで冷却し、そして $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中で 2.5 M、0.19 mL、0.47 mmol) をゆっくりと加えた。得られた混合物を、 -78°C で、30 分間撹拌し、次いで、ヨードメタン (0.1 mL、1.55 mmol) を加えた。その混合物をさらに 30 分間撹拌し、続いて、飽和 NH_4Cl 溶液 (15 mL) を加えた。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃

10

20

30

40

50

縮した。カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製すると、回収チアゾール2206（36mg）および2207（100mg）が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.51$ 分間（ $\text{UV}_{254\text{nm}}$ ）；式 $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量397.2、実測LCMS m/z 398.2（ $\text{M}+\text{H}$ ）。

【1349】

C部：

5-メチルチアゾール2207（100mg、0.25mmol）のジオキサン（2mL）溶液に、HCl（ジオキサン中で4N、4mL）を加え、続いて、水（0.5mL）を加えた。その混合物を、室温で、1時間攪拌し、そして濃縮した。得られた残渣2208（72mg）を真空乾燥し、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

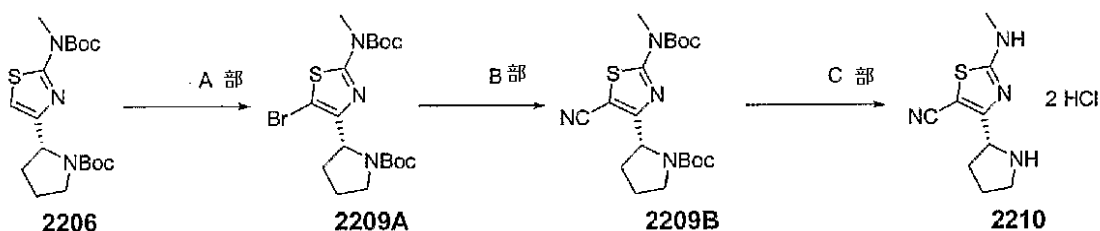
10

【1350】

（実施例51L）

【1351】

【化757】



20

A部：

チアゾール2206（190mg、0.5mmol）のクロロホルム（5mL）溶液に、NBS（107mg、0.6mmol）を加えた。その混合物を50℃まで加熱し、そして1時間攪拌した。室温まで冷却した後、この混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、5-ブロモチアゾール2209A（221mg）を得た。HPLC-MS $t_R = 2.65$ 分間（ $\text{UV}_{254\text{nm}}$ ）；式 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量461.1、実測LCMS m/z 462.1（ $\text{M}+\text{H}$ ）。

【1352】

30

B部：

5-ブロモチアゾール2209A（221mg、0.48mmol）、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （117mg、1.0mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （45mg、0.05mmol）およびDPPF（55mg、0.1mmol）の混合物を、25ml丸底フラスコにて、アルゴンで3分間フラッシュした。アルゴン下にて、DMA（3mL）を加え、このフラスコを、アルゴン雰囲気下にて、密封した。この混合物を85℃まで加熱し、そして一晩攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチル（30mL）を加えて、この反応混合物を希釈し、その溶液をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、油状物として、5-シアノチアゾール2209B（167mg）を得た。HPLC-MS $t_R = 2.39$ 分間（ $\text{UV}_{254\text{nm}}$ ）；式 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量408.2、実測LCMS m/z 409.2（ $\text{M}+\text{H}$ ）。

40

【1353】

C部：

実施例51KのC部で記述した手順に従って、2209B（167mg、0.41mmol）から、化合物2210（110mg）を調製した。HPLC-MS $t_R = 0.62$ 分間（ $\text{UV}_{254\text{nm}}$ ）；式 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ について計算された質量208.1、実測LCMS m/z 209.1（ $\text{M}+\text{H}$ ）。

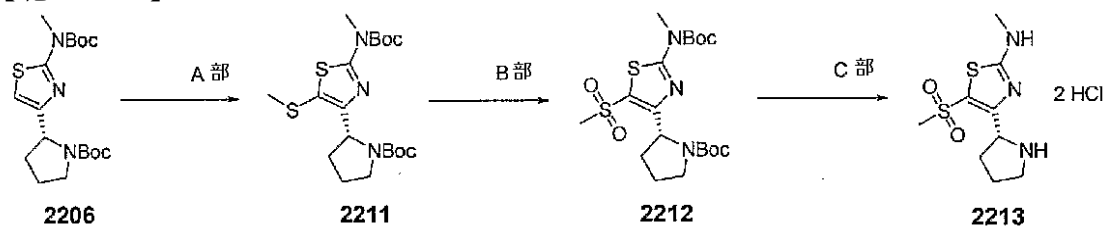
【1354】

（実施例51M）

50

【1355】

【化758】



A部：

10

チアゾール2206 (190 mg、0.5 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、 -78°C で、 $n\text{-BuLi}$ の溶液 (ヘキサン中で2.5 M、0.24 mL、0.6 mmol) を加えた。得られた混合物を、 -78°C で、1時間攪拌し、次いで、二硫化メチル (94 mg、1.0 mmol) を加えた。その混合物をさらに1時間攪拌し、次いで、室温までゆっくりと温めた。次いで、飽和 NH_4Cl 溶液を加えて、この反応物をクエンチした。その混合物を酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、5-メチルスルフィドチアゾール2211 (137 mg) および回収チアゾール2206 (38 mg) を得た。HPLC-MS $t_R = 2.62$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ について計算された質量429.2、実測LCMS m/z 430.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

20

【1356】

B部：

ジクロロメタン (10 mL) 中のスルフィド2211 (137 mg、0.32 mmol) および $m\text{-CPBA}$ (約77%、230 mg、1.0 mmol) の混合物を、室温で、一晩攪拌した。酢酸エチル (80 mL) を加えて、この混合物を希釈し、そして有機物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回洗浄し、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、5-メチルスルホンチアゾール2212 (141 mg) を得た。HPLC-MS $t_R = 2.62$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ について計算された質量461.2、実測LCMS m/z 406.1 ($\text{M}+\text{H}-t\text{-Bu}$)。

30

【1357】

C部：

実施例51KのC部で記述した手順に従って、2212 (141 mg、0.30 mmol) から、化合物2213 (110 mg) を調製した。HPLC-MS $t_R = 0.63$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ について計算された質量261.1、実測LCMS m/z 262.0 ($\text{M}+\text{H}$)。

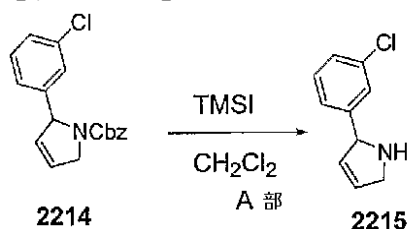
【1358】

(実施例51N)

40

【1359】

【化759】



ann, A. . Tetrahedron Letters, 2002, 1453) により、出発ピロリン誘導体 2214 を調製した。

【1360】

A 部：

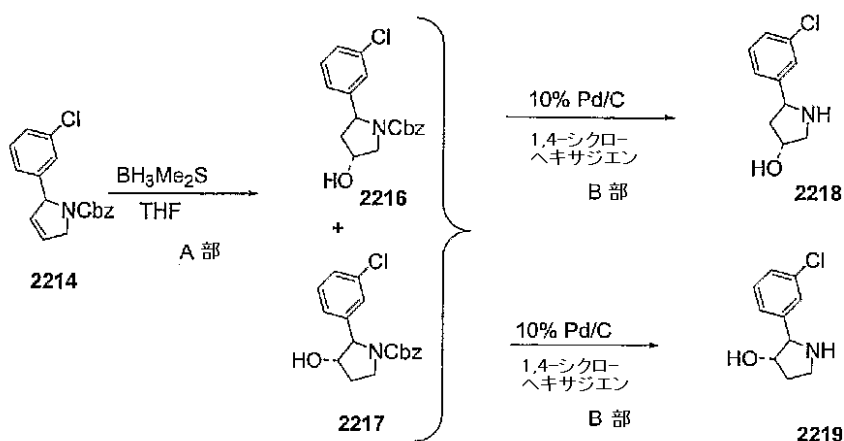
2214 の溶液 (0.47 g、1.5 mmol; 20 mL の CH_2Cl_2) に、室温で、ヨウ化トリメチルシリル (0.44 g、2.24 mmol) を滴下し、そして 3 時間攪拌した。その混合物を 0°C まで冷却した後、メタノール (5 mL) でクエンチした。減圧下にて溶媒を除去して、粗アミン 2215 を得、これを、さらに精製することなく、使用した。実施例 510：

(実施例 510)

10

【1361】

【化760】



20

A 部：

中間体 2214 (0.65 g、2 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 0°C で、硫化ボランジメチル (2.0 M トルエン溶液、1.45 mL、2.9 mmol) を滴下した。添加後、その混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を、水 (1.0 mL) および 3 N NaOH (3.0 mL) を滴下して、クエンチした。得られた混合物を 5 分間攪拌し、次いで、 0°C まで冷却した後、30% H_2O_2 (6.0 mL) を滴下した。この混合物を、周囲温度で、2 時間攪拌し、次いで、5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 mL) で処理し、さらに半時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、有機物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして真空下にて濃縮して、粗残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:3~1:2 の酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、第一中間体 2217 (0.3 g、44%) を得、続いて、中間体 2216 (0.2 g、29%) を得た。

30

【1362】

B 部：

中間体 2216 (0.075 g、0.22 mmol) をエチルアルコール (1.5 mL) に溶解した。次いで、1,4-シクロヘキサジエン (0.21 mL、2.24 mmol) を加え、続いて、 N_2 下にて、10% Pd/C を加えた。その反応混合物を、室温で、2 時間攪拌し、セライトで濾過し、そして真空下にて濃縮して、中間体 2218 (0.035 g、80%) を得た。

40

【1363】

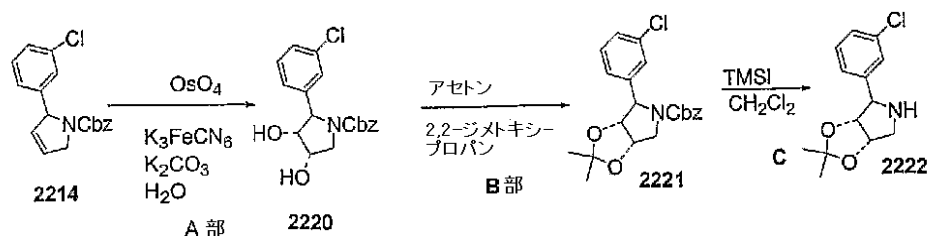
中間体 2218 について、A~B 部で記述した方法と類似の方法を使用して、化合物 2219 を調製した。

【1364】

(実施例 51P)

【1365】

【化 7 6 1】



A 部：

中間体 2214 (0.1 g、0.3 mmol) を t-ブタノール (3 mL) および水 (3 mL) に溶解した。ヘキサシアノ鉄酸カリウム (0.31 g、0.94 mmol) および炭酸カリウム (0.13 g、0.94 mmol) を加え、そして 15 分間攪拌した。この混合物に、四酸化オスミウム (0.005 g、0.02 mmol) を加え、そして 16 時間攪拌した。その反応物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、有機物をブライン (10 mL) で 1 回洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、中間体 2220 (0.1 g、91%) を得た。

【1366】

B 部：

ジオール 2220 (0.1 g、0.28 mmol) をアセトン (5 mL) に溶解し、そして 2,2-ジメトキシプロパン (0.045 g、0.43 mmol) を加え、続いて、触媒量の p-トルエンスルホン酸 (0.06 g、0.03 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、14 時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲル分取クロマトグラフィー (これは、溶離溶媒として、酢酸エチル/ヘキサン (1/3) を使用する) で精製して、2221 (0.075 g、68%) を得た。

【1367】

C 部：

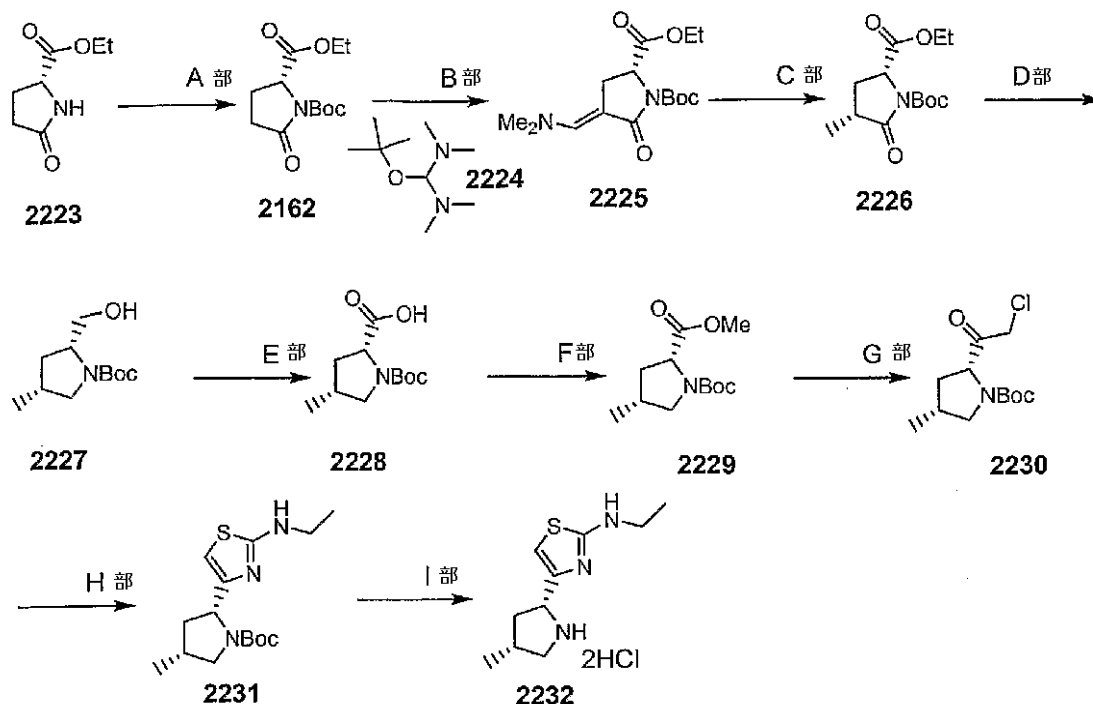
中間体 2221 (0.06 g、0.15 mmol) を CH_2Cl_2 (0.5 mL) に溶解し、続いて、0℃で、ヨウ化トリメチルシリル (0.034 mL、0.24 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。その反応物をメタノール (5 mL) でクエンチし、さらに 2 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して、粗アミン 2222 を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

【1368】

(実施例 51Q)

【1369】

【化 7 6 2】



A 部：

化合物 2 2 2 3 (2.2 g、13.9 mmol) を塩化メチレン (25 mL) に溶解し、そしてトリエチルアミン (3.9 mL、27.8 mmol)、DMA P (100 mg) および二炭酸ジ-*t*-ブチル (3.33 g、15.3 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、5 時間攪拌し、次いで、水および塩化メチレンで希釈した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、所望生成物 (3.0 g) が得られた。

【1 3 7 0】

【数 1 2 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (m,

1H), 4.20 (q, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (t, 3H).

B 部：

t-ブトキシ-ビス (ジメチルアミノ) メタン (2 2 2 4) (0.705 mL、3.42 mmol) に化合物 2 1 6 2 (630 mg、2.44 mmol) を加え、そして 80 °C で、一晩攪拌した。減圧下にて過剰な試薬を除去して、2 2 2 5 を得、これを、精製することなく、使用した (750 mg)。

【1 3 7 1】

【数 1 3 0】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.10 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.80 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (m, 3H).

C 部：

化合物 2 2 2 5 (750 mg、2.4 mmol) を酢酸エチル (12 mL) に溶解し、そしてアルゴン雰囲気下にて、10% Pd-C (200 mg) を加えた。その反応混合物

10

20

30

40

50

を水素雰囲気下に置き、そして室温で、96時間攪拌した。その反応物を濾過し、そして溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、所望生成物 (350 mg) が得られた。

【1372】

【数131】

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 4.50 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 9H),

1.32 (t, 3H), 1.28 (d, 3H).

10

D 部：

化合物 2226 (200 mg、0.73 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、そして硫化ボランジメチル (THF 中で 2 M、1.5 mL) を加えた。その反応混合物を 40 時間攪拌し、次いで、氷浴中にて冷却し、そしてメタノールでゆっくりとクエンチした。溶媒を蒸発させ、その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、所望生成物 (80 mg) を得た。

【1373】

【数132】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (m, 1H), 3.75-

3.50 (m, 3H), 2.75 (t, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (m, 1H), 1.00 (d,

3H).

20

E 部：

化合物 2227 (70 mg、0.32 mmol) をアセトン (3 mL) に溶解し、そしてジョーンズ試薬 (1 mL) を滴下した。その反応混合物を一晩攪拌し、次いで、メタノールでクエンチした。次いで、この混合物を濾過し、そして濃縮した。その残渣を飽和炭酸水素ナトリウムに溶解し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。水層を pH 2 まで酸性化し、次いで、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、所望生成物 (55 mg) を得た。

【1374】

【数133】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.30-4.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.95

(m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.50 (d, 9H), 1.05

(m, 3H).

30

F 部：

化合物 2228 (370 mg、1.62 mmol) をトルエン (2 mL) およびメタノール (2 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。トリメチルシリルジアゾメタンの溶液 (ヘキサン中で 2 M、1.5 mL) を滴下した。その溶液を 1 時間攪拌し、次いで、濃縮した。その残渣を酢酸エチルおよび水に溶解した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、メチルエステル 2229 (310 mg) を得た。

【1375】

G 部：

別のフラスコにて、ジイソプロピルアミン (1.0 mL) を THF (10 mL) に溶解し、そして -78 °C まで冷却した。n-ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中で 2.5 M、2.55 mL) を滴下し、そして 30 分間攪拌した。この溶液を、-78 °C で、メチルエステル 2229 (310 mg、1.27 mmol) およびクロロヨードメタン (0.9 g

40

50

、5.08 mmol) の THF (5 mL) 溶液に滴下した。30 分後、その反応を、THF (5 mL) 中の酢酸 (1 mL) を滴下して、クエンチした。この反応混合物を室温まで温め、そして水および酢酸エチルで希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、所望の α-クロロケトン 2230 (150 mg) が得られた。

【1376】

H 部:

α-クロロケトン 2230 (150 mg、0.575 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、エチルチオ尿素 (134 mg、1.15 mmol) を加え、そして 80 °C で、一晩攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル) で精製すると、所望生成物 2231 (85 mg) が得られた。HPLC-MS t_R = 1.35 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₅H₂SN₃O₂S について計算された質量 311.1、実測 LCMS m/z 312.1 (M+H)。

10

【1377】

I 部:

化合物 2231 (85 mg、0.30 mmol) を、ジオキサン (2 mL) 中の 4 M HCl とメタノール (0.5 mL) とに溶解し、そして 30 分間攪拌した。溶媒を除去して、ジ- HCl 塩 (65 mg) として、2232 を得た。

【1378】

20

【数134】

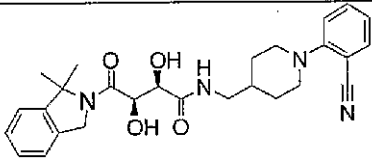
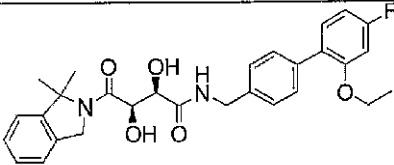
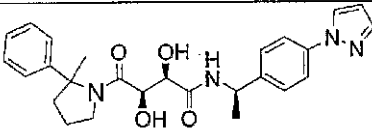
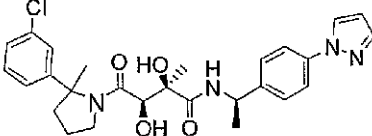
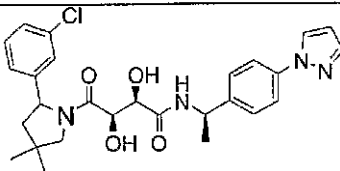
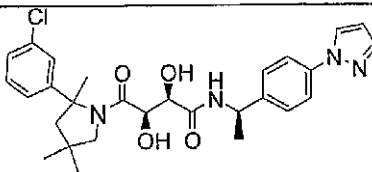
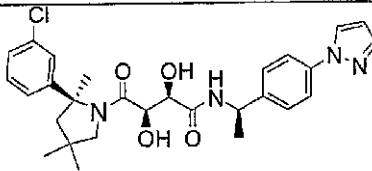
¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 9.50 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 1.10 (d, 3H).

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1379】

【化 7 6 3】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2233		494.2	495.2
2234		506.2	507.1
2235		462.2	463.1
2236		510.2	511.1
2237		510.2	511.1
2238		524.2	525.1
2239		524.2	525.1

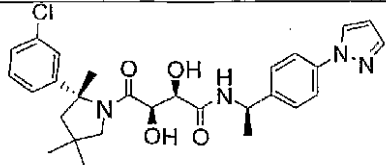
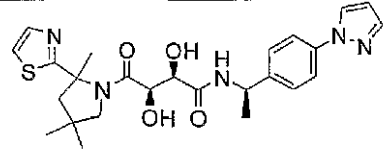
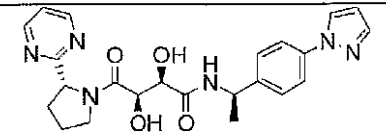
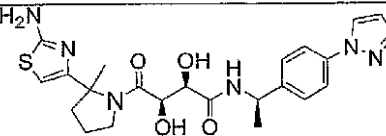
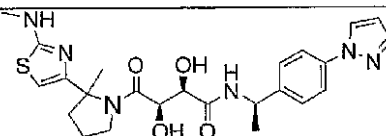
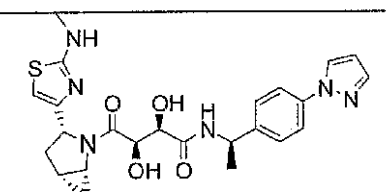
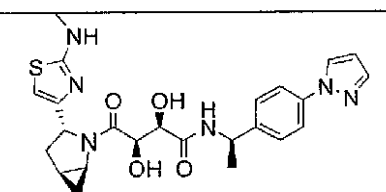
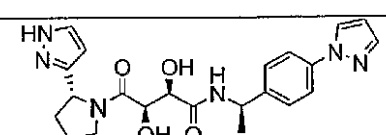
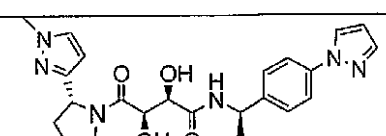
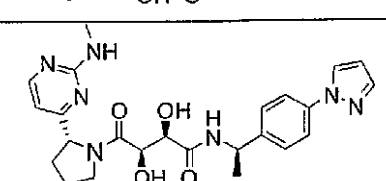
10

20

30

【1 3 8 0】

【化 7 6 4】

2240		524.2	525.1
2241		497.2	498.1
2242		450.2	451.1
2243		484.1	485.0
2244		498.2	499.1
2245		496.2	497.1
2246		496.2	497.1
2247		438.2	439.1
2248		452.2	453.1
2249		479.2	480.1

10

20

30

40

【1 3 8 1】

【化 7 6 5】

2250		482.2	483.1
2251		469.2	470.0
2252		484.2	485.1
2253		530.2	531.1
2254		428.2	429.2
2255		470.2	471.1
2256		498.2	499.1
2257		512.2	513.1
2258		538.2	539.2

10

20

30

40

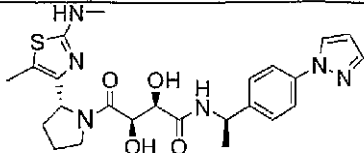
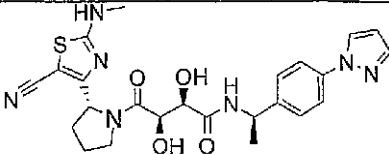
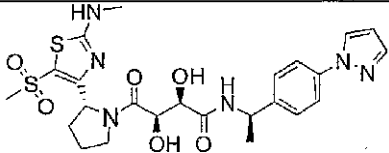
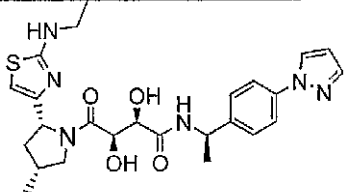
【 1 3 8 2 】

【化 7 6 6】

2259		547.2	548.2
2260		498.2	499.1
2261		526.2	527.1
2262		480.2	481.1
2263		480.2	481.1
2264		480.2	481.3
2265		498.2	499.1
2266		498.2	499.1
2267		514.2	515.1

【 1 3 8 3 】

【化 7 6 7】

2268		498.2	499.1
2269		509.2	510.1
2270		562.2	563.0
2271		512.2	513.1

10

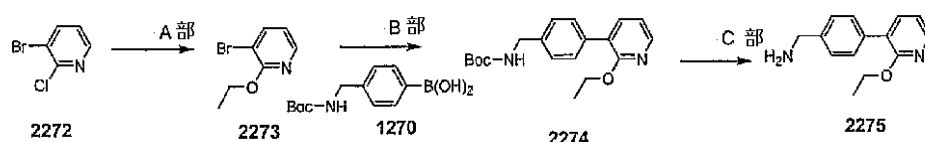
20

(实施例 52)

(实施例 5 2 A)

【 1 3 8 4 】

【化 7 6 8 - 1】



30

A 部：

ナトリウムペレット (1.0 g、43 mmol) をエタノール (35 mL) に溶解した。その溶液に化合物 2272 (1.4 g、7.2 mmol) を加え、この反応物を一晩還流した。減圧下にて溶媒を除去し、その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2273 (1.3 g) を得た、生成物を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS t_R = 1.92 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₇H₈NOBr について計算された質量 201.0、実測 LCMS m/z 202.1 (M+H)。

【 1 3 8 5 】

B 部：

化合物 2273 (171 mg、0.8592 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解した。その溶液に、ボロン酸 1270 (409 mg、1.69 mmol)、Pd₂(dba)₃ (38 mg、0.0423 mmol)、S-PHOS (34 mg、0.084 mmol)、リン酸カリウム (358 mg、1.69 mmol) を加え、そして還流状態で、一晚攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、そして減圧下にてトルエンを除去した。その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2274 (190 mg) を得た。この物質を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS t_R = 2.21 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₉H₂₄N₂O₃ について計算された質量 328.2、実測 LCMS m/z 329

40

50

2 (M + H)。

【1386】

C 部：

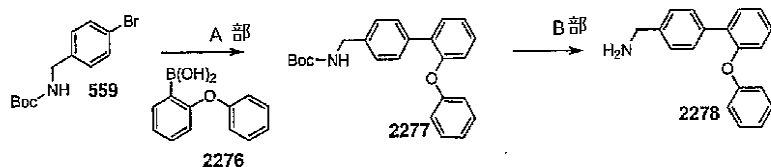
化合物 2274 (190 mg、0.584 mmol) を塩化メチレン (4 mL) および TFA (1 mL) に溶解し、そして 30 分間攪拌した。溶媒を除去して、TFA 塩 (190 mg) として、2275 を得た。

【1387】

(実施例 52B)

【1388】

【化768-2】



A 部：

化合物 559 (100 mg、0.35 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解した。次いで、その溶液に、ボロン酸 2276 (113 mg、0.52 mmol)、Pd₂(dba)₃ (27 mg、0.03 mmol)、トリフェニルホスフィン (13.7 mg、0.052 mmol)、リン酸カリウム (148 mg、0.70 mmol) を加え、そして還流状態で、一晩攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、そして減圧下にてトルエンを除去した。その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2277 (80 mg) が得られた。

【1389】

【数135】

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.50 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.20-7.10 (m, 2H),

7.00-6.90 (m, 3H), 4.30 (d, 2H), 1.45 (s, 9H).

B 部：

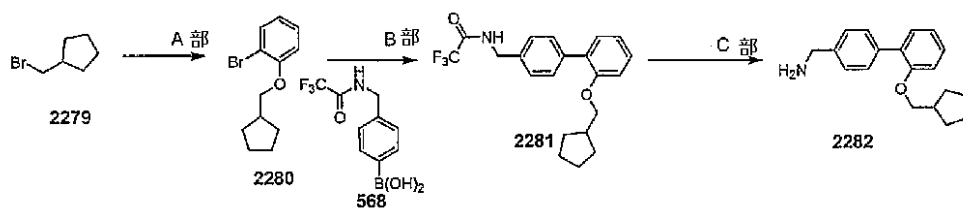
化合物 2277 (80 mg、0.21 mmol) をジオキサン (2 mL) 中の 4 M HCl に溶解し、そして室温で、1 時間攪拌した。その反応物をジエチルエーテル (5 mL) で希釈し、そして濾過により 2278 (60 mg) を集めた。

【1390】

(実施例 52C)

【1391】

【化769】



A 部：

化合物 2279 (500 mg、3.08 mmol)、炭酸セシウム (3.0 g、9.25 mmol) および 2-ブロモフェノール (527 mg、3.08 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、そして 60 °C で、2 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製すると、2280（400mg）が得られた。

【1392】

【数136】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 3.90 (d, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

B部：

化合物2280（157mg、0.50mmol）、化合物568（250mg、1.02mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （9.1mg、0.01mmol）、 S-PHOS （8.3mg、0.02mmol）、フッ化カリウム（350mg、3.0mmol）をジオキサン（8mL）に溶解し、そして還流状態で、一晚攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、そして減圧下にてトルエンを除去した。その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製すると、2281（200mg）が得られた。

【1393】

【数137】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 4.60 (d, 2H), 3.85 (d, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.30 (m, 2H).

C部：

化合物2281（100mg、0.317mmol）を MeOH （5mL）に溶解し、そして炭酸カリウム飽和溶液（1mL）を加え、その反応物を3時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2282（40mg）を得た。

【1394】

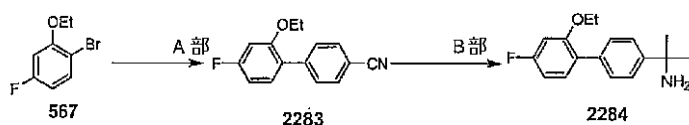
【数138】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.00 (m, 2H), 4.60 (d, 2H), 3.85 (d, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.35 (m, 2H).

（実施例52D）

【1395】

【化770】



A部：

化合物567（500mg、2.29mmol）、4-シアノフェニルboron酸（483mg、3.43mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （70mg、0.08mmol）、トリフェニルホスフィン（70mg、0.26mmol）、リン酸カリウム（970mg、4.58mmol）をジオキサン（15mL）に溶解し、そして還流状態で、一晚攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、そして減圧下にてジオキサンを除去した

10

20

30

40

50

。その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、5%酢酸エチル／ヘキサン）で精製すると、2283（240mg）が得られた。

【1396】

【数139】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.58 (m, 4H),
7.27-7.23 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).

B部：

10

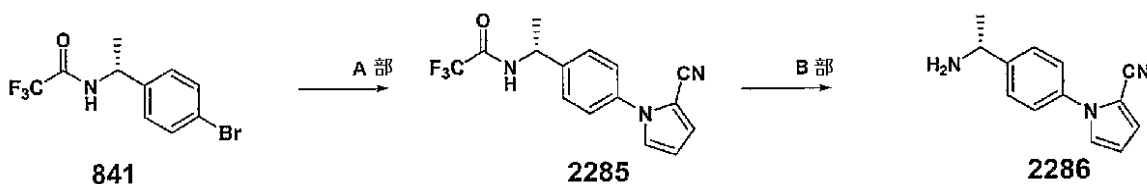
J. Org. Chem. 1992, 57, 4521-4527の手順に従って、化合物2284を調製した。

【1397】

（実施例52E）

【1398】

【化771】



20

A部：

DMA（10mL）中の化合物841（2.96g、10mmol）、ピロール-2-カルボニトリル（1.1g、12mmol）および1,10-フェナントロリン（1.17g、6.5mmol）の混合物に、炭酸セシウム（6.52g、20mmol）およびCuI（0.42g、2.2mmol）を加え、その混合物を、150℃で、18時間加熱した。この混合物を濾過し、そしてEtOAc（100mL）でリンスした。濾液を水（2×10mL）およびブライン（10mL）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、10%EtOAc／ヘキサンに続いて、20%EtOAc／ヘキサン）で精製すると、油状物（0.17g、5.7%）として、化合物2285が得られた。

30

【1399】

B部：

ジオキサン（3mL）中の化合物2285（0.17g、0.57mmol）および1M LiOH水溶液（1mL、1mmol）の混合物を、室温で、18時間撹拌した。その反応混合物を濃縮し、水（2mL）を加え、そして CH_2Cl_2 （2×10mL）で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、1%MeOH／ CH_2Cl_2 に続いて、5%MeOH／ CH_2Cl_2 ）で精製すると、油状物（0.085g、71%）として、化合物2286が得られた。

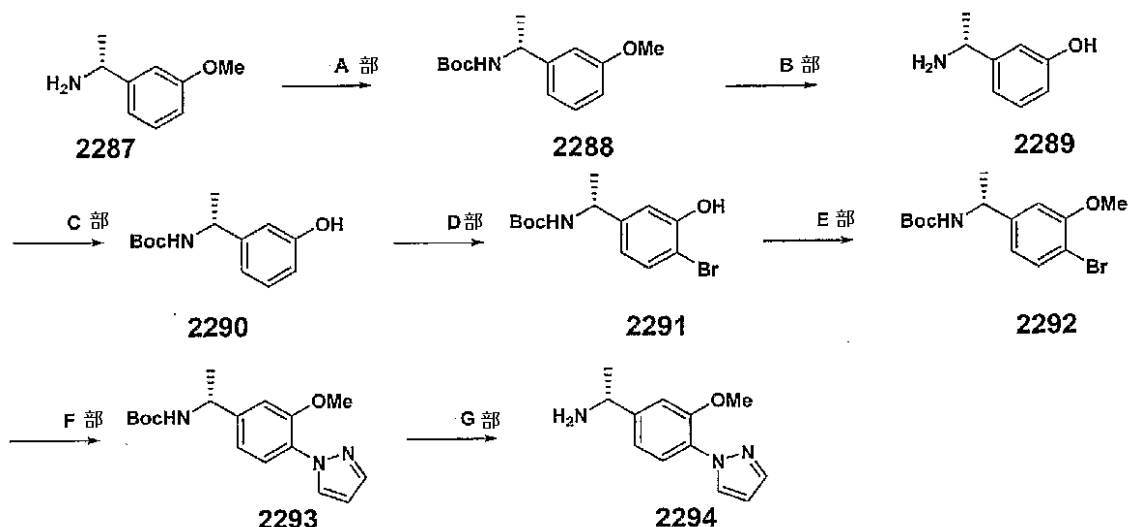
40

【1400】

（実施例52F）

【1401】

【化 7 7 2】



10

A 部：

化合物 2287 (20.6 g、136.4 mmol) の CH_2Cl_2 (200 mL) 溶液にトリエチルアミン (27.5 g、272.8 mmol) を加え、その反応混合物を 0℃まで冷却し、そして $(\text{Boc})_2\text{O}$ (32.7 g、150 mmol) を加えた。この混合物を、0℃で、10分間攪拌し、次いで、室温まで温め、そして4時間攪拌した。この反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、10% EtOAc / ヘキサンに続いて、15% EtOAc / ヘキサン) で精製すると、白色固形物 (32.7 g、95%) として、化合物 2288 が得られた。

20

【1402】

B 部：

化合物 2288 (3.95 g、15.7 mmol) の CH_2Cl_2 (200 mL) 溶液に、滴下漏斗を経由して、 -78°C で、15分間にわたって、1M BBr_3 / CH_2Cl_2 溶液 (37 mL) を滴下した。その反応混合物を、 -78°C で、2時間攪拌し、次いで、 MeOH (100 mL) に慎重に注ぎ、そして濃縮して、褐色タール状物 (3.6 g) を得た。エーテル (3×20 mL) で倍散し、そして濃縮して、褐色タール状物として、化合物 2289 を得、これを、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

30

【1403】

C 部：

粗化合物 2289 を CH_2Cl_2 (100 mL) に懸濁し、そしてトリエチルアミン (8.8 mL、63 mmol) を加えた。その反応混合物を 0℃まで冷却し、そして $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.77 g、17.3 mmol) を加えた。この混合物を、室温で、1時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、水 (100 mL)、飽和 NaHCO_3 (25 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、10% EtOAc / ヘキサンに続いて、15% EtOAc / ヘキサンおよび 20% EtOAc / ヘキサン) で精製すると、油状物 (1.85 g、2工程にわたって、62%) として、化合物 2290 が得られた。

40

【1404】

D 部：

化合物 2290 (0.45 g、1.9 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、滴下漏斗を経由して、 NBS (0.34 g、1.9 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を加えた。室温で、3.5時間攪拌し、次いで、10% H_2SO_4 水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、100% CH_2Cl_2 に続いて、1% EtOAc / CH_2Cl_2)

50

2) で精製すると、化合物 2291 (0.13 g、21%) が得られた。

【1405】

E 部：

化合物 2291 (0.22 g、0.7 mmol) のアセトン (6 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (0.288 g、2.1 mmol) を加え、続いて、ヨウ化メチルの溶液 (0.065 mL、1.05 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、18 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。その残渣を EtOAc (20 mL) に溶解し、そして水 (2 mL) で洗浄し、続いて、ブライン (2 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、化合物 2292 (0.2 g、86%) を得た。

10

【1406】

F 部：

実施例 52E、A 部で記述した手順に従って、化合物 2293 を調製した。

【1407】

G 部：

実施例 1 で記述したようにして、TFA 脱保護によって、化合物 2293 から、化合物 2294 を調製した。

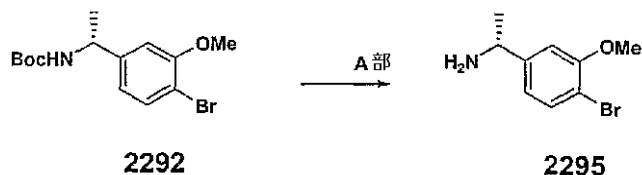
【1408】

(実施例 52G)

【1409】

20

【化773】



A 部：

実施例 1 で記述したようにして、TFA によって、化合物 2292 2293 から、化合物 2295 を調製した。

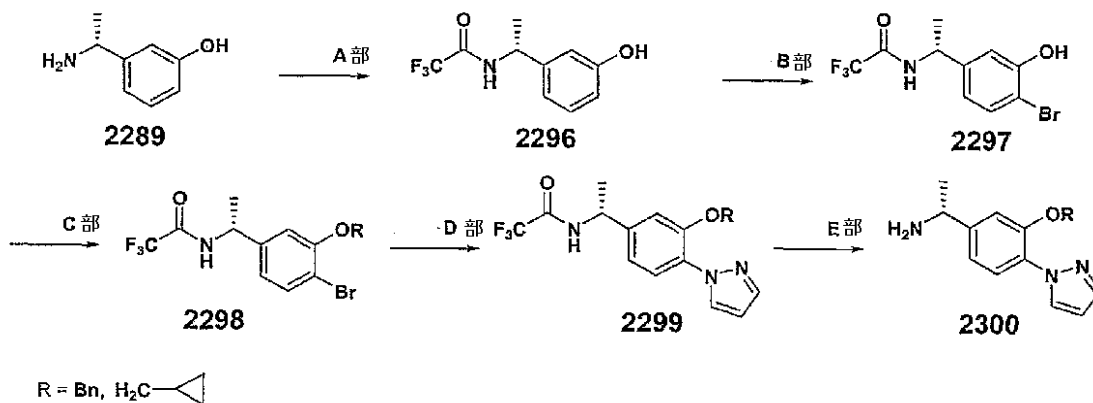
30

【1410】

(実施例 52H)

【1411】

【化774】



40

A 部：

実施例 52F の C 部で記述した手順によって、 BOC_2O に代えて、無水トリフルオロ酢酸を使用して、化合物 2289 を化合物 2296 に変換した。

【1412】

50

B 部、C 部、D 部：

実施例 5 2 F の D 部、E 部および F 部で記述した手順に従って、ヨウ化メチルに代えて、臭化ベンジルおよび臭化シクロプロピルを使用して、化合物 2 2 9 7、2 2 9 8 および 2 2 9 9 を調製した。

【1 4 1 3】

E 部：

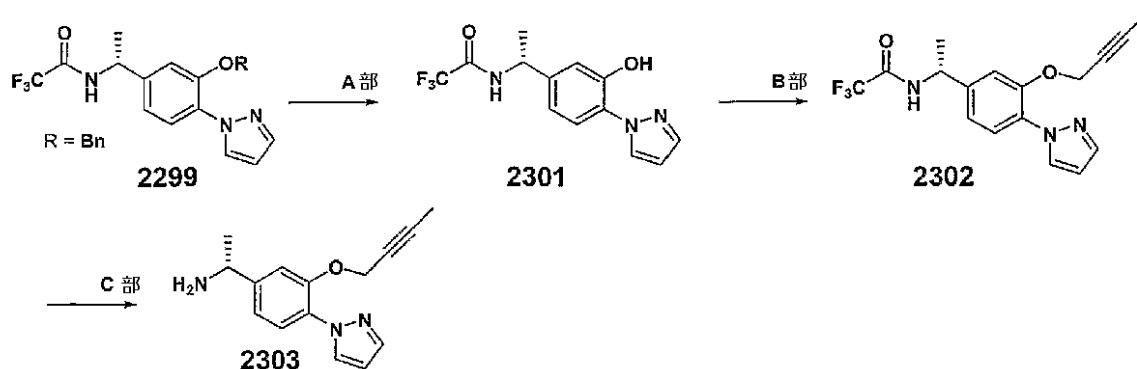
実施例 5 2 E、B 部で記述した手順に従って、化合物 2 2 9 9 から、化合物 2 3 0 0 を調製した。

【1 4 1 4】

(実施例 5 2 I)

【1 4 1 5】

【化 7 7 5】



A 部：

化合物 2 2 9 9 (0. 2 7 g、0. 6 9 mmol)、1 0 % P d - C (0. 1 8 g) および E t O H (2 5 m L) の混合物を、5 5 p s i の水素雰囲気下にて、1 8 時間攪拌した。セライトで濾過し、C H ₂ C l ₂ でリンスし、そして濃縮して、所望化合物 2 3 0 1 (0. 2 1 g、1 0 0 %) を得た。

【1 4 1 6】

B 部、C 部：

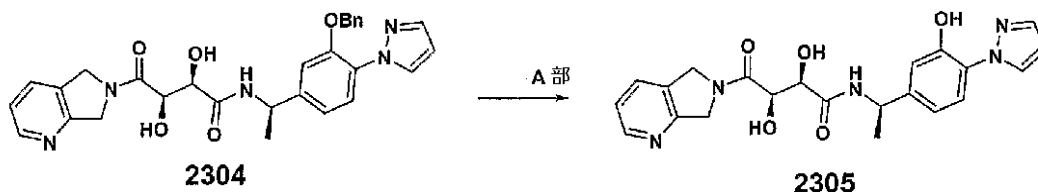
実施例 5 2 H、C 部および E 部で記述した手順に従って、アルキル化剤として、1 - ブ 30
ロモ - 2 - プチンを使用して、化合物 2 3 0 2 および 2 3 0 3 を調製した。

【1 4 1 7】

(実施例 5 2 J)

【1 4 1 8】

【化 7 7 6】



A 部：

化合物 2 3 0 4 (6 0 m g)、1 0 % P d - C (3 0 m g) および M e O H (1 0 m L) を、水素雰囲気下にて、室温で、1 8 時間攪拌した。濾過し、C H ₂ C l ₂ でリンスし、そして濃縮して、所望生成物 2 3 0 5 (5 0 m g) を得た。

【1 4 1 9】

(実施例 5 2 K)

【1 4 2 0】

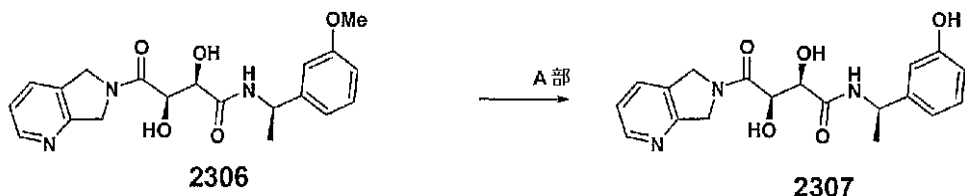
10

20

30

40

【化 7 7 7】



A部：

実施例 5 2 F、B 部で記述した手順に従って、化合物 2 3 0 6 から、化合物 2 3 0 7 を調製した。

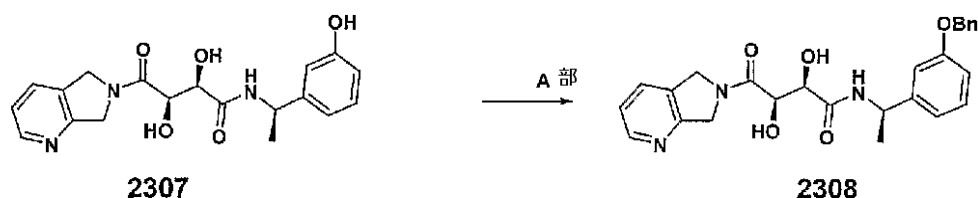
10

【1 4 2 1】

(実施例 5 2 L)

【1 4 2 2】

【化 7 7 8】



20

A部：

アセトン (10 mL) 中の 2 3 0 7 (0.065 g、0.18 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (0.082 g、0.59 mmol) を加え、続いて、臭化ベンジル (0.022 mL、0.19 mmol) を加え、その反応混合物を 18 時間還流した。この反応混合物に DMF (0.5 mL) を加え、そして 70 °C で、18 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして EtOAc (5 mL) を加え、次いで、水 (2 × 1 mL) で洗浄し、続いて、ブライン (1 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5 % MeOH (NH_3) / CH_2Cl_2) で精製すると、2 3 0 8 (0.019 g、23 %) が得られた。

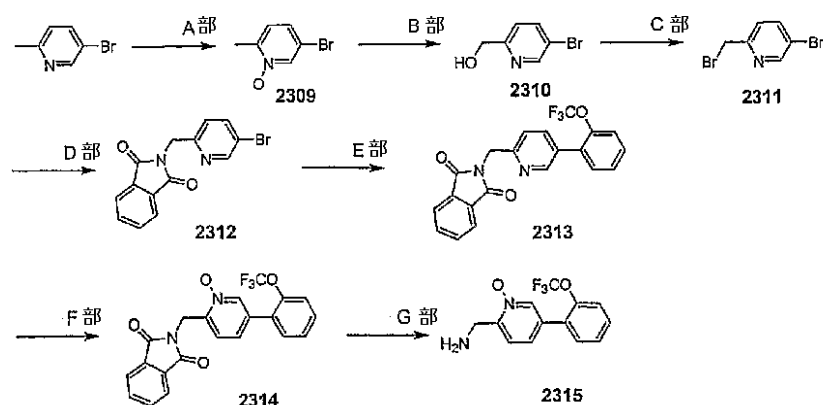
【1 4 2 3】

30

(実施例 5 2 M)

【1 4 2 4】

【化 7 7 9】



40

A部：

5-ブロモピコリン (20 g、116 mmol) のクロロホルム (100 mL) 溶液に、0 °C で、20 分間にわたって、77 % mCPBA (28.7 g、128 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌し、その時点の後、固形物を濾過して除き、濾液を飽和 Na_2CO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、白

50

色固形物として、2309 (17.83 g、82%) を得た。

【1425】

【数140】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$

Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

B 部：

化合物 2309 (15 g、80 mmol) を 0℃ まで冷却し、そしてアルゴン下にて、無水トリフルオロ酢酸 (35 mL、250 mmol) をゆっくりと加えた。その混合物を、室温で、30 分間、次いで、55℃ で、30 分間攪拌し、その後、それを、氷浴中にて、0℃ まで冷却した。 NaHCO_3 水溶液 (10%、150 mL) を慎重にゆっくりと加えた。添加が完了した後、その混合物を、室温で、6 時間攪拌した。この溶液をジクロロメタンで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 50:50) で精製して、白色固形物 (9.2 g、61%) として、生成物 2310 を得た。

10

【1426】

【数141】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J =$

7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.37 (br s, 1H).

20

C 部：

2310 (9.0 g、47.86 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液に、 PBr_3 (5 mL、52.6 mmol) を滴下した。添加が完了した後、その混合物を、100℃ で、2 時間攪拌した。それを室温まで冷却した；固形物を濾過により集めて、黄色固形物 (HBr 塩、14.83 g、93%) として、2311 を得た。

【1427】

【数142】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (br, 1H), 8.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.06

(dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H).

30

D 部：

2311 (14.83 g、44.7 mmol) の DMF 溶液に、0℃ で、 Cs_2CO_3 (29.1 g、89.4 mmol) およびカリウムフタルイミド (9.1 g、49.2 mmol) をゆっくりと加えた。その反応混合物を、室温で、6 時間攪拌し、その後、乾燥状態まで溶媒を蒸発させた。得られた固形物を H_2O で洗浄した。固形物ケーキを熱 EtOH 中で再結晶して、白色固形物として、化合物 2312 (7.64 g、54%) を得た。

【1428】

【数143】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-$

40

d_6) δ 8.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H).

E 部：

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg、0.2 mmol)、2-ビス(第三級ブチル)ホスフィン- π -ピフェニル (120 mg、0.4 mmol)、化合物 2312 (3.17 g、10 mmol)、2-トリフルオロメトキシフェニル硼酸 (2.47 g、12 mmol) および KF (2.1 g、36 mmol) の混合物を、250 mL 丸底フラスコに充填した。次いで、アルゴン下にて、THF (30 mL) を加え、その反応混合物を、50℃ で、一

50

晩攪拌し、その後、それを室温まで冷却し、セライトで濾過し、そして濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン（5：95））にかけると、白色固形物として、化合物2313（3.27g、82%）が得られた。

【1429】

【数144】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 3H), 7.44-7.34 (m, 5H), 5.08 (s, 2H).

F部：

実施例52MのA部と同じ手順に従って、化合物2314を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.74$ 分間（UV_{254nm}）；式 $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ について計算された質量414.1、実測LCMS m/z 415.0（M+H）。

【1430】

G部：

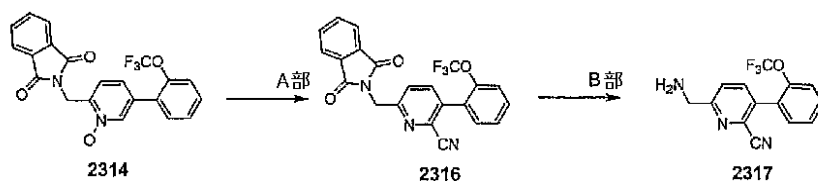
化合物2314（210mg、0.51mmol）のEtOH（10mL）溶液に、ヒドラジン（0.5mL）を加えた。その溶液を3時間還流し、次いで、室温まで冷却した。濾過により沈殿物を除去した後、この溶液を濃縮した。得られた残渣をEt₂Oで抽出し、そして濃縮して、淡黄色油状物（160mg、91%）として、化合物2315を得た。HPLC-MS $t_R = 1.74$ 分間（UV_{254nm}）；式 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ について計算された質量284.1、実測LCMS m/z 285.1（M+H）。

【1431】

（実施例52N）

【1432】

【化780】



A部：

アセトニトリル（1mL）中の化合物2314（200mg、0.48mmol）に、アルゴン下にて、Et₃N（0.094mL、0.672mmol）を加え、引き続いて、Me₃SiCN（0.225mL、1.69mmol）を加えた。その反応混合物を、80℃で、48時間攪拌し、その後、それを室温まで冷却し、そして真空中で濃縮した。その残渣をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン 40：60）にかけると、化合物2316（130mg、64%）が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.06$ 分間（UV_{254nm}）；式 $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ について計算された質量423.1、実測LCMS m/z 424.0（M+H）。

【1433】

B部：

実施例52MのG部で記述した手順を使用して、化合物2317を調製した。

【1434】

【数145】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 1.98 (br s, 2H).

10

20

30

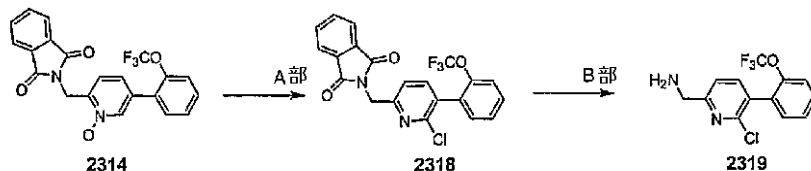
40

50

(実施例 520)

【1435】

【化781】



A 部：

2314 (300 mg、0.72 mmol) の CHCl_3 (1 mL) 溶液に、三塩化リン (0.330 mL、3.62 mmol) を加えた。その反応混合物を、60℃で、一晩攪拌した。その後、それを室温まで冷却し、そして真空中で濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 30:70) にかけると、2318 (180 mg、58%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.33$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$)；式 $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ について計算された質量 432.1、実測 LCMS m/z 433.0 (M+H)。

【1436】

B 部：

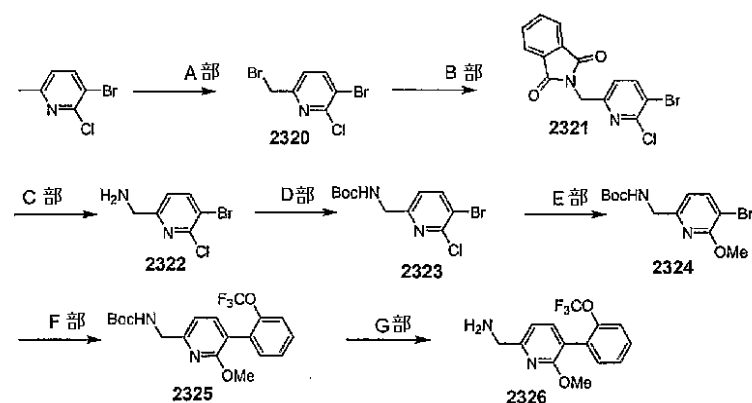
実施例 52M の G 部で記述した手順を使用して、化合物 2319 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.26$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$)；式 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ について計算された質量 302.0、実測 LCMS m/z 303.0 (M+H)。

【1437】

(実施例 52P)

【1438】

【化782】



A 部：

3-ブロモ-2-クロロ-6-ピコリン (1.0 g、4.84 mmol) および NBS (1.20 g、6.78 mmol) を CCl_4 (20 mL) に溶解した。その溶液をアルゴンで短時間フラッシュし、次いで、AIBN (16 mg、0.097 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、一晩攪拌し、その後、真空中で溶媒を蒸発させた。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 5:95) で精製して、白色固形物 (1.28 g、92%) として、化合物 2320 を得た。

【1439】

【数146】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H).

10

20

30

40

50

B 部：

実施例 5 2 M、D 部で記述した手順に従って、化合物 2 3 2 1 を調製した。

【1 4 4 0】

【数 1 4 7】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H).

C 部：

実施例 5 2 M、G 部で記述した手順に従って、化合物 2 3 2 2 を調製した。

10

【1 4 4 1】

【数 1 4 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.78 (br s, 2H).

D 部：

Boc₂O (437 mg、2.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、THF (10 mL) 中の化合物 2 3 2 2 (370 mg、1.67 mmol) を滴下し、続いて、DIEA (300 mL) を滴下した。その混合物を、室温で、一晩攪拌しそして濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 20:80) にかけると、白色固形物として、化合物 2 3 2 3 (450 mg、84%) が得られた。

20

【1 4 4 2】

【数 1 4 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

E 部：

30

ナトリウム (4 ペレット) を MeOH (15 mL) に溶解した。全てのナトリウムが反応するまで、その混合物を、室温で、10 分間攪拌した。この溶液に、注射器を経由して、MeOH (5 mL) 中の化合物 2 3 2 3 (450 mg、1.4 mmol) を加えた。この反応混合物を、60 °C で、48 時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc および 1 N NH_4Cl 溶液に溶解し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc/ヘキサン 20:80) にかけると、白色固形物 (350 mg、79%) として、化合物 2 3 2 4 が得られた。

【1 4 4 3】

【数 1 5 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

40

F 部：

スズキカップリングのための実施例 5 2 M、E 部と同じ手順に従って、化合物 2 3 2 5 を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.35$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ について計算された質量 398.2、実測 LCM S m/z 399.1 (M+H)。

【1 4 4 4】

50

G 部：

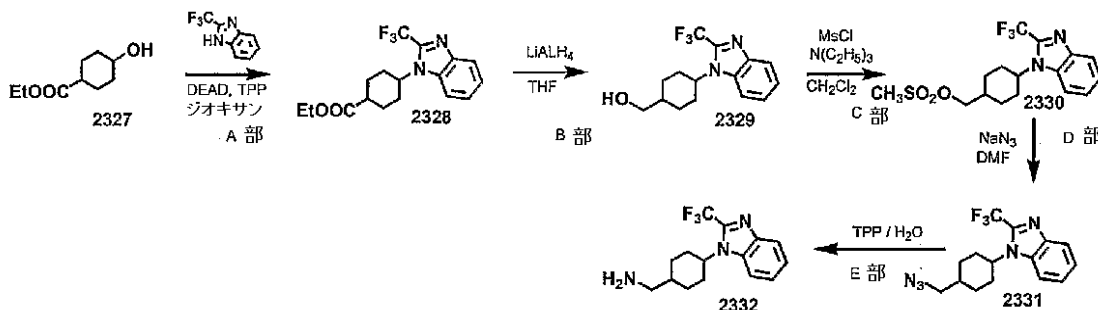
化合物 2325 を、 CH_2Cl_2 中の TFA で脱保護した。HPLC-MS $t_R = 1.12$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$)；式 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ について計算された質量 298.1、実測 LCMS $m/z = 299.0$ ($M+H$)。

【1445】

(実施例 52Q)

【1446】

【化783】



10

A 部：

カルボン酸エチル-4-ヒドロキシシクロヘキシル (2327) (シス/トランス混合物) (4.3 g、25 mmol)、2-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール (4.65 g、25 mmol) およびトリフェニルホスフィン (9.8 g、37.5 mmol) をジオキサン (60 mL) に溶解した。得られた溶液を、1 時間にわたって、ジアゾジカルボン酸ジエチル (6.5 g、37.5 mmol) で滴下処理し、そして 16 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして水 (2 × 100 mL) およびブライン (1 × 100 mL) で連続的に洗浄した。有機物を乾燥し、そして濃縮して、粗製物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) にかけて、純粋な 2328 (0.2 g、0.6 mmol) を得た。

20

【1447】

B 部：

乾燥 THF (40 mL) に LiAlH_4 を加え、次いで、その混合物を 0 °C まで冷却した。次いで、この混合物に、THF (5 mL) 中のエステル 2328 (0.2 g、0.6 mmol) を滴下した。その反応混合物を周囲温度まで温め、そして 48 時間攪拌し、次いで、0 °C まで冷却し直し、そして水 1 mL、0.5 N NaOH (2 mL) および水 1 mL を連続的に加えることにより、クエンチした。得られた混合物を 2 時間激しく攪拌し、次いで、セライトで濾過した。濾液を濃縮して、油状物 (0.2 g、0.6 mmol) として、純粋な 2329 を得た。

30

【1448】

C 部：

アルコール 2329 (0.2 g、0.6 mmol) およびトリエチルアミン (0.18 g、1.8 mmol) を CH_2Cl_2 (200 mL) に溶解し、そして 0 °C まで冷却した。冷却した溶液を攪拌し、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (CH_2Cl_2 溶液として；0.2 g、1.8 mmol、 CH_2Cl_2 (5 mL)) を滴下し、そして攪拌を 24 時間継続した。次いで、その反応混合物を水 50 mL で 2 回洗浄し、そして、ブライン 50 mL で 2 回洗浄した。有機相と水相を分離し、有機相を乾燥し、そして濃縮して、油状物 (0.21 g) として、純粋な生成物 2330 を得た。

40

【1449】

D 部：

メシレート 2330 を DMF (10 mL) に溶解し、 NaN_3 (0.23 g、1.8 mmol) で処理し、その混合物を 36 ~ 72 時間激しく攪拌した。次いで、この反応混合物を水 100 mL で希釈し、そして酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機相を

50

合わせ、乾燥し、そして濃縮して、純粋なアジド 2 3 3 1 (0. 1 9 g、8 7 %) を得た。

【1 4 5 0】

E 部：

アジド 2 3 3 1 (0. 1 9 g、0. 6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0. 1 5 g、0. 6 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、次いで、水 (0. 6 mL、3 3. 3 mmol) を加えた。得られた混合物を 1 6 ~ 2 4 時間激しく攪拌した。溶媒を除去し、そして粗アミン 2 3 3 2 を、さらに精製することなく、次の工程に運んだ。

【1 4 5 1】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

10

【1 4 5 2】

【化 7 8 4】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2333		537.2	538.1
2334		523.2	524.1
2335		413.2	414.2
2336		460.2	461.0
2337		484.2	485.2
2338		494.3	495.2
2339		480.3	481.1
2340		466.3	467.2
2341		486.3	487.2

【 1 4 5 3 】

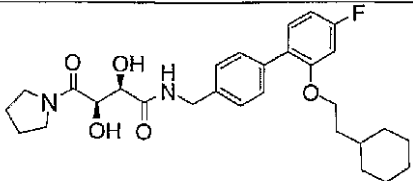
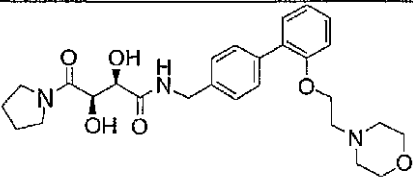
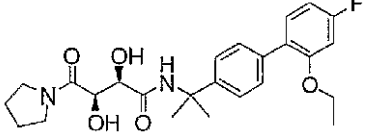
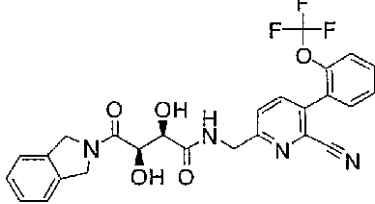
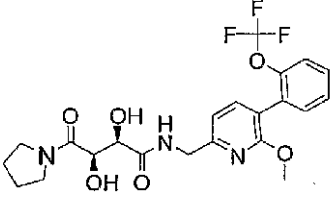
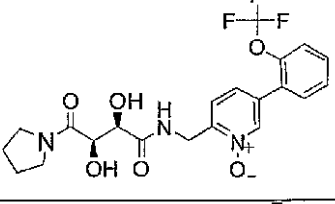
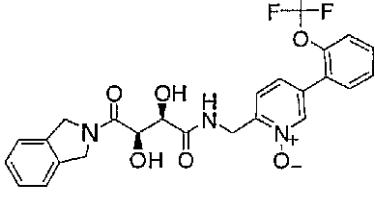
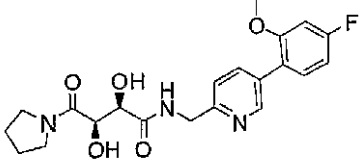
10

20

30

40

【化 7 8 5】

2342		512.3	513.2
2343		497.3	498.2
2344		458.2	459.2
2345		526.2	527.0
2346		483.2	484.0
2347		469.2	470.0
2348		517.2	518.0
2349		431.2	432.1

10

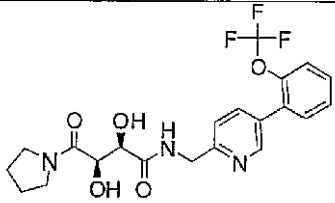
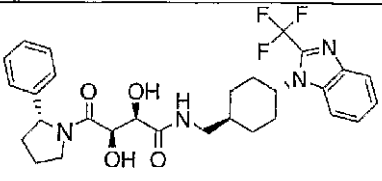
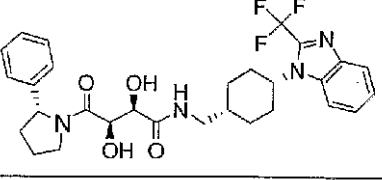
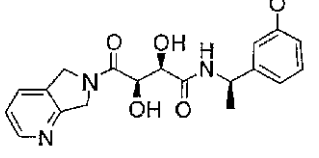
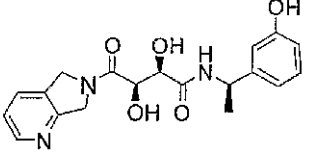
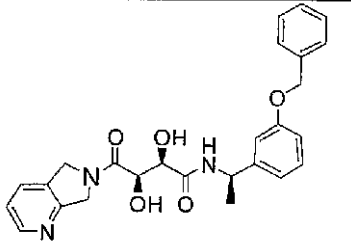
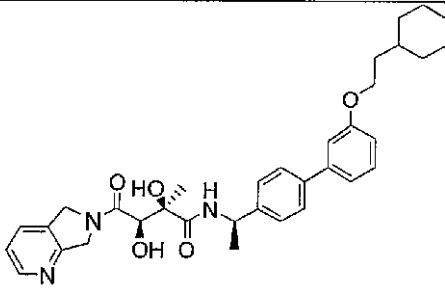
20

30

40

【 1 4 5 4 】

【化 7 8 6】

2350		453.2	454.1
2351		558.2	559.1
2352		558.2	559.1
2306		385.2	386.1
2307		371.2	372.1
2308		461.2	462.1
2353A		571.3	572.3

10

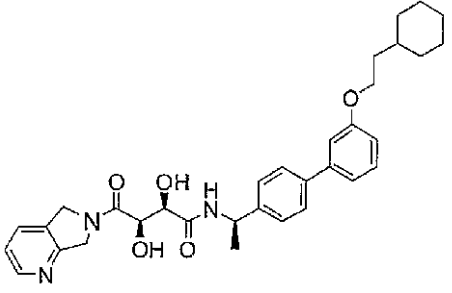
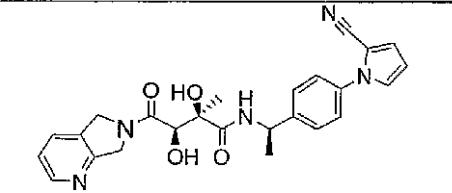
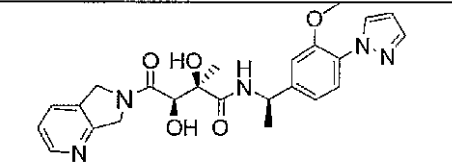
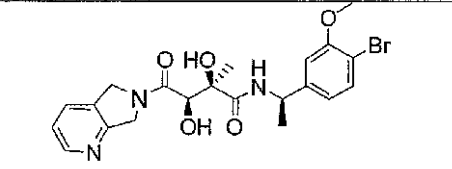
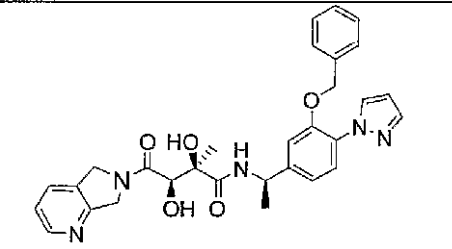
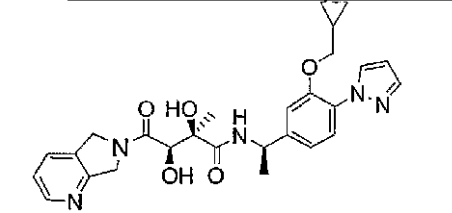
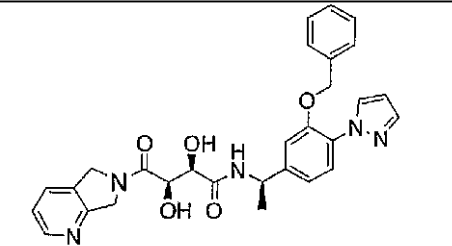
20

30

40

【 1 4 5 5 】

【化 7 8 7】

2353B		557.3	558.1
2354		459.2	460.1
2355		465.2	466.3
2356		477.1	478.3
2357		541.2	542.3
2358		505.2	506.3
2304		527.2	528.3

【1 4 5 6】

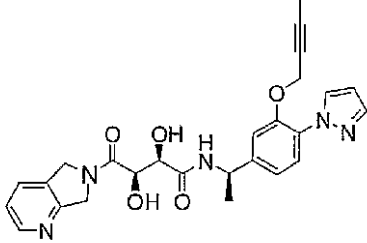
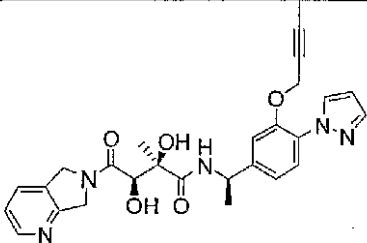
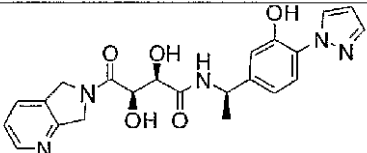
10

20

30

40

【化 7 8 9】

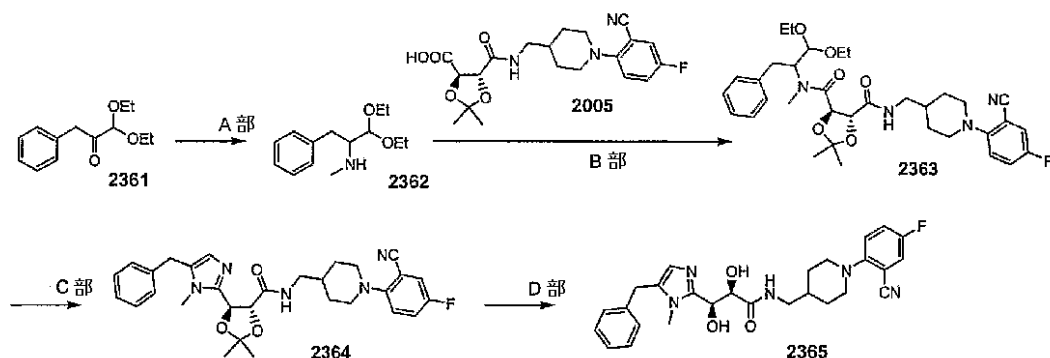
2359		489.2	490.3
2360		503.2	504.3
2305		437.2	438.1

(実施例 5 3)

(実施例 5 3 A)

【1 4 5 7】

【化 7 9 0 - 1】



A 部：

Adamczyk, M. ら Synth. Commun. 2002, 32, 3199-3205で記述した手順を使用して、化合物 2361 を調製した。Neidigh, K. A. ら (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1998, 2527-2531) による手順の改良に従って、エタノール (15 mL) 中のケトン 2361 (1.56 g、7 mmol)、チタニウム (IV) イソプロポキシド (4.1 mL、14 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (0.94 g、14 mmol) およびトリエチルアミン (1.95 mL、14 mmol) の混合物を、室温で、一晩攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (0.4 g、10.5 mmol) を加え、そして得られた混合物を、室温で、8 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水酸化アンモニウム水溶液 (40 mL) に注ぎ、得られた白色無機沈殿物を濾過して除き、そしてジクロロメタンで数回洗浄した。有機層を分離し、そして水相をジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物をブラインで洗浄し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (SiO₂、5% メタノール/ジクロロメタン) にかけて、2362 (1.03 g、62%) を得た。

【1 4 5 8】

10

20

30

40

50

【数 1 5 1】

$^1\text{H NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3) δ 7.30-7.17 (m, 5H), 4.31-4.30 (d, 1H),
3.78-3.62 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.27-
1.20 (m, 6H).

B 部：

実施例 27 で記述した手順を使用して、化合物 2005 を調製した。実施例 1 で記述したカップリング条件を使用して、化合物 2363 を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.42$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{FN}_4\text{O}_6$ について計算された質量 624.3、実測 LCMS $m/z = 625.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。 10

【1 4 5 9】

C 部：

実施例 29 で記述した環化条件を使用して、化合物 2364 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.66$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3$ について計算された質量 531.3、実測 LCMS $m/z = 532.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。

【1 4 6 0】

D 部：

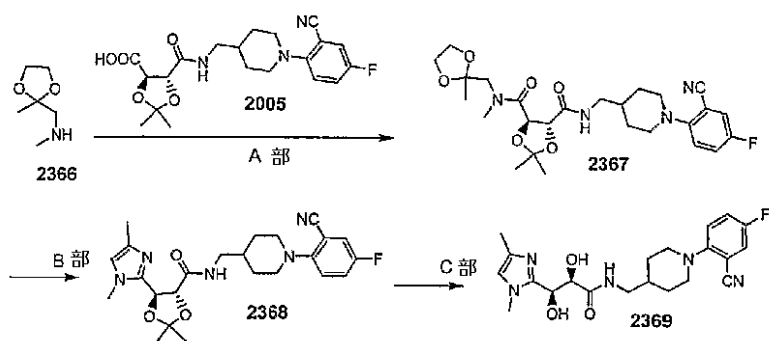
実施例 29 で記述した手順を使用して、化合物 2364 を調製した。分取 LC で精製し、そして塩酸塩に変換すると、灰白色固形物として、2365 が得られた。HPLC-MS $t_R = 3.54$ 分間 (10 分間; $\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$ について計算された質量 491.2、実測 LCMS $m/z = 492.1$ ($\text{M}+\text{H}$)。 20

【1 4 6 1】

(実施例 53B)

【1 4 6 2】

【化 7 9 0 - 2】



A 部：

Walldvogel, E. ら *Helv. Chim. Acta.* 1997, 80, 2084-2099 で記述した手順を使用して、化合物 2366 を調製した。実施例 1 で記述したカップリング条件を使用して、化合物 2367 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.88$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_6$ について計算された質量 518.2、実測 LCMS $m/z = 519.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。 40

【1 4 6 3】

B 部：

実施例 29 で記述した環化条件を使用して、化合物 2368 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.40$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$ について計算された質量 455.2、実測 LCMS $m/z = 456.1$ ($\text{M}+\text{H}$)。

【1 4 6 4】

C 部：

実施例 29 で記述した手順を使用して、化合物 2368 を調製した。分取 LC で精製し 50

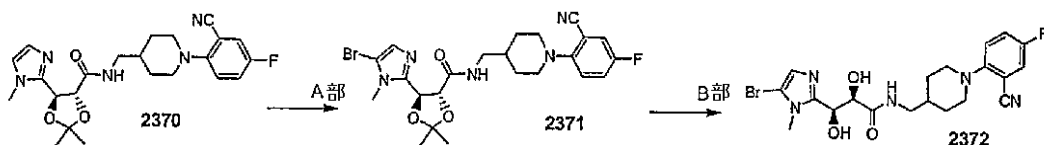
、そして塩酸塩に変換すると、灰白色固形物として、2369が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.99$ 分間 (10分間; UV_{254nm}) ; 式C₂₁H₂₆FN₅O₃ について計算された質量415.2、実測LCMS m/z 416.2 (M+H)。

【1465】

(実施例53C)

【1466】

【化791】



10

A部:

実施例29で先に記述した手順を使用して、化合物2370を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.30$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₂₃H₂₈FN₅O₃ について計算された質量441.2、実測LCMS m/z 442.1 (M+H)。

【1467】

Miller, R. D. ら (Chem. Mater. 1994, 6, 1023-1032) による手順の改良に従って、化合物2370 (104mg、0.23mmol) およびピリジン (0.039mL、0.48mmol) のジクロロメタン (3mL) 氷冷溶液に臭素 (0.016mL、0.31mmol) のジクロロメタン (1mL) 溶液を滴下し、そして得られた溶液を、0℃で、20分間攪拌した。その反応混合物を10%チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (SiO₂、勾配溶出 50%~80% 酢酸エチル/ヘキサン、酢酸エチルに続いて、5%メタノール/酢酸エチル) にかけて、白色固形物 (35mg、反応した出発物質に基づいて37%) として、2371を得た。HPLC-MS $t_R = 1.94$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₂₃H₂₇BrFN₅O₃ について計算された質量519.1、実測LCMS m/z 520.0 (M+H)。

20

【1468】

B部:

実施例29で記述した手順を使用して、化合物2371を脱保護し、分取LCで精製し、そして塩酸塩に変換すると、白色固形物として、2372を得た。HPLC-MS $t_R = 3.1$ 分間 (10分間; UV_{254nm}) ; 式C₂₀H₂₃BrFN₅O₃ について計算された質量479.1、実測LCMS m/z 480.0 (M+H)。

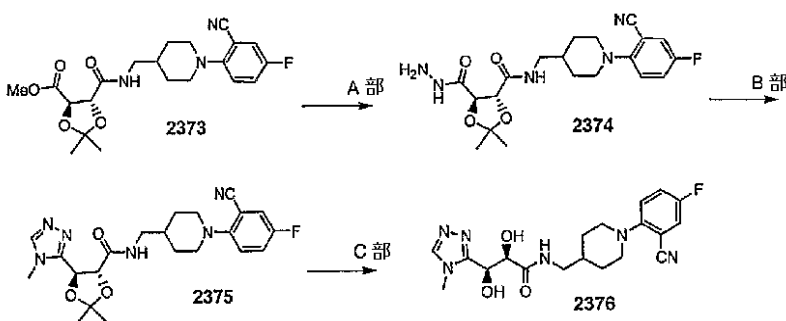
30

【1469】

(実施例53D)

【1470】

【化792】



40

A部:

実施例1および27で先に記述した手順を使用して、化合物2373を調製した。2373 (300mg、0.71mmol) のメタノール (7mL) 溶液にヒドラジン-水和

50

物 (0.35 mL、7.1 mmol) を加え、そして得られた混合物を、封管中にて、70 °C で、一晩加熱した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、そして濃縮して、2374 (220 mg、73%) を得た。

【1471】

【数152】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.24 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, 1H, NH), 6.99-6.96 (m, 2H), 4.62-4.57 (dd, 2H), 3.51-3.48 (d, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 1.88-1.84 (d, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

10

HPLC-MS t_R = 1.49 分間 (UV_{254nm}; 式 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$ について計算された質量 419.2 実測 LCMS m/z 420.1 (M+H)。

【1472】

B 部:

Stocks, M. J. ら (Org. Lett. 2004, 17, 2969-2971) による手順の改良に従って、ヒドラジド 2374 (110 mg、0.26 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.035 mL、0.26 mmol) を加え、その混合物を、50 °C で、50 分間加熱した。次いで、メチルアミン (2 M THF 溶液 0.18 mL、0.36 mmol) を加え、続いて、酢酸 (1 mL) を加え、そして得られた混合物を、80 °C で、一晩加熱した。次いで、この反応混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィー (SiO₂、9:1:90 のメタノール:トリエチルアミン:ジクロロメタン) にかけて、2375 を得た。

20

【1473】

【数153】

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, NH), 5.48-5.37 (dd, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

30

HPLC-MS t_R = 1.58 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_3$ について計算された質量 442.2 実測 LCMS m/z 443.2 (M+H)。

【1474】

C 部:

化合物 2375 を、55 °C で、1 時間にわたって、ジオキサン (3 mL) および水 (0.3 mL) 中の 4 M HCl で脱保護した。分取 LC で精製し、そして塩酸塩に変換すると、灰白色固形物 (20 mg) として、2376 が得られた。HPLC-MS t_R = 1.23 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3$ について計算された質量 402.2、実測 LCMS m/z 403.1 (M+H)。

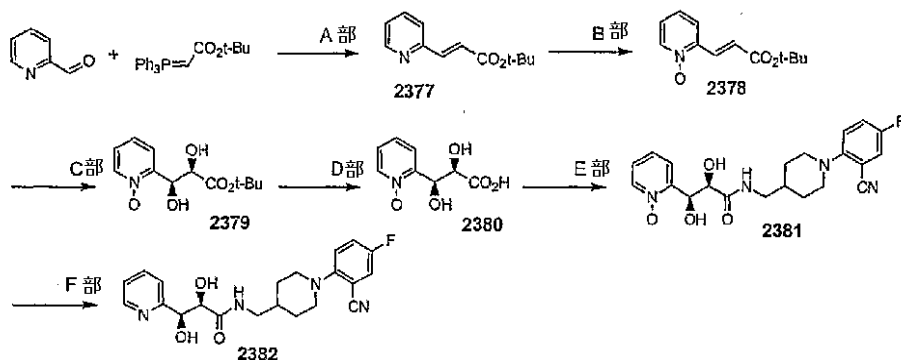
40

【1475】

(実施例 53E)

【1476】

【化 7 9 3】



A 部：

2-ピリジンカルボキシアルデヒド (4.28 g、40 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、0℃で、5分間にわたって、(第三級ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン (15.1 g、40 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この溶液を濃縮し、ヘキサン (120 mL) で抽出した。濾過して固形物を除去した後、濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 15:85) で精製すると、僅かに黄色の液状物として、所望生成物 2377 (4.5 g、55%) が得られた。

【1477】

【数154】

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

B 部：

化合物 2377 (4.5 g、21.92 mmol) を乾燥 DCM (40 mL) に溶解し、そして 0℃まで冷却し、次いで、5分間にわたって、77% m-CPPA (5.41 g、24.12 mmol) を3つの部分に分けて加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。それを飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) に注ぎ、そして生成物を DCM に抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、そして乾燥した (Na₂SO₄)。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/DCM 5:95) にかけると、淡黄色固形物 (3.2 g、66%) として、化合物 2378 が得られた。

【1478】

【数155】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (m, 1H), 7.96 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H).

C 部：

H₂O (30 mL) を充填した 250 mL 丸底フラスコを、氷浴中にて、0℃まで冷却した。引き続いて、試薬 K₃ [Fe(CN)₆] (9.88 g、30 mmol)、K₂CO₃ (6.91 g、50 mmol) および MeSO₂NH₂ (0.95 g、10 mmol) を加え、続いて、K₂[OsO₂(OH)₄] (14.7 mg、0.04 mmol)、(DHQ)PHAL (233.7 mg、0.3 mmol)、化合物 2378 (2.21 g、10 mmol) および t-BuOH (20 mL) を加えた。その反応混合物を、0℃で、24時間攪拌した。固形物を濾過して除き、そして過剰の EtOAc で洗浄した。有機層を分離した。水溶液を乾燥状態まで濃縮し、そして得られた固形物を CH₂Cl₂ で抽出した。上記 EtOAc および CH₂Cl₂ 溶液を合わせ、そして濃縮した。シリカゲル

10

20

30

40

50

フラッシュクロマトグラフィー (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90) にかけると、白色固形物 (2.2 g、86%) ととして、化合物 2379 が得られた。EtOAc から再結晶すると、純粋な物質 (1.51 g、収率 52%) が得られた。

【1479】

【数156】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ

8.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

10

D 部:

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の化合物 2379 (1.0 g、3.9 mmol) を TFA (4 mL) で処理した。その溶液を、室温で、2 時間攪拌し、次いで、濃縮して、白色固形物 (750 mg、96%) ととして、化合物 2380 を得た。

【1480】

【数157】

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (dd, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 5.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).

20

E 部:

実施例 1 で記述したカップリング条件を使用して、化合物 2381 を調製した。分取 LC で精製すると、白色固形物 (63 mg) ととして、2381 が得られた。HPLC-MS *t*_R = 1.30 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₁H₂₃FN₄O₄ について計算された質量、414.2、実測 LCMS *m/z* 415.1 (M+H)。

【1481】

F 部:

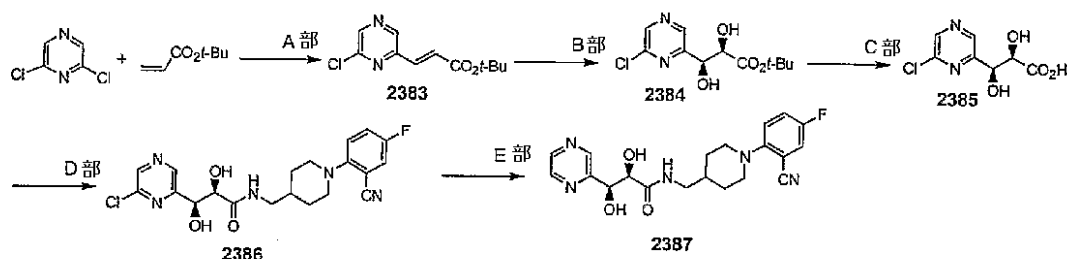
EtOH (5 mL) 中の化合物 2381 (25 mg、0.06 mmol) に、飽和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) およびインジウム (16.6 mg、0.072 mmol) を加えた。その反応混合物を 24 時間還流させた。室温まで冷却した後、それを濃縮し、そして DCM で抽出した。DCM 抽出物を濾過し、そして濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Et₃N/MeOH/EtOAc 5:5:95) で精製すると、白色固形物 (8.5 mg、35%) ととして、化合物 2382 が得られた。HPLC-MS *t*_R = 1.16 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₁H₂₃FN₄O₃ について計算された質量、398.2、実測 LCMS *m/z* 399.1 (M+H)。

【1482】

(実施例 53F)

【1483】

【化794】



50

A 部：

アルゴン下にて、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (384 mg、0.42 mmol)、トリ(ターブチル)ホスホニウムテトラフルオロボレート (243 mg、0.84 mmol) および 2, 6-ジクロロピリジン (5.0 g、33.56 mmol) の混合物に、NMP (10 mL)、アクリル酸ターブチル (2.46 mL、16.78 mmol) および Et_3N (3.51 mL、25.17 mmol) を連続して加えた。その反応混合物を、50℃で、12時間攪拌した。室温まで冷却した後、この混合物を EtOAc および水で希釈し、セライトパッドで濾過し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc /ヘキサン 15:85) にかけて、淡黄色固形物 (2.32 g、57%) として、化合物 2383 が得られた。 10

【1484】

【数158】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

アセトン- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

B 部：

H_2O (9 mL) を充填した 50 mL 丸底フラスコを、氷浴中にて、0℃まで冷却した。引き続き、試薬 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (1.29 g、3.93 mmol)、 K_2CO_3 (905 mg、6.55 mmol) および MeSO_2NH_2 (124.6 mg、1.31 mmol) を加え、続いて、 $\text{K}_2[\text{OsO}_2(\text{OH})_4]$ (2.0 mg、0.005 mmol)、(DHQ) PHAL (31.0 mg、0.04 mmol)、化合物 2383 (315 mg、1 mmol) および $t\text{-BuOH}$ (6 mL) を加えた。その反応混合物を、0℃で、36時間攪拌した。次いで、 EtOAc および H_2O を加えて、固形物を溶解した。有機層を分離し、そして水層を EtOAc で逆抽出した。 EtOAc 抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc /ヘキサン 40:60) にかけて、白色固形物 (285 mg、79%) として、化合物 2384 が得られた。 20 30

【1485】

【数159】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H),

8.54 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

HPLC-MS $t_R = 1.73$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ について計算された質量、274.1、実測 LCMS m/z 275.0 ($M+H$)。

【1486】

C 部：

ジオキサン (5 mL) 中の化合物 2384 (285 mg、1.04 mmol) を、ジオキサン (5 mL) 中の 4N HCl で処理した。室温で2時間攪拌した後、その溶液を濃縮して、化合物 2385 (200 mg、88%) を得た。 40

【1487】

【数160】

$^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

D 部：

実施例 1 で記述したカップリング条件を使用して、化合物 2386 を調製した。分取 LC で精製すると、白色固形物 (42 mg) として、2386 が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.55$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₀H₂₁ClFN₅O₃ について計算された質量、433.1、実測 LCMS m/z 434.0。

【1488】

E 部：

化合物 2386 (20 mg、0.046 mmol) を、EtOAc (10 mL) 中の 10% Pd/C (20 mg) と共に、水素雰囲気 (1 atm) 下にて、室温で、12 時間攪拌した。その溶液をセライトで濾過し、そして濃縮した。分取 LC で精製すると、白色固形物 (15 mg、81%) として、2387 が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.35$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₀H₂₂FN₅O₃ について計算された質量、399.2、実測 LCMS m/z 400.1。

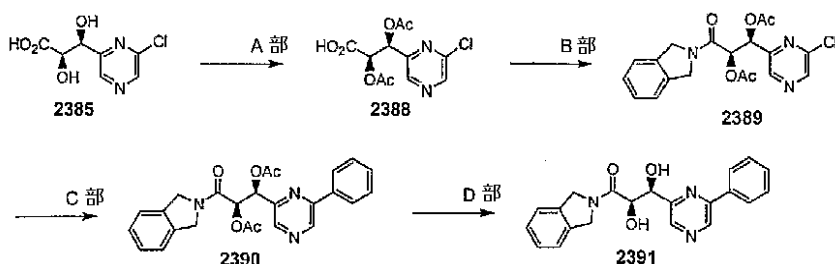
10

【1489】

(実施例 53G)

【1490】

【化795】



20

A 部：

酢酸 (2 mL) 中の化合物 2385 (150 mg、0.69 mmol) に無水酢酸 (0.5 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、2 時間攪拌し、次いで、濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、油状固形物 (180 mg、86%) として、化合物 2388 を得た。HPLC-MS $t_R = 1.10$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₁H₁₁ClN₂O₆ について計算された質量 302.0、実測 LCMS m/z 303.0 (M+H)。

30

【1491】

B 部：

DMF (4 mL) 中の化合物 2388 (180 mg、0.59 mmol) および HATU (269 mg、0.71 mmol) にイソインドリン (84 mg、0.71 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、12 時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc および水に溶解し、飽和炭酸水素塩溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 60:40) で精製すると、淡黄色固形物 (150 mg、63%) として、所望生成物 2389 が得られた。

40

【1492】

【数161】

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.29 (m, 4H), 6.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H),

5.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H),

4.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

HPLC-MS $t_R = 1.70$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₉H₁₈ClN₃O₅

50

について計算された質量 403.1、実測 LCMS m/z 404.0 (M+H)。

【1493】

C部：

4 mL バイアルに、 $Pd_2(dba)_3$ (2.3 mg、0.0025 mmol)、トリ
(*t*-ブチル)ホスホニウムテトラフルオロボレート (1.5 mg、0.0025 mmol)、
化合物 2389 (20 mg、0.05 mmol)、フェニル硼酸 (9.1 mg、
0.075 mmol) およびフッ化カリウム (13 mg、0.225 mmol) を充填
した。アルゴン下にて、注射器を経由して、ジオキサン (1 mL) を加えた。このバイアル
をテフロン (登録商標) 被覆ネジ蓋で密封し、そして油浴 (これは、80℃まで予備加
熱した) に入れた。その反応混合物を、80℃で、12時間攪拌した。LC-MSにより
、この反応が完結したことが示された。室温まで冷却した後、この反応混合物を、EtO
Acの助けを借りて、セライトで濾過した。濾液を、飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄
し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた固形物 (21 mg) を、精製する
ことなく、次の工程に使用した。HPLC-MS t_R = 1.89 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{25}H_{23}N_3O_5$ について計算された質量 445.1、実測 LCMS m/z
446.0 (M+H)。

10

【1494】

D部：

実施例 2 で記述した手順を使用して、化合物 2390 (21 mg) を脱保護した。分取
LCで精製すると、灰白色固形物 (8.3 mg) として、2391 が得られた。HPLC
-MS t_R = 4.02 分間 (10 分間 method) (UV_{254nm}) ; 式 $C_{21}H_{19}N_3O_5$ について計算された質量 361.1、実測 LCMS m/z 362.0
(M+H)。

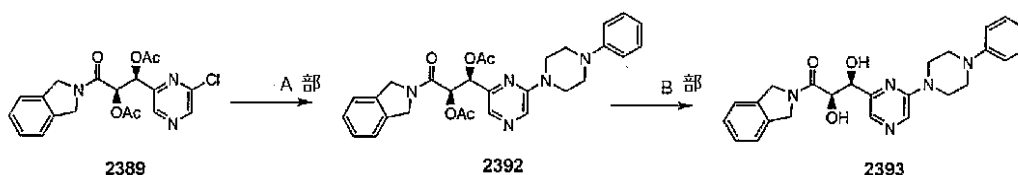
20

【1495】

(実施例 53H)

【1496】

【化796】



30

A部：

NMP (1 mL) 中の化合物 2389 (50 mg、0.12 mmol) に、4-N-フ
ェニルピピジン (phenylpipyazine) (29 mg、0.18 mmol) およ
びDIEA (0.032 mL、0.18 mmol) を加えた。その反応混合物を、80℃
で、16時間攪拌した。室温まで冷却した後、その溶液をEtOAcで希釈し、水および
ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた油状固形物 (52
mg) を、さらに精製することなく、次の工程に使用した。HPLC-MS t_R = 1.
96 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{29}H_{31}N_5O_5$ について計算された質量 529.
2、実測 LCMS m/z 530.2 (M+H)。

40

【1497】

B部：

実施例 2 で記述した手順を使用して、化合物 2392 (52 mg) を脱保護した。分取
LCで精製すると、灰白色固形物 (15 mg) として、2393 が得られた。HPLC-
MS t_R = 1.60 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{25}H_{27}N_5O_3$ について計算さ
れた質量 445.2、実測 LCMS m/z 446.1 (M+H)。

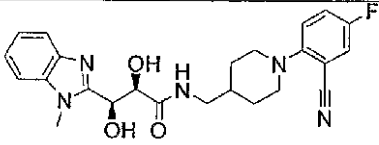
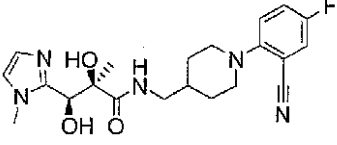
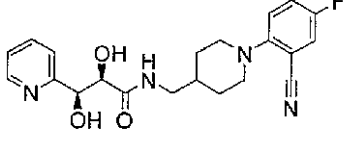
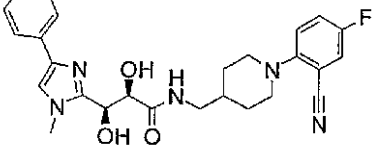
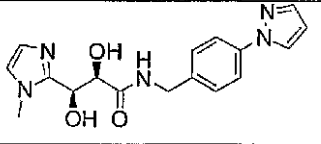
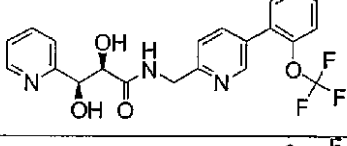
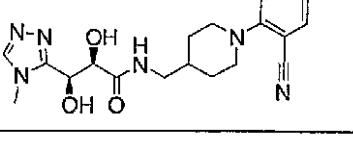
【1498】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

50

【 1 4 9 9 】

【 化 7 9 7 】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2394		451.2	452.2
2395		415.2	416.2
2382		398.2	399.1
2396		477.2	478.2
2397		341.2	342.1
2398		433.1	434.0
2376		402.2	403.1

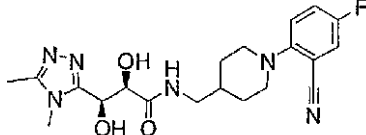
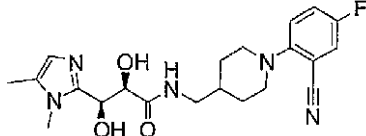
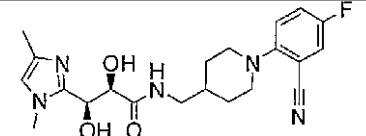
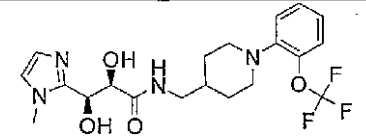
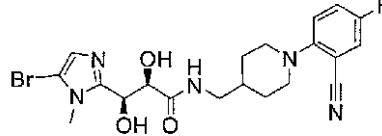
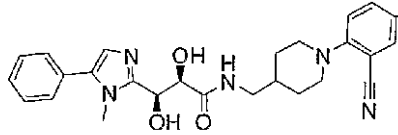
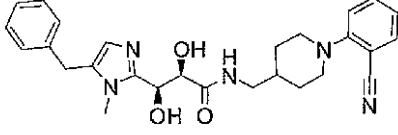
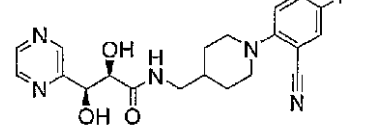
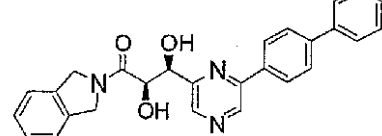
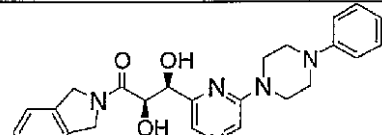
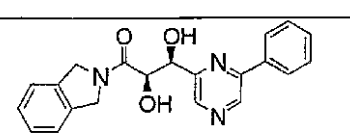
10

20

30

【 1 5 0 0 】

【化 7 9 8】

2399		416.2	417.1
2400		415.2	416.2
2369		415.2	416.2
2401		442.2	443.2
2372		479.1	480.0
2402		477.2	478.1
2365		491.2	492.1
2387		399.2	400.1
2403		437.2	438.0
2393		445.2	446.1
2391		361.1	362.0

(実施例 54)

【1501】

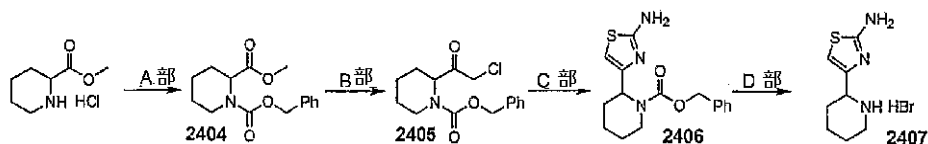
10

20

30

40

【化 7 9 9】



A 部：

ピペコリン酸メチル塩酸塩（2.0 g、11 mmol）を THF（20 mL）および飽和炭酸水素ナトリウム（20 mL）に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。クロロギ酸ベンジル（1.5 mL、11 mmol）を滴下し、その反応物を、室温で、一晩撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、10% 酢酸エチル／ヘキサン～15% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製すると、透明油状物（2.9 g、93%）として、2404 が得られた。

【1502】

B 部および C 部：

実施例 10B の A 部および B 部で記述した手順に従って、化合物 2405 および 2406 を調製した。化合物 2406：

【1503】

【数 162】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.30 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.90 – 1.40 (m, 7H).

HPLC-MS t_R = 1.34 分間（UV_{254nm}）；C₁₆H₁₉N₃O₂S について計算された質量 317.4、実測 LSMS m/z 318.1 (M+H)。

【1504】

D 部：

化合物 2406（75 mg、0.24 mmol）を、酢酸（2 mL）中の 30% HBr にて、室温で、1 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣を水に溶解し、そして凍結乾燥して、赤色固形物として、2407（66 mg）を得た。

【1505】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1506】

10

20

30

【化 8 0 0】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2408		386.2	387.1
2409		414.2	415.1
2410		462.2	463.1
2411		476.2	477.1
2412		414.2	415.1
2413		464.2	465.1
2414		463.2	464.2
2415		496.2	497.0
2416		469.2	470.0
2417		484.2	485.0

10

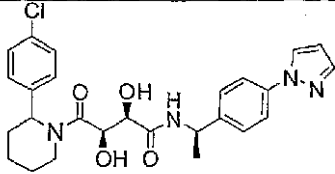
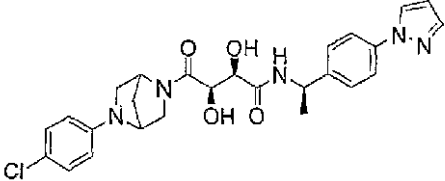
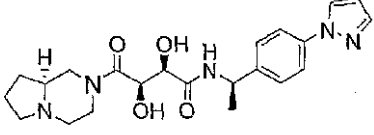
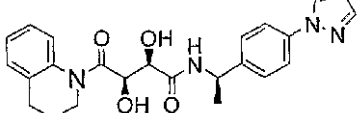
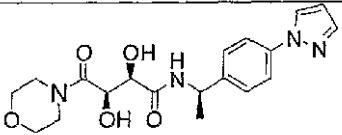
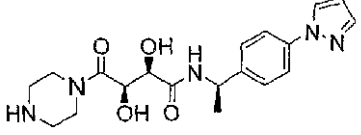
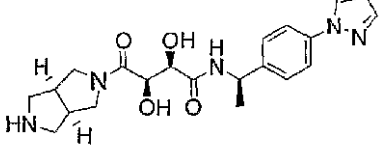
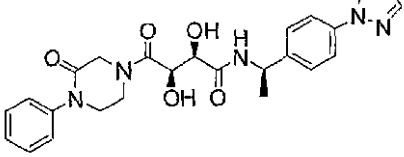
20

30

40

【1 5 0 7】

【化 8 0 1】

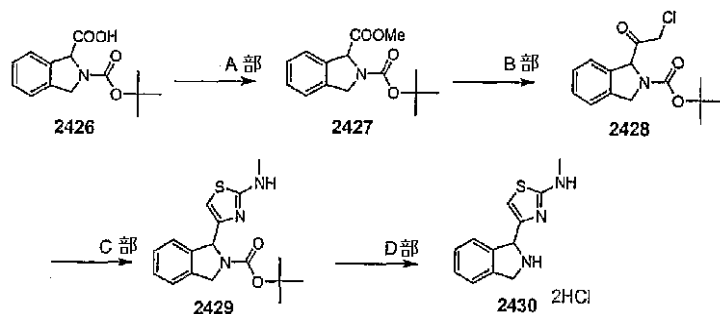
2418		496.2	497.0
2419		509.2	510.1
2420		427.2	428.2
2421		434.2	435.1
2422		388.2	389.1
2423		387.2	388.1
2424		413.2	414.1
2425		477.2	478.1

(実施例 5 5)

(実施例 5 5 A)

【1 5 0 8】

【化 8 0 2】



10

A 部：

酸 2 4 2 6 (1.0 g、3.8 mmol) の 1 : 1 メタノール : トルエン (10 mL) 氷冷溶液に TMS-ジアゾメタン (2 M ヘキサン溶液 3.2 mL、6.4 mmol) を滴下し、そして得られた溶液を、室温で、1 時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、酢酸エチルと水の間で分配し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして蒸発させて、灰白色固形物 (0.907 g、86%) として、エステル 2 4 2 7 を得た。

【1 5 0 9】

【数 1 6 3】

¹H NMR

20

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.28 (m, 4H), 5.53-5.46 (dd, 1H), 4.86-4.69 (m, 2H), 3.77-3.75 (d, 3H), 1.54-1.49 (d, 9H).

B 部：

実施例 10 で記述した手順を使用して、クロロケトン 2 4 2 8 を調製した。

【1 5 1 0】

【数 1 6 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.30 (m, 4H), 5.65-5.48 (d of d, 1H), 4.90-4.71 (m, 2H), 4.42-4.06 (m, 2H), 1.57-1.52 (d, 9H).

30

C 部：

実施例 10 で記述した手順を使用して、化合物 2 4 2 9 を調製した。HPLC-MS $t_R = 1.51$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₇H₂₁N₃O₂S について計算された質量 331.1、実測 LCMS m/z 332.1 (M+H)。

【1 5 1 1】

D 部：

実施例 10 で記述した手順を使用して、化合物 2 4 3 0 を調製した。HPLC-MS $t_R = 0.80$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₂H₁₃N₃S について計算された質量 231.1、実測 LCMS m/z 232.1 (M+H)。

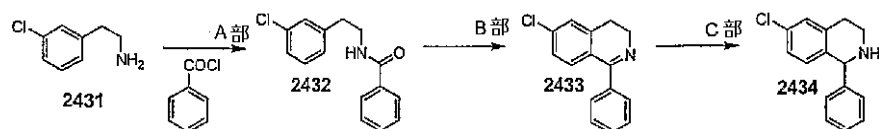
40

【1 5 1 2】

(実施例 5 5 B)

【1 5 1 3】

【化 8 0 3】



50

A 部：

M a c h, U. R. ら (C h e m B i o C h e m 2004, 5, 508-518) による手順の改良に従って、3-クロロフェネチルアミン2431 (3.89 g、25 mmol) および2 M水酸化カリウム溶液 (35 mL) の混合物に、塩化ベンゾイル (3.48 mL、30 mmol) を滴下した。数分以内に、白色沈殿物が形成され、それを濾過し、水で十分に洗浄し、乾燥し (空気)、そして再結晶して (エタノール)、白色固形物 (4.22 g、65%) として、アミド2432を得た。

【1514】

【数165】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (t, 1H, NH), 7.78-7.76 (d, 2H), 7.50-7.17 (m, 7H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.85 (t, 2H).

10

H P L C - M S t_R = 1.81 分間 (U V $_{254nm}$) ; 式 $C_{15}H_{14}ClNO$ について計算された質量 259.1、実測 L C M S m/z 260.0 (M+H)。

【1515】

B 部：

M a c h, U. R. ら (C h e m B i o C h e m 2004, 5, 508-518) による手順の改良に従って、トルエン (30 mL) 中のアミド2432 (1.79 g、6.9 mmol) および塩化亜鉛粉末 (3.29 g、24.1 mmol) の混合物にオキシ塩化リン (4.4 mL、48.3 mmol) を滴下し、その混合物を、還流状態で、2時間加熱し、その間、高分子様残渣が形成された。この反応混合物を氷浴にて冷却し、2 M水酸化ナトリウム溶液を加えることによりクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出し超音波処理した (その残渣を溶解した)。合わせたジクロロメタン抽出物を濃縮して、固形残渣を得、次いで、これを、T H Fで倍散した。得られた白色固形物を濾過し、そして乾燥して、化合物2433 (1.23 g、74%) を得た。

20

【1516】

【数166】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82-7.67 (m, 6H), 7.58-7.55 (dd, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.23 (t, 2H).

30

H P L C - M S t_R = 0.96 分間 (U V $_{254nm}$) ; 式 $C_{15}H_{12}ClN$ について計算された質量 241.1、実測 L C M S m/z 242.1 (M+H)。

【1517】

C 部：

M a c h, U. R. ら (C h e m B i o C h e m 2004, 5, 508-518) による手順の改良に従って、イミン2433 (760 mg、3.14 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (300 mg、7.86 mmol) を少しずつ加え、そして得られた混合物を、還流状態で、一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、水でクエンチし、濃縮し、酢酸エチルと水の間で分配し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、そして濃縮して、アミン2434 (418 mg、55%) を得た。

40

【1518】

【数167】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33-7.04 (m, 7H), 6.62-6.60 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.98-2.73 (m, 2H).

H P L C - M S t_R = 1.14 分間 (U V $_{254nm}$) ; 式 $C_{15}H_{14}ClN$ について

50

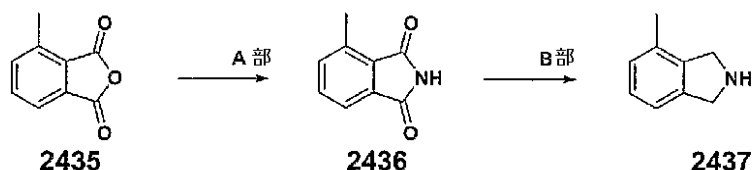
て計算された質量 243.1、実測 LCMS m/z 244.1 ($M+H$)。

【1519】

(実施例 55C)

【1520】

【化804】



10

A 部：

化合物 2435 (6 g、36.5 mmol) および尿素 (1.95 g、32.5 mmol) の混合物を、砂浴によって、350℃で、30分間加熱した。得られた黒色タール状物を100℃まで冷却し、そして水(25 mL)を慎重に加えた。この混合物を1時間攪拌した。固形物を濾過により集め、DMF(40 mL)に溶解し、そしてDarco(1 g)と共に、1時間攪拌した。この混合物を濾過し、そして濾液に水(100 mL)を加えて、褐色固形物を沈殿させて除いた。固形物を濾過により集め、そして空気乾燥した。固形物を、Darco(1 g)と共に、沸騰しているMeOH(120 mL)に溶解した。その混合物を濾過し、そして濾液を乾燥状態まで濃縮した。その残渣をEtOAcに懸濁し、そして濾過して、褐色固形物(2.5 g、43%)として、所望化合物 2436 を得た。

20

【1521】

B 部：

1 M ボラン / THF の溶液 (21 mL、21 mmol) に、0℃で、化合物 2436 (1 g、6.2 mmol) を加え、その混合物を室温まで温め、次いで、18時間還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして6 N HCl (50 mL) を滴下した。この反応混合物を濃縮して、THFを除去し、次いで、0℃で冷却し、その反応混合物に水酸化ナトリウムペレット (13 g) を慎重に加えた。この反応混合物をCH₂Cl₂ (1×50 mL、1×20 mL) で抽出した。有機層をMgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、3% MeOH (NH₃) / CH₂Cl₂ に続いて、5% MeOH (NH₃) / CH₂Cl₂) で精製すると、黄褐色固形物 (64 mg、7.7%) として、所望化合物 2437 が得られた。

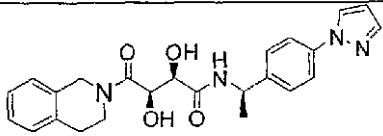
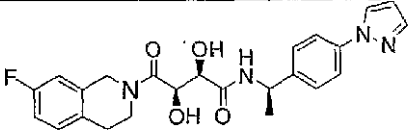
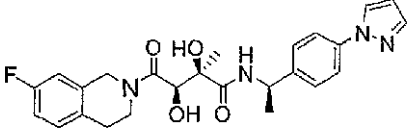
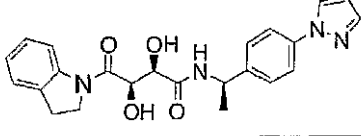
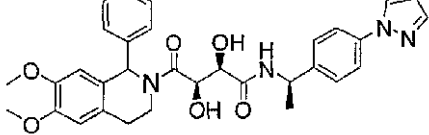
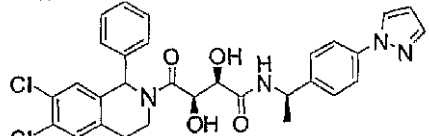
30

【1522】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

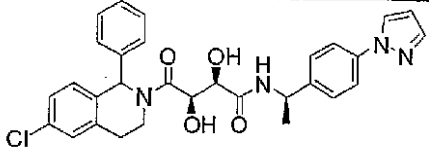
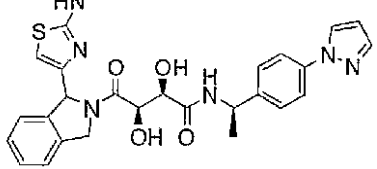
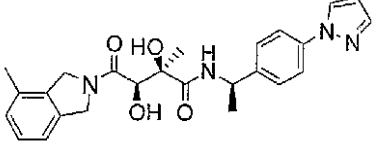
【1523】

【化 8 0 5】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2438		434.2	435.1
2439		452.2	453.1
2440		466.2	467.0
2441		420.2	421.1
2442		570.2	571.1
2443		578.2	579.1

【 1 5 2 4】

【化 8 0 6】

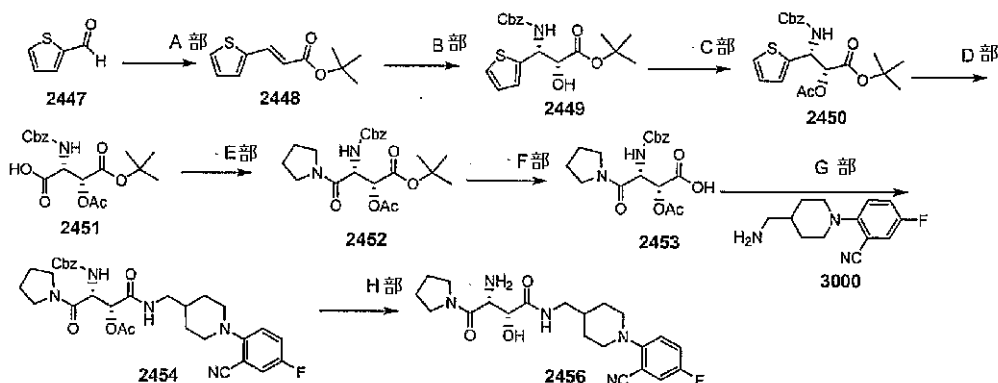
2444		544.2	545.0
2445		532.2	533.0
2446		448.2	449.1

(実施例 5 6)

(実施例 5 6 A)

【1525】

【化807】



A部～D部：

Syn. Left. 1999, 12, 1907-1910の手順に従って、化合物2448～2451を調製した。

【1526】

E部：

化合物2451 (200 mg、0.52 mmol)、HATU (260 mg、0.68 mmol)、ピロリジン (0.052 mL、0.624 mmol) およびDIEA (0.1 mL) をDMF (5 mL) に溶解した。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌し、次いで、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1 M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、所望生成物 (200 mg) が得られた。HPLC-MS t_R = 1.91 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₂₂H₃₀N₂O₇ について計算された質量434.21、実測LCMS m/z 435.1 (M+H)。

20

【1527】

F部：

化合物2452 (200 mg、0.46 mmol) を塩化メチレン (4 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解した。その反応混合物を、室温で、4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、この物質を、さらに精製することなく、使用した (160 mg)。HPLC-MS t_R = 1.31 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₁₈H₂₂N₂O₇ について計算された質量434.21、実測LCMS m/z 379.1 (M+H)。

30

【1528】

G部：

化合物2453 (160 mg、0.423 mmol)、化合物3000 (これは、実施例27Aで記述したようにして、調製した) (122 mg、0.423 mmol)、HATU (210 mg、0.55 mmol) およびDIEA (0.5 mL) をDMF (10 mL) に溶解した。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌し、次いで、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1 M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン～100% 酢酸エチル) で精製すると、所望生成物 (175 mg) が得られた。HPLC-MS t_R = 1.94 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₃₁H₃₆FN₅O₆ について計算された質量593.2、実測LCMS m/z 594.2 (M+H)。

40

【1529】

H部：

化合物2454 (50 mg、0.084 mmol) を、MeOH (0.5 mL) 中の7 M アンモニアとMeOH (2 mL) とに溶解し、そして30分間攪拌した。減圧下にて溶

50

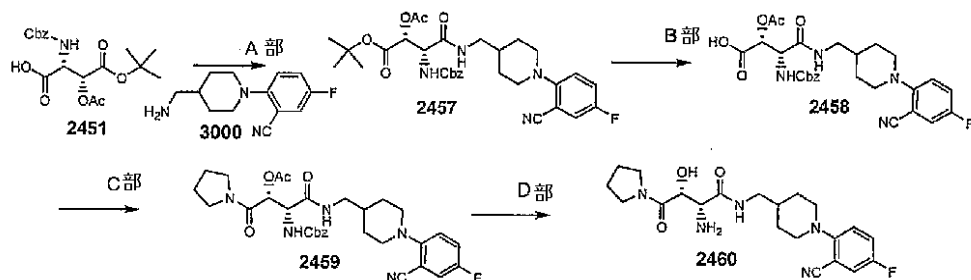
媒を除去した。その残渣をMeOH (5 mL) および酢酸 (0.3 mL) に溶解し、そしてアルゴン雰囲気下にて、Pd-C (100 mg) を加えた。その反応物を、水素雰囲気下にて、3時間攪拌し、次いで、セライトパッドで濾過した。溶媒を蒸発させ、その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、そしてジオキサン (0.1 mL) 中の4M HClで処理した。固形物を濾過し、そして酢酸エチルで数回洗浄して、HCl塩 (23 mg) として、所望生成物を得た。HPLC-MS $t_R = 1.15$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₂₁H₂₈FN₅O₃ について計算された質量417.2、実測LCMS m/z 418.1 (M+H)。

【1530】

(実施例56B)

【1531】

【化808】



A部：

化合物2451 (200 mg、0.52 mmol)、化合物3000 (194 mg、0.68 mmol)、HATU (260 mg、0.68 mmol) およびDIEA (0.5 mL) をDMF (5 mL) に溶解した。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌し、次いで、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% 酢酸エチル/ヘキサン~100% 酢酸エチル) で精製すると、所望生成物 (230 mg) が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.20$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₃₁H₃₇FN₄O₇ について計算された質量596.2、実測LCMS m/z 597.2 (M+H)。

【1532】

B部：

化合物2457 (230 mg、0.386 mmol) を塩化メチレン (4 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解した。その反応混合物を、室温で、4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして2458 (190 mg) を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 1.77$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₂₇H₂₉FN₄O₇ について計算された質量540.2、実測LCMS m/z 541.2 (M+H)。

【1533】

C部：

化合物2458 (190 mg、0.32 mmol)、HATU (160 mg、0.416 mmol)、ピロリジン (0.035 mL、0.416 mmol) およびDIEA (0.5 mL) をDMF (5 mL) に溶解した。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌し、次いで、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン~100% 酢酸エチル) で精製すると、所望生成物 (200 mg) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.92$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式C₃₁H₃₆FN₅O₆ について計算された質量593.2、実測LCMS m/z 594.2 (M+H)。

10

20

30

40

50

【1534】

D 部：

化合物 2459 (55 mg、0.092 mmol) を MeOH (0.5 mL) 中の 7 M アンモニアと MeOH (2 mL) とに溶解し、そして 30 分間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去した。その残渣を MeOH (5 mL) および酢酸 (0.3 mL) に溶解し、そしてアルゴン雰囲気下にて、Pd-C (100 mg) を加えた。その反応物を、水素雰囲気下にて、3 時間攪拌し、次いで、セライト床で濾過した。溶媒を蒸発させ、その残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、そしてジオキサン (0.1 mL) 中の 4 M HCl で処理した。固形物を濾過し、そして酢酸エチルで数回洗浄して、HCl 塩 (29 mg) として、2460 を得た。HPLC-MS $t_R = 1.15$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₁H₂₈FN₅O₃ について計算された質量 417.2、実測 LCMS m/z 418.1 (M+H)。

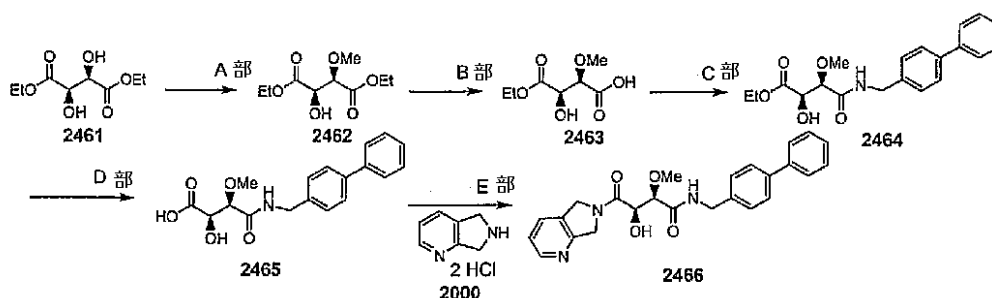
10

【1535】

(実施例 56C)

【1536】

【化809】



20

A 部：

Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 8, 1972-1982 の手順の改良を使用して、化合物 2462 を調製した。化合物 2461 (1.06 g、5.14 mmol) および Bu₂SnO (1.28 g、5.14 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、そしてディーンスタークトラップを使用して、還流状態で、1.5 時間攪拌して、この反応で形成された水を共沸した。減圧下にて溶媒を蒸発させ、そして真空下にて、1 時間置いた。その残渣にフッ化セシウム (1.08 g、6.68 mmol) を加え、そして真空下にて、さらに 2 時間置いた。次いで、その混合物を DMF (20 mL) およびヨードメタン (2.99 g、22.1 mmol) に溶解し、そして室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、所望生成物 (800 mg) が得られた。

30

【1537】

【数168】

40

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (d, 1H), 4.30 (m, 4H), 4.15 (d, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.35 (t, 6H).

B 部：

Tetrahedron 1993, 49, 37, 8381-8396 で見られる手順の改良を使用して、化合物 2463 を調製した。ジエステル 2462 (0.837 g、3.6 mmol) を pH 8 リン酸緩衝液 (75 mL) に懸濁し、そして pH を 8.33 でモニターした。その懸濁液にブタ肝臓エステラーゼ (20 mg) を加え、この反応混合物を

50

室温で攪拌した。1. 5時間にわたって、1 M NaOH (3. 27 mL、3. 24 mmol) を滴下することにより、この反応物の pH を、7. 9 と 8. 2 の間で維持した。その反応混合物をジエチルエーテルと水の間で分配した。水層を pH 2 まで酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させて、分離不能な酸の 4. 5 : 1 混合物 (275 mg) として、所望生成物を得た。

【1538】

【数169】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (d,

1H), 4.40 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.35 (t, 3H).

10

C 部:

化合物 2463 (130 mg、0. 65 mmol)、HATU (322 mg、0. 845 mmol)、4-フェニルベンジルアミン (153 mg、0. 845 mmol) および DIEA (0. 2 mL) を DMF (6 mL) に溶解した。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌し、次いで、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、1 M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。酢酸エチルから再結晶すると、純粋な生成物 (50 mg) および僅かに不純な生成物 (150 mg) が得られた。HPLC-MS t_R = 1. 70 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ について計算された質量 357. 1、実測 LCMS m/z 358. 1 (M+H)。

20

【1539】

D 部:

化合物 2464 (50 mg、0. 140 mmol) を 1 M LiOH (0. 151 mL、0. 151 mmol) および THF (5 mL) に溶解し、そして 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、そして水層を、1 N HCl を使用して、pH 2 に酸性化した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、所望生成物 (46 mg) を得た。HPLC-MS t_R = 1. 43 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ について計算された質量 329. 1、実測 LCMS m/z 330. 1 (M+H)。

30

【1540】

E 部:

化合物 2465 (46 mg、0. 140 mmol)、HATU (70 mg、0. 182 mmol)、化合物 2000 (35 mg、0. 182 mmol) および DIEA (0. 12 mL) を DMF (6 mL) に溶解した。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌し、次いで、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。酢酸エチルから再結晶すると、純粋な生成物 (30 mg) が得られた。HPLC-MS (10 分間) t_R = 3. 51 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ について計算された質量 431. 2、実測 LCMS m/z 432. 1 (M+H)。

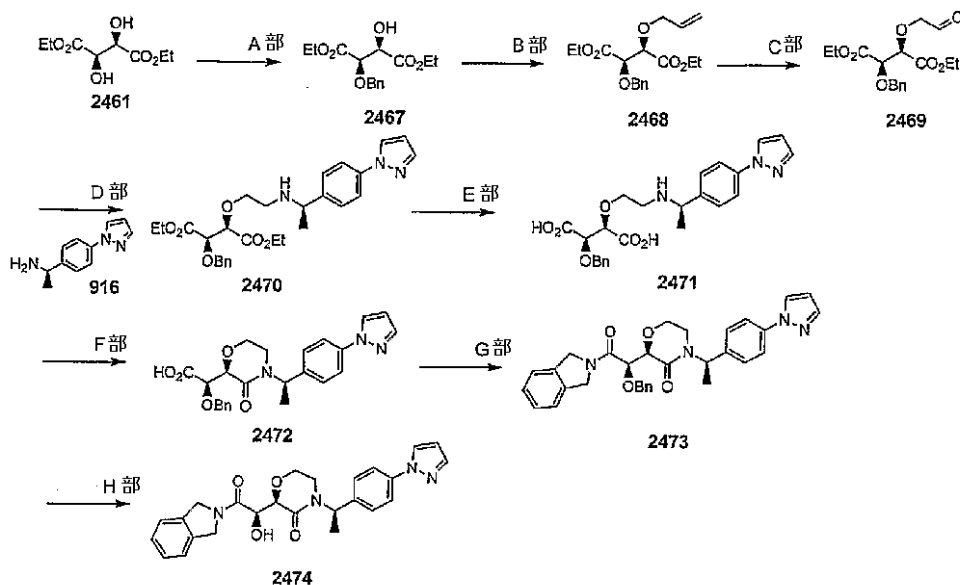
40

【1541】

(実施例 56D)

【1542】

【化 8 1 0】



A 部：

改良した文献手順 (Nagashima, N. and Ohno, M., Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 1972-1982.) に従って、化合物 2467 を調製した。

【1543】

トルエン (100 mL) 中の酒石酸 L-ジエチル (2461) (6.18 g、30 mmol) およびジブチルスズオキシド (7.47 g、30 mmol) を、還流下にて、1 時間加熱して、共沸混合物として、形成された水を除去した。その溶液を完全に乾燥するまで真空中で蒸発させて、白色固形物を得た、この固形物に、乾燥 CsF (8.66 g、59 mmol) および DMF (60 mL) を加えた。得られた混合物を 0℃ まで冷却し、そして注射器を経由して、臭化ベンジル (6 mL、51 mmol) を滴下した。添加が完了した後、その反応混合物を、室温で、12 時間激しく攪拌した。真空中にて溶媒を除去し、得られた残渣を EtOAc および H₂O に溶解した。有機層を、NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 30:70) で精製すると、無色液状物 (8.10 g、91%) として、化合物 2467 が得られた。

【1544】

【数 170】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.25 (m, 5H), 4.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 3H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.12 (br s, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

B 部：

トルエン (10 mL) 中の化合物 2467 (2.96 g、10 mmol) に、Ag₂O (4.63 g、20 mmol) および臭化アリル (1.31 mL、15 mmol) を加えた。その反応混合物を、110℃ で、16 時間攪拌し、そして室温まで冷却した。セライトパッドで濾過した後、この溶液を濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 20:80) で精製すると、所望生成物 2468 (2.65 g、79%) が得られた。

【1545】

【数 1 7 1】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25

(m, 5H), 4.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.89-5.79 (m, 1H), 5.26-5.15 (m, 2H), 4.87
 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.34 – 3.92
 (m, 6H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

C 部：

THF / H_2O 3 : 1 (20 mL) 中の化合物 2 4 6 8 (1.0 g、3 mmol) および N-メチルモルホリン-水和物 (703 mg、6 mmol) の氷冷混合物に、 OsO_4 (t-BuOH 中で 2.5 重量%、610 mg、0.06 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、氷浴を取り除き、その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。固形 NaHSO_3 (750 mg、7.2 mmol) を加え、その混合物をさらに 30 分間攪拌した。この混合物をシリカパッドで濾過し、その溶液を真空中で濃縮して、油状物を得た。この物質を THF / H_2O 3 : 1 (20 mL) に溶解し、そして NaIO_4 (1.28 g、6 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。それをシリカで濾過し、そして溶媒を蒸発させた。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 50 : 50) にかけると、無色油状物として、アルデヒド 2 4 6 9 (760 mg、75%) が得られた。

10

【1 5 4 6】

20

【数 1 7 2】

 ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 4.89 (d, $J = 11.8$
 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.45 – 4.04 (m, 7H), 1.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.19
 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

D 部：

1, 2-ジクロロエタン (5 mL) 中の化合物 2 4 6 9 (340 mg、1 mmol) およびアミン 9 1 6 (187 mg、1 mmol) を、室温で、5 分間攪拌し、その後、トリ (アセトキシ) 水素化ホウ素ナトリウム (254 mg、1.2 mmol) をゆっくりと加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この溶液を濃縮し、その粗残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / EtOAc 10 : 90) で精製して、無色油状物として、所望生成物 2 4 7 0 (350 mg、69%) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.49$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ について計算された質量 509.2、実測 LCMS m/z 510.1 ($M+H$)。

30

【1 5 4 7】

E 部：

化合物 2 4 7 0 (170 mg、0.33 mmol) のジオキサン / 水 1 : 1 (10 mL) 溶液に、LiOH (1M、1.32 mL、1.32 mmol) を滴下した。その混合物を、室温で、2 時間攪拌し、その後、それを 1M HCl で中和し、そして濃縮した。その残渣を、さらに精製することなく、次の工程に使用した。HPLC-MS $t_R = 1.12$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ について計算された質量 453.2、実測 LCMS m/z 454.1 ($M+H$)。

40

【1 5 4 8】

F 部：

粗化合物 2 4 7 1 を DMF (10 mL) に溶解し、氷浴中にて、0 °C まで冷却し、HATU (304 mg、0.8 mmol) をゆっくりと加え、その反応混合物を、0 °C で、2 時間攪拌した。LC-MS により、二酸の消失および環化生成物 2 4 7 2 の形成が示された。HPLC-MS $t_R = 1.65$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$

50

について計算された質量 435.2、実測 LCMS m/z 436.1 (M+H)。

【1549】

G部：

上記溶液に、0℃で、イソインドリン (48 mg、0.4 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。DMFを蒸発させ、その残渣を EtOAc および水に溶解し、1N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、油性固形物 (85 mg、3工程にわたる収率47%) として、2437を得た。HPLC-MS t_R = 2.00 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₃₂H₃₂N₄O₄ について計算された質量 536.1、実測 LCMS m/z 537.1 (M+H)。

10

【1550】

H部：

粗化合物 2473 を EtOH (20 mL) に溶解し、そして炭素上パラジウム (10%、40 mg) を加えた。その混合物を、室温で、一晚水素化 (大気圧) した、その懸濁液をセライトで濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を分取 LC で精製して、白色固形物 (9.4 mg) として、2474 を得た。HPLC-MS t_R = 3.57 分間 (10 分間方法、UV_{254nm}) ; 式 C₂₅H₂₆N₄O₄ について計算された質量 446.2、実測 LCMS m/z 447.1 (M+H)。

【1551】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

20

【1552】

【化 8 1 1】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2475		549.3	550.2
2476		575.3	576.1
2477		493.2	494.2
2478		474.2	475.1
2474		446.2	447.1

10

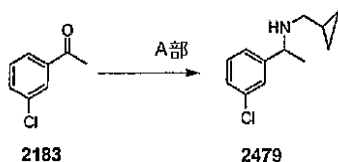
20

30

(実施例 57)

【1553】

【化 8 1 2】



A 部：

化合物 2183 (200 mg、1.3 mmol) およびシクロプロピルメチルアミン (0.16 mL) を MeOH (5 mL) に溶解し、そして 50℃ で、一晚攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (42 mg、1.3 mmol) を加え、その混合物を 2 時間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残渣をジエチルエーテルと 1 N HCl の間で分配した。水層を塩基性にし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、所望生成物 2479 (130 mg) を得た。

40

【1554】

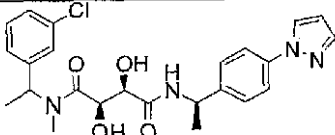
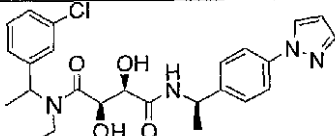
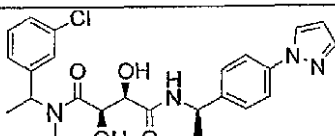
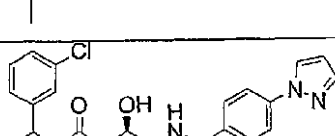
【数 1 7 3】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.50-2.25 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.50-0.45 (m, 2H), 0.10-0.00 (m, 2H).

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1 5 5 5】

【化 8 1 3】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2480		470.2	471.1
2481		484.2	485.0
2482		512.2	513.1
2483		496.2	497.0

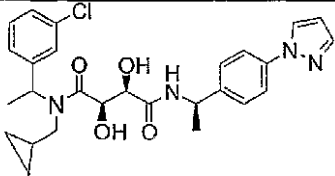
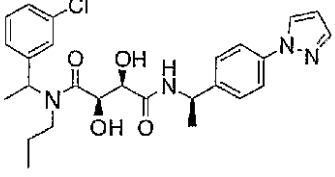
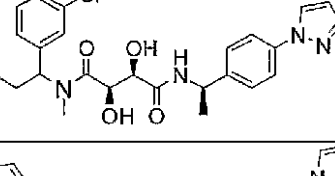
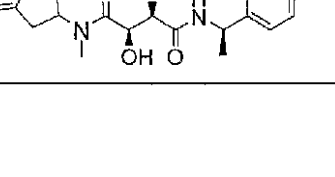
10

20

30

【1 5 5 6】

【化 8 1 4】

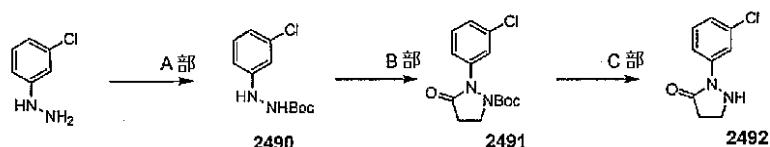
2485		510.2	511.1
2486		498.2	499.1
2487		484.2	485.0
2489		448.2	449.1

(実施例 5 8)

(実施例 5 8 A)

【1 5 5 7】

【化 8 1 5】



A 部：

Boc₂O (6.1 g、28 mmol) および Et₃N (7.8 mL、56 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、0℃で、DMF (20 mL) 中の 3-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (5.0 g、28 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を、室温で、2 時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc および H₂O に溶解し、1 N クエン酸および飽和 NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、灰白色固形物として、2490 (17.83 g、97%) を得た。

【1 5 5 8】

【数 1 7 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 1.48 (s, 10H).

B 部：

化合物 2490 (1.0 g、4.12 mmol) および K₂CO₃ (1.14 g、8.24 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、0℃で、塩化 3-クロロプロピオンル (0.400 mL、4.12 mmol) を滴下した。その反応混合物を、80℃で、一晩攪拌し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc および H₂O に溶解し、1 N クエン酸および飽和 NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 25:75) にかけると、灰白色固形物として、化合物 2491 (600 mg、49%) が得られた。

【 1 5 5 9 】

【 数 1 7 5 】

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.57 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

C 部 :

化合物 2 4 9 1 を、CH₂Cl₂ 中の TFA で脱保護した。この物質を、さらに精製することなく、使用した。 10

【 1 5 6 0 】

(実施例 5 8 B)

【 1 5 6 1 】

【 化 8 1 6 】



20

A 部 :

NaH (鉱油中で 60%、1.56 g、39 mmol) のベンゼン (40 mL) 懸濁液に、0℃で、3-クロロフェニルヒドラジン (2.13 g、15 mmol) を加えた。その混合物を、80℃で、1時間攪拌し、その後、注射器を経由して、1,3-ジブロモプロパン (2.0 g、10 mmol) をゆっくりと加えた。それを、80℃で、一晩攪拌し、そして水 (20 mL) を加えることによ、クエンチした。有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM) にかけて、淡黄色油状物として、化合物 2 4 9 3 (850 mg、47%) が得られた。

【 1 5 6 2 】

30

【 数 1 7 6 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 3.75 (bs, 1H), 3.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H).

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【 1 5 6 3 】

【化 8 1 7】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2494		497.2	498.1
2495		483.2	484.1
2496		449.2	450.1

10

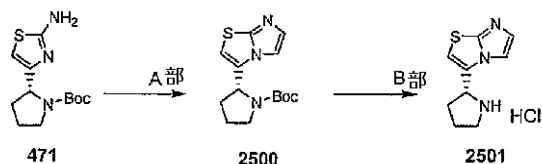
(実施例 5 9)

(実施例 5 9 A)

20

【1 5 6 4】

【化 8 1 8】



A 部：

30

EtOH (2 mL) 中の化合物 471 (100 mg、0.37 mmol) に、クロロアセトアルデヒド (水中で 50 重量%、233 mg、1.48 mmol) を加えた。その反応混合物を、90℃で、一晚攪拌し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) そして濃縮した。粗生成物 2500 (90 mg、82%) を、さらに精製することなく、使用した。HPLC-MS $t_R = 1.10$ 分間；式 C₁₄H₁₉N₃O₂S について計算された質量 293.1、実測 $m/z = 294.1$ (M+H)。

【1 5 6 5】

B 部：

化合物 2500 (90 mg) を、ジオキサン/H₂O (1:1) 中の 4N HCl (2 mL) に溶解した。室温で、1 時間攪拌した後、その溶液を濃縮して、褐色固形物 (80 mg、90%) を得た。HPLC-MS $t_R = 0.22$ 分間；式 C₉H₁₁N₃S について計算された質量 193.1、実測 $m/z = 194.1$ (M+H)。

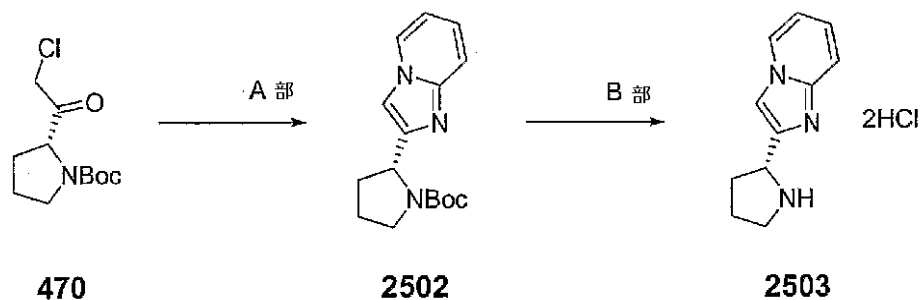
40

【1 5 6 6】

(実施例 5 9 B)

【1 5 6 7】

【化 8 1 9】



A 部：

エタノール（5 mL）中のクロロケトン 470（200 mg、0.81 mmol）および 2-アミノピリジン（77 mg、0.82 mmol）の混合物を還流状態まで加熱し、そして一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そして分取 HPLC で精製して、2502（103 mg）を得た。HPLC-MS $t_R = 1.00$ 分間（UV_{254nm}）；式 $C_{16}H_{21}N_3O_2$ について計算された質量 287.2、実測 LCMS m/z 288.3（M+H）。

【1568】

B 部：

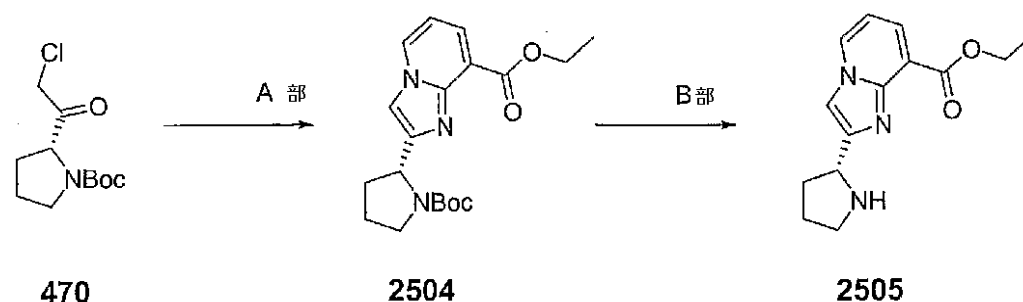
イミダゾピリジン 2502（103 mg、0.56 mmol）のジオキサン（2 mL）溶液に、HCl（ジオキサン中で 4 N、4 mL）および水（0.5 mL）を加えた。その混合物を、室温で、1 時間撹拌し、そして濃縮した。得られた残渣 2503（81 mg）を真空乾燥し、さらに精製することなく、次の工程で使用した。HPLC-MS $t_R = 0.19$ 分間（UV_{254nm}）；式 $C_{11}H_{13}N_3$ について計算された質量 187.1、実測 LCMS m/z 188.1（M+H）。

【1569】

（実施例 59C）

【1570】

【化 8 2 0】



A 部：

エタノール（5 mL）中のクロロケトン 471（200 mg、0.81 mmol）および 2-アミノピリジン（140 mg、0.81 mmol）の混合物を還流状態まで加熱し、そして一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そして分取 HPLC で精製して、2504（119 mg）を得た。HPLC-MS $t_R = 1.22$ 分間（UV_{254nm}）；式 $C_{19}H_{25}N_3O_4$ について計算された質量 359.2、実測 LCMS m/z 360.1（M+H）。

【1571】

B 部：

イミダゾピリジン 2504（119 mg、0.33 mmol）のジオキサン（2 mL）溶液に、HCl（ジオキサン中で 4 N、4 mL）および水（0.5 mL）を加えた。その混合物を、室温で、1 時間撹拌し、そして濃縮した。得られた残渣 2505（83 mg）

10

20

30

40

50

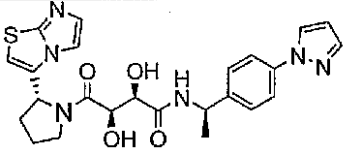
を真空乾燥し、さらに精製することなく、次の工程で使用した。HPLC-MS $t_R = 0.70$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{14}H_{17}N_3O_2$ について計算された質量 259.1、実測 LCMS $m/z = 260.1$ (M+H)。

【1572】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1573】

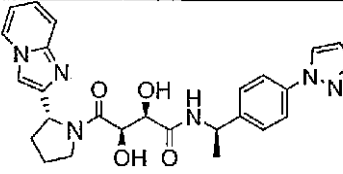
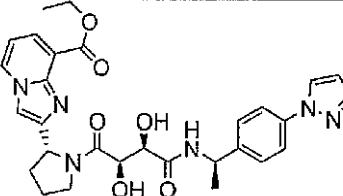
【化821-1】

化合物番号	構造	正確な質量	MS m/z (M+H)
2506		494.2	495.1

10

【1574】

【化821-2】

2507		488.2	489.1
2508		560.2	561.2

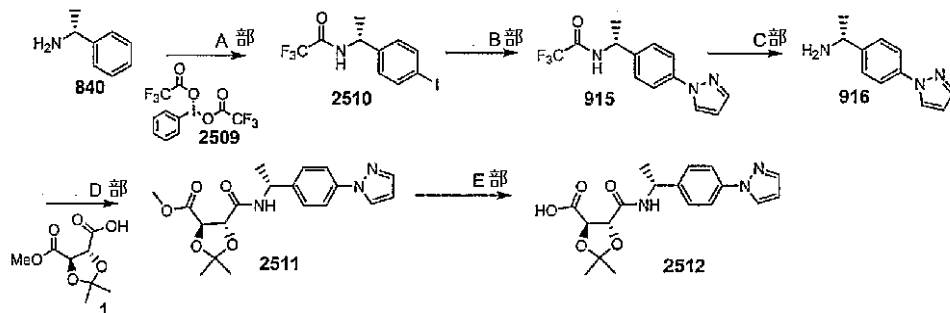
20

30

(実施例60)

【1575】

【化822】



40

A 部：

トリフルオロ無水酢酸 (16 mL、115.1 mmol) を塩化メチレン (60 mL) に溶解し、そして氷浴中にて冷却した。化合物 840 (10.0 g、82.6 mmol) を、塩化メチレン (40 mL) 中にて、滴下し、そして室温で、1 時間攪拌した。その溶液を氷浴にて冷却し、ヨウ素 (11.0 g、43.2 mmol) および化合物 2509 (9.8 g、22 mmol) を加え、そして暗所 (アルミ箔で覆ったフラスコ) にて、12 時間攪拌した。化合物 2509 (9.5 g、20 mmol) を追加し、そして攪拌を 12

50

時間継続した。その反応混合物を、塩化メチレンおよび5%亜硫酸水素ナトリウムの冷却溶液に加え、そして1時間攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、シリカパッドで濾過し、そして濃縮した。その残渣をジエチルエーテル(30 mL)およびヘキサン(90 mL)に懸濁し、そして30分間攪拌した。この混合物を濾過して、白色固形物(15.5 g)として、化合物2510を得た。この生成物を、暗所にて、室温で、保存した。

【1576】

【数177】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.06

(d, 2H), 5.10 (m, 1H), 1.60 (d, 3H).

10

B部：

化合物2510(4.0 g、11.66 mmol)、ピラゾール(0.953 g、14 mmol)、ヨウ化銅(I)(444 mg、2.33 mmol)、炭酸セシウム(7.6 g、23.3 mmol)、1,10-フェナントロリン(844 mg、4.66 mmol)およびジメチルアセトアミド(40 mL)を、80 mLネジ蓋バイアルにて混ぜ合わせ、そして暗所にて、120℃で、12時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチル(200 mL)に注ぎ、そして濾過した。有機層を水で数回洗浄し、続いて、1 Nクエン酸溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して、2.45 gの化合物915を得た。

20

【1577】

【数178】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (m,

1H), 7.70 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 5.20 (m, 1H), 1.65 (d, 3H).

C部：

化合物915(2.43 g、9.13 mmol)をメタノール(20 mL)および1 N水酸化リチウム(20 mL)に溶解し、そして6時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルおよび水に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、化合物916(1.45 g)を得た。

30

【1578】

【数179】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.43

(d, 2H), 6.46 (t, 1H), 1.44 (d, 3H).

D部：

化合物916(1.45 g、7.7 mmol)、化合物1(1.5 g、7.35 mmol)、HATU(3.63 g、9.55 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.28 mL、7.35 mmol)を、0℃で、DMF(20 mL)に溶解した。その反応混合物を12時間攪拌し、次いで、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー(2:1のヘキサン/酢酸エチル)で精製して、化合物2511(2.15 g)を得た。

40

【1579】

【数 1 8 0】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ7.90 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.82-4.75 (dd, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

E 部:

化合物 2511 (2.15 g、5.76 mmol) を THF (20 mL) および 1 N 水酸化リチウムに溶解し、そして 2 時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え、そして水層を、1 N HCl で、pH 2 に酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、白色固形物 (1.95 g) として、化合物 2512 を得た。

10

【1 5 8 0】

【数 1 8 1】

¹H

NMP (400MHz, CDCl₃) δ7.9 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.49 (t, 1H), 5.2 (m, 1H), 4.60-4.50 (dd, 2H), 1.64 (d, 3H), 1.54 (d, 3H).

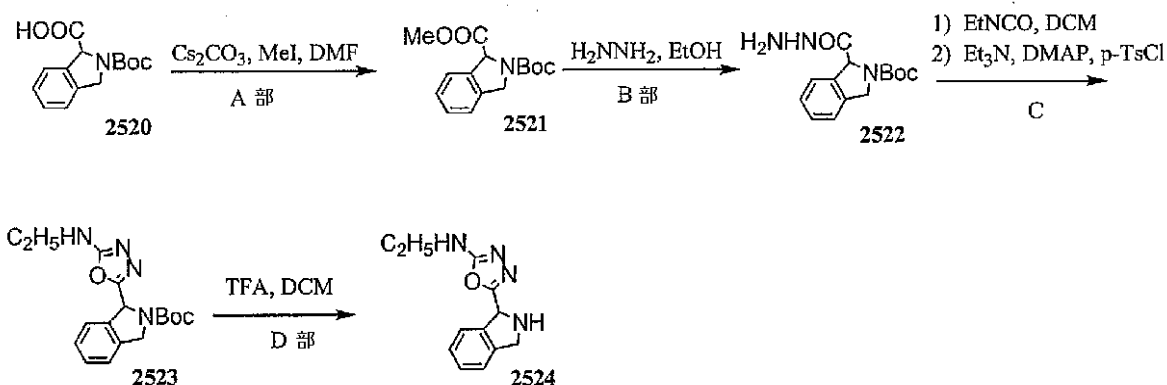
20

(実施例 61)

(実施例 61A)

【1 5 8 1】

【化 8 2 3】



30

A 部:

(R, S)-BOC-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドールカルボン酸 2520 (3.0 g、11.39 mmol) および炭酸セシウム (4.05 g、12.43 mmol) を、DMF (25 mL) 中にて、室温で、1 時間共に攪拌し、ヨードメタン (1.05 mL、16.86 mmol) を加え、その反応混合物を、周囲温度で、一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで、水で数回洗浄し、ブライン (1×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、淡黄色油状物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、白色固形物として、2521 (2.66 g、84%) が得られた。

40

【1 5 8 2】

B 部:

エタノール (20 mL) 中の 2521 (0.2 g、0.72 mmol) およびヒドラジン (0.22 mL、7.0 mmol) の混合物を、70 °C で、5 時間加熱した。減圧下に

50

て溶媒を除去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水（ $2 \times 30 \text{ mL}$ ）、ブライン（ $1 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、黄色油状物として、2522（0.18 g、86%）を得、これを、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【1583】

C部：

DCM（5 mL）中の2522（0.2 g、0.72 mmol）およびイソシアン酸エチル（0.077 g、1.083 mmol）の混合物を、室温で、16時間攪拌した。イソシアン酸エチル（0.077 g、1.083 mmol）を追加し、そして反応物をさらに2時間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去して、白色粘性物質として、粗生成物を得た。それをDCM（20 mL）に溶解し、そしてトリエチルアミン（0.5 mL、3.6 mmol）、DMA P（0.017 g、0.139 mmol）および塩化p-トルエンスルホン（0.16 g、0.83 mmol）で処理した。その混合物を、室温で、64時間攪拌し、そして溶媒を除去した。その残渣を分取クロマトグラフィー（これは、5% MeOH/CH₂Cl₂を使用する）で精製して、生成物を得、これを、酢酸エチル/ヘキサン（3/1）を使用して再度精製して、淡褐色固形物として、中間体2523（0.1 g、44%）を得た。

10

【1584】

D部：

中間体2523（0.05 g、0.15 mmol）をDCM（10 mL）に溶解し、次いで、トリフルオロ酢酸（0.06 mL、0.77 mmol）を加えた。反応物を、周囲温度で、3時間攪拌し、次いで、濃縮した。その残渣をDCMに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（ $1 \times 0.8 \text{ mL}$ ）、生理食塩水（ $1 \times 0.8 \text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下にて濃縮して、褐色油状物として、アミン2524（0.03 g、86%）を得た。それを、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

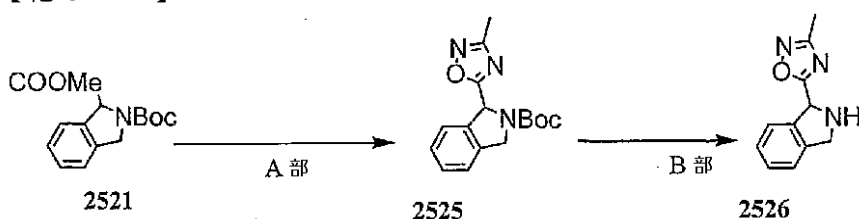
20

【1585】

（実施例61B）

【1586】

【化824】



30

A部：

公知方法（Showell, G. A. ; Gibbons, T. L. ; Kneen, C O. ; Macleod, A. M. . ; Merchant, K. ; Saunders, J. ; Freedman, S. B. ; Patel, S ; Baker, R. . J Med Chem. 1991, 34 (3), 1086-1094）により、中間体2525を調製した。

40

【1587】

B部：

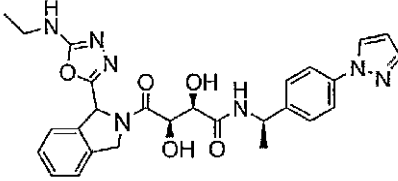
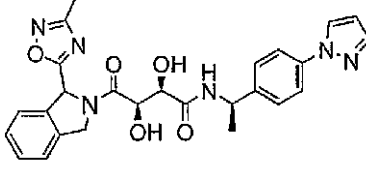
実施例61AのD部で記述した方法を使用して、中間体2526を調製した。

【1588】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1589】

【化 8 2 5】

化合物番号	SCH	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2527	786656		531.2	532.2
2528	7867566		502.2	503.2

10

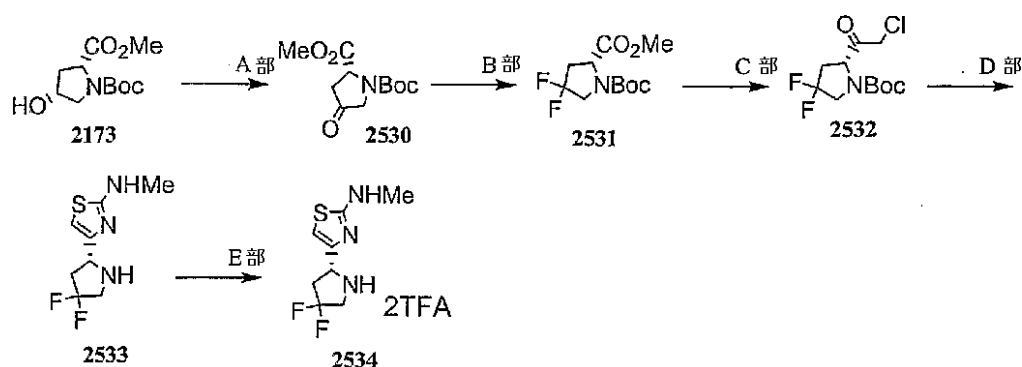
(実施例 6 2)

(実施例 6 2 A)

【1 5 9 0】

20

【化 8 2 6】



30

A 部：

DCM (30 mL) 中の 2173 (1.54 g、6.28 mmol) およびデスーマーチンペルヨージナン (2.72 g、6.41 mmol) の混合物を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、この混合物を 2 時間攪拌した。濾過により固形物を除去した。濾液を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、30% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製すると、油状物として、2530 (939 mg、61%) が得られた。HPLC-MS t_R = 1.10 分間 (MS)；式 C₁₁H₁₇NO₅ について計算された質量 243.1、実測 m/z 266.1 (M+Na)。

40

【1 5 9 1】

B 部：

DCM (30 mL) 中のケトン 2530 (939 mg、3.86 mmol) に、アルゴン下にて、-78℃で、三フッ化 (ジエチルアミノ) イオウ (2.53 mL、19.3 mmol) を加えた。その混合物を一晩攪拌している間に、浴をゆっくりと室温まで温めた。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムに注ぎ、そして層分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、10%～30% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製すると、油状物として、2531 (751 mg、74%) が得られた。HPLC-MS t_R = 4.72 分間 (10 分間、

50

MS) ; 式 $C_{11}H_{17}F_2NO_4$ について計算された質量 265.1、実測 m/z 288.1 ($M+Na$)。

【1592】

C 部：

実施例 10 の A 部で記述された手順を使用して、化合物 2531 (751 mg、2.83 mmol) を 2532 (418 mg、52%) に変換した。HPLC-MS t_R = 1.85 分間 (MS) ; 式 $C_{11}H_{16}ClF_2NO_3$ について計算された質量 283.1、実測 m/z 228.1 ($M-55$)。

【1593】

D 部：

実施例 51B の C 部で記述した手順に従って、化合物 2532 (418 mg、1.47 mmol) を N-メチルチオ尿素で環化して、2533 (200 mg、42%) を得た。HPLC-MS t_R = 1.38 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_8H_{11}F_2N_3S$ について計算された質量 319.1、実測 m/z 320.1 ($M+H$)。

【1594】

E 部：

実施例 51D の H 部で記述した手順を使用して、定量収率で、化合物 2534 を合成した。

【1595】

【数 182-1】

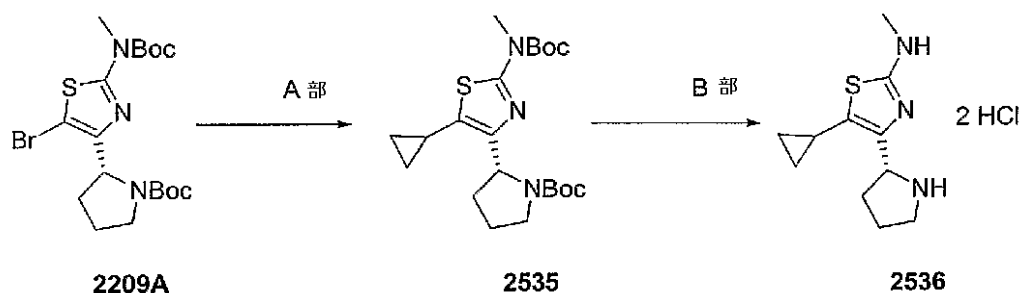
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (s, 1H),

4.98 (dd, 1H, J = 7.2, 11.7 Hz), 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.09-2.85 (m, 2H).

(実施例 62B)

【1596】

【化 827】



A 部：

5-ブロモチアゾール 2209A (210 mg、0.45 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (80 mg、1.0 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (41 mg、0.05 mmol) および K_3PO_4 (424 mg、2.0 mmol) の混合物を、20 ml バイアル中にて、アルゴンで 3 分間フラッシュした。アルゴン下にて、ジオキサン (5 mL) を加え、このバイアルをアルゴン雰囲気下にて密封した。この混合物を 80 °C まで加熱し、そして一晩攪拌した。室温まで冷却した後、この反応混合物に酢酸エチル (30 mL) を加え、その溶液をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、油状物として、5-シクロプロピルチアゾール 2535 (166 mg) を得た。HPLC-MS t_R = 2.65 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{21}H_{33}N_3O_4S$ について計算された質量 423.2、実測 LCMS m/z 424.1 ($M+H$)。

【1597】

B 部：

5-シクロプロピルチアゾール 2535 (166 mg、0.39 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液に、HCl (ジオキサン中で 4 N、4 mL) を加え、続いて、水 (0.5 mL) を加えた。その混合物を、室温で、1 時間攪拌し、そして濃縮した。得られた残渣 2536 (111 mg) を真空乾燥し、さらに精製することなく、次の工程で使用した。HPLC-MS $t_R = 0.86$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₁H₁₇N₃S について計算された質量 223.1、実測 LCMS $m/z = 224.1$ (M+H)。

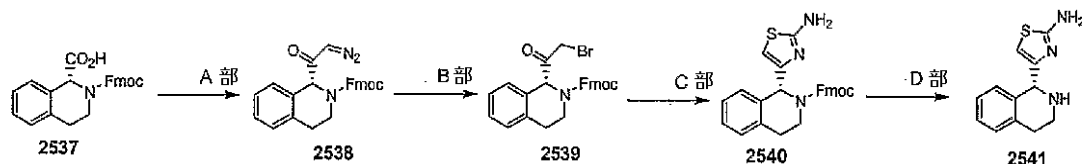
【1598】

(実施例 62C)

【1599】

10

【化 828】



A 部：

ジクロロメタン (20 mL) 中の Fmoc-D-Tiq-OH (2537) (1.0 g、2.5 mmol) に、アルゴン下にて、0℃で、(COCl)₂ (0.262 mL、3.0 mmol) および DMF (2 滴、触媒) を加えた。その反応混合物を、0℃で、2 時間攪拌し、そして真空中で、乾燥状態まで濃縮した。得られたシロップ状物を乾燥 THF (20 mL) に溶解し、そして 0℃まで冷却した。アルゴン下にて、30 分間にわたって、トリメチルシリルジアゾメタン (Et₂O 中で 2.0 M、5 mL、10 mmol) を滴下した。添加が完了した後、その溶液を、0℃で、3 時間攪拌し、そして減圧下にて濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 25:75) にかけると、黄色油状固形物として、2538 (630 mg、60%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 2.23$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₆H₂₁N₃O₃ について計算された質量 423.2、実測 LCMS $m/z = 446.2$ (M+Na)。

20

【1600】

30

B 部：

Et₂O (20 mL) 中の化合物 2538 (630 mg、1.49 mmol) を 0℃まで冷却した。この溶液に、Et₂O (830 mL、1.79 mmol) 中の 2.15 M 臭化水素酸を滴下した。その反応混合物を、0℃で、20 分間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、次いで、この溶液を、飽和炭酸水素塩溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして真空中で濃縮して、灰白色固形物として、2539 (630 mg、89%) を得た。HPLC-MS $t_R = 2.40$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₆H₂₂BrNO₃ について計算された質量 475.1、実測 LCMS $m/z = 476.0$ (M+H)。

【1601】

40

C 部：

DMF (2 mL) 中の化合物 2539 (150 mg、0.31 mmol) およびチオ尿素 (36 mg、0.47 mmol) を、室温で、3 時間攪拌した。その溶液を濃縮し、その残渣を EtOAc および飽和 NaHCO₃ 溶液に溶解した。有機相を、H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 60:40) にかけると、白色固形物として、2540 (120 mg、84%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.96$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₂₇H₂₃N₃O₂S について計算された質量 453.2、実測 LCMS $m/z = 454.1$ (M+H)。

【1602】

50

D 部：

化合物 2540 (150 mg、0.26 mmol) を、DMF (10 mL) 中の 20% ピペリジンで処理した。その溶液を、室温で、2 時間攪拌し、そして濃縮した。LC-MS により、Fmoc 基がきれいに脱保護されたことが示された。HPLC-MS $t_R = 0.72$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₂H₁₃N₃S について計算された質量 231.1、実測 LCMS m/z 232.1 (M+H)。

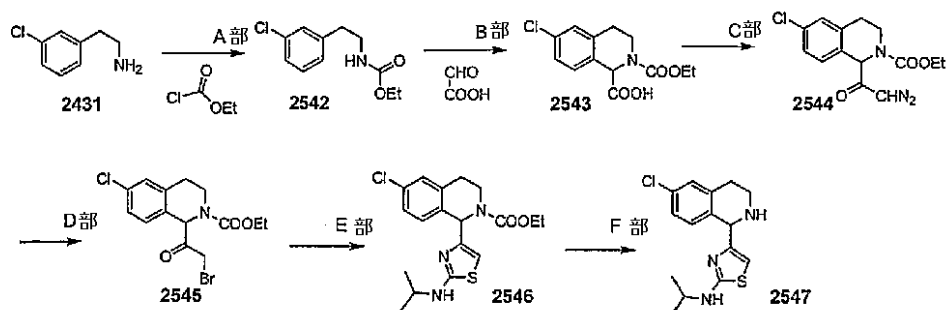
【1603】

(実施例 62D)

【1604】

【化 829】

10



A 部：

20

Ortwine, D. F. ら (J. Med. Chem. 1992, 35, 1345-1370) による手順の改良に従って、3-クロロフェネチルアミン 2431 (10 g、64.6 mmol) およびトリエチルアミン (6.46 mL、67.8 mmol) の DCM (200 mL) 氷冷溶液にクロロギ酸エチル (9.45 mL、67.8 mmol) を滴下し、そして得られた溶液を、0 °C で、1 時間攪拌し、次いで、室温で、1.5 時間攪拌した。その反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、無色油状物 (14.36 g、98%) として、カルバミン酸エチル 2542 を得た。

【1605】

【数 182-2】

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.19

(m, 3H), 7.09-7.07 (d, 1H), 4.66 (s, ブロード, NH), 4.12 (q, 2H), 3.44 (q, 2H), 2.81 (t, 2H), 1.25 (t, 3H).

B 部：

Ortwine, D. F. ら (J. Med. Chem. 1992, 35, 1345-1370) による手順の改良に従って、3:1 氷酢酸:硫酸 (64 mL) 中のカーバメート 2542 (6.81 g、29.9 mmol) の氷冷混合物に、(2つの部分で)、グリオキシル酸一水和物 (3.03 g、32.9 mmol) を加え、その混合物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物を氷に注ぎ、そしてジクロロメタンで抽出した (5回)。合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥し、そして濃縮して、油状残渣を得、これを、次いで、トルエンに吸収させ、濃縮し (3回)、そして一晩真空乾燥して、化合物 2543 (7.91 g、93%) を得た。

40

【1606】

【数 1 8 2 - 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.9 (s, ブロード, COOH), 7.50-7.12 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.77-3.50 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 3H).

HPLC-MS $t_R = 1.68$ 分間 (UV $_{254nm}$) ; 式 $C_{13}H_{14}ClNO_4$ について計算された質量 283.1、実測 LCMS m/z 284.0 (M+H)。

【1 6 0 7】

C 部 :

実施例 6 2 C の A 部で記述した手順を使用して、ジアゾケトン 2 5 4 4 を調製した。

【1 6 0 8】

【数 1 8 2 - 4】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.18 (m, 3H), 5.60-5.41 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 3H).

HPLC-MS $t_R = 1.8$ 分間 (UV $_{254nm}$) ; 式 $C_{14}H_{14}ClN_3O_3$ について計算された質量 307.1、実測 LCMS m/z 280.1 (M-N2+H) および 330.1 (M+Na)。

【1 6 0 9】

D 部 :

実施例 6 2 C の B 部で記述した手順を使用して、プロモケトン 2 5 4 5 を調製した。

【1 6 1 0】

【数 1 8 2 - 5】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.20 (m, 3H), 5.87-5.81 (m, 1H), 4.25-4.04 (m, 4H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 3H).

HPLC-MS $t_R = 2.07$ 分間 (UV $_{254nm}$) ; 式 $C_{14}H_{15}BrClNO_3$ について計算された質量 359.0、実測 LCMS m/z 360.0 (M+H)。

【1 6 1 1】

E 部 :

実施例 1 0 で記述した手順を使用して、チアゾール 2 5 4 6 を調製した。HPLC-MS $t_R = 2.05$ 分間 (UV $_{254nm}$) ; 式 $C_{18}H_{22}ClN_3O_2S$ について計算された質量 379.1、実測 LCMS m/z 380.1 (M+H)。

【1 6 1 2】

F 部 :

チアゾール 2 5 4 6 (117 mg、0.31 mmol) のクロロホルム (1.5 mL) 溶液にヨードトリメチルシラン (0.32 mL、2.24 mmol) を加え、そして得られた混合物を、50 °C で、2 時間加熱した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、そして濃縮して、暗黄色固形物 (93 mg、97%) として、アミン 2 5 4 7 を得た。

【1 6 1 3】

【数 1 8 2 - 6】

 ^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-6.97 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.26 (s, ブロード, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 4H), 1.28-1.26 (d of d, 6H).

10

20

30

40

50

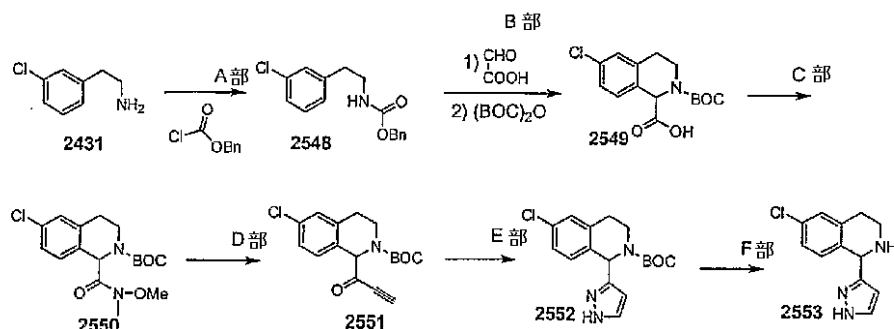
HPLC-MS $t_R = 1.24$ 分間 (UV_{254nm}) ; 式 $C_{15}H_{18}ClN_3S$ について計算された質量 307.1、実測 LCMS m/z 308.2 (M+H)。

【1614】

(実施例 62E)

【1615】

【化 830】



10

A 部 :

Ortwine, D. F. ら (J. Med. Chem. 1992, 35, 1345-1370) による手順の改良に従って、3-クロロフェネチルアミン 2431 (11.6 g、75 mmol) およびトリエチルアミン (10.9 mL、78.7 mmol) の DCM (300 mL) 氷冷溶液にクロロギ酸ベンジル (11.1 mL、78.1 mmol) を滴下し、そして得られた溶液を、0℃で、30分間攪拌し、次いで、室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、無色油状物 (21.4 g、99%) として、カルバミン酸ベンジル 2548 を得た。

20

【1616】

【数 182-7】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.30

(m, 5H), 7.23-7.05 (m, 4H), 5.1 (s, 2H), 4.75 (s, ブロード, NH), 3.46 (q, 2H), 2.82 (t, 2H).

30

B 部 :

Ortwine, D. F. ら (J. Med. Chem. 1992, 35, 1345-1370) による手順の改良に従って、3:1の水酢酸:硫酸 (64 mL) 中のカルバミン酸ベンジル 2548 (8.6 g、31.4 mmol) の氷冷混合物に、(2つの部分で)、グリオキシル酸一水和物 (3.0 g、32.6 mmol) を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を氷に注ぎ、そしてジクロロメタンで洗浄した (4回)。水相を濃縮し、テトラヒドロフラン (200 mL) で希釈し、そして 6M NaOH 溶液 (130 mL) で pH 12~13 まで処理し、続いて、二炭酸ジ第三級ブチル (7.94 g、36.4 mmol) で処理し、次いで、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、2M HCl 溶液で pH 2 に酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、そしてクロマトグラフィー (SiO_2 、5%メタノール/ジクロロメタン) にかけて、化合物 2549 (0.95 g、反応した出発物質を基準にして 15%) を得た。

40

【1617】

【数 1 8 3】

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.27 (m, 3H), 5.67-5.50 (d, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 1.61-1.57 (9H).

C 部：

実施例 5 1 I、A 部で記述した手順を使用して、ワインレブアミド 2 5 5 0 を調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.14 (m, 3H), 6.1-5.88 (d, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 1.5 (s, 9H). HPLC-MS t_R = 2.15 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₇H₂₃ClN₂O₄ について計算された質量 354.1、実測 LCMS m/z 255.1 (M-BOC+H)。

【1 6 1 8】

D 部：

実施例 5 1 I、B 部で記述した手順を使用して、アセチレン 2 5 5 1 を調製した。HPLC-MS t_R = 2.22 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₇H₁₈ClNO₃ について計算された質量 319.1、実測 LCMS m/z 264.0 (M-(t-ブチル))。

【1 6 1 9】

E 部：

実施例 6 2 G、A 部で記述した手順を使用して、ピラゾール 2 5 5 2 を調製した。HPLC-MS t_R = 1.97 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₇H₂₀ClN₃O₂ について計算された質量 333.1、実測 LCMS m/z 234 (M-BOC+H)。

【1 6 2 0】

F 部：

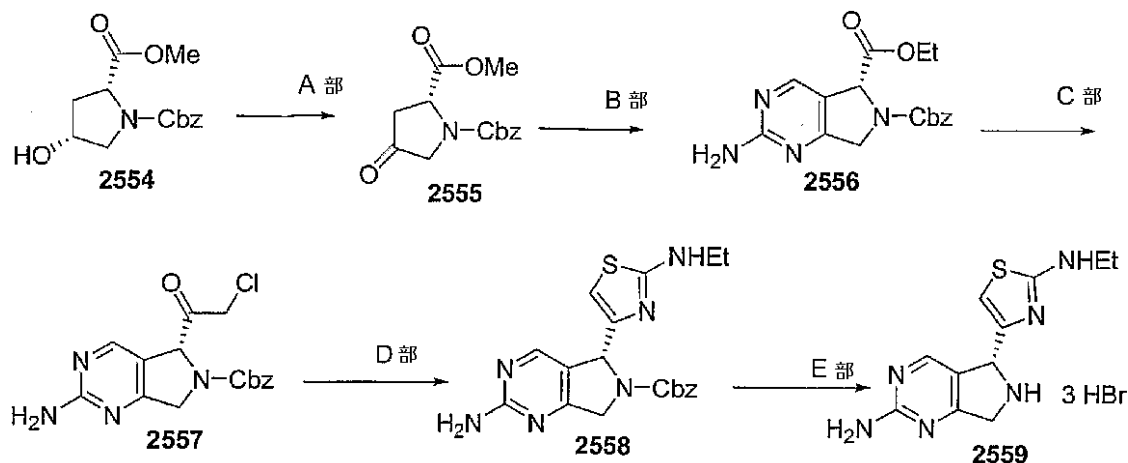
実施例 5 1 I、D 部で記述した手順と類似の手順を使用して、アミン 2 5 5 3 を調製した。HPLC-MS t_R = 0.89 分間 (UV_{254nm}) ; 式 C₁₂H₁₂ClN₃ について計算された質量 233.1、実測 LCMS m/z 234.1 (M+H)。

【1 6 2 1】

(実施例 6 2 F)

【1 6 2 2】

【化 8 3 1】



A 部：

化合物 2 5 5 4 (3.7 g、13.4 mmol) を塩化メチレン (35 mL) に溶解し

、デスーマーチンペルヨージナン（8.55 g、20.18 mmol）を加え、そして室温で、一晚攪拌した。その反応物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、そして1時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過した。水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、50%酢酸エチル／ヘキサン）で精製すると、2555（1.75 g）が得られた。

【1623】

【数184】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-

7.30 (m, 5 H), 5.25-5.20 (m, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.60 (m, 1H).

10

B部：

Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 5, 1197-1206 の手順に従って、化合物2556を調製した。

【1624】

【数185】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H),

7.4-7.3 (m, 5 H), 5.3-5.15 (m, 3H), 4.7-4.55 (m, 2H), 4.3-4.2 (m, 2H), 1.3 (t, 3H).

20

C部：

実施例10BのB部で記述した手順に従って、化合物2556から、化合物2557を調製した。

【1625】

【数186】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.00 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 5.30-5.20 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.80-4.60 (m, 1H).

30

D部：

実施例51BのC部で記述したようにして、化合物2557から、化合物2558を調製した。

【1626】

【数187】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.40-7.20 (m,

5H), 6.20 (s, 1H), 5.30-5.00 (m, 3H), 4.70 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.30 (m, 3H).

40

E部：

化合物2558（80 mg、0.202 mmol）を酢酸（3 mL）中の30% HBrに溶解し、そして2時間攪拌した。溶媒を除去し、その残渣を水に溶解し、そして酢酸エチルで洗浄した。水層を凍結乾燥して、赤色固形物（100 mg）として、2559を得た。HPLC-MS t_R = 0.414 分間（UV_{254nm}）；式C₁₁H₁₄N₆Sについて計算された質量262.1、実測LCMS m/z 263.1（M+H）。

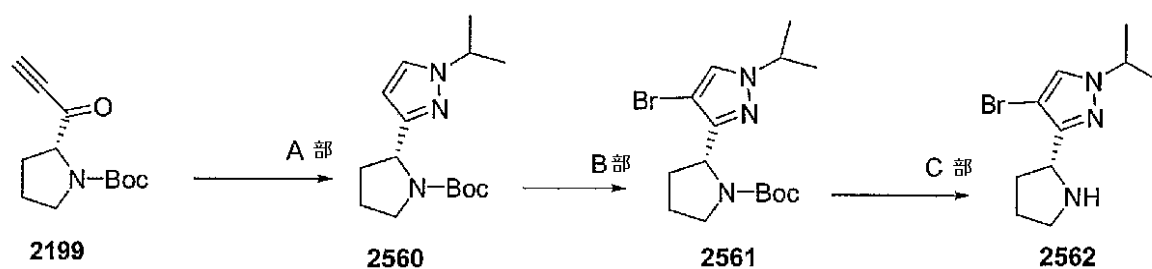
【1627】

（実施例62G）

50

【1628】

【化832】



10

A 部：

化合物 2199 (1.11 g、3.7 mmol)、イソプロピルヒドラジン塩酸塩 (616 mg、5.55 mmol) および炭酸ナトリウム (980 mg、9.25 mmol) をエタノール (12 mL) に溶解し、そして 80 °C で、5 時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2560 (750 mg) が得られた。

【1629】

【数188】

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.50 (m, 9H), 1.30 (s, 6H).

B 部：

化合物 2560 (541 mg、1.93 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (412 mg、2.31 mmol) を加え、そして室温で、一晚撹拌した。その反応物を塩化メチレンおよび水で希釈した。有機層を、1N NaOH、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、15% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、2561 (350 mg) が得られた。

30

【1630】

【数189】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1H), 5.00-4.80 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 9H), 1.20 (s, 6H).

40

C 部：

化合物 2561 (86 mg、0.238 mmol) を、ジオキサン (2.0 mL) 中の 4M HCl に溶解し、そして 1 時間撹拌した。溶媒を除去して、白色固形物 (82 mg) として、2562 を得た。

【1631】

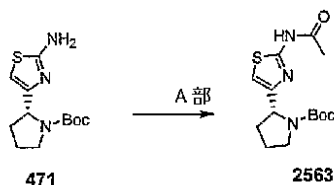
【数 1 9 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.40 (d, 6H).

(実施例 6 2 H)

【1 6 3 2】

【化 8 3 3】



10

A 部：

ジクロロメタン (5 mL) 中の 471 (81 mg、0.30 mmol) および DIEA (0.156 mL、0.90 mmol) に、0℃で、塩化アセチル (0.052 mL、0.72 mmol) をゆっくりと加えた。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌し、そして濃縮した。次いで、その残渣を EtOAc および H_2O に溶解し、1N クエン酸、 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた粘稠な固形物をメタノール (5 mL) に溶解し、そして固形 K_2CO_3 (100 mg) と共に 2時間攪拌した。溶媒を除去した後、その残渣を EtOAc および H_2O に溶解し、 H_2O 、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、油性固形物として、2563 (82 mg、87%) が得られた。HPLC-MS $t_R = 1.60$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ について計算された質量 311.1、実測 LCM S m/z 312.1 (M+H)。

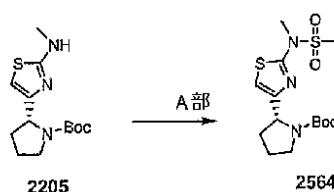
20

【1 6 3 3】

(実施例 6 2 I)

【1 6 3 4】

【化 8 3 4】



30

A 部：

ジクロロメタン (5 mL) 中の化合物 2205 (100 mg、0.35 mmol) および DIEA (0.092 mL、0.53 mmol) に、0℃で、塩化メチルスルホン酸 (0.033 mL、0.42 mmol) をゆっくりと加えた。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、水、1N クエン酸、 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、油性固形物として、2564 (120 mg、94%) を得た。HPLC-MS $t_R = 1.96$ 分間 ($\text{UV}_{254\text{nm}}$) ; 式 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ について計算された質量 361.1、実測 LCM S m/z 362.0 (M+H)。

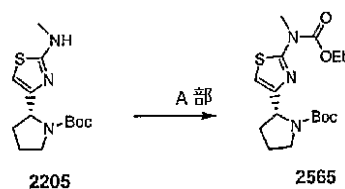
40

【1 6 3 5】

(実施例 6 2 J)

【1 6 3 6】

【化 8 3 5】



A 部：

ジクロロメタン（5 mL）中の化合物 2205（80 mg、0.28 mmol）および DIEA（0.098 mL、0.56 mmol）に、0℃で、クロロギ酸エチル（0.054 mL、0.56 mmol）をゆっくりと加えた。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、水、1 N クエン酸、NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、油性固形物として、2565（88 mg、88%）を得た。HPLC-MS $t_R = 2.23$ 分間（UV 254 nm）；式 C₁₁H₂₅N₃O₄S について計算された質量 355.2、実測 LCMS $m/z = 356.2$ （M+H）。

【1 6 3 7】

先に記述した手順を使用して、次の化合物を調製した。

【1 6 3 8】

【化 8 3 6】

化合物番号	構 造	正確な 質量	MS m/z (M+H)
2567		520.17	521.0
2568		510.2	511.1
2569		524.2	525.3
2570		580.2	581.2
2571		550.2	551.0
2572		548.2	549.2
2573		576.2	577.3
2574		590.2	591.3

10

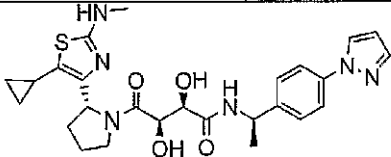
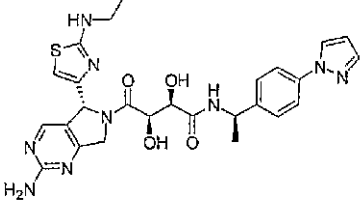
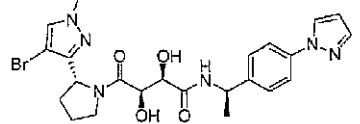
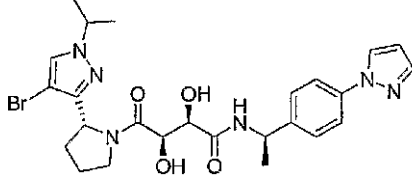
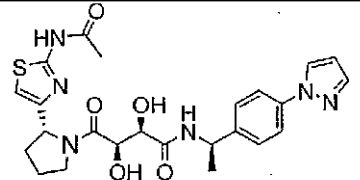
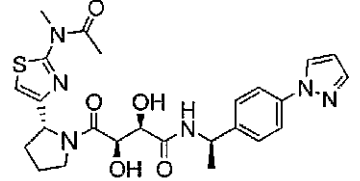
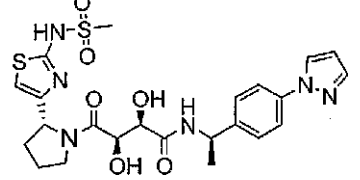
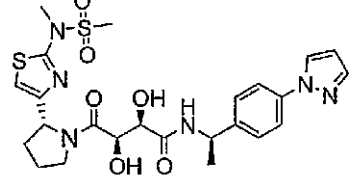
20

30

40

【 1 6 3 9 】

【化 8 3 7】

2575		524.2	525.2
2576		563.2	564.2
2577		530.1	531.1
2578		558.2	559.2
2579		512.2	513.2
2580		526.2	527.2
2581		548.2	549.2
2582		562.2	563.2

10

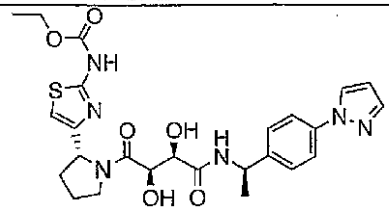
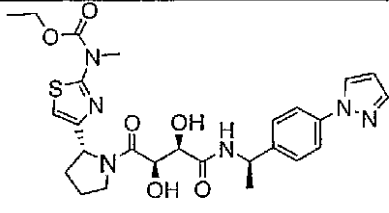
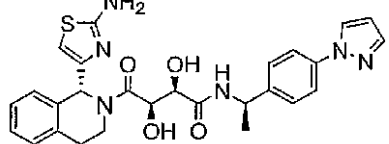
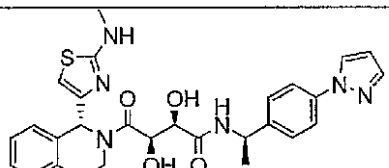
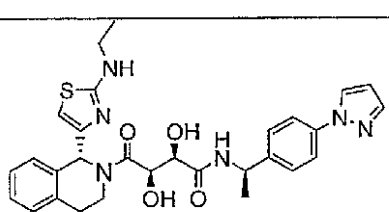
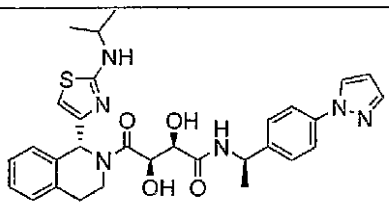
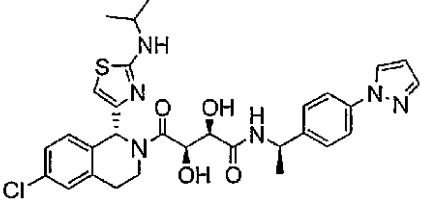
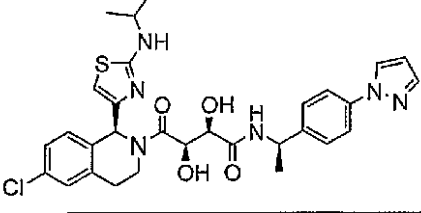
20

30

40

【1 6 4 0】

【化 8 3 8】

2583		542.2	543.2
2584		556.2	557.2
2585		532.2	533.2
2586		546.2	547.2
2587		560.2	561.1
2588		574.2	575.2
2589		608.2	609.2
2590		608.2	609.2

10

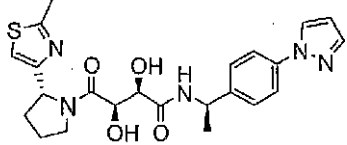
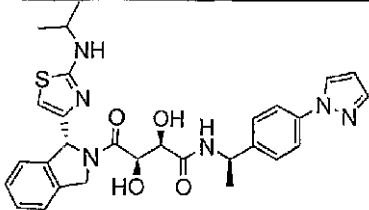
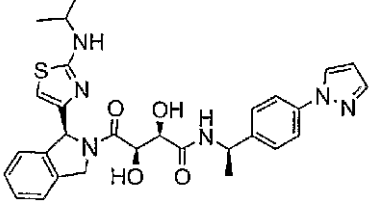
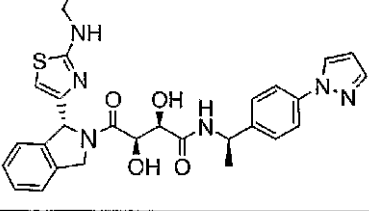
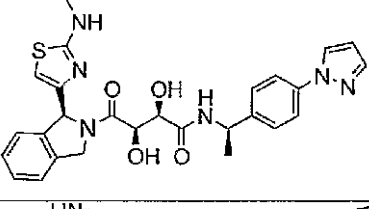
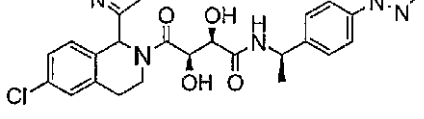
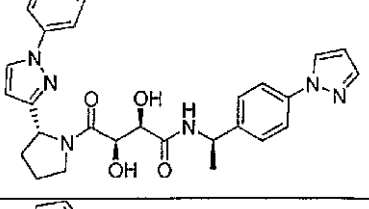
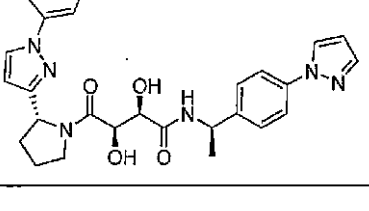
20

30

40

【1 6 4 1】

【化 8 3 9】

2591		469.2	470.2
2592		560.2	561.1
2593		560.2	561.1
2594		546.2	547.2
2595		546.2	547.2
2596		534.2	535.2
2597		514.2	515.2
2598		532.2	533.2

10

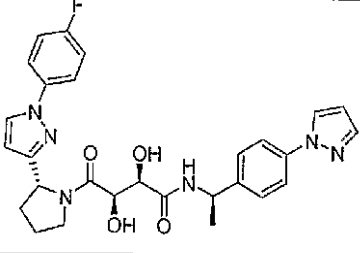
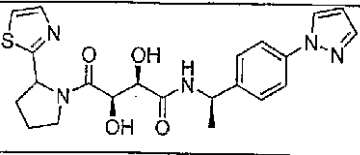
20

30

40

【 1 6 4 2 】

【化 8 4 0】

2599		532.2	533.2
2600		455.2	456.2

10

上記実施態様には、その広範な本発明の概念から逸脱することなく、変更を行うことができることは、当業者が認めるところである。従って、本発明は、開示された特定の実施態様には限定されず、添付の請求の範囲で規定されるように、本発明の精神および範囲内にある改良を含むと解釈されることが分かる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/019131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D409/12	C07D333/20	C07D295/18	C07D471/10	C07D409/14
C07D207/26	C07D417/14	C07D417/12	C07C233/18	C07D307/52
C07D405/12	C07D209/44	C07D217/06	C07D207/20	C07D403/12
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) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	US 5 618 842 A (DELLA VALLE ET AL) 8 April 1997 (1997-04-08) claims 1-15; example 9 -----			1,3,4, 63,64, 69, 72-74, 76,78, 82,83
X	WO 01/77075 A (INOTEK CORPORATION; JAPTAP, PRAKASH; SOUTHAN, GARRY; SALZMAN, ANDREW;) 18 October 2001 (2001-10-18) page 31, compound 111; claims 1,5-10 ----- -/--			1,3,4, 69, 72-74,76
☒ 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 "E" earlier document 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 20 January 2006		Date of mailing of the international search report 08. 05 2006		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hass, C		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter application No
PCT/US2005/019131

X(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C. GIORDANO ET AL: "First Asymmetric Synthesis of Enantiomerically Pure (1R,2S)-(-)-(1,2-Epoxypropyl)phosphonic Acid (Fosfomicin)" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 54, no. 6, 1989, pages 1470-1473, XP002363363 pages 1470 to 1471, bridging paragraph; page 1471, scheme I, formula 3; page 1471, table I, definitions of "R"; page 1472, left-hand column, lines 36, 37	1-5,9, 15-30,69
X	L. D.-L. LU ET AL: "Two New Asymmetric Epoxidation Catalysts. Unusual Stoichiometry and Inverse Enantiofacial Selection" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 49, no. 4, 1984, pages 728-731, XP002363364 page 728, right-hand column, compounds Ia, Ib, Ic, Id	1-5,9, 12-32, 34-37,69
X	RUO WANG ET AL: "A Search for Pyrophosphate Mimics for the Development of Substrates and Inhibitors of Glycosyltransferases" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 5, no. 4, 1997, pages 661-672, XP002363365 page 664, compound 4; page 665, left-hand column, full paragraph in the middle; page 665, scheme 4; page 669, lines 13-27	1,2,5,9, 12-20, 22-29,69
X	KOENIG S ET AL: "SYNTHESE VON N-TERT-ALKYLGLYOXYSAEUREAMIDEN" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, December 1993 (1993-12), pages 1233-1234, XP001156323 ISSN: 0039-7881 page 1233, right-hand column, compound 5; page 1234, paragraph "N,N'-bis-(tert-butyl)weinsäurediamid"	1,3,4,69
X	PING XU ET AL: "Synthesis of a Peptidomimetic HCMV Protease Inhibitor Library" SYNTHESIS, no. 8, 2002, pages 1017-1026, XP002363366 page 1018, left-hand column, compounds IXa and IXb; page 1024, left-hand column, line 49 to right-hand column, line 19	1,3,4,69
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. application No
PCT/US2005/019131

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	F. MASSICOT ET AL: "Solvent-Free Synthesis of Tartramides Under Microwave Activation" SYNTHESIS, no. 16, 2001, pages 2441-2444, XP002363367 the whole document	1,3,4,69
X	----- J. R. COGGINS ET AL: "Use of Dimethyl Suberimidate and Novel Peroxide-Cleavable Bis(imido esters) to Study the Quaternary Structure of the Pyruvate Dehydrogenase Multienzyme Complex of Escherichia coli" BIOCHEMISTRY, vol. 15, no. 12, 1976, pages 2527-2533, XP002363368 page 2528, paragraphs (a) and (c)	1,3,4,69
X	----- J. D. D'IANNI ET AL: "Hydrogenation of Hydroxyamides" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 61, 1939, pages 1675-1681, XP002363369 page 1680, table III, compound "Di-n-amyI-tartaramide"; page 1681, column 1, line 8 - line 15	1,3,4,69
X	----- FR 1 484 601 A (F. MAYER) 16 June 1967 (1967-06-16) page 10, left-hand column, "Acide tartrique-bis-(N,N-diméthylamino-propylamide"	1,3,4,69
X	----- GAWRONSKI J ET AL: "Factors Affecting Conformation of (R,R)-Tartaric Acid Ester, Amide and Nitrile Derivatives. X-Ray Diffraction, Circular Dichroism, Nuclear Magnetic Resonance and Ab Initio Studies" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no. 17, April 1997 (1997-04), pages 6113-6144, XP004105837 ISSN: 0040-4020 page 6115, chart 1, compounds 10a-15a; page 6135, line 21 - page 6136, line 13	1,3,4,69
X	----- K. REHSE ET AL: "Antiaggregatorische und anticoagulante Eigenschaften von Oligoaminen, 6. Mitt.: Oligohydroxyalkandiamine" ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 320, 1987, pages 1155-1161, XP008058598 page 1155, lines 5 to 8 of text; page 1156, table 1; page 1157 - page 1161 ----- -/--	1,3,4,69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter	application No
PCT/US2005/019131	

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALLENMARK S ET AL: "Chiral selectors based on C2-symmetric dicarboxylic acids" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 11, no. 17, 8 September 2000 (2000-09-08), pages 3527-3534, XP004224132 ISSN: 0957-4166 page 3529, starting compound of reaction a) -----	1,3,4,69
A	US 6 344 457 B1 (JEANPETIT CHRISTIAN ET AL) 5 February 2002 (2002-02-05) column 10, line 24 - column 13, line 22; tables 1,2 -----	1,63-86
A	US 6 495 565 B2 (JINGWU DUAN ET AL) 17 December 2002 (2002-12-17) cited in the application claims; examples -----	1,63-86
A	US 6 534 491 B2 (J. I. LEVIN ET AL) 18 March 2003 (2003-03-18) cited in the application claims; examples -----	1,63-86
A	US 6 677 355 B1 (CONRAD CHRISTOPHER ALAN ET AL) 13 January 2004 (2004-01-13) cited in the application column 38, line 28 - line 49; claims; examples -----	1,63-86
A	WO 01/21661 A (NOVO NORDISK A/S; FRESKGAARD, PER-OLA; JAKOBSEN, PALLE) 29 March 2001 (2001-03-29) page 33, example 3 -----	1
A	WO 03/076461 A (NOVO NORDISK A/S) 18 September 2003 (2003-09-18) page 42, example 3 -----	1

International application No.
PCT/US2005/019131

Box 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:
Although claims 65, 70-86 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 additional sheet

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:
see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2005/ 019131

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 (part), 2 (part), 3-11 (complete), 12-20 (part), 21 (complete), 22-46 (part), 47-59 (complete), 60 (part), 61 (complete), 62 (complete), 63-86 (part)

Compounds of formula (I) wherein A is (R1)(R1)N-C(=O)- or (R1)(R2)N.C(=S)-, and their pharmaceutical use

2. claims: 1 (part), 2 (part), 12-20 (part), 22-46 (part), 60 (part), 63-86 (part)

Compounds of formula (I) wherein A is 2-imidazolyl or 2-benzimidazolyl, and their pharmaceutical use

3. claims: 1 (part), 12-20 (part), 22-46 (part), 60 (part), 63-86 (part)

Compounds of formula (I) wherein A is -COOR1, and their pharmaceutical use

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter application No
PCT/US2005/019131

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5618842	A	08-04-1997	NONE	
WO 0177075	A	18-10-2001	AU 4991801 A	23-10-2001
			US 2003149050 A1	07-08-2003
			US 2002095044 A1	18-07-2002
FR 1484601	A	16-06-1967	NONE	
US 6344457	B1	05-02-2002	AT 234278 T	15-03-2003
			AU 7534698 A	13-11-1998
			CA 2287565 A1	29-10-1998
			DE 69812082 D1	17-04-2003
			DE 69812082 T2	06-11-2003
			EP 0977730 A1	09-02-2000
			ES 2194319 T3	16-11-2003
			FR 2762315 A1	23-10-1998
			WO 9847863 A1	29-10-1998
			ZA 9803390 A	09-02-1999
US 6495565	B2	17-12-2002	US 2002013341 A1	31-01-2002
US 6534491	B2	18-03-2003	US 2001025047 A1	27-09-2001
			US 2001046989 A1	29-11-2001
			US 2002132826 A1	19-09-2002
US 6677355	B1	13-01-2004	NONE	
WO 0121661	A	29-03-2001	AU 7270600 A	24-04-2001
WO 03076461	A	18-09-2003	AU 2003214023 A1	22-09-2003
			EP 1485476 A2	15-12-2004
			JP 2005538936 T	22-12-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 295/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)
C 0 7 D 471/20 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/427 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/165 (2006.01)
C 0 7 D 307/52 (2006.01)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 D 207/09 (2006.01)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)
C 0 7 D 209/44 (2006.01)
C 0 7 D 217/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/472 (2006.01)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)
C 0 7 D 277/28 (2006.01)
A 6 1 K 31/421 (2006.01)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)
C 0 7 D 263/32 (2006.01)
A 6 1 K 31/422 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)
A 6 1 P 7/08 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 1/02 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)

C 0 7 D 295/12 A
A 6 1 K 31/495
C 0 7 D 471/20
A 6 1 K 31/437
C 0 7 D 409/14
A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/4035
C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/165
C 0 7 D 307/52
C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 207/09
A 6 1 K 31/40
C 0 7 D 209/44
C 0 7 D 217/14
A 6 1 K 31/472
A 6 1 K 31/381
C 0 7 D 277/28
A 6 1 K 31/421
C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 263/32
A 6 1 K 31/422
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 7/08
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 29/00

4 C 0 5 0
4 C 0 5 5
4 C 0 5 6
4 C 0 6 3
4 C 0 6 5
4 C 0 6 9
4 C 0 7 1
4 C 0 7 2
4 C 0 8 6
4 C 2 0 4
4 C 2 0 6
4 H 0 0 6

A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
C 0 7 D	277/22	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	C 0 7 D	277/22	
C 0 7 D	213/30	(2006.01)	A 6 1 K	31/426	
C 0 7 D	317/64	(2006.01)	C 0 7 D	213/30	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	317/64	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D	495/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 2 5
C 0 7 D	487/18	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 8
A 6 1 K	31/529	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 H
C 0 7 D	487/08	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 7 N
C 0 7 D	471/18	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3
A 6 1 K	31/403	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 6
C 0 7 C	235/10	(2006.01)	C 0 7 D	487/18	
			A 6 1 K	31/529	
			C 0 7 D	487/08	
			C 0 7 D	471/18	
			A 6 1 K	31/403	
			C 0 7 C	235/10	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, L T, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 グオ, チューヤン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07076, スコッチ プレーンズ, シャイアウッド
6
- (72)発明者 オース, ピーター
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10036, ニューヨーク, ウェスト 46ティーエイチ
ストリート 334, アpartment 3アール
- (72)発明者 チュー, チャオニン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08536, プレーンズボロ, サイプレス コート 6
- (72)発明者 マッツォーラ, ロバート ディー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08886, スチュアーツビル, グリニッチ チャーチ
ロード 6
- (72)発明者 チャン, ティン ヤウ

- アメリカ合衆国 ニュージャージー 08817, エディソン, バーロウ ロード 26
(72)発明者 バッカーロ, ヘンリー エー.
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 07080, サウス プレーンフィールド, サマーセッ
ト アベニュー 123
(72)発明者 マクキトリック, ブライアン
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 07976, ニューバーノン, ミルブルック ロード
14
(72)発明者 コズロフスキー, ジョセフ エー.
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 08540, プリンストン, スチュアート ロード 1
066
(72)発明者 ラーベイ, ブライアン ジェイ.
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 07920, バスキング リッジ, スミスフィールド
コート 54
(72)発明者 チョウ, グオウエイ
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 07039, リビングストン, サウス リビングストン
アベニュー 436
(72)発明者 パリワル, スニル
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 08831, モンロー タウンシップ, ゴルフ ビュー
コート 5
(72)発明者 ウォン, シン-チュン
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 07083, ユニオン, ピーチ ツリー ロード 90
3
(72)発明者 シー, ネン-ヤン
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ウォーレン, オーバールック ドライブ
4
(72)発明者 ティン, ポーリン シー.
- アメリカ合衆国 ニュージャージー 07974, ニュー プロビデンス, デルウィック レ
ーン 74
(72)発明者 ロズナー, クリスティン イー.
- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, アマースト ロード
26
(72)発明者 シップス, ジェラルド ダブリュー. ジュニア
- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02180, ストーナム, プレザント ストリート 7
6
(72)発明者 シディキ, エム. アーシャド
- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02464, ニュートン, オハイオ アベニュー 10
(72)発明者 ベランガー, デイビッド ビー.
- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, チョーク ストリート 2
7, ナンバー 2
(72)発明者 ダイ, チャオヤン
- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01720, アクトン, スクール ストリート 229
(72)発明者 リー, ダンスー
- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, オルニー ストリート
25, アpartment 3
(72)発明者 ギリジャバラバン, ビナイ エム.
- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, クワーク ストリート
6
(72)発明者 ポポビッチ-ミュラー, ジャネタ
- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02452, ウォルサム, ビーバー ブルック ロード
5

- (72)発明者 ユー, ウェンシェン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エディソン, ウッドベリー ロード 46
- (72)発明者 チャオ, リアンユン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02125, ドーチェスター, オーシャン ビュー ド
ライブ 100, アpartment 607

F ターム(参考) 4C022 EA02

4C023 CA05

4C033 AD17 AD20

4C034 AG10

4C037 HA27

4C050 AA01 AA03 BB04 BB05 BB06 CC04 CC08 EE03 EE04 FF01

GG01 GG04 HH04

4C055 AA01 BA01 CA01 DA06 DA16 DB04 DB10

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 BA11

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC29 CC34 CC51 CC52 CC54 CC75

CC76 CC92 DD02 DD03 DD06 DD07 DD10 DD12 DD15 DD34

DD62 EE01

4C065 AA05 AA09 AA16 BB04 BB06 BB09 BB11 CC01 DD02 DD03

EE02 HH01 JJ01 KK02 LL04 PP04 PP13

4C069 AA06 BA01 BB02 BB34

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 HH16 JJ05 LL01

4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF03 GG01 HH07 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC13 BC17 BC21 BC28 BC36 BC39

BC47 BC60 BC67 BC69 BC73 BC82 CB03 CB05 CB09 CB15

CB17 MA01 MA04 NA14 ZA07 ZA20 ZA34 ZA36 ZA53 ZA54

ZA59 ZA67 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA97 ZB07 ZB13

ZB15 ZB26 ZB32 ZC20 ZC39 ZC55

4C204 BB01 CB04 DB01 EB01 FB16 GB01

4C206 AA01 AA02 GA06 GA07 GA28 MA01 MA04 MA13 MA14 NA14

ZA07 ZA20 ZA33 ZA34 ZA53 ZA54 ZA59 ZA67 ZA70 ZA75

ZA81 ZA89 ZA94 ZA97 ZB07 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZB32

ZC20 ZC35 ZC39 ZC55

4H006 AA01 AA03 AB21 AB26 AB27 BJ20 BJ50 BN10 BP10 BP60

BV22 BV62