

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成22年10月21日(2010.10.21)

【公表番号】特表2006-508079(P2006-508079A)

【公表日】平成18年3月9日(2006.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-010

【出願番号】特願2004-543449(P2004-543449)

【国際特許分類】

C 0 7 D 285/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

A 6 1 K 31/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/4402 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/538 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/14 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)



A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/22 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)  
 C 0 7 F 9/6539 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/21 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/27 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 285/10 C S P  
 A 6 1 K 31/337  
 A 6 1 K 31/4188  
 A 6 1 K 31/42  
 A 6 1 K 31/433  
 A 6 1 K 31/4402  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/475  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/513



A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/538	
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	15/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	



A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 29/02  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/14  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 31/20  
 A 6 1 P 31/22  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 43/00 1 0 1  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 C 0 7 D 417/12 Z C C  
 C 0 7 D 417/14  
 C 0 7 F 9/6539  
 A 6 1 K 37/66 G  
 A 6 1 K 37/02  
 A 6 1 K 37/36  
 C 0 7 M 7:00

## 【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年9月2日(2010.9.2)

## 【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

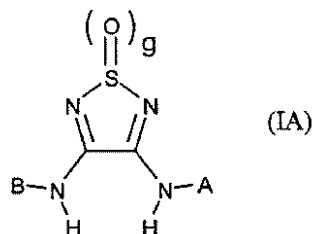
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式の化合物：

【化 1】

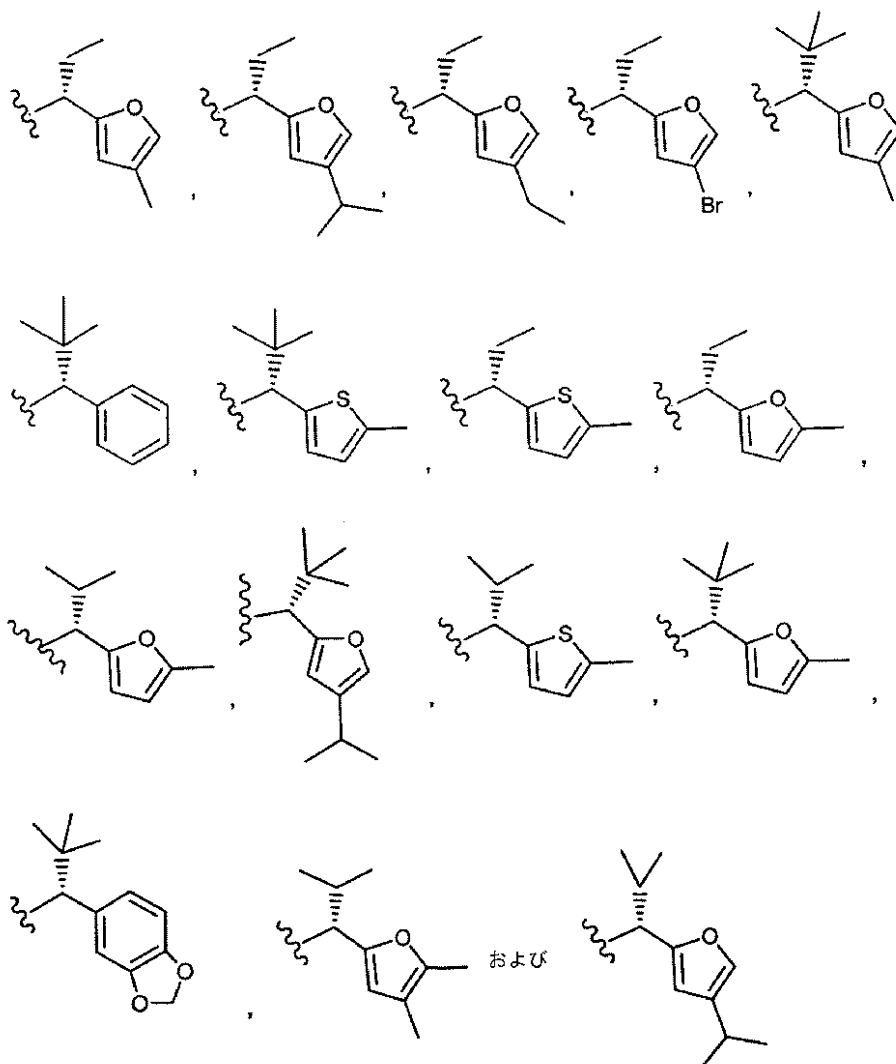


あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物であって、ここで：

A は、以下の



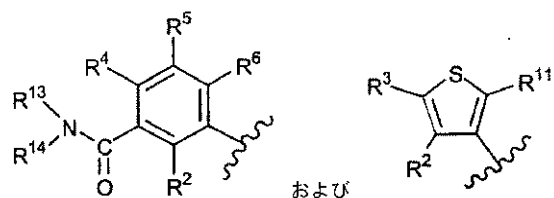
## 【化 3 4】



からなる群より選択され；そして

式 I A における置換基 B は、以下：

## 【化 3 5】



からなる群より選択され、ここで、

$R^2$  は、 $-OH$  であり；

$R^3$  は、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$  および  $-CONR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され

；

$R^4$  は、 $H$ 、 $Br$ 、 $-CH_3$ 、エチルおよび  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^5$  は、 $H$  およびシアノからなる群より選択され；

$R^6$  は、 $H$ 、 $-CH_3$  および  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は、 $H$  であり；そして

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、 $H$  およびメチルからなる群より選択され、

$g$  は、1 または 2 である、

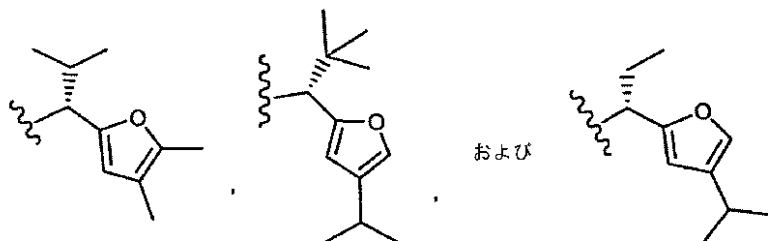


化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、置換基 A は、以下：

【化 17】

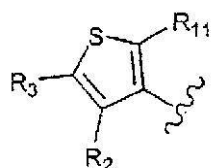


からなる群より選択される、化合物。

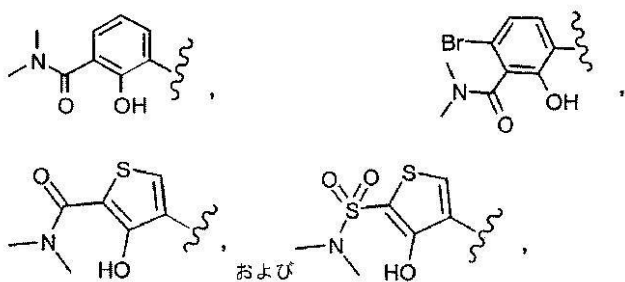
【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、B は、以下：

【化 18】



【化 19】

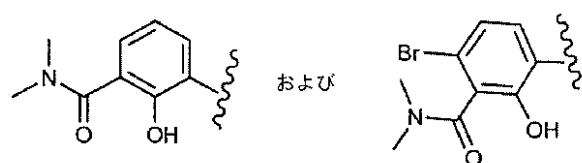


からなる群より選択される、化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、B は、以下：

【化 21】



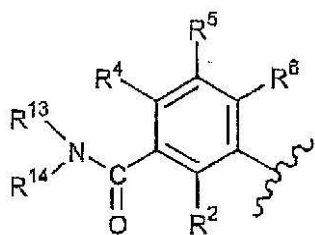
からなる群より選択される、化合物。



## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物であって、B は、以下の

## 【化 2 2】

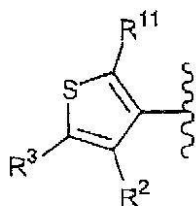


である、化合物。

## 【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物であって、B は、以下の

## 【化 2 5】



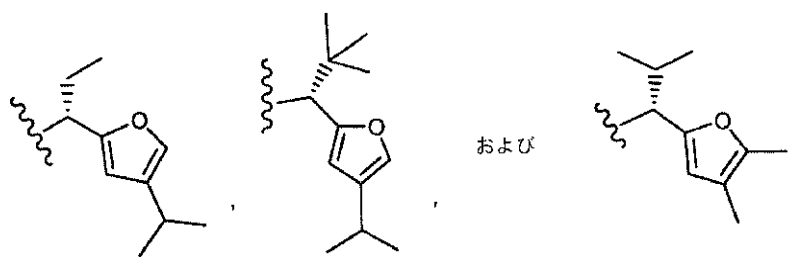
である、化合物。

## 【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物であって、

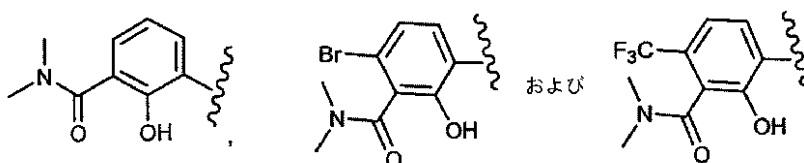
(1) 置換基 A は、以下：

## 【化 3 6】



からなる群より選択され、そして置換基 B は、以下：

## 【化 3 7】

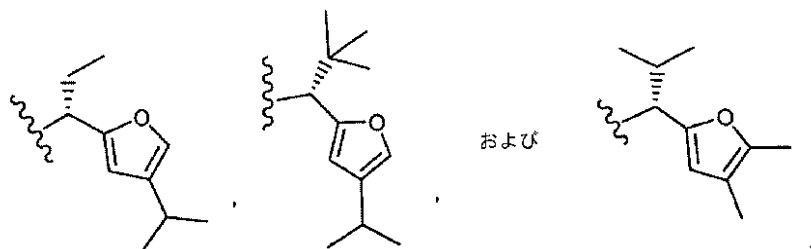


からなる群より選択されるか；あるいは

(2) 置換基 A は、以下：

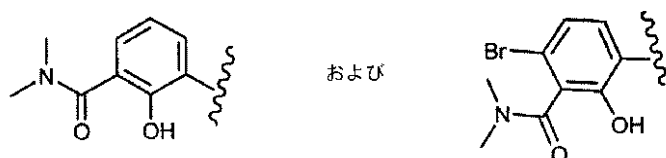


## 【化 3 8】



からなる群より選択され、そして置換基 B は、以下：

## 【化 3 9】



からなる群より選択される、化合物。

## 【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物の薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 9】

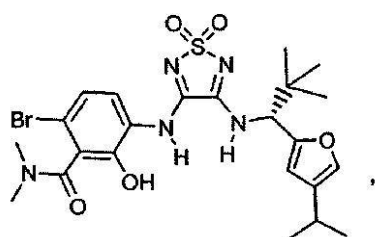
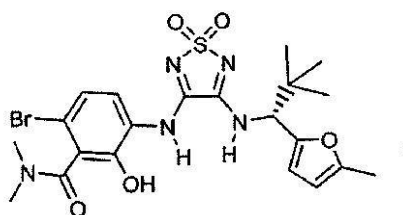
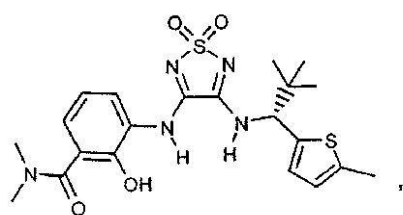
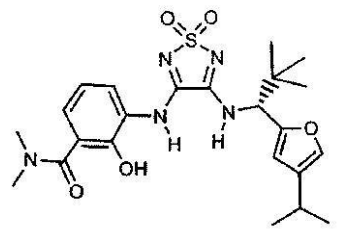
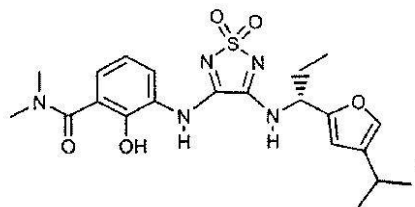
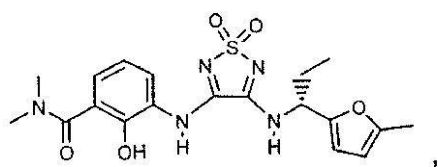
請求項 1 に記載の化合物のナトリウム塩またはカルシウム塩。

## 【請求項 10】

以下：

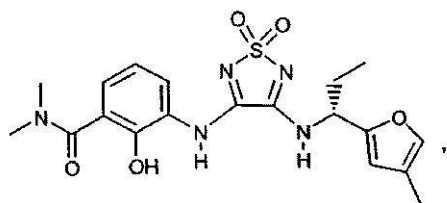
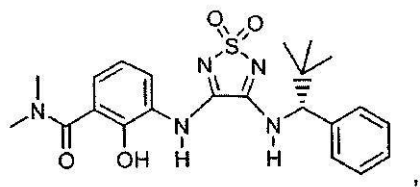
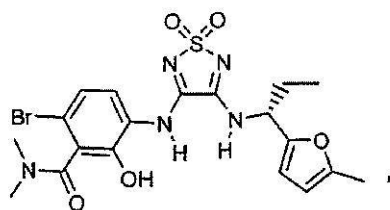


## 【化 4 0 - 2】



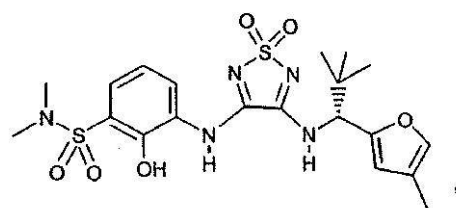
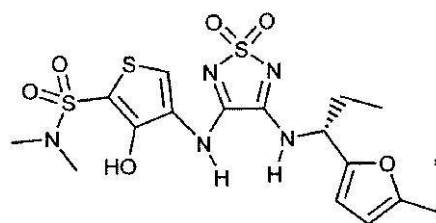
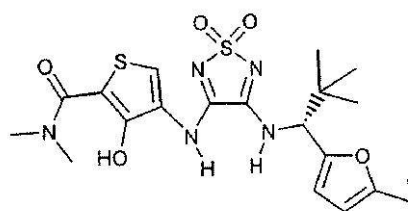
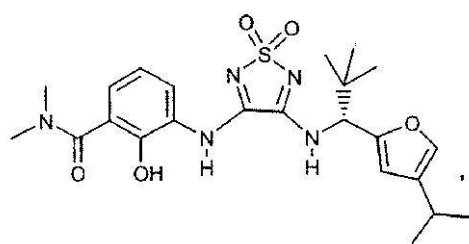
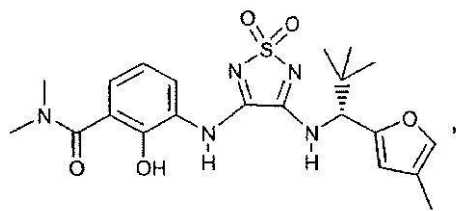
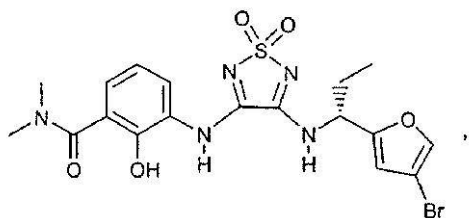


【化 4 0 - 3】



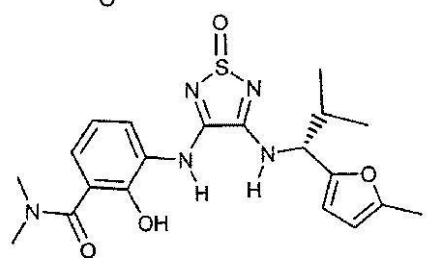
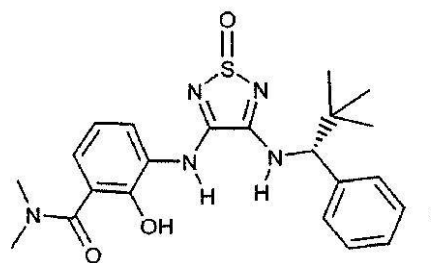
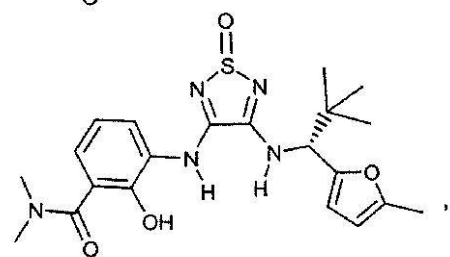
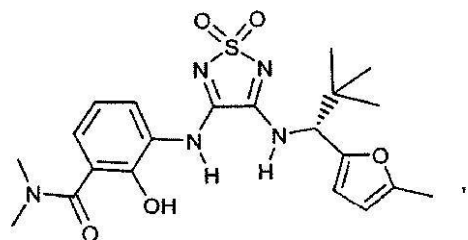
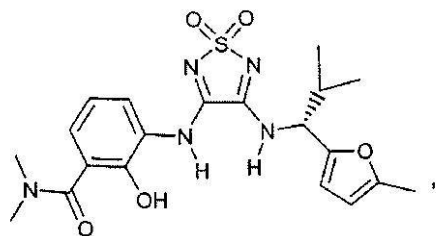


## 【化 40 - 4】



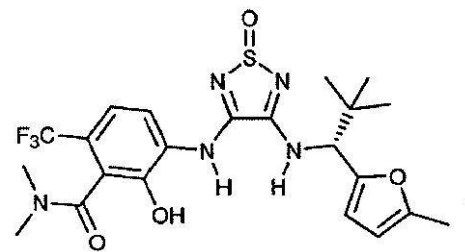
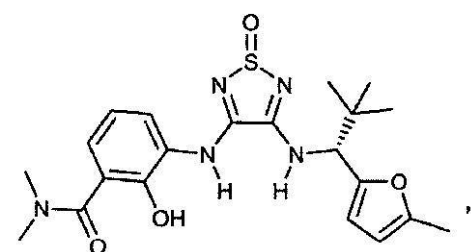
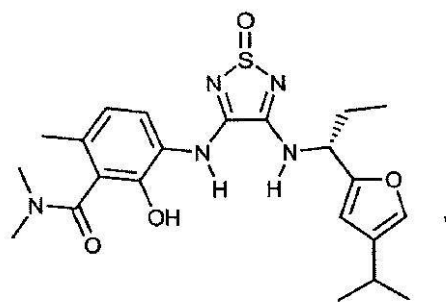
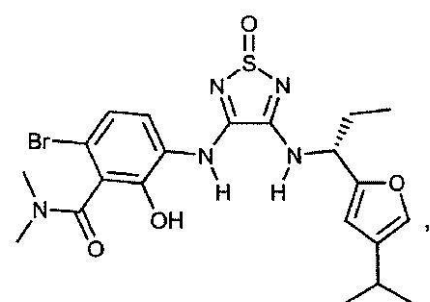
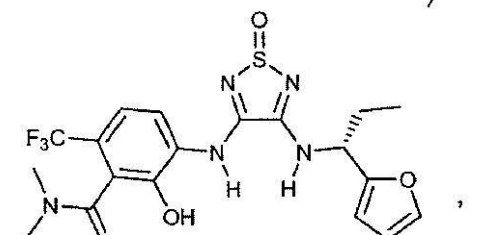
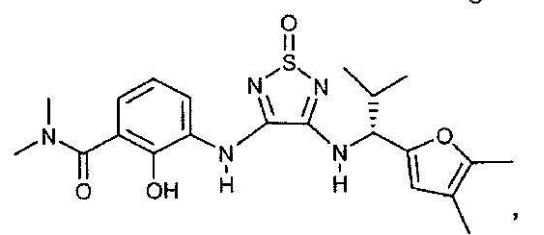
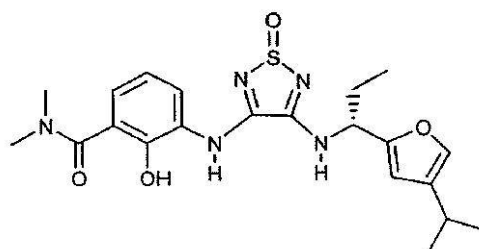
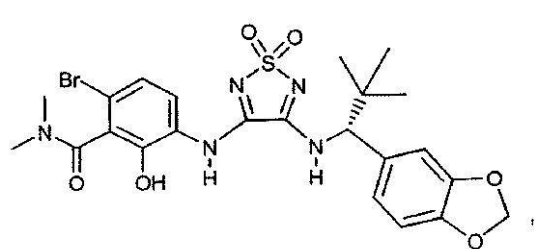
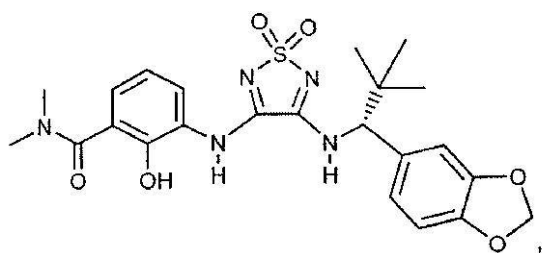


## 【化 4 0 - 7】



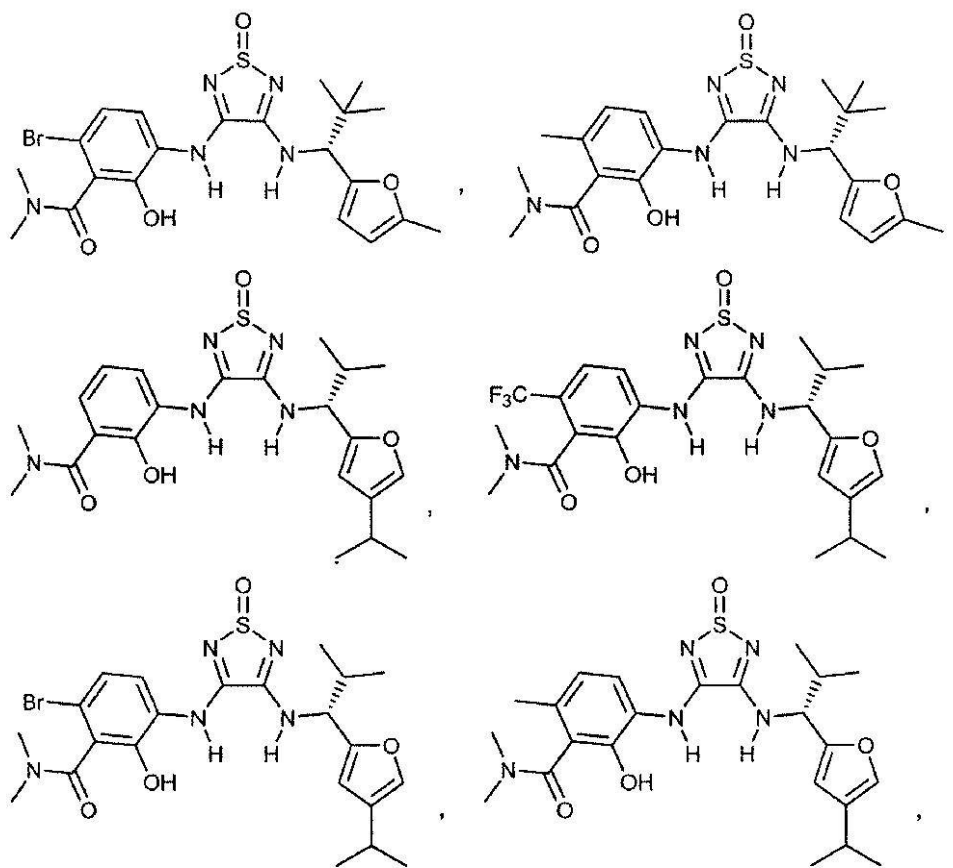


【化 40 - 8】



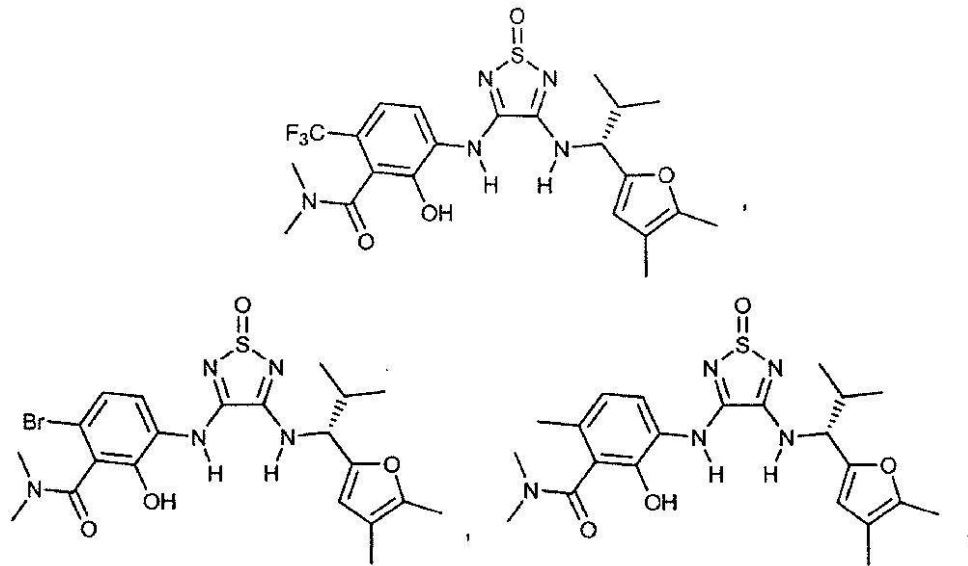


## 【化 40 - 9】



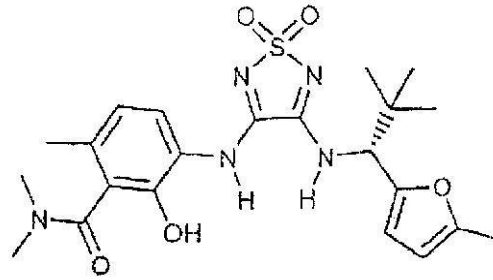


【化 40 - 10】





【化 4 0 - 1 2】



からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的に受容可能な溶媒和物。

【請求項 1 1】

薬学的組成物であって、

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含有する、薬学的組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物と、ケモカイン媒介性疾患を処置するための少なくとも 1 種の薬剤、医薬、抗体および / またはインヒビターとを、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含有する、薬学的組成物であって、該ケモカイン媒介性疾患を処置するための少なくとも 1 種の薬剤、医薬、抗体および / またはインヒビターが、

( a ) 非ステロイド性抗炎症薬 ;

( b ) COX - 2 選択的インヒビター ;

( c ) COX - 1 インヒビター ;

( d ) 免疫抑制剤 ;

( e ) ステロイド ;

からなる群より選択される、組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、炎症を処置するためまたは腫瘍を処置するための組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】CXCR2 - ケモカインレセプターリガンドおよびCCR2 - ケモカインレセプター



ーリガンドとしてのチアジアゾールジオキシドおよびチアジアゾールオキシド

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、新規の置換チアジアゾールジオキシド化合物およびチアジアゾールモノオキシド化合物、ならびにそれらの化合物を含む薬学的組成物、ならびにそれらの化合物の使用、ならびにCXCケモカインおよびCCケモカインに関連する疾患を処置するための処方物に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ケモカインは、走化性サイトカインであり、これらは、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球、好中球および内皮細胞を炎症部位および腫瘍成長部位に引き付ける多種多様な細胞により、放出される。主に、2種類のケモカイン、すなわち、CXC-ケモカインおよびCC-ケモカインがある。その種類は、最初の2つのシステインが単一アミノ酸で切り離されているか(CXC-ケモカイン)隣接しているか(CC-ケモカイン)に依る。CXC-ケモカインには、インターロイキン-8(IL-8)、好中球活性化タンパク質-1(NAP-1)、好中球活性化タンパク質-2(NAP-2)、GRO、GRO、GRO、ENA-78、GCP-2、IP-10、MIGおよびPF4が挙げられる。CCケモカインには、RANTES、MIP-1、MIP-2、単球走化性タンパク質-1(MCP-1)、MCP-2、MCP-3、CCL19、CCL21およびエオタキシンが挙げられる。これらのケモカイン系統の個々のメンバーは、少なくとも1個のケモカインレセプターにより結合されていることが知られており、CXCケモカインは、一般に、CXCRL類レセプターのメンバーにより結合され、また、CCケモカインは、CCRL類レセプターのメンバーにより結合される。例えば、IL-8は、CXCRL-1レセプターおよびCXCRL-2レセプターにより結合される。

【0003】

CXC-ケモカインは、好中球の蓄積および活性化を促進するので、これらのケモカインは、乾癬および関節リウマチを含めて、広範囲の急性および慢性の炎症性疾患に関係している(Baggioliniら、FEBSE Lett. 307, 97(1992); Millerら、Crit. Rev. Immunol. 12, 17(1992); Oppenheimら、Annu. Rev. Immunol. 9, 617(1991); Seitzら、J. Clin. Invest. 87, 463(1991); Millerら、Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427(1992); Donnellyら、Lancet 341, 643(1993))。

【0004】

ELRCXCケモカイン(これらは、IL-8、GRO、GRO、GRO、NAP-2およびENA-78が挙げられる)(Strieterら、1995 JBC 270 p. 27348-57)はまた、腫瘍の血管形成(新規血管の成長)の誘発にも関係している。これらのケモカインの全ては、7回膜貫通G-タンパク質結合レセプターCXCRL2(これはまた、IL-8RBとしても知られている)に結合することにより、それらの作用を発揮すると考えられているのに対して、IL-8はまた、CXCRL1(これはまた、IL-8RAとしても知られている)を結合する。それゆえ、それらの血管形成活性は、それを取り囲む血管における血管内皮細胞(EC)の表面で発現される、CXCRL2および多分CXCRL1(IL-8について)への結合とその活性化が原因である。

【0005】

多くの異なる型の腫瘍は、ELRCXCケモカインを産生することが明らかとなっており、それらの産生は、さらに攻撃的な表現型(Inoueら、2000 Clin Cancer Res 6 p. 2104~2119)および乏しい予後(Yonedaら、1998 J Nat Cancer Inst 90 447~454頁)と相関して



いる。ケモカインは、強力な走化因子であり、E L R C X C ケモカインは、E C 走化作用を誘発することが明らかとなっている。それゆえ、これらのケモカインは、多分、腫瘍の産生部位に向かう内皮細胞の走化作用を誘発する。これは、腫瘍の血管形成を誘発する重要な工程であり得る。C X C R 2 の阻害剤または C X C R 2 および C X C R 1 の二重阻害剤は、E L R C X C ケモカインの血管形成作用を阻害し、従って、腫瘍の成長を阻止する。この抗腫瘍活性は、I L - 8 (A r e n b e r g ら、1996 J C l i n I n v e s t 97 p . 2792 ~ 2802)、E N A - 78 (A r e n b e r g ら、1998 J C l i n I n v e s t 102 p . 465 - 72) および G R O (H a g h n e g a h d a r ら、J . L e u k o c B i o l o g y 2000 67 p . 53 ~ 62) に対する抗体について、立証されている。

#### 【0006】

多くの腫瘍細胞はまた、C X C R 2 を発現することが明らかとなっており、それゆえ、腫瘍細胞はまた、E L R C X C ケモカインを分泌するとき、それら自身の成長を刺激し得る。従って、C X C R 2 の阻害剤は、血管形成を減らすと共に、直接的に、腫瘍細胞の成長を阻害し得る。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

それゆえ、これらの C X C - ケモカインレセプターは、新規な抗炎症剤および抗腫瘍剤の開発に有望な対象に相当する。

#### 【0008】

C X C - ケモカインレセプターで活性を調節できる化合物が必要とされている。例えば、I L - 8 (これは、炎症部位および腫瘍成長への好中球および T 細胞サブセットの走化作用の原因となる) 産生の増加に関連した病気には、I L - 8 レセプター結合の阻害剤である化合物が役立つ。

#### 【課題を解決するための手段】

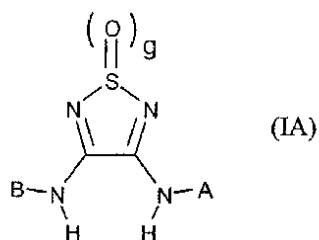
#### 【0009】

(発明の要旨)

本発明は、式 I A :

#### 【0010】

#### 【化68】



の新規化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩(例えば、ナトリウムまたはカルシウム)および溶媒和物を提供すし、ここで、A および B は以下に規定される。

#### 【0011】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、ケモカイン媒介性疾患を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種の式 I A の化合物(通常は1種)、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

#### 【0012】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、C X C R 1 媒介性疾患および/または C X C R 2 媒介性疾患を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種の式 I A の化合物(通常は1種)、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

#### 【0013】



本発明はまた、処置を必要とする患者において、CCR7 媒介性疾患を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも１種の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0014】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、癌を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも１種の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0015】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、カポジ肉腫、黒色腫、胃癌、および非小細胞癌を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも１種の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0016】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、黒色腫、胃癌、および非小細胞癌を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも１種の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0017】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、癌を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも１種（通常１種）の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、以下：（a）微小管作用剤（affecting agent）、（b）抗腫瘍剤、（c）抗血管新生剤、または（d）VEGF レセプターキナーゼインヒビター、（e）VEGF レセプターに対する抗体、（f）インターフェロン、および g）放射線からなる群より選択される少なくとも１種の抗癌剤と組み合わせて投与する工程を包含する。式 I A の化合物は、抗癌剤と同時にまたは連続的に投与され得る。

【0018】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、癌を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも１種（通常１種）の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、以下：ゲムシタビン、パクリタキセル（Taxol（登録商標））、5-フルオロウラシル（5-FU）、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、テモゾロミド、およびビンクリスチンからなる群より選択される少なくとも１種（通常は１種）の抗血管新生剤と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0019】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、癌を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも１種（通常１種）の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、微小管作用剤（例えば、パクリタキセル）と同時にまたは連続的に投与する工程を包含する。

【0020】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、癌を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、（a）少なくとも１種（通常１種）の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、（b）以下の（１）、（２）、および（３）：（１）抗腫瘍性剤、（２）微小管作用剤、（３）抗血管新生剤からなる群より選択される少なくとも１種（通常は１種）の薬剤と同時にまたは連続的に投与する工程を包含する。

【0021】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、血管新生を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも１種（通常１種）の式 I A の化合物（通常は１種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。



## 【 0 0 2 2 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、血管新生眼疾患を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種の式I Aの化合物（通常は1種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

## 【 0 0 2 3 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、急性疼痛、急性炎症、慢性炎症、関節リウマチ、急性炎症性疼痛、慢性炎症性疼痛、神経障害性疼痛、乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、COPD、成人呼吸器疾患、関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、トキシックショック症候群、脳卒中、心再灌流傷害、腎再灌流傷害、糸球体腎炎、血栓症、アルツハイマー病、移植片対宿主反応（すなわち、移植片対宿主疾患）、同種移植片拒絶（例えば、急性移植片拒絶、および慢性移植片拒絶）、マラリア、急性呼吸促進症候群、遅延型過敏性反応、アテローム性動脈硬化症、脳虚血、心虚血、骨関節炎、多発性硬化症、再狭窄（restenosis）、血管新生、骨粗鬆症、歯肉炎、呼吸器ウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルス、HIV、カポジ肉腫関連ウイルス（すなわち、カポジ肉腫）、髄膜炎、嚢胞性線維症、早期分娩、咳、掻痒症、多器官機能障害、外傷、緊張、捻挫、挫傷、乾癬性関節炎、ヘルペス、脳炎、CNS脈管炎、外傷性脳傷害、CNS腫瘍、クモ膜下出血、外科手術後外傷、間質性肺炎、過敏症、結晶誘導性関節炎、急性脾炎、慢性脾炎、急性アルコール性肝炎、壊死性腸炎、慢性静脈洞炎、血管新生性眼疾患、眼炎症、未熟児網膜症、糖尿病性網膜症、湿式優先の黄斑変性（macular degeneration with the wet type preferred）、角膜血管新生、多発性筋炎、脈管炎、座瘡、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、セリアック病、食道炎、舌炎、気流閉塞、気道応答性亢進（すなわち、気道反応性亢進）、気管支拡張、細気管支炎、閉塞性細気管支炎（すなわち、細気管支炎閉塞症候群）、慢性気管支炎、肺性心、呼吸困難、気腫、高炭酸ガス症、過膨張、低酸素血症、高酸素症誘導性炎症、低酸素症、外科的肺容積縮小、肺線維症、肺高血圧症、右心室肥大、連続携行式腹膜灌流（CAPD）を伴う腹膜炎、顆粒球アレルギー性鼻炎、サルコイドーシス、小気道疾患、換気血流不適合、喘息（wheeze）、感冒、痛風、アルコール性肝臓疾患、狼瘡、熱傷治療（すなわち、熱傷の処置）、歯周炎、癌、移植片再灌流傷害、早期移植拒絶（例えば、急性移植片拒絶）、気道反応性亢進、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎、円形脱毛症、抗リン脂質症候群、形成性貧血、自己免疫性難聴（例えば、メニエール病が挙げられる）、自己免疫性溶血性症候群、自己免疫性肝炎、自己免疫性ニューロパシー、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、水疱性類天疱瘡、慢性同種移植脈管障害、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、肝硬変、肺炎心、クリオグロブリン血症、皮膚筋炎、糖尿病、薬物性自己免疫、後天性表皮水疱症、子宮内膜症、線維性疾患、胃炎、グッドパスチャー症候群、グレーブズ病、ギラン-バレー病、橋本甲状腺炎、肝炎関連自己免疫、HIV関連の自己免疫症候群および血液疾患、下垂体炎、特発性血小板紫斑病、間質性膀胱炎、若年性関節炎、ランゲルハンス細胞組織球炎（histiocytitis）、扁平苔癬、金属誘導性自己免疫、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎（ウイルス性心筋炎を含む）、筋炎、ニューロパシー（例えば、IgAニューロパシー、膜性ニューロパシー、および特発性ニューロパシーが挙げられる）、腎炎症候群、視神経炎、脾炎、発作性夜間血色素尿症、天疱瘡、多発性筋痛、感染後自己免疫、原発性胆汁性肝硬変、反応性関節炎、強直性脊椎炎、レーノー現象、ライター症候群、再灌流傷害、強膜炎、強皮症、自己免疫疾患の二次血液発現（例えば、貧血）、シリコン移植片関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、血小板減少症、横断脊髄炎、尿細管間質性腎炎、ブドウ膜炎、脈管炎症候群（例えば、巨細胞性動脈炎、ベーチット病およびヴェーゲナー肉芽腫症）、および白斑からなる群より選択されるケモカイン媒介性疾患（例えば、CXCR1および/もしくはCXCR2、またはCCR7）あるいは状態を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種の式I Aの化合物（通常は1種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。



## 【0024】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、急性疼痛、急性炎症、慢性炎症、関節リウマチ、急性炎症性疼痛、慢性炎症性疼痛、神経障害性疼痛、乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、COPD、成人呼吸器疾患、関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、トキシックショック症候群、脳卒中、心再灌流傷害、腎再灌流傷害、糸球体腎炎、血栓症、アルツハイマー病、移植片対宿主反応（すなわち、移植片対宿主疾患）、同種移植片拒絶（例えば、急性移植片拒絶および慢性移植片拒絶）、マラリア、急性呼吸促進症候群、遅延型過敏性反応、アテローム性動脈硬化症、脳虚血、心虚血、骨関節炎、多発性硬化症、再狭窄、血管新生、骨粗鬆症、歯肉炎、呼吸器ウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルス、HIV、カポジ肉腫関連ウイルス（すなわち、カポジ肉腫）、髄膜炎、嚢胞性線維症、早期分娩、咳、掻痒症、多器官機能障害、外傷、緊張、捻挫、挫傷、乾癬性関節炎、ヘルペス、脳炎、CNS脈管炎、外傷性脳傷害、CNS腫瘍、クモ膜下出血、外科手術後外傷、間質性肺炎、過敏症、結晶誘導性関節炎、急性膵炎、慢性膵炎、急性アルコール性肝炎、壊死性腸炎、慢性静脈洞炎、血管新生性眼疾患、眼炎症、未熟児網膜症、糖尿病性網膜症、湿式優先の黄斑変性、角膜血管新生、多発性筋炎、脈管炎、座瘡、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、セリアック病、食道炎、舌炎、気流閉塞、気道応答性亢進（すなわち、気道反応性亢進）、気管支拡張、細気管支炎、閉塞性細気管支炎、慢性気管支炎、肺性心、呼吸困難、気腫、高炭酸ガス症、過膨張、低酸素血症、高酸素症誘導性炎症、低酸素症、外科的肺容積縮小、肺線維症、肺高血圧症、右心室肥大、連続携行式腹膜灌流（CAPD）を伴う腹膜炎、顆粒球エールリヒア症、サルコイドーシス、小気道疾患、換気灌流不適合、喘息（wheeze）、感冒、痛風、アルコール性肝臓疾患、狼瘡、熱傷治療（すなわち、熱傷の処置）、歯周炎、癌、移植片再灌流傷害、早期移植拒絶（例えば、急性移植片拒絶）からなる群より選択されるCXCR1媒介性疾患および/またはCXCR2媒介性疾患、あるいは状態を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種の式IAの化合物（通常は1種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

## 【0025】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、急性炎症、慢性炎症、急性炎症性疼痛、急性疼痛、慢性炎症性疼痛、神経障害性疼痛、急性移植片拒絶、急性呼吸促進症候群、成人呼吸器疾患、気道反応性亢進、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎、円形脱毛症、アルツハイマー病、血管新生性眼疾患、抗リン脂質症候群、形成性貧血、喘息、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、自己免疫性難聴（例えば、メニエール病が挙げられる）、自己免疫性溶血性症候群、自己免疫性肝炎、自己免疫性ニューロパシー、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、細気管支炎、閉塞性細気管支炎症候群、水疱性類天疱瘡、熱傷治療（すなわち、熱傷の処置）、癌、脳虚血、心虚血、慢性移植片拒絶、慢性同種移植脈管障害、慢性気管支炎、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性静脈洞炎、肝硬変、CNS脈管炎、COPD、肺炎心、クローン病、クリオグロブリン血症、結晶誘導性関節炎、遅延型過敏症反応、皮膚筋炎、糖尿病、糖尿病性網膜症、薬物性自己免疫、呼吸困難、気腫、後天性表皮水疱症、子宮内膜症、線維性疾患、胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主疾患、グレーブズ病、ギラン-バレー病、橋本甲状腺炎、肝炎関連自己免疫、HIV関連の自己免疫症候群および血液疾患、高酸素症誘導性炎症、高炭酸ガス症、過膨張、下垂体炎、低酸素症、特発性血小板紫斑病、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、間質性肺炎、若年性関節炎、ランゲルハンス細胞組織球炎（histiocytitis）、扁平苔癬、金属誘発性自己免疫、多発性硬化症、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎（ウイルス性心筋炎を含む）、筋炎、ニューロパシー（IgAニューロパシー、膜性ニューロパシー、および特発性ニューロパシーを含む）、腎炎症候群、眼炎症、視神経炎、骨関節炎、膵炎、発作性夜間血色素尿症、天疱瘡、多発性筋痛、多発性筋炎、感染後自己免疫、肺線維症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、掻痒症、関節リウマチ、反応性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、レーノー



現象、ライター症候群、再灌流傷害、再狭窄、サルコイドーシス、強膜炎、強皮症、自己免疫疾患の二次血液発現（例えば、貧血）、シリコン移植片関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、血小板減少症、血栓症、横断脊髄炎、尿細管間質性腎炎、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、脈管炎および脈管炎症候群（例えば、巨細胞性動脈炎、ベーチット病およびヴェーゲナー肉芽腫症）、および白斑からなる群より選択されるCCR7媒介性疾患あるいは状態を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種の式IAの化合物（通常は1種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0026】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、ケモカイン（例えば、CXCKeモカインまたはCCケモカイン）媒介性を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種の式IAの化合物（通常は1種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、ケモカイン媒介性疾患の処置に有効な少なくとも1種（通常は1種）の他の医薬（例えば、薬物、薬剤または治療剤）と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0027】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、ケモカイン媒介性疾患を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種の式IAの化合物（通常は1種）、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、以下：

- (a) 疾患変性(modifying)抗リウマチ薬；
- (b) 非ステロイド性抗炎症薬；
- (c) COX-2選択的インヒビター；
- (d) COX-1インヒビター；
- (e) 免疫抑制剤；
- (f) ステロイド；
- (g) 生物学的応答改変物質；および
- (h) ケモカイン媒介性疾患の処置に有用な他の抗炎症剤または治療薬

からなる群より選択される、少なくとも1種（通常は1種）の他の医薬（例えば、薬物、薬剤または治療剤）と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0028】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、肺疾患（例えば、COPD、喘息または嚢胞性線維症）を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種（通常は1種）の式IAの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、以下：糖質コルチコイド、5-リボキシゲナーゼインヒビター、 $\beta$ -2アドレナリンレセプターアゴニスト、ムスカリン性M1アンタゴニスト、ムスカリン性M3アンタゴニスト、ムスカリン性M2アゴニスト、NK3アンタゴニスト、LTB4アンタゴニスト、システイニルロイコトリエンアンタゴニスト、気管支拡張剤、PDE4インヒビター、PDEインヒビター、エラスターゼインヒビター、MMPインヒビター、ホスホリパーゼA2インヒビター、ホスホリパーゼDインヒビター、ヒスタミンH1アンタゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、ドーパミンアゴニスト、アデノシンA2アゴニスト、NK1アンタゴニストおよびNK2アンタゴニスト、GABA-bアゴニスト、ノシセプチンアゴニスト、去痰剤、粘液溶解剤、鬱血除去薬、抗酸化剤、抗IL-8抗体、抗IL-5抗体、抗IgE抗体、抗TNF抗体、IL-10、接着分子インヒビター、および成長ホルモンからなる群より選択される、少なくとも1種（通常は1種）の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0029】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、多発性硬化症を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種（通常は1種）の式IAの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、酢酸ガラチラメル、糖質コルチコイド、メトトレキサート、アゾチオプリン、ミトキサントロン、ケモカインインヒビター



、および C B 2 選択的インヒビターからなる群より選択される少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。

【 0 0 3 0 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、多発性硬化症を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも 1 種（通常は 1 種）の式 I A の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、メトトレキサート、シクロスポリン、レフルニミド ( l e f l u n i m i d e )、スルファサラジン、 $\gamma$ -メタゾン、 $\gamma$ -インターフェロン、酢酸ガラチラメル、プレドニゾン、エトネルセプト ( e t o n e r c e p t )、およびインフリキシマブからなる群より選択される少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。

【 0 0 3 1 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、関節リウマチを処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも 1 種（通常は 1 種）の式 I A の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【 0 0 3 2 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、関節リウマチを処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも 1 種（通常は 1 種）の式 I A の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、C O X - 2 インヒビター、C O X インヒビター、免疫抑制剤、ステロイド、P D E 4 インヒビター、抗 T N F -  $\alpha$  化合物、M M P インヒビター、糖質コルチコイド、ケモカインインヒビター、C B 2 選択的インヒビター、および慢性関節リウマチの処置に指示される他のクラスの化合物からなる群より選択される少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。

【 0 0 3 3 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、脳卒中および心再灌流傷害を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも 1 種（通常は 1 種）の式 I A の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、血栓溶解剤（例えば、テネクテプラゼ、T P A、アルテプラゼ）、抗血小板剤（例えば、g p I I b / I I I a）、アンタゴニスト（例えば、アブシキシマブおよびエフチイフバチド）、抗凝血薬（例えば、ヘパリン）、および慢性関節リウマチの処置に指示される他の化合物からなる群より選択される少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。

【 0 0 3 4 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、脳卒中および心再灌流傷害を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも 1 種（通常は 1 種）の式 I A の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、テネクテプラゼ、T P A、アルテプラゼ、アブシキシマブ、エフチイフバチド ( e f t i i f b a t i d e )、およびヘパリンからなる群より選択される少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。

【 0 0 3 5 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、乾癬を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも 1 種（通常は 1 種）の式 I A の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を、免疫抑制剤（例えば、メトトレキサート、シクロスポリン、レフルニミドおよびスルファサラジン）、ステロイド（例えば、ベータメタゾン）、および抗 T N F -  $\alpha$  化合物（例えば、エトネルセプトおよびインフリキシマブ）からなる群より選択される少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。

【 0 0 3 6 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、C O P D を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも 1 種（通常は 1 種）の式 I A の化合物、またはその薬



学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0037】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、急性疼痛を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種（通常は1種）の式I Aの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0038】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、急性炎症性疼痛を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種（通常は1種）の式I Aの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0039】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、慢性炎症性疼痛を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種（通常は1種）の式I Aの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0040】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、神経障害性疼痛を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種（通常は1種）の式I Aの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0041】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、関節炎を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種（通常は1種）の式I Aの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0042】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、骨関節炎を処置する方法を提供し、この処置は、上記患者に、少なくとも1種（通常は1種）の式I Aの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0043】

本発明はまた、少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の式I Aの化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に受容可能なキャリアとを含有する薬学的組成物を提供する。

【0044】

本発明はまた、少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の式I Aの化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物と、上記に開示されるような少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の他の薬剤、医薬、抗体および/またはインヒビターと、薬学的に受容可能なキャリアとを含有する薬学的組成物を提供する。

【0045】

（発明の詳細な説明）

任意の変数が任意の部分において1回よりも多く発生する場合、各々の発生におけるその定義は、他のすべての発生でのその定義から独立している。また、置換基および/または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合のみ許容される。

【0046】

特に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲全体を通じて、以下の定義が適用される。これらの定義は、ある用語が単独で使用されているか他の用語と組み合わせて使用されているかに関わらず適用される。例えば、「アルキル」の定義は、「アルコキシ」の「アルキル」部分にも適用される。

【0047】

「有効量」とは、治療的に受容可能な量（すなわち、所望の治療効果を提供する量）を意味する。

【0048】

「少なくとも1」とは、1以上（例えば、1～3、1～2、または1）を意味する。



## 【0049】

「Bu」は、ブチルを示す。

## 【0050】

「Bn」は、ベンジルを示す。

## 【0051】

「組成物」は、特定の量において特定の成分を含有する生成物、ならびに特定の量において特定の成分の組み合わせを直接的にかまたは間接的に生じる任意の生成物を包含する。

## 【0052】

「Et」は、エチルを示す。

## 【0053】

本発明の処置方法において、他の医薬を伴う式IAの化合物の投与の記載に対して使用される場合、「～と組み合わせて」は、式IAの化合物および他の医薬が、別個の投薬形態で連続的または同時に投与されるか、あるいは同一の投薬形態で同時に投与されることを意味する。

## 【0054】

「哺乳動物」は、人間を包含し、そして好ましくは人間を意味する。

## 【0055】

「患者」は、ヒトおよび他の哺乳動物の両方を包含し、好ましくはヒトを包含する。

## 【0056】

本明細書中で構造において使用される場合、「Ph」は、フェニルを示す。

## 【0057】

「Pr」は、プロピルを示す。

## 【0058】

「プロドラッグ」は、例えば、血液中の加水分解によって、インビボで上記の式の親化合物へ急速に変換される化合物を示す。全体にわたる議論は、T. Higuchi および V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, the A.C.S. Symposium Series の第14巻、および Edward B. Roche 編、*Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 に提供されており、これらの両方が、本明細書中に参考として援用される。

## 【0059】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子、好ましくは、1～12個の炭素原子、より好ましくは、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素鎖を意味する。

## 【0060】

「アルコキシ」は、アルキル-O-基を意味し、ここで、アルキルは、上記で定義される通りである。アルコキシ基の非限定的な例としては：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。親部分に対する結合は、エーテル酸素を介する。

## 【0061】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、かつ2～20個の炭素原子、好ましくは、2～12個の炭素原子、より好ましくは、2～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝の脂肪族炭化水素基を意味する。アルケニル基の非限定的な例としては：エテニル、プロベニル、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ケニルが挙げられる。

## 【0062】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、かつ2～15個の炭素原子、好ましくは、2～12個の炭素原子、より好ましくは、2～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝の脂肪族炭化水素基を意味する。アルケニル基の非限定的な例として



は、エチニル、プロピニル、2 - ブチニル、3 - メチルブチニル、n - ペンチニル、およびデシニルが挙げられる。

【0063】

「アリール」は、芳香族単環式環系または多環式環系を意味し、ここで、少なくとも1つの環が、約6～約14個の炭素原子、好ましくは約6～約10個の炭素原子を含む芳香族である。適切なアリール基の非限定的な例としては；フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、アントラセニル、およびフルオレニルが挙げられる。

【0064】

「アリールアルキル」は、上記で定義されるようなアルキル基に結合された、上記で定義されるようなアリール基を意味し、ここで、このアルキル基は、親部分に結合される。適切なアリールアルキル基の非限定的な例としては、ベンジル、フェネチおよびナフチルメチルが挙げられる。

【0065】

「Bn」はベンジルを示す。

【0066】

「シクロアルキル」は、3～10個（例えば3～7個）の炭素原子、好ましくは、5～10個の炭素原子、より好ましくは、5～7個の炭素原子を有し、かつ1～3個の環を有する飽和炭素環を意味する。シクロアルキル基の非限定的な例としては：シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、およびアダマンチルが挙げられる。

【0067】

「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基を介して親部分に結合されたシクロアルキル基を意味する。非限定的な例としては：シクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルメチルが挙げられる。

【0068】

「シクロアルケニル」は、3～10個の炭素原子、好ましくは、5～10個の炭素原子を含み、かつ少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する非芳香族単環式環系または多環式環系を意味する。好ましいシクロアルケニル環は、5～7個の炭素原子を有する。シクロアルケニル基の非限定的な例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびノルボルネニルが挙げられる。

【0069】

「Et」は、エチルを示す。

【0070】

「ハロ」は、フルオロ基、クロロ基、プロモ基、またはヨード基を意味する。フルオロ、クロロまたはプロモが好ましく、そしてフルオロまたはクロロがより好ましい。

【0071】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素または臭素が好ましく、そしてフッ素または塩素がより好ましい。

【0072】

「ハロアルキル」は、上記のアルキル基を意味し、そのアルキル基における1以上の水素が上記のハロ基によって置換されている。

【0073】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」あるいは「ヘテロシクロアルキル」は、3～10個の環原子（例えば、3～7個の環原子）、好ましくは、5～10個の環原子を含む非芳香族飽和単環式環系または多環式環系（すなわち、飽和炭素環または炭素環系）を意味し、この環系における1以上の原子が、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）（単独または組み合わせ）である。この環系には、隣接する酸素原子および/または硫黄原子は存在しない。好ましい複素環は、5～6個の環原子を有する。複素環の基本名（root name）の前の接頭語アザ（aza）、オキサ（oxa）またはチア（th



i a) は、それぞれ、少なくとも窒素原子、酸素原子または硫黄原子が、環原子として存在することを意味する。複素環の窒素原子または硫黄原子は、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 - ジオキシドに酸化され得る。単環式複素環の非限定的な例としては：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 , 3 - ジオキサニル、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ェニル、およびテトラヒドロチオピラニルが挙げられる。

【 0 0 7 4 】

用語複素環式酸性官能基は、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾールなどのような基が包含されることが意図される。

【 0 0 7 5 】

「ヘテロアリアル」は、5 ~ 14 個の環原子、好ましくは、5 ~ 10 個の環原子を含む芳香族単環式環系または多環式環系を意味し、環原子の 1 以上が、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）（単独または組み合わせ）である。好ましいヘテロアリアルは、5 ~ 6 個の環原子を含む。ヘテロアリアルの基本名の前の接頭語アザ（a z a）、オキサ（o x a）またはチア（t h i a）は、それぞれ、少なくとも窒素、酸素または硫黄が、環原子として存在することを意味する。ヘテロアリアルは、必要に応じて、対応する N - オキシドに酸化され得る。ヘテロアリアルは、非限定的な例としては；ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、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、ピローリル、ピラゾリル、チアゾリル、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、イミダゾール [ 1 , 2 - a ] ピリジニル、イミダゾ [ 2 , 1 - b ] チアゾリル、ベンゾフラザニル、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、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピローロピリジル、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、およびベンゾチアゾリルが挙げられる。

【 0 0 7 6 】

「ヘテロアリアルアルキル」は、上記で定義されたようなアルキル基に結合された上記で定義されたようなヘテロアリアル基を意味し、親部分に対する結合は、アルキル基を介する。

【 0 0 7 7 】

N - オキシドは、R 置換基に存在する第三級窒素において形成し得るか、またはヘテロアリアル環置換基中の = N - において形成し得、そして式 I A の化合物中に含まれる。

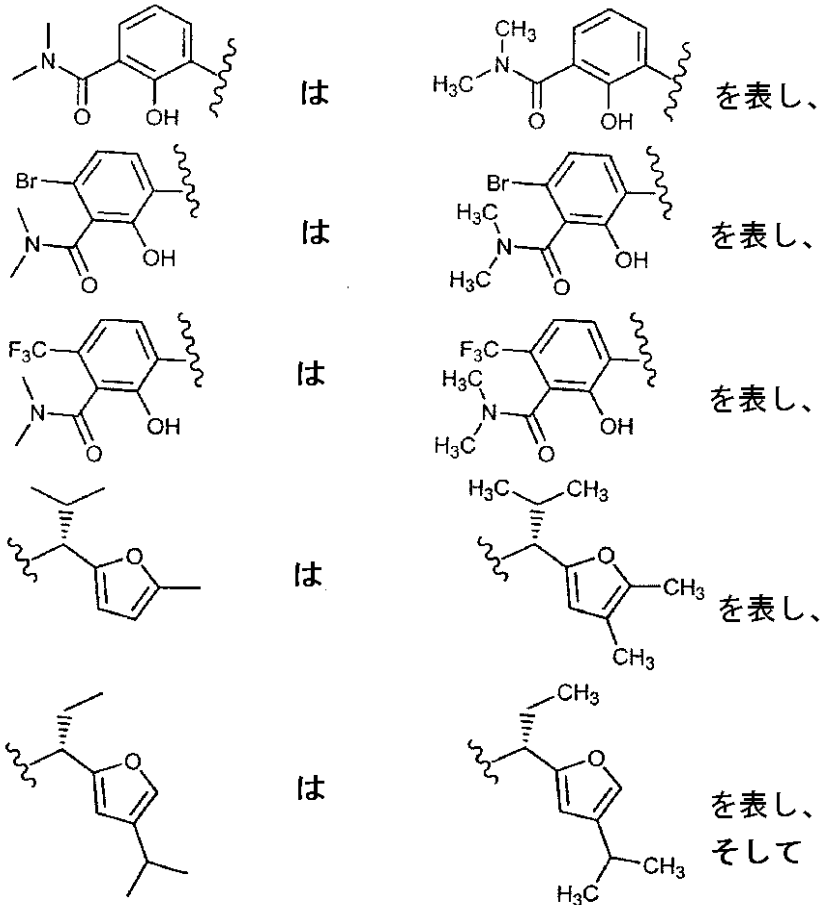
【 0 0 7 8 】

当該分野で周知のように、特定の原子から描かれた結合であってその結合の末端に部分が全く描かれていない結合は、その原子に対する結合を介して結合されたメチル基を示す。例えば：

【 0 0 7 9 】

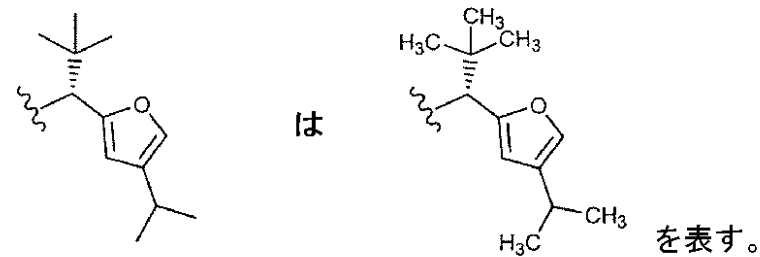


## 【化 6 9 - 1】



## 【 0 0 8 0】

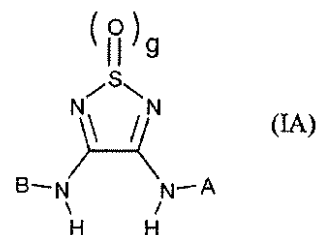
## 【化 6 9 - 2】



本発明の化合物は、式 I A :

## 【 0 0 8 1】

## 【化 7 0】



によって示され、そしてその薬学的に受容可能な塩（例えば、ナトリウム塩またはカルシウム塩）および溶媒和物であり、ここで：

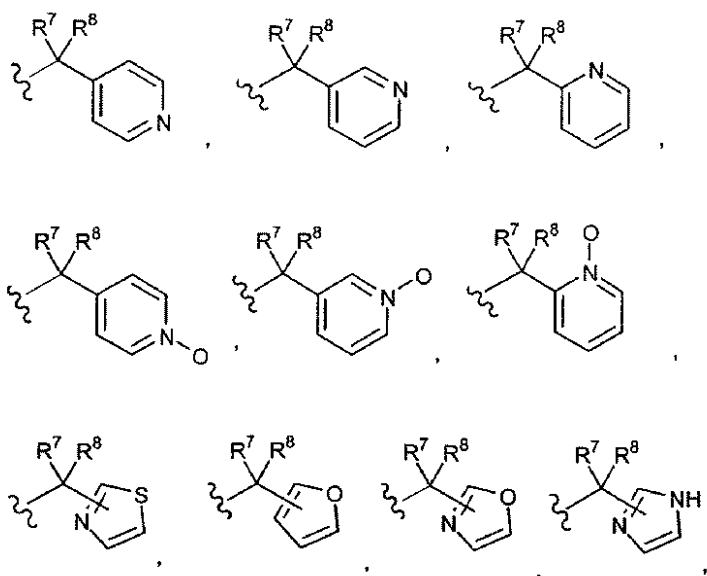
A は、以下の（１）、（２）、（３）、（４）および（５）：

## 【 0 0 8 2】



【化 7 1 - 1】

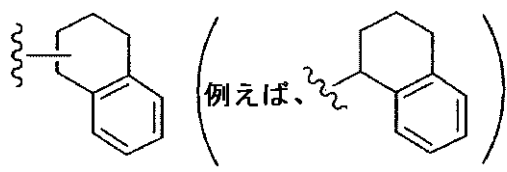
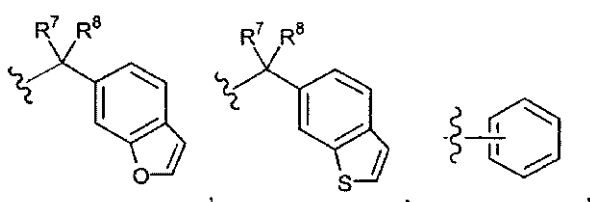
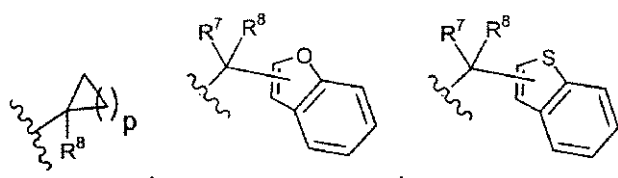
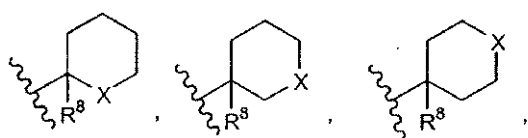
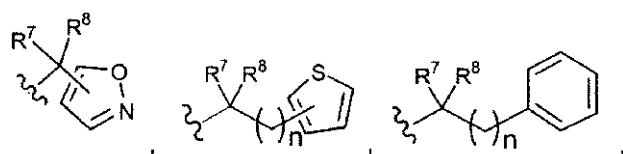
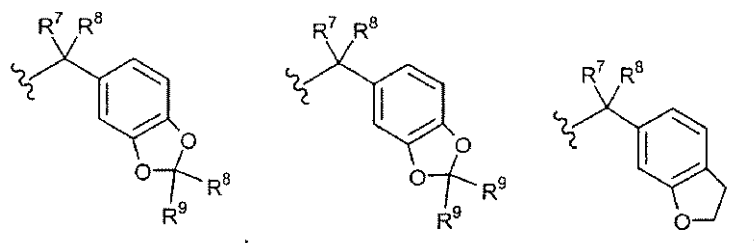
(1)



【 0 0 8 3 】



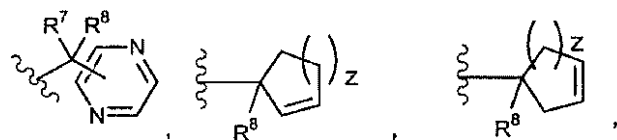
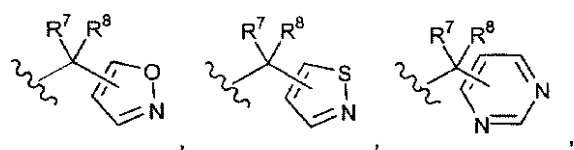
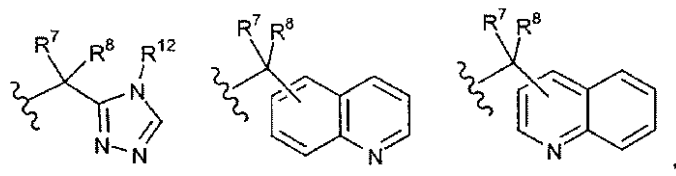
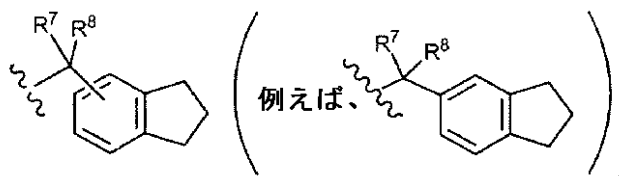
【化 7 1 - 2】



【 0 0 8 4 】



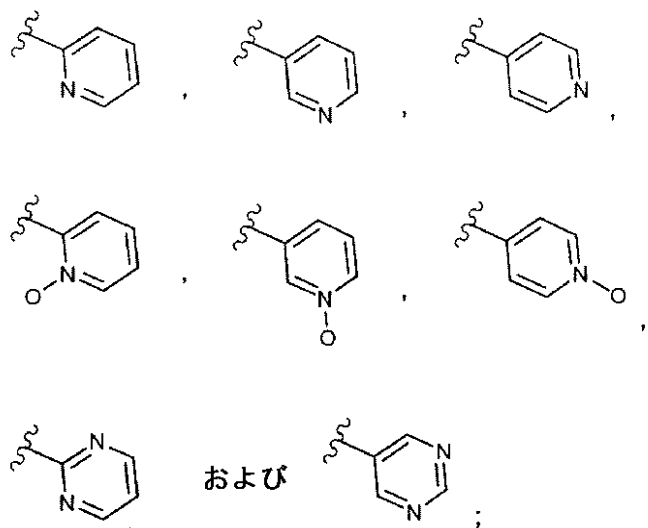
【化 7 1 - 3】



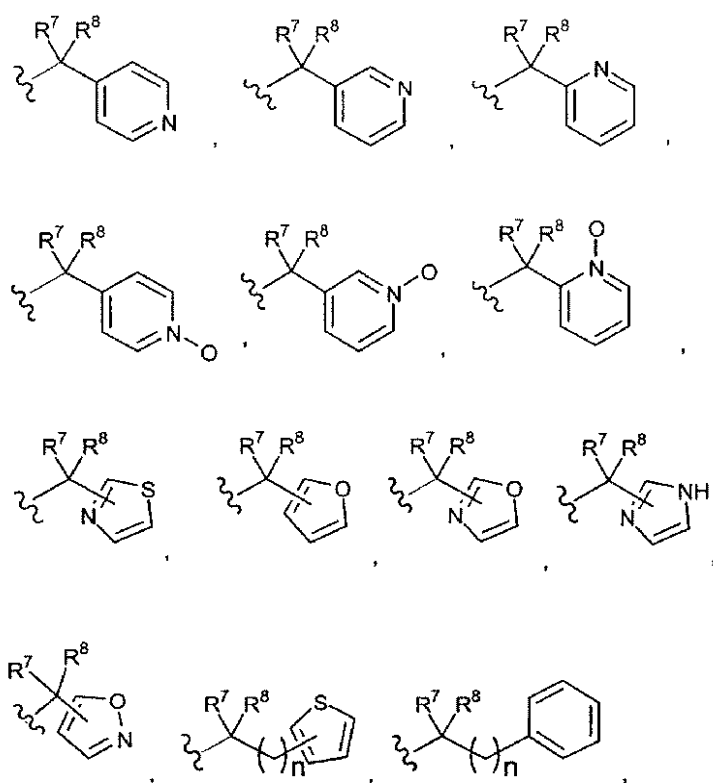
【 0 0 8 5 】



【化 7 1 - 4】



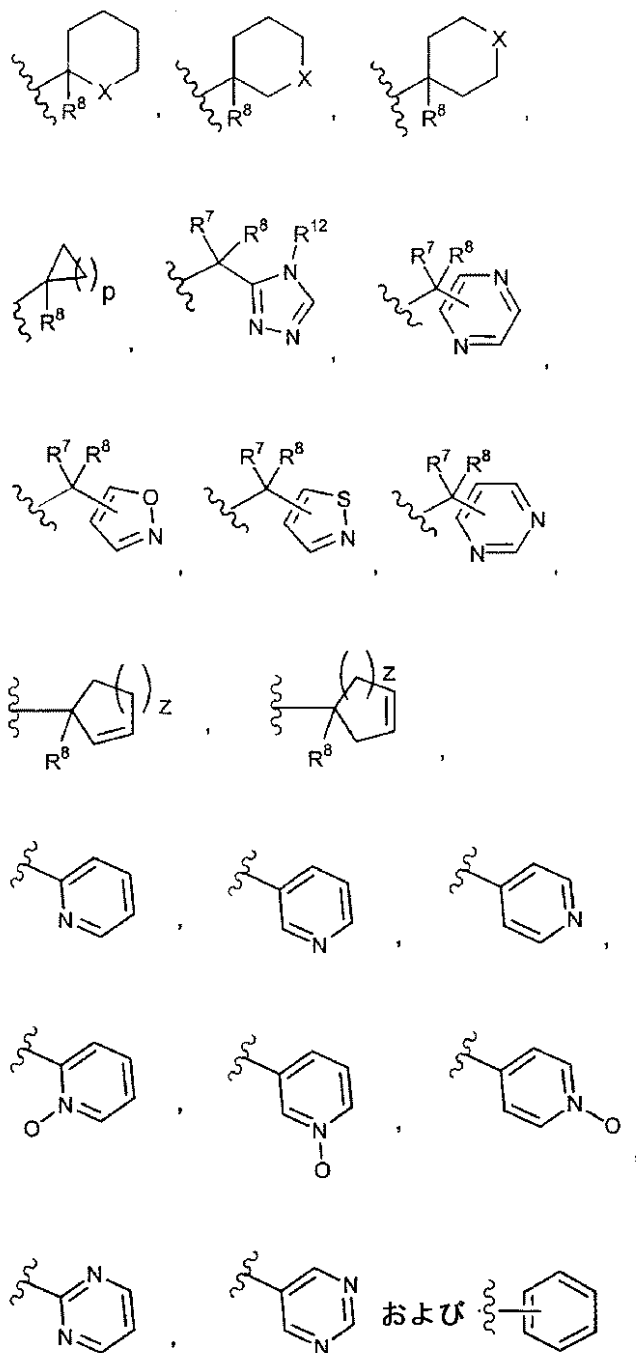
(2)



【 0 0 8 6 】



## 【化 7 1 - 5】

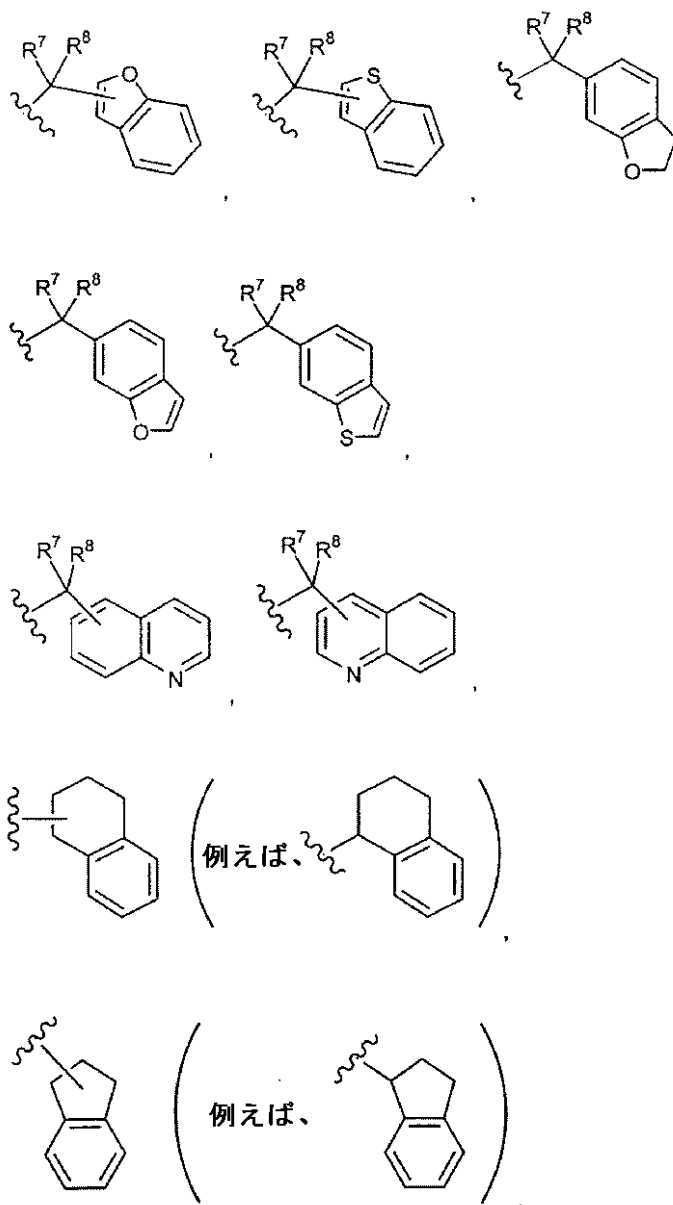


ここで(2)において、このA基の上記環は、各々が $R^9$ 基からなる群より独立して選択される1~6個の置換基で置換されている；

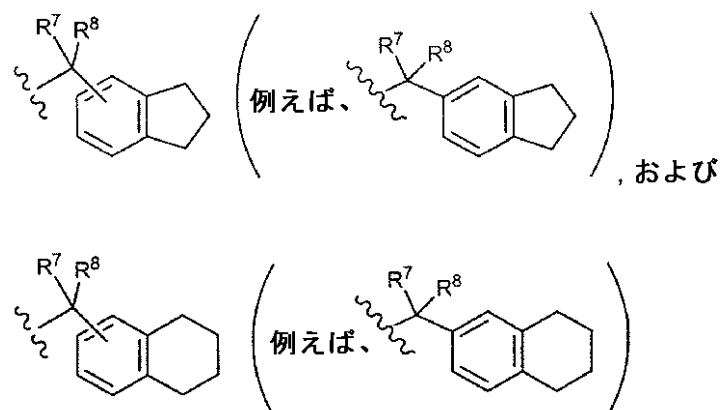
## 【0087】



(3)



【化 7 2 - 2】



ここで (3) において、この A 基の上記環は、各々が R<sup>9</sup> 基からなる群より独立して選択

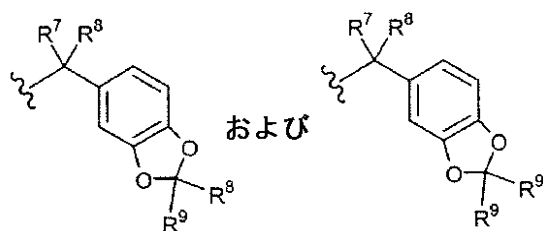


される 1 ~ 6 個の置換基で置換されている ;

【 0 0 8 9 】

【 化 7 3 】

(4)

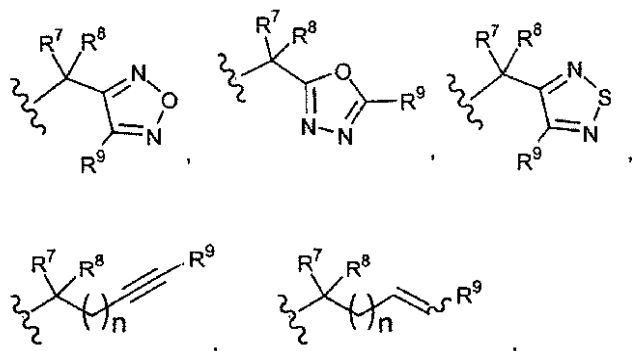


ここで (4) において、この A 基の上記環は、各々が  $R^9$  基からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている ;

【 0 0 9 0 】

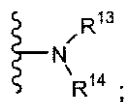
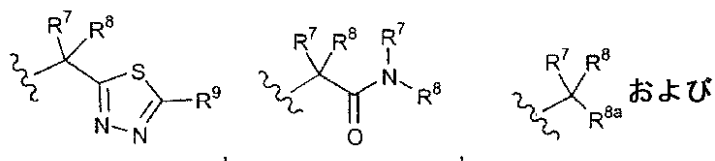
【 化 7 4 - 1 】

(5)



【 0 0 9 1 】

【 化 7 4 - 2 】



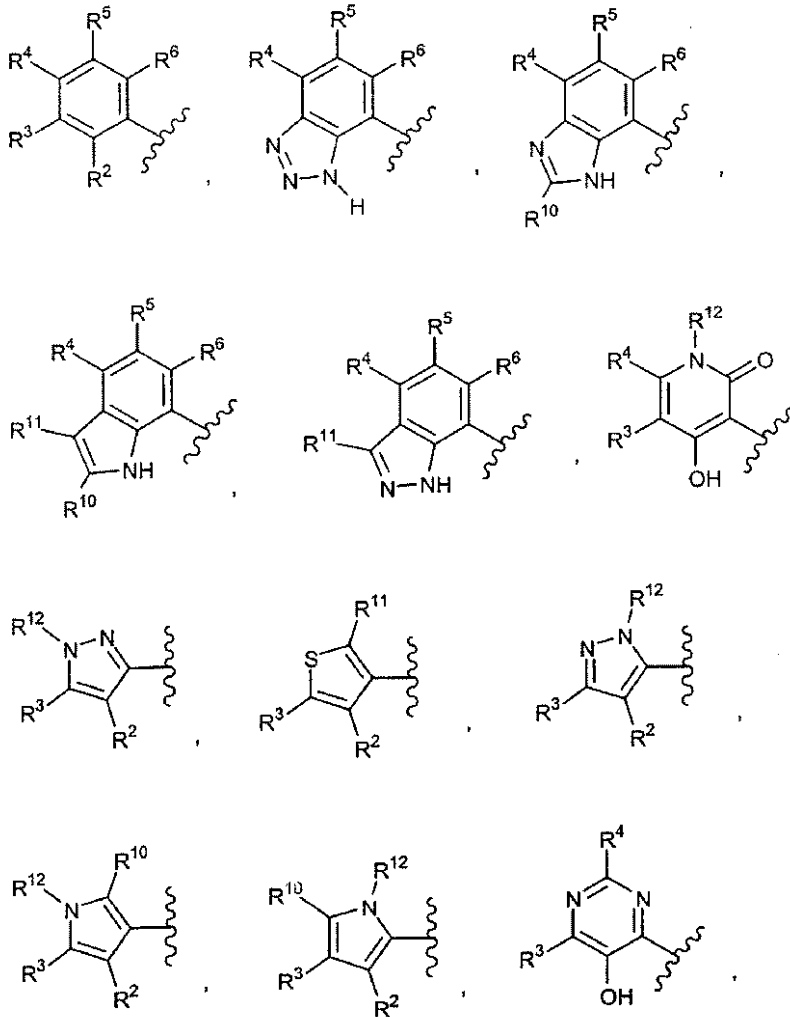
からなる群より選択され ;

B は、以下 :

【 0 0 9 2 】

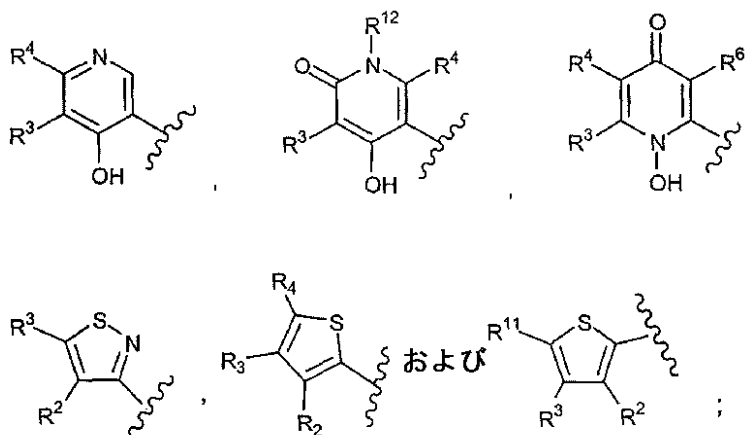


## 【化 7 5 - 1】



## 【 0 0 9 3 】

## 【化 7 5 - 2】



からなる群より選択され；

n は、0 ～ 6 であり；

p は、1 ～ 5 であり；

X は、O、 $\text{NR}^{18}$ 、または S であり；

Z は、1 ～ 3 であり；

$\text{R}^2$  は、水素、OH、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、

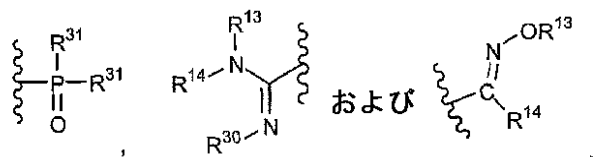


- C(O)NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、- C(O)NHOR<sup>1 3</sup>、- C(O)NR<sup>1 3</sup>OH、- S(O<sub>2</sub>)OH、- OC(O)R<sup>1 3</sup>、非置換複素環式酸性官能基、および置換複素環式酸性官能基からなる群より選択され；ここで、1～6個の置換基が、該置換複素環式酸性官能基に存在し、各々の置換基は、R<sup>9</sup>基からなる群より独立して選択され；

各々のR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、水素、シアノ、ハロゲン、アルキル、1～4個のアルキル基（好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基）で置換されたシクロアルキル（各々のアルキル基は独立して選択される）、非置換シクロアルキル、アルコキシ、- OH、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- NO<sub>2</sub>、- C(O)R<sup>1 3</sup>、- C(O)OR<sup>1 3</sup>、- C(O)NHR<sup>1 7</sup>、- C(O)NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、- SO<sub>(t)</sub>NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、- SO<sub>(t)</sub>NR<sup>1 3</sup>、- C(O)NR<sup>1 3</sup>OR<sup>1 4</sup>で置換されたシクロアルキル、非置換アリールもしくは置換アリール、非置換ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール、

【0094】

【化76】

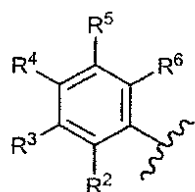


からなる群より独立して選択され、ここで、該置換アリール基に1～6個の置換基が存在し、各々の置換基は、独立して、R<sup>9</sup>基からなる群より選択され；ここで、該置換ヘテロアリール基に1～6個の置換基が存在し、各々の置換基は、独立して、R<sup>9</sup>基からなる群より選択されるか；または

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、以下のフェニルB置換基：

【0095】

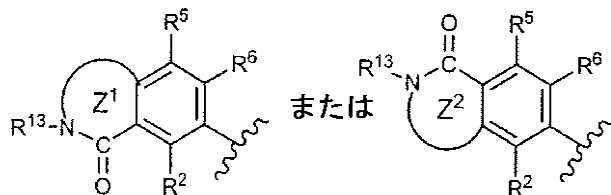
【化77】



において、以下の式の融合環：

【0096】

【化78】



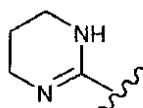
（好ましくはZ<sup>1</sup>）を形成し、ここで、Z<sup>1</sup>またはZ<sup>2</sup>は、非置換もしくは置換の飽和複素環式環（好ましくは、4～7員環の複素環式環）であり、該環Z<sup>1</sup>またはZ<sup>2</sup>は、必要に応じて、O、SおよびNR<sup>1 8</sup>から選択される1個のさらなるヘテロ原子を含み；ここで、該環Z<sup>1</sup>またはZ<sup>2</sup>に1～3個の置換基が存在し、各々の置換基は、独立して、アルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アリールアルキル基、フルオロアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アミノ基、- C(O)R<sup>1 5</sup>、- C(O)NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、- SO<sub>t</sub>NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、- C(O)R<sup>1 5</sup>、R<sup>1 5</sup>がHではないという条件で - SO<sub>2</sub>R<sup>1 5</sup>、- NHC(O)NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、- NHC



(O)OR<sup>15</sup>、ハロゲンおよびヘテロシクロアルケニル基（すなわち、環中に少なくとも1つ、好ましくは1つの二重結合を有する複素環式基、例えば、

【0097】

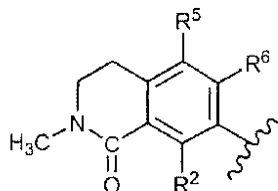
【化79】



）からなる群より選択され；融合環部分の例としては、以下：

【0098】

【化80】



が挙げられるが、これに限定されない；

各々のR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同じであるかまたは異なり、そして独立して、水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>13</sup>、-C(O)OR<sup>13</sup>、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-SO<sub>(t)</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-C(O)NR<sup>13</sup>OR<sup>14</sup>、シアノ基、非置換アリール基もしくは置換アリール基、および非置換ヘテロアリール基もしくは置換ヘテロアリール基からなる群より選択され；ここで、該置換アリール基に1～6個の置換基が存在し、各々の置換基が、独立して、R<sup>9</sup>基からなる群より選択され；ここで、該置換ヘテロアリール基に1～6個の置換基が存在し、各々の置換基は、独立して、R<sup>9</sup>基からなる群より選択され；

各々のR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、H、非置換アルキルもしくは置換アルキル、非置換アリールもしくは置換アリール、非置換ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール、非置換アリールアルキルもしくは置換アリールアルキル、非置換ヘテロアリールアルキルもしくは置換ヘテロアリールアルキル、非置換シクロアルキルもしくは置換シクロアルキル、非置換シクロアルキルアルキルもしくは置換シクロアルキルアルキル、-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、アルキニル、アルケニル、およびシクロアルケニルからなる群より選択され；ここで、該置換R<sup>7</sup>基およびR<sup>8</sup>基に1以上（例えば、1～6）の置換基が存在し、各々の置換基が、独立して、以下：

- a) ハロゲン、
- b) -CF<sub>3</sub>、
- c) -COR<sup>13</sup>、
- d) -OR<sup>13</sup>、
- e) -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、
- f) -NO<sub>2</sub>、
- g) -CN、
- h) -SO<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>、
- i) -Si(アルキル)<sub>3</sub>（ここで、各々のアルキルは、独立して選択される）、
- j) -Si(アリール)<sub>3</sub>（ここで、各々のアリールは、独立して選択される）、
- k) -(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>R<sup>14Si（ここで、各々のR<sup>13</sup>は、独立して選択される）</sup>
- l) -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、
- m) -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、
- n) -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、
- o) -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、
- p) -OC(O)R<sup>13</sup>、



- q) - OC(O)NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、  
 r) - NR<sup>1 3</sup>C(O)R<sup>1 4</sup>、および  
 s) - NR<sup>1 3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>1 4</sup>

からなる群より選択され（フルオロアルキルは、ハロゲンで置換されるアルキル基の非限定的な例である）；

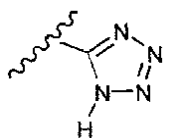
R<sup>8 a</sup> は、水素、アルキル、シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群より選択され；

各々の R<sup>9</sup> は、独立して、以下：

- a) - R<sup>1 3</sup>、  
 b) ハロゲン  
 c) - CF<sub>3</sub>、  
 d) - COR<sup>1 3</sup>、  
 e) - OR<sup>1 3</sup>、  
 f) - NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、  
 g) - NO<sub>2</sub>、  
 h) - CN、  
 i) - SO<sub>2</sub>R<sup>1 3</sup>、  
 j) - SO<sub>2</sub>NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、  
 k) - NR<sup>1 3</sup>COR<sup>1 4</sup>、  
 l) - CONR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、  
 m) - NR<sup>1 3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>1 4</sup>、  
 n) - CO<sub>2</sub>R<sup>1 3</sup>、  
 o)

【0099】

【化81】



p) 1 以上（例えば、1）の - OH 基で置換されたアルキル（例えば、- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> OH、ここで、q は、1 ~ 6、通常、1 ~ 2、好ましくは 1 である）、

q) 1 以上（例えば、1）の - NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup> 基で置換されたアルキル（例えば、- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、ここで、q は、1 ~ 6、通常、1 ~ 2、好ましくは 1 である）、および

r) - N(R<sup>1 3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>1 4</sup>（例えば、R<sup>1 3</sup> が H であり、R<sup>1 4</sup> がアルキル、例えば、メチルである）

からなる群より選択され；

各々の R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> は、独立して、R<sup>1 3</sup>（例えば、水素およびアルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、例えば、メチル））、ハロゲン、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、- NR<sup>1 3</sup>C(O)NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、- OH、- C(O)OR<sup>1 3</sup>、- SH、- SO<sub>2</sub>NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>1 3</sup>、- NHC(O)R<sup>1 3</sup>、- NHSO<sub>2</sub>NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、- NHSO<sub>2</sub>R<sup>1 3</sup>、- C(O)NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>、- C(O)NR<sup>1 3</sup>OR<sup>1 4</sup>、- OC(O)R<sup>1 3</sup> およびシアノからなる群より選択され；

R<sup>1 2</sup> は、水素、- C(O)OR<sup>1 3</sup>、非置換アリール基もしくは置換アリール基、非置換ヘテロアリール基もしくは置換ヘテロアリール基、非置換アリールアルキル基もしくは置換アリールアルキル基、非置換シクロアルキル基もしくは置換シクロアルキル基、非置換アルキル基もしくは置換アルキル基、非置換シクロアルキルアルキル基もしくは置換シクロアルキルアルキル基、および非置換ヘテロアリールアルキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基からなる群より選択され；ここで、該置換 R<sup>1 2</sup> 基に 1 ~ 6 個の置換基が存在し、各々の置換基は、独立して、R<sup>9</sup> 基からなる群より選択され；

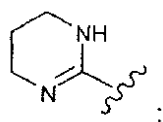


各々の  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H、非置換アルキル基もしくは置換アルキル基、非置換アリール基もしくは置換アリール基、非置換ヘテロアリール基もしくは置換ヘテロアリール基、非置換アリールアルキル基もしくは置換アリールアルキル基、非置換ヘテロアリールアルキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基、非置換シクロアルキル基もしくは置換シクロアルキル基、非置換シクロアルキルアルキル基もしくは置換シクロアルキルアルキル基、非置換複素環式基もしくは置換複素環式基、非置換フルオロアルキル基もしくは置換フルオロアルキル基、非置換ヘテロシクロアルキルアルキル基もしくは置換ヘテロシクロアルキルアルキル基（ここで、「ヘテロシクロアルキル」は、複素環を意味する）からなる群より選択され；ここで、該置換  $R^{13}$  基および  $R^{14}$  基に 1 ~ 6 個の置換基が存在し、各々の置換基は、独立して、アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-N(R^{40})_2$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $R^{15}$  が H でないという条件で  $-SO_2R^{15}$ 、ハロゲン、および  $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  からなる群より選択されるか；または

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、それらが結合される窒素と一緒に、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$  および  $-SO_2NR^{13}R^{14}$  において非置換飽和複素環式環もしくは置換飽和複素環式環（好ましくは、3 ~ 7 員の複素環式環）を形成し、該環は、必要に応じて、O、S および  $NR^{18}$  からなる群より選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を含み；ここで、該置換環化  $R^{13}$  基および置換環化  $R^{14}$  基に 1 ~ 3 個の置換基が存在し（すなわち、 $R^{13}$  基および  $R^{14}$  基が、結合する窒素と一緒になった場合に形成される環上に 1 ~ 3 個の置換基が存在する）、各々の置換基は、独立して、アルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アリールアルキル基、フルオロアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アミノ基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $R^{15}$  が H ではないという条件で  $-SO_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、ハロゲン、およびヘテロシクロアルケニル基（すなわち、環中に少なくとも 1 つ、好ましくは 1 つの二重結合を有する複素環式基、例えば、

【0100】

【化 8 2】



）からなる群より選択され；

各々の  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{17}$  は、 $-SO_2$  アルキル、 $-SO_2$  アリール、 $-SO_2$  シクロアルキル、および  $-SO_2$  ヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{18}$  は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 、および  $-C(O)NR^{19}R^{20}$  からなる群より選択され；

各々の  $R^{19}$  および  $R^{20}$  は、独立して、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^{30}$  は、アルキル、シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、または  $R^{15}$  が H ではないという条件で  $-SO_2R^{15}$  からなる群より選択され；

各々の  $R^{31}$  は、独立して、非置換アルキルもしくは置換アルキル、非置換アリールもしくは置換アリール、非置換ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール、および非置換シクロアルキルもしくは置換シクロアルキルからなる群より選択され；ここで、該置換  $R^{31}$  基に 1 ~ 6 個の置換基が存在し、各々の置換基は、独立して、アルキル、ハロゲンお



よび - CF<sub>3</sub> から選択され；

各々の R<sup>40</sup> は、独立して、H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択され；

g は、1 または 2 (好ましくは 1) であり、

t は、0、1、または 2 である。

【0101】

式 I A の化合物について、R<sup>3</sup> が、-SO<sub>(t)</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> (例えば、-SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>) である場合、好ましくは、R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> は、独立して、H およびアルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび t-ブチル) からなる群より選択される。例としては、(1) -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、および (2) -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> (ここで、各々の R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> は、同じかまたは異なるアルキル基 (例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび t-ブチル) であり、例えば、同じアルキル基である) (例えば、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

式 I A の化合物について、R<sup>3</sup> が、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> である場合、好ましくは、R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> は、独立して、H およびアルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび t-ブチル) からなる群より選択される。例としては、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> (ここで、各々の R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> は、同じかまたは異なるアルキル基 (例えば、同じアルキル基である) (例えば、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) が挙げられるが、これらに限定されない。

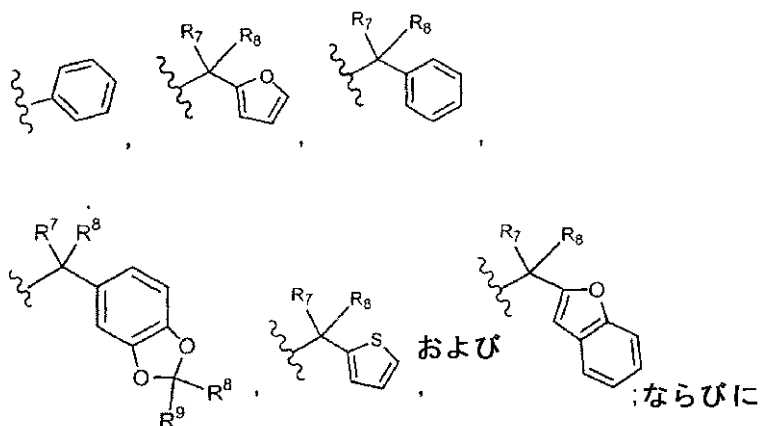
【0103】

式 I A の化合物について、置換基 A は、好ましくは、以下：

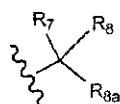
【0104】

【化 8 3】

(1) 非置換もしくは置換の：



(2)



からなる群より選択され、ここで、すべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

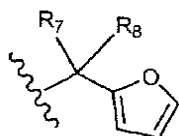
【0105】

式 I A の化合物について、置換基 A は、最も好ましくは、以下：

【0106】



## 【化 8 4】



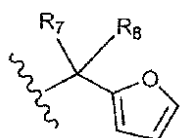
であり、ここで、このフラン環は、置換されていないか、または1個もしくは2個のアルキル基（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基）で置換されており、各々のアルキル基は、独立して選択され、 $R^7$ は、 $-CF_3$ 、アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキル）およびシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）からなる群より選択され、そして $R^8$ はHである。より好ましくは、このフラン環は置換されている。

## 【0107】

式I Aの化合物について、置換基Aは、なおより好ましくは、以下：

## 【0108】

## 【化 8 5】



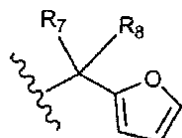
であり、ここで、このフラン環は、非置換であるか、またはメチル、エチルおよびイソプロピルからなる群より独立して選択される1個もしくは2個のアルキル基で置換されており、 $R^7$ は、 $-CF_3$ 、エチル、イソプロピル、 $t$ -ブチルおよびシクロプロピルからなる群より選択され、そして $R^8$ はHである。なおより好ましくは、このフラン環は置換されている。

## 【0109】

式I Aの化合物について、置換基Aは、さらになおより好ましくは、以下：

## 【0110】

## 【化 8 6】



であり、ここで、このフラン環は、メチル、エチルおよびイソプロピルからなる群より独立して選択される1個もしくは2個のアルキル基で置換されており、 $R^7$ は、エチル、イソプロピル、および $t$ -ブチルからなる群より選択され、そして $R^8$ はHである。

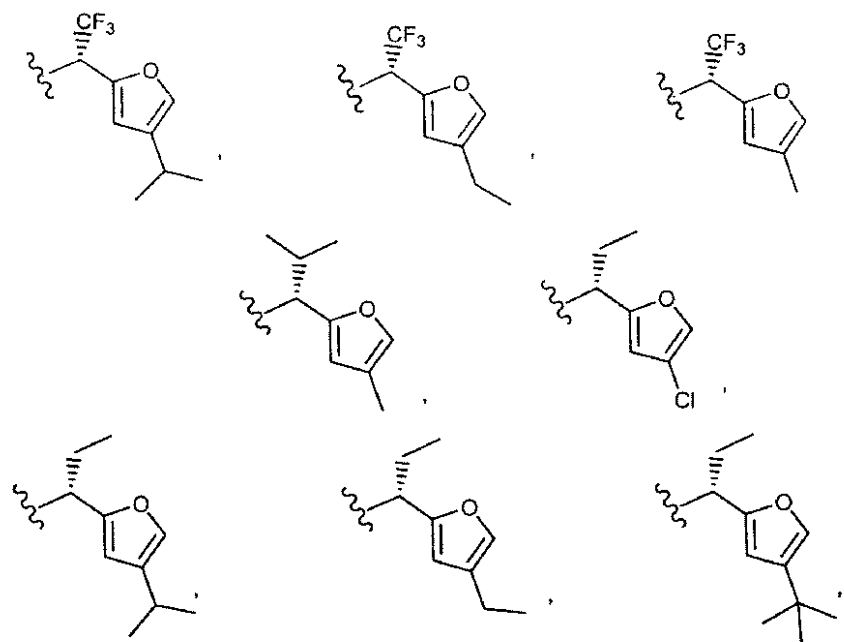
## 【0111】

式I A中の置換基Aの例としては、以下：

## 【0112】



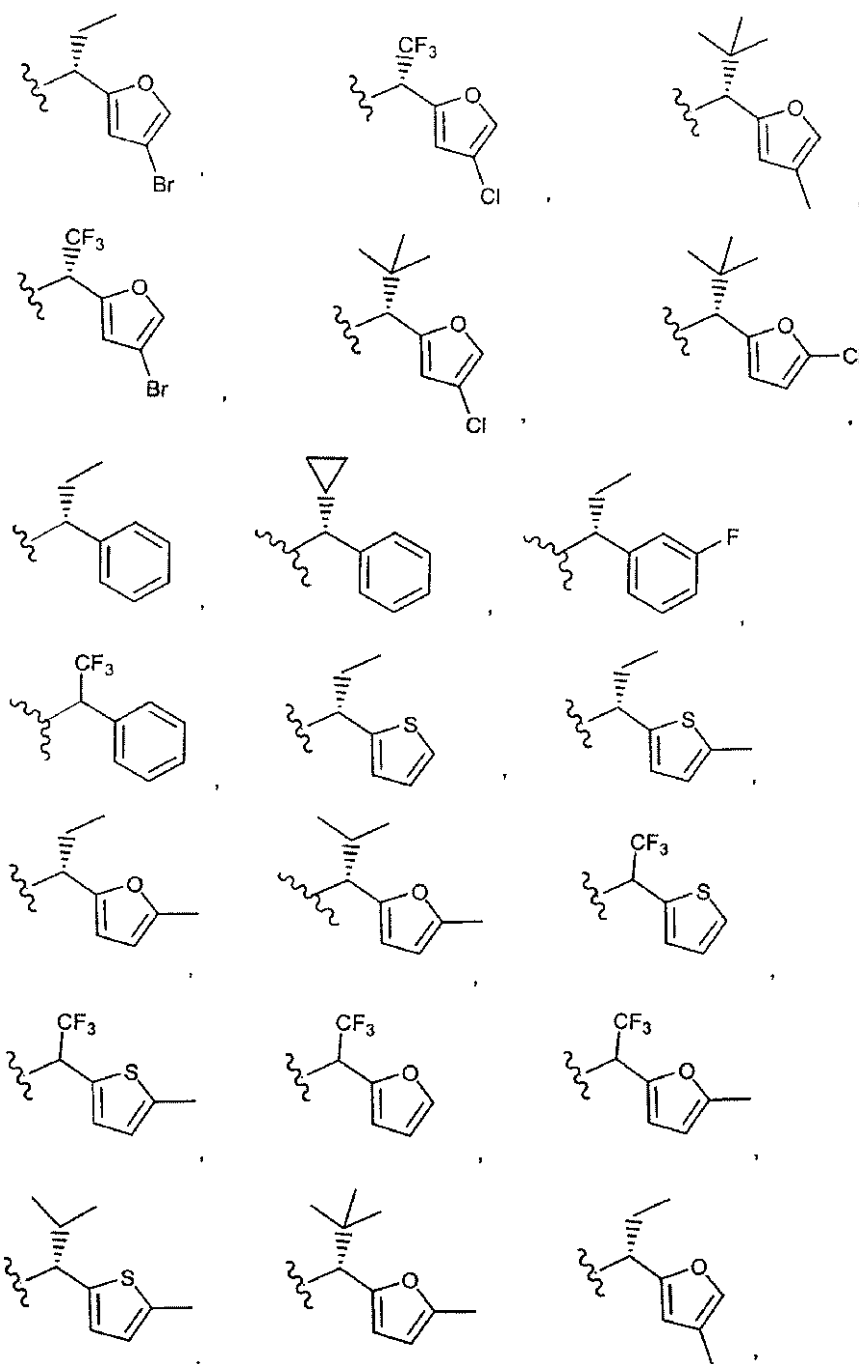
【化 8 7 - 1】



【 0 1 1 3 】



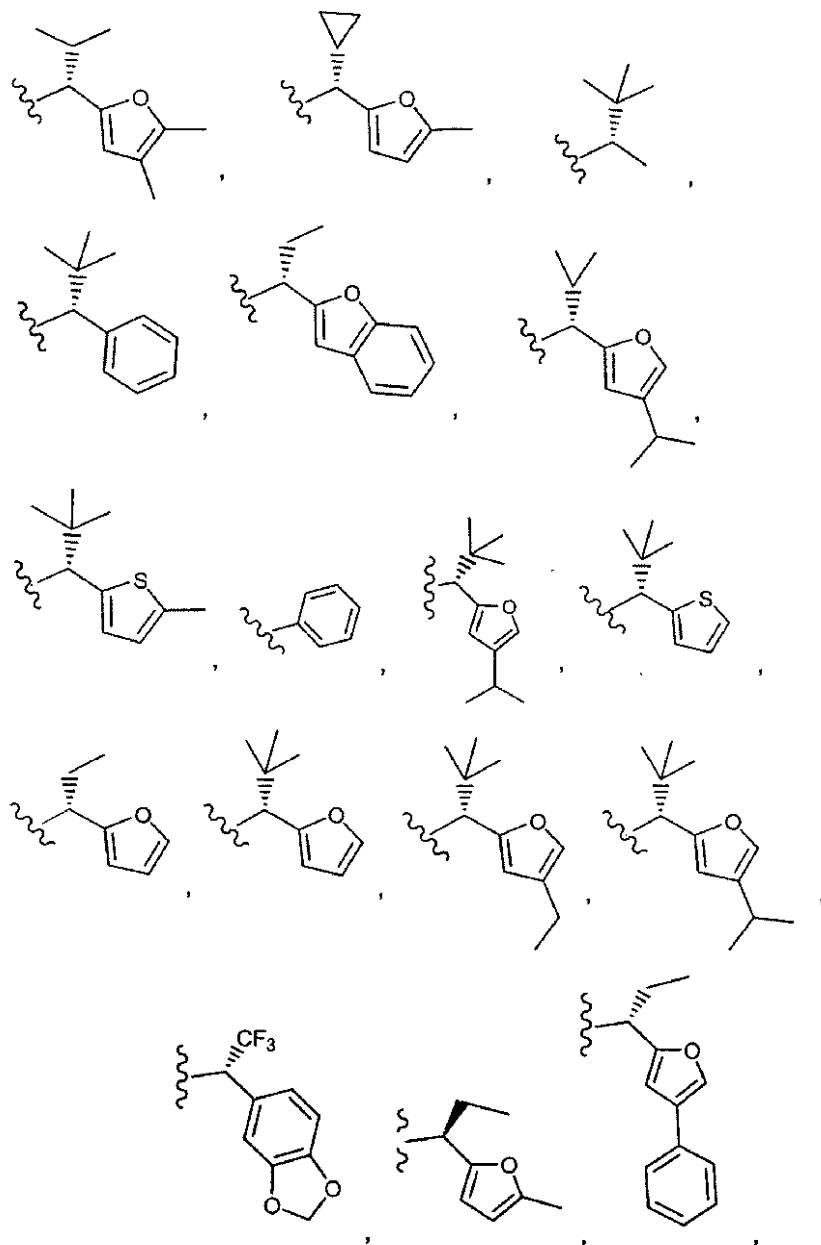
【化 8 7 - 2】



【 0 1 1 4 】

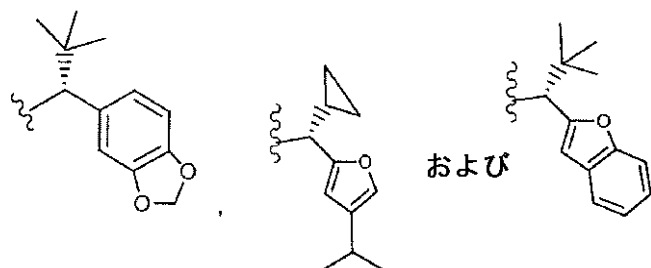


## 【化 8 7 - 3】



## 【 0 1 1 5 】

## 【化 8 7 - 4】



が挙げられるが、これらに限定されない。

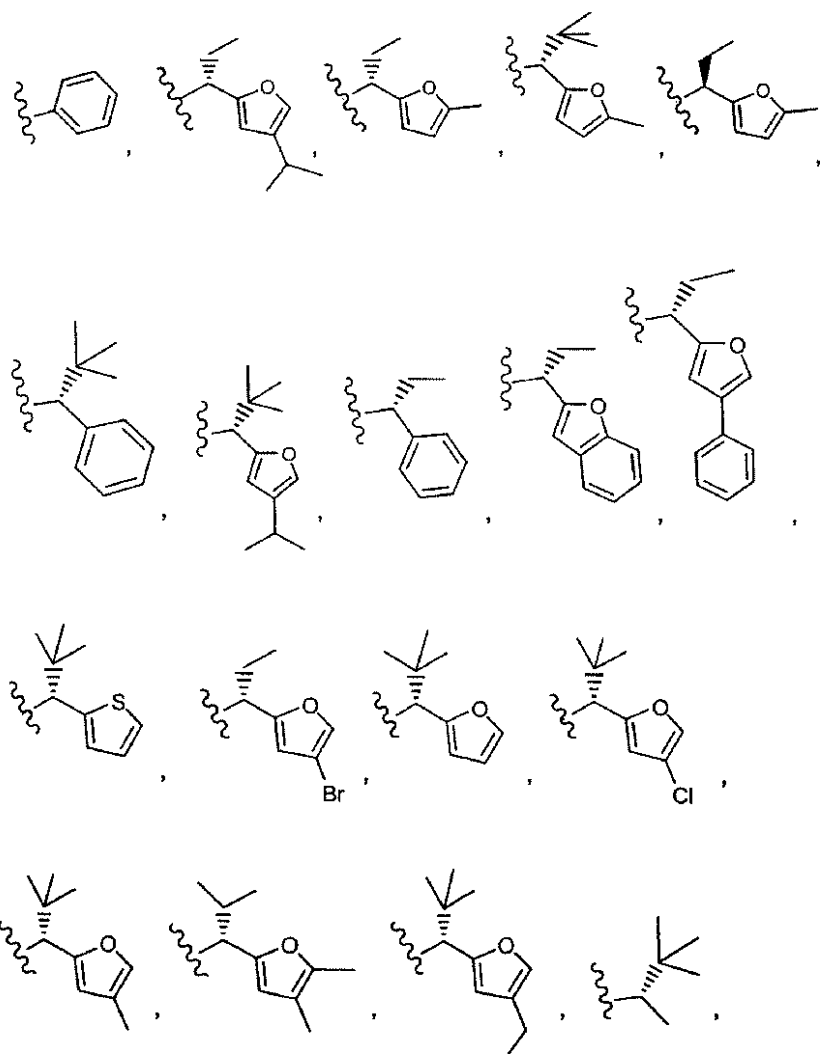
## 【 0 1 1 6 】

式 I A 中の置換基 A は、最も好ましくは、以下：

## 【 0 1 1 7 】

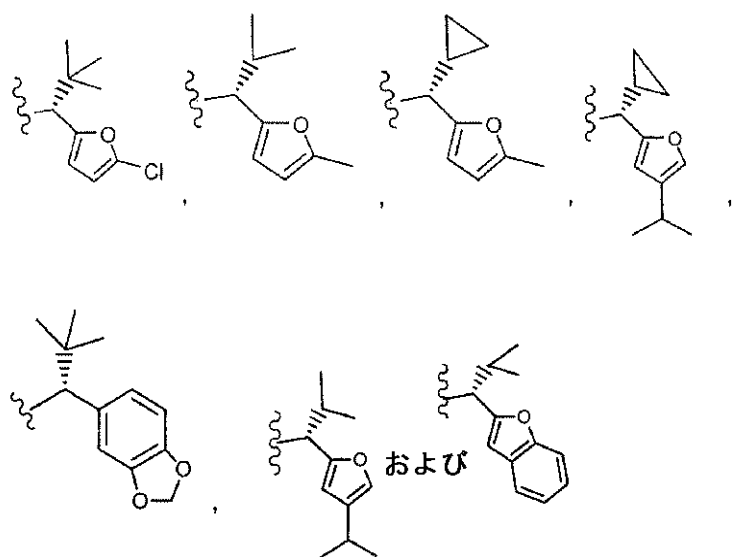


## 【化 8 8 - 1】



## 【 0 1 1 8】

## 【化 8 8 - 2】



からなる群より選択される。

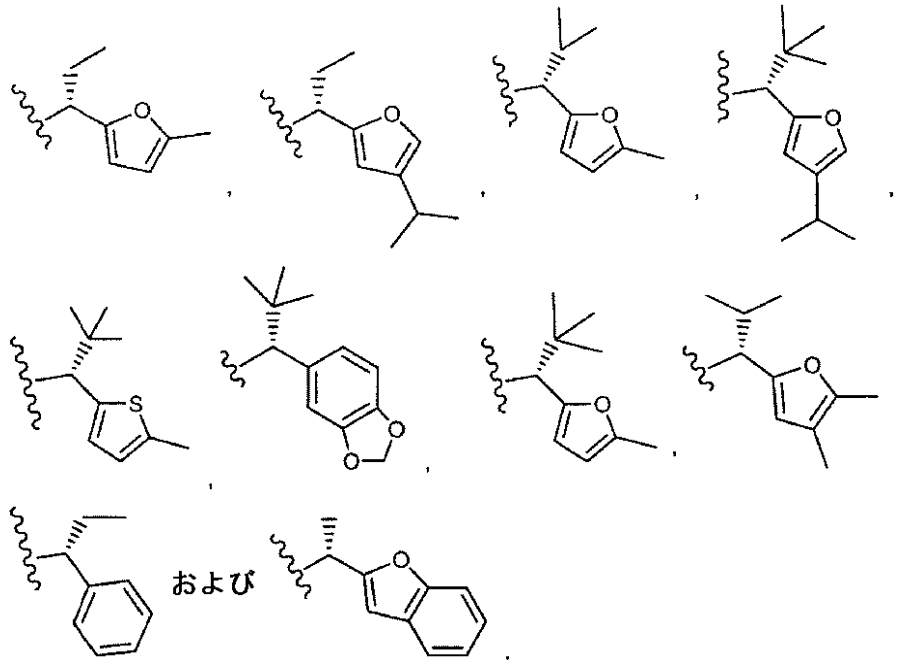
## 【 0 1 1 9】



式 I A 中の置換基 A は、より好ましくは、以下：

【0120】

【化89】



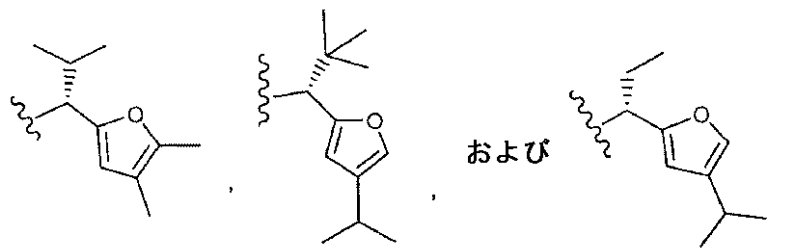
からなる群より選択される。

【0121】

式 I A 中の置換基 A は、なにより好ましくは、以下：

【0122】

【化90】



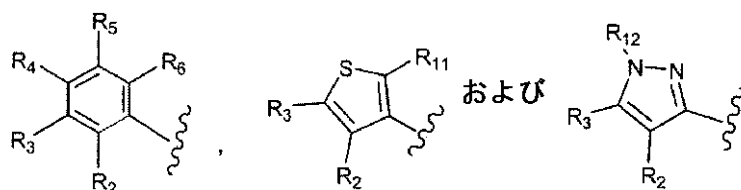
からなる群より選択される。

【0123】

式 I A 中の置換基 B は、好ましくは、以下：

【0124】

【化91】



からなる群より選択され、ここで、すべての置換基もまた、式 I A について定義される通りである。

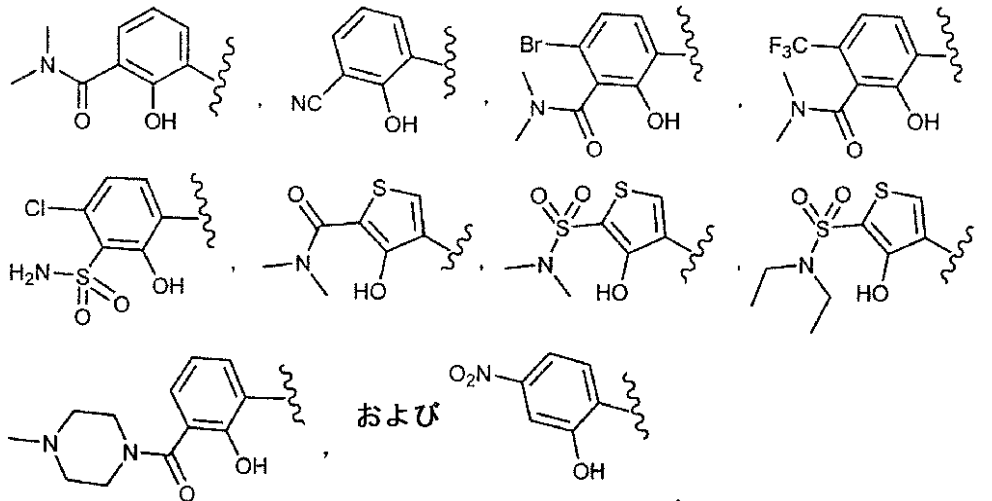
【0125】

式 I A 中の置換基 B は、最も好ましくは、以下：

【0126】



## 【化 9 2】



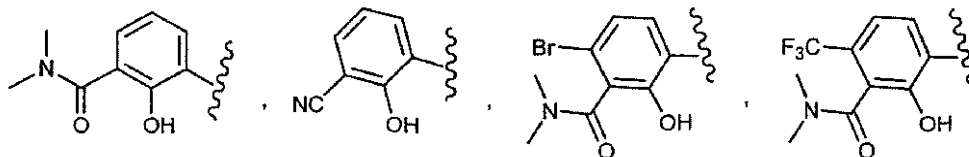
からなる群より選択される。

## 【0127】

式 I A 中の置換基 B は、より好ましくは、以下：

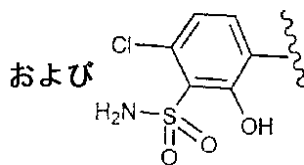
## 【0128】

## 【化 9 3 - 1】



## 【0129】

## 【化 9 3 - 2】



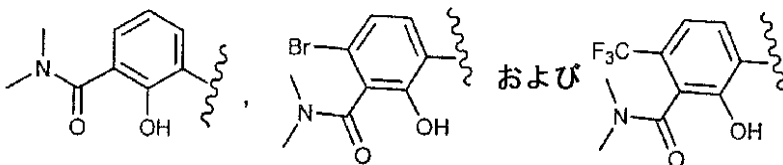
からなる群より選択される。

## 【0130】

式 I A 中の置換基 B は、さらにより好ましくは、以下：

## 【0131】

## 【化 9 4】



からなる群より選択される。

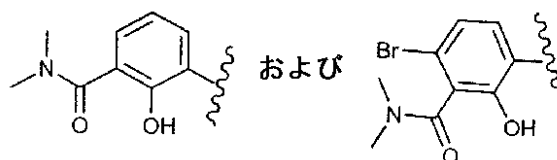
## 【0132】

式 I A 中の置換基 B は、なおさらにより好ましくは、以下：

## 【0133】



## 【化 9 5】



からなる群より選択される。

## 【0134】

本発明の1つの実施形態は、処置を必要とする患者（例えば、哺乳動物、好ましくは人間）におけるケモカイン媒介性疾患を処置する方法に関し、この処置は、少なくとも1種（例えば1～3種、通常は1種）の式I Aの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の治療有効量を投与する工程を包含する。

## 【0135】

ケモカイン媒介性の（例えば、C X C R 1 および / または C X C R 2、あるいは C C R 7）疾患または状態の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：急性疼痛、急性炎症、慢性炎症、関節リウマチ、急性炎症性疼痛、慢性炎症性疼痛、神経障害性疼痛、乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、C O P D、成人呼吸器疾患、関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、トキシックショック症候群、脳卒中、心再灌流傷害、腎再灌流傷害、糸球体腎炎、血栓症、アルツハイマー病、移植片対宿主反応（すなわち、移植片対宿主疾患）、同種移植片拒絶（例えば、急性移植片拒絶および慢性移植片拒絶）、マラリア、急性呼吸促進症候群、遅延型過敏性反応、アテローム性動脈硬化症、脳虚血、心虚血、骨関節炎、多発性硬化症、再狭窄、血管新生、骨粗鬆症、歯肉炎、呼吸器ウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルス、H I V、カポジ肉腫関連ウイルス（すなわち、カポジ肉腫）、髄膜炎、嚢胞性線維症、早期分娩、咳、掻痒症、多器官機能障害、外傷、緊張、捻挫、挫傷、乾癬性関節炎、ヘルペス、脳炎、C N S 脈管炎、外傷性脳傷害、C N S 腫瘍、クモ膜下出血、外科手術後外傷、間質性肺炎、過敏症、結晶誘導性関節炎、急性膵炎、慢性膵炎、急性アルコール性肝炎、壊死性腸炎、慢性静脈洞炎、血管新生性眼疾患、眼炎症、未熟児網膜症、糖尿病性網膜症、湿式優先の黄斑変性、角膜血管新生、多発性筋炎、脈管炎、座瘡、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、セリアック病、食道炎、舌炎、気流閉塞、気道応答性亢進（すなわち、気道反応性亢進）、気管支拡張、細気管支炎、閉塞性細気管支炎、慢性気管支炎、肺性心、呼吸困難、気腫、高炭酸ガス症、過膨張、低酸素血症、高酸素症誘導性炎症、低酸素症、外科的肺容積縮小、肺線維症、肺高血圧症、右心室肥大、連続携行式腹膜灌流（C A P D）を伴う腹膜炎、顆粒球エールリヒア症、サルコイドーシス、小気道疾患、換気灌流不適合、喘息（w h e e z e）、感冒、痛風、アルコール性肝臓疾患、狼瘡、熱傷治療（すなわち、熱傷の処置）、歯周炎、癌、移植片再灌流傷害、早期移植拒絶（例えば、急性移植片拒絶）、気道反応性亢進、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎、円形脱毛症、抗リン脂質症候群、形成性貧血、自己免疫性難聴（例えば、メニエール病が挙げられる）、自己免疫性溶血性症候群、自己免疫性肝炎、自己免疫性ニューロパシー、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、水疱性類天疱瘡、慢性移植変血管症、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、肝硬変、肺炎心、クリオグロブリン血症、皮膚筋炎、糖尿病、薬物性自己免疫、後天性表皮水疱症、子宮内膜症、線維性疾患、胃炎、グッドパスチャー症候群、グレーブズ病、ギヤン - パレー病、橋本甲状腺炎、肝炎関連自己免疫、H I V 関連の自己免疫症候群および血液疾患、下垂体炎、特発性血小板紫斑病、間質性膀胱炎、若年性関節炎、ランゲルハンス細胞組織球炎、扁平苔癬、金属誘発性自己免疫、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎（ウイルス性心筋炎を含む）、筋炎、ニューロパシー（例えば、I g A ニューロパシー、膜性ニューロパシー、および特発性ニューロパシーが挙げられる）、腎炎症候群、視神経炎、膵炎、発作性夜間血色素尿症、天疱瘡、多発性筋痛、感染後自己免疫、原発性胆汁性肝硬変、反応性関節炎、強直性脊椎炎、レーノー現象、ライター症候群、再灌流傷害、強膜炎、強皮症、自己免疫疾患の二次血



液発現（例えば、貧血）、シリコン移植片関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、血小板減少症、横断脊髄炎、尿細管間質性腎炎、ブドウ膜炎、脈管炎症候群（例えば、巨細胞性動脈炎、ベーチット病およびヴェーゲナー肉芽腫症）、および白斑。

【0136】

C X C R 1 および / または C X C R 2 媒介性の疾患または状態としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：急性疼痛、急性炎症、慢性炎症、関節リウマチ、急性炎症性疼痛、慢性炎症性疼痛、神経障害性疼痛、乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、C O P D、成人呼吸器疾患、関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、トキシックショック症候群、脳卒中、心再灌流傷害、腎再灌流傷害、糸球体腎炎、血栓症、アルツハイマー病、移植片対宿主反応（すなわち、移植片対宿主疾患）、同種移植片拒絶（例えば、急性移植片拒絶および慢性移植片拒絶）、マラリア、急性呼吸促迫症候群、遅延型過敏性反応、アテローム性動脈硬化症、脳虚血、心虚血、骨関節炎、多発性硬化症、再狭窄、血管新生、骨粗鬆症、歯肉炎、呼吸器ウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルス、H I V、カポジ肉腫関連ウイルス（すなわち、カポジ肉腫）、髄膜炎、嚢胞性線維症、早期分娩、咳、掻痒症、多器官機能障害、外傷、緊張、捻挫、挫傷、乾癬性関節炎、ヘルペス、脳炎、C N S 脈管炎、外傷性脳傷害、C N S 腫瘍、クモ膜下出血、外科手術後外傷、間質性肺炎、過敏症、結晶誘導性関節炎、急性膀胱炎、慢性膀胱炎、急性アルコール性肝炎、壊死性腸炎、慢性静脈洞炎、血管新生性眼疾患、眼炎症、未熟児網膜症、糖尿病性網膜症、湿式優先の黄斑変性、角膜血管新生、多発性筋炎、脈管炎、座瘡、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、セリアック病、食道炎、舌炎、気流閉塞、気道応答性亢進（すなわち、気道反応性亢進）、気管支拡張、細気管支炎、閉塞性細気管支炎、慢性気管支炎、肺性心、呼吸困難、気腫、高炭酸ガス症、過膨張、低酸素血症、高酸素症誘導性炎症、低酸素症、外科的肺容積縮小、肺線維症、肺高血圧症、右心室肥大、連続携行式腹膜灌流（C A P D）を伴う腹膜炎、顆粒球エールリヒア症、サルコイドーシス、小気道疾患、換気灌流不適合、喘息（w h e e z e）、感冒、痛風、アルコール性肝臓疾患、狼瘡、熱傷治療（すなわち、熱傷の処置）、歯周炎、癌、移植片再灌流傷害、早期移植拒絶（例えば、急性移植片拒絶）。

【0137】

C C R 7 媒介性の疾患または状態としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：急性炎症、慢性炎症、急性炎症性疼痛、急性疼痛、慢性炎症性疼痛、神経障害性疼痛、急性移植拒絶、急性呼吸促迫症候群、成人呼吸器疾患、気道反応性亢進、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎、円形脱毛症、アルツハイマー病、血管新生性眼疾患、抗リン脂質症候群、形成性貧血、喘息、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、自己免疫性難聴（例えば、メニエール病が挙げられる）、自己免疫性溶血性症候群、自己免疫性肝炎、自己免疫性ニューロパシー、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、細気管支炎、細気管支炎閉塞性症候群、水疱性類天疱瘡、熱傷治療（すなわち、熱傷の処置）、癌、脳虚血、心虚血、慢性移植片拒絶、慢性移植片血管症、慢性気管支炎、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性静脈洞炎、肝硬変、C N S 脈管炎、C O P D、肺炎心、クローン病、クリオグロブリン血症、結晶誘導性関節炎、遅延型過敏症反応、皮膚筋炎、糖尿病、糖尿病性網膜症、薬物性自己免疫、呼吸困難、気腫、後天性表皮水疱症、子宮内膜症、線維性疾患、胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主疾患、グレーブズ病、ギラン - バレー病、橋本甲状腺炎、肝炎関連自己免疫、H I V 関連の自己免疫症候群および血液疾患、高酸素症誘導性炎症、高炭酸ガス症、過膨張、下垂体炎、低酸素症、特発性血小板紫斑病、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、間質性肺炎、若年性関節炎、ランゲルハンス細胞組織球炎、扁平苔癬、金属誘発性自己免疫、多発性硬化症、重症筋無力症、骨髄異形成症候群、心筋炎（ウイルス性心筋炎を含む）、筋炎、ニューロパシー（例えば、I g A ニューロパシー、膜性ニューロパシー、および特発性ニューロパシーが挙げられる）、腎炎症候群、眼炎症、視神経炎、骨関節炎、膀胱炎、発作性夜間血色素尿症、天疱瘡、多発性筋痛、多発性筋炎、感染後自己免疫、肺線維症、



原発性胆汁性肝硬変、乾癬、掻痒症、関節リウマチ、反応性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、レーノー現象、ライター症候群、再灌流傷害、再狭窄、サルコイドーシス、強膜炎、強皮症、自己免疫疾患の二次血液発現（例えば、貧血）、シリコン移植片関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、血小板減少症、血栓症、横断脊髄炎、尿細管間質性腎炎、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、脈管炎および脈管炎症候群（例えば、巨細胞性動脈炎、ベーチット病およびヴェーゲナー肉芽腫症）、および白斑。

【0138】

本発明の別の実施形態は、処置を必要とする患者において、上記のようなCXC R1媒介性疾患および/またはCXC R2媒介性疾患を処置する方法に関し、この処置は、その患者に、実施例56、201.1、201.9の最終化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物からなる群より選択される化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0139】

本発明の別の実施形態は、処置を必要とする患者において、上記のようなCCR7媒介性疾患を処置する方法に関し、この処置は、その患者に、実施例2065、2066、2105、2106の最終化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物からなる群より選択される化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0140】

本発明の別の実施形態は、処置を必要とする患者において、カボジ肉腫、黒色腫、胃癌、および非小細胞癌を処置する方法に関し、この処置は、その患者に、少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の式IAの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0141】

本発明の別の実施形態は、処置を必要とする患者において、黒色腫、胃癌、および非小細胞癌を処置する方法に関し、この処置は、その患者に、少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の式IAの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する。

【0142】

本発明の別の実施形態は、処置を必要とする患者において、癌を処置する方法に関し、この処置は、その患者に、以下の(a)ならびに(b)の治療有効量を投与する工程を包含する：(a)少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の式IAの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物；(b)以下：(1)微小管作用剤、(2)抗腫瘍剤、(3)抗血管新生剤、または(4)VEGFレセプターキナーゼインヒビター、(5)VEGFレセプターに対する抗体、(6)インターフェロン、および(7)放射線からなる群より選択される少なくとも1種（例えば、1、2、または3種）の抗癌剤。

【0143】

本発明のさらなる実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者において、癌を処置する方法に関し、少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の式IAの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物が、ゲムシタビン、パクリタキセル（Taxol（登録商標））、5-フルオロウラシル（5-FU）、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、テモゾロミド、およびビンクリスチンからなる群より選択される少なくとも1種（例えば、1～2種、あるいは1種）の抗血管新生剤と組み合わせて投与される。

【0144】

本発明の別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者において、癌を処置する方法に関し、この処置は、その患者に、(a)少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の式IAの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物、および(b)少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）の微小管作用剤を、同時かまたは連続的に投与する工程を包含する。



## 【 0 1 4 5 】

肺疾患（例えば、COPD、喘息、または嚢胞性線維症）を処置する方法において、少なくとも１種（通常は１種）の式ⅠＡの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物が、以下：糖質コルチコイド、５－リボキシゲナーゼインヒビター、－２アドレナリンレセプターアゴニスト、ムスカリン性M１アンタゴニスト、ムスカリン性M３アンタゴニスト、ムスカリン性M２アゴニスト、NK３アンタゴニスト、LTB４アンタゴニスト、システイニルロイコトリエンアンタゴニスト、気管支拡張剤、PDE４インヒビター、PDEインヒビター、エラスターゼインヒビター、MMPインヒビター、ホスホリパーゼA２インヒビター、ホスホリパーゼDインヒビター、ヒスタミンH１アンタゴニスト、ヒスタミンH３アンタゴニスト、ドーパミンアゴニスト、アデノシンA２アゴニスト、NK１アンタゴニストおよびNK２アンタゴニスト、GABA－bアゴニスト、ノシセプチンアゴニスト、去痰剤、粘液溶解剤、鬱血除去薬、抗酸化剤、抗IL－８抗体、抗IL－５抗体、抗IgE抗体、抗TNF抗体、IL－１０、接着分子インヒビター、および成長ホルモンからなる群より選択される少なくとも１種の化合物と組み合わせて投与される。これらのクラスに属する薬剤としては、ベクロメタゾン、モメタゾン、シクレゾニド、ブデソニド、フルチカゾン、アルブテノール、サルメテロール、ホルモテロール、ロラタジン、デスロラタジン、チオトロピウムブロミド、MSI－イプラトロピウムブロミド、モンテルカスト、テオフィリン、シロミラスト。ロフルミラスト、クロモリン、ZD－４４０７、タルネタント、LTB－０１９、レバトロベート、ブマフェントリン、CP－９５５、AR－C－８９８５５、BAY－１９－８００４、GW－３２８２６７、QAB－１４９、DNK－３３３、YM－４０４６１およびTH－９５０６、あるいはそれらの薬学的に受容可能な処方物が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 1 4 6 】

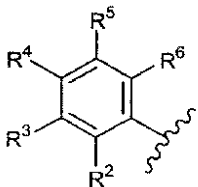
本発明の新規化合物の例示的实施形態が、以下に記載される。これらの実施形態は、それらに対する参照目的のために番号付けされている。

## 【 0 1 4 7 】

実施形態番号１は、式ⅠＡの新規化合物に関し、ここで、Bは、以下：

## 【 0 1 4 8 】

## 【 化 9 6 】



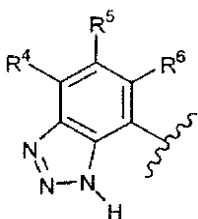
であり、そして他のすべての置換基は、式ⅠＡについて定義される通りである。

## 【 0 1 4 9 】

実施形態番号２は、式ⅠＡの新規化合物に関し、ここで、Bは、以下：

## 【 0 1 5 0 】

## 【 化 9 7 】



あり、そして他のすべての置換基は、式ⅠＡについて定義される通りである。

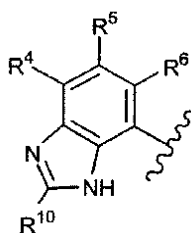
## 【 0 1 5 1 】

実施形態番号３は、式ⅠＡの新規化合物に関し、ここで、Bは、以下：



【 0 1 5 2 】

【 化 9 8 】



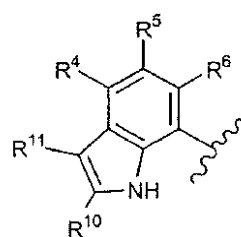
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 5 3 】

実施形態番号 4 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 5 4 】

【 化 9 9 】



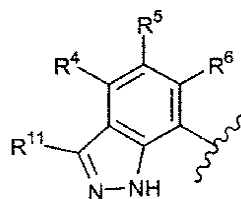
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 5 5 】

実施形態番号 5 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 5 6 】

【 化 1 0 0 】



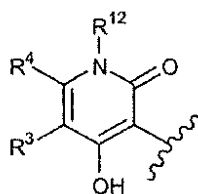
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 5 7 】

実施形態番号 6 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 5 8 】

【 化 1 0 1 】



であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

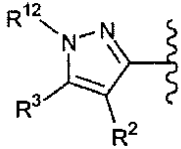
【 0 1 5 9 】

実施形態番号 7 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 6 0 】



【化 1 0 2】



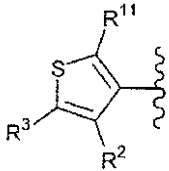
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 6 1】

実施形態番号 8 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 6 2】

【化 1 0 3】



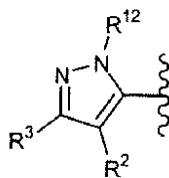
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 6 3】

実施形態番号 9 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 6 4】

【化 1 0 4】



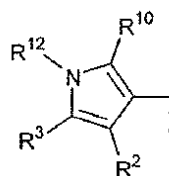
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 6 5】

実施形態番号 10 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 6 6】

【化 1 0 5】



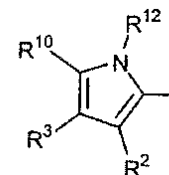
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 6 7】

実施形態番号 11 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 6 8】

【化 1 0 6】



であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

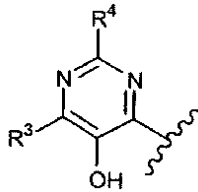
【 0 1 6 9】

実施形態番号 12 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：



【 0 1 7 0 】

【 化 1 0 7 】



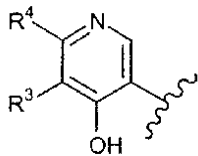
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 7 1 】

実施形態番号 1 3 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 7 2 】

【 化 1 0 8 】



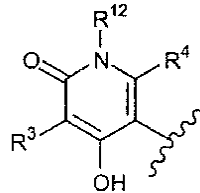
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 7 3 】

実施形態番号 1 4 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 7 4 】

【 化 1 0 9 】



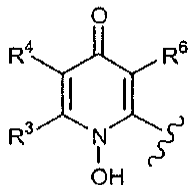
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 7 5 】

実施形態番号 1 5 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 7 6 】

【 化 1 1 0 】



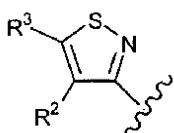
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【 0 1 7 7 】

実施形態番号 1 6 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 1 7 8 】

【 化 1 1 1 】





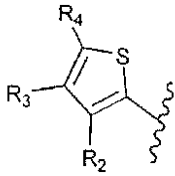
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【0179】

実施形態番号 17 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0180】

【化 112】



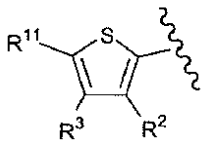
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

【0181】

実施形態番号 18 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0182】

【化 113】



であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

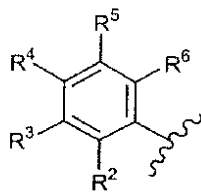
【0183】

実施形態番号 19 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0184】

【化 114】

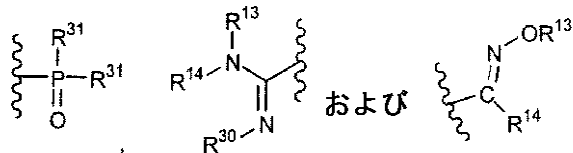
(1)



からなる群より選択され、この B 基について R<sup>3</sup> は、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、

【0185】

【化 115】



からなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

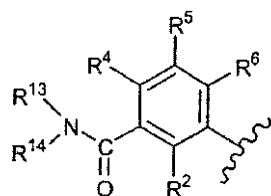
【0186】

実施形態番号 20 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0187】



## 【化 1 1 6】



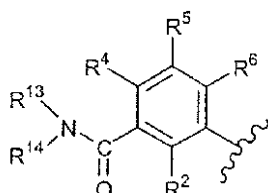
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【 0 1 8 8】

実施形態番号 2 1 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【 0 1 8 9】

## 【化 1 1 7】



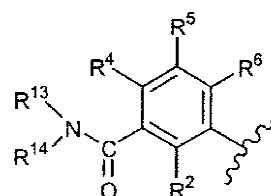
であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H およびアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび *t*-ブチル）からなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

## 【 0 1 9 0】

実施形態番号 2 2 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【 0 1 9 1】

## 【化 1 1 8】



であり、ここで、：

(1)  $R^2$  は、-OH であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りであるか、または

(2)  $R^2$  は、-OH であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H およびアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび *t*-ブチル）からなる群より選択されるか、または

(3)  $R^2$  は、-OH であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、同じであるかまたは異なり、そしてアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび *t*-ブチル）、例えば、同じアルキル基、例えば、メチル、および

(4) そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

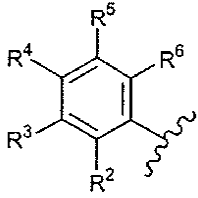
## 【 0 1 9 2】

実施形態番号 2 3 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【 0 1 9 3】



【化 1 1 9】

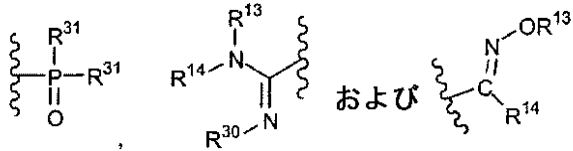


であり、

 $R^3$  は、以下：

【0 1 9 4】

【化 1 2 0】



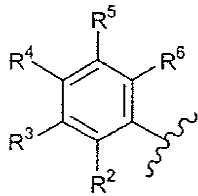
からなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【0 1 9 5】

実施形態番号 2 4 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0 1 9 6】

【化 1 2 1】

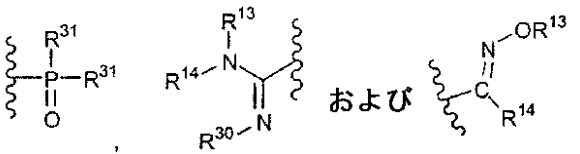


であり、

 $R^3$  は、以下：

【0 1 9 7】

【化 1 2 2】



からなる群より選択され、

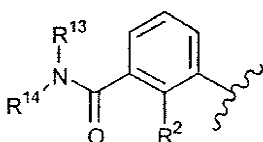
$R^2$  は、-OH であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【0 1 9 8】

実施形態番号 2 5 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0 1 9 9】

【化 1 2 3】



であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

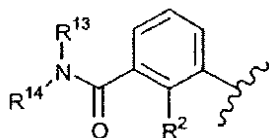


## 【 0 2 0 0 】

実施形態番号 26 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【 0 2 0 1 】

## 【 化 1 2 4 】



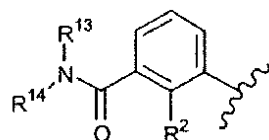
であり、 $R^2$  は、 $-OH$  であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

## 【 0 2 0 2 】

実施形態番号 27 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【 0 2 0 3 】

## 【 化 1 2 5 】



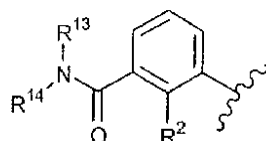
であり、 $R^2$  は、式 I A の化合物について定義される通りであり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H およびアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび *t*-ブチル）からなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A の化合物について定義される通りである。例えば、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、同じアルキル基または異なるアルキル基である。また、例えば、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、同じアルキル基である。また、例えば、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  はメチルである。

## 【 0 2 0 4 】

実施形態番号 28 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【 0 2 0 5 】

## 【 化 1 2 6 】



であり、 $R^2$  は、 $-OH$  であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H、およびアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび *t*-ブチル）からなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A の化合物について定義される通りである。例えば、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、同じアルキル基または異なるアルキル基である。また、例えば、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、同じアルキル基である。また、例えば、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、メチルである。

## 【 0 2 0 6 】

実施形態番号 29 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、実施例番号 23 に記載される通りであり、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は H であり、 $R^6$  は H であり、そして他のすべての置換基は、式 I A の化合物について定義される通りである。

## 【 0 2 0 7 】

実施形態番号 30 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、実施例番号 24 に記載される通りであり、 $R^4$  は H であり、 $R^5$  は H であり、 $R^6$  は H であり、そして他のすべての置換基は、式 I A の化合物について定義される通りである。

## 【 0 2 0 8 】

実施形態番号 31 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、実施例番号 21、22、25 および 26 に記載される通りであり、但し、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、各々メチル



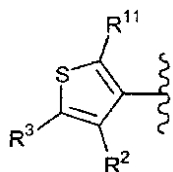
である)、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【0209】

実施形態番号 32 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0210】

【化127】



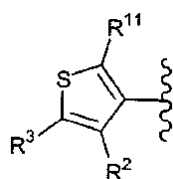
であり、R<sup>11</sup> は、H またはメチル（好ましくは、H）であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【0211】

実施形態番号 33 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0212】

【化128】



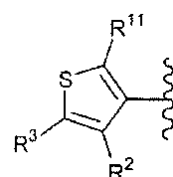
であり、R<sup>2</sup> は、-OH であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【0213】

実施形態番号 34 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0214】

【化129】



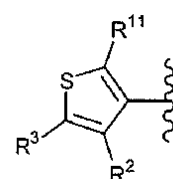
であり、R<sup>3</sup> は、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【0215】

実施形態番号 35 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0216】

【化130】



であり、R<sup>3</sup> は、-S(O)<sub>t</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>（例えば、t は 2 である）であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

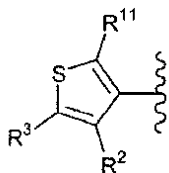
【0217】

実施形態番号 36 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【0218】



## 【化 1 3 1】



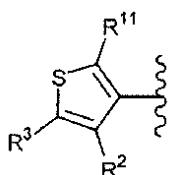
であり、R<sup>2</sup>は、-OHであり、R<sup>3</sup>は、-C(O)NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

## 【0 2 1 9】

実施形態番号 3 7 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【0 2 2 0】

## 【化 1 3 2】



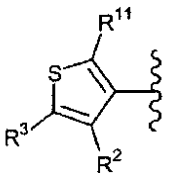
であり、R<sup>2</sup>は、-OHであり、R<sup>3</sup>は、-S(O)<sub>t</sub>NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>（例えば、t は 2 である）であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

## 【0 2 2 1】

実施形態番号 3 8 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【0 2 2 2】

## 【化 1 3 3】



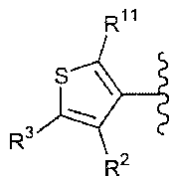
であり、R<sup>2</sup>は、-OHであり、R<sup>3</sup>は、-C(O)NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>であり、R<sup>1 1</sup>は、H またはメチル（好ましくは、H）であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

## 【0 2 2 3】

実施形態番号 3 9 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【0 2 2 4】

## 【化 1 3 4】



であり、R<sup>2</sup>は、-OHであり、R<sup>3</sup>は、-S(O)<sub>t</sub>NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>（例えば、t は 2 である）であり、R<sup>1 1</sup>は、H またはメチル（好ましくは、H）であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

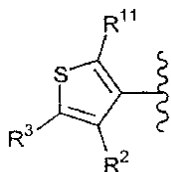
## 【0 2 2 5】

実施形態番号 4 0 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【0 2 2 6】



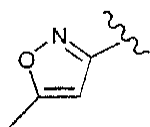
## 【化 1 3 5】



であり、 $R^2$  は、 $-OH$  であり、 $R^3$  は、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$  であり、 $R^{11}$  は、 $H$  またはメチル（好ましくは、 $H$ ）であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、 $H$ 、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび  $t$ -ブチル）、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。例えば、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  の一方は、アルキル（例えば、メチル）である。置換ヘテロアリール基の例は、以下：

## 【0 2 2 7】

## 【化 1 3 6】



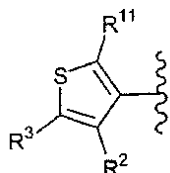
である。

## 【0 2 2 8】

実施形態番号 4 1 は、式 I A の化合物に関し、ここで、 $B$  は、以下：

## 【0 2 2 9】

## 【化 1 3 7】



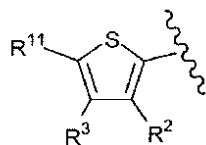
であり、 $R^2$  は、 $-OH$  であり、 $R^3$  は、 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ （例えば、 $t$  は 2 である）であり、 $R^{11}$  は、 $H$  またはメチル（好ましくは、 $H$ ）であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、 $H$ 、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび  $t$ -ブチル）、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキルからなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。例えば、 $R^3$  は、(1)  $-SO_2NH_2$  であるかまたは (2)  $-SO_2NR^{13}R^{14}$  であり、ここで  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、同じかまたは異なるアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび  $t$ -ブチル）であり、例えば、 $-SO_2N(CH_3)_2$  のような同じアルキル基である。

## 【0 2 3 0】

実施形態番号 4 2 は、式 I A の化合物に関し、ここで、 $B$  は、以下：

## 【0 2 3 1】

## 【化 1 3 8】



であり、 $R^{11}$  は、 $H$  であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

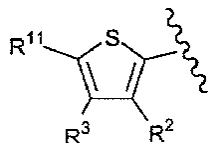


【 0 2 3 2 】

実施形態番号 4 3 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 2 3 3 】

【 化 1 3 9 】



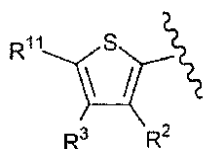
であり、R<sup>2</sup> は、-OH であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【 0 2 3 4 】

実施形態番号 4 4 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 2 3 5 】

【 化 1 4 0 】



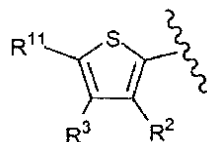
であり、R<sup>3</sup> は、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【 0 2 3 6 】

実施形態番号 4 5 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 2 3 7 】

【 化 1 4 1 】



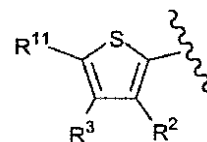
であり、R<sup>3</sup> は、-S(O)<sub>t</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>（例えば、t は 2 である）であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

【 0 2 3 8 】

実施形態番号 4 6 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 2 3 9 】

【 化 1 4 2 】



であり、R<sup>2</sup> は、-OH であり、R<sup>3</sup> は、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

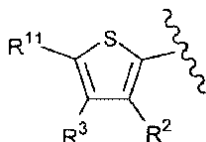
【 0 2 4 0 】

実施形態番号 4 7 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 2 4 1 】



## 【化 1 4 3】



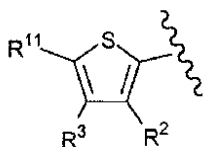
であり、 $R^2$ は、 $-OH$ であり、 $R^3$ は、 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ （例えば、 $t$ は2である）であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

## 【0 2 4 2】

実施形態番号 48 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【0 2 4 3】

## 【化 1 4 4】



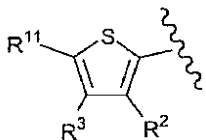
であり、 $R^2$ は、 $-OH$ であり、 $R^3$ は、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{11}$ は、 $H$ であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

## 【0 2 4 4】

実施形態番号 49 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【0 2 4 5】

## 【化 1 4 5】



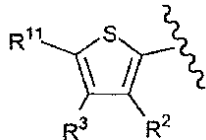
であり、 $R^2$ は、 $-OH$ であり、 $R^3$ は、 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ （例えば、 $t$ は2である）であり、 $R^{11}$ は、 $H$ であり、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。

## 【0 2 4 6】

実施形態番号 50 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

## 【0 2 4 7】

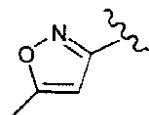
## 【化 1 4 6】



であり、 $R^2$ は、 $-OH$ であり、 $R^3$ は、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{11}$ は、 $H$ であり、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、独立して、アルキル、非置換ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。例えば、 $R^{13}$ および $R^{14}$ の一方は、アルキル（例えば、メチル）である。置換ヘテロアリール基の例は、以下：

## 【0 2 4 8】

## 【化 1 4 7】



である。

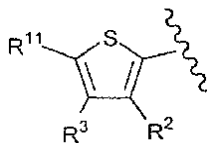


【 0 2 4 9 】

実施形態番号 5 1 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、以下：

【 0 2 5 0 】

【 化 1 4 8 】



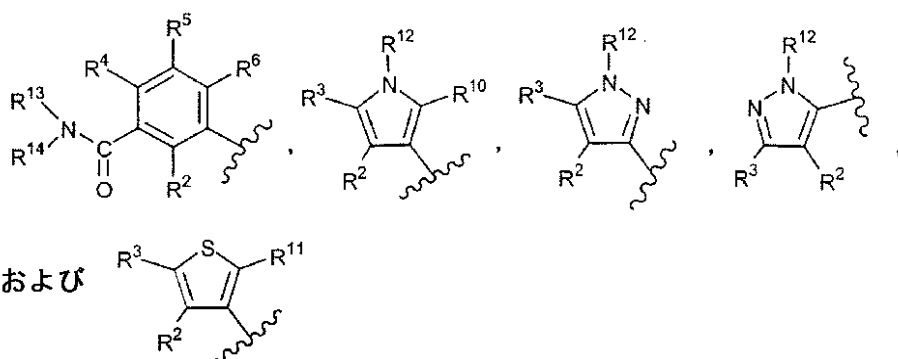
であり、 $R^2$  は、 $-OH$  であり、 $R^3$  は、 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$  (例えば、 $t$  は 2 である) であり、 $R^{11}$  は、 $H$  であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H およびアルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび  $t$ -ブチル) から選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A において定義される通りである。例えば、 $R^3$  は、(1)  $-S(O)_2NH$  および (2)  $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$  であり、ここで、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、同じかまたは異なるアルキル基 (例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび  $t$ -ブチル) であり、例えば、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$  のような同じアルキル基である。

【 0 2 5 1 】

実施形態番号 5 2 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 B は、以下：

【 0 2 5 2 】

【 化 1 4 9 】



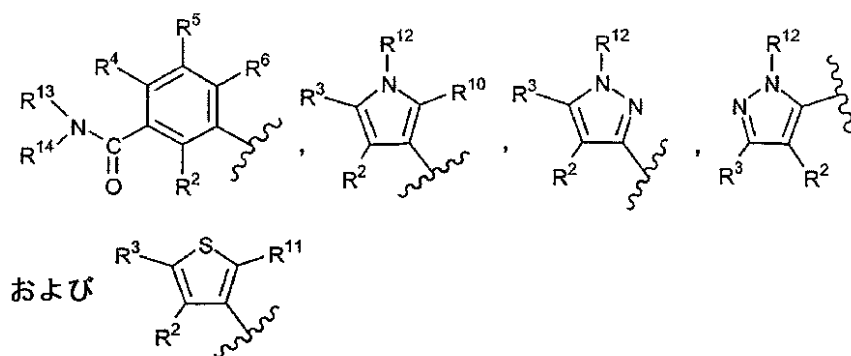
からなる群より選択され、ここで、 $R^2 \sim R^6$  および  $R^{10} \sim R^{14}$  は、式 I A の化合物について上記で定義される通りである。

【 0 2 5 3 】

実施形態番号 5 3 は、式 I A の化合物に関し、ここで、式中の置換基 B は、以下：

【 0 2 5 4 】

【 化 1 5 0 】



からなる群より選択され、ここで、

$R^2$  は、 $H$ 、 $OH$ 、 $-NHC(O)R^{13}$  および  $-NH SO_2 R^{13}$  からなる群より選択され；



$R^3$  は、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、および  $-C(O)OR^{13}$  からなる群より選択され；

$R^4$  は、 $H$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $-CH_3$ 、ハロゲン、および  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^5$  は、 $H$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲンおよびシアノからなる群より選択され；

$R^6$  は、 $H$ 、アルキルおよび  $-CF_3$  からなる群より選択され；

各々の  $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、独立して、 $R^{13}$ 、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-SO(t)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NH\overline{SO}_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NH\overline{SO}_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、およびシアノからなる群より選択され；

各々の  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、 $H$ 、メチル、エチルおよびイソプロピルからなる群より選択されるか；または

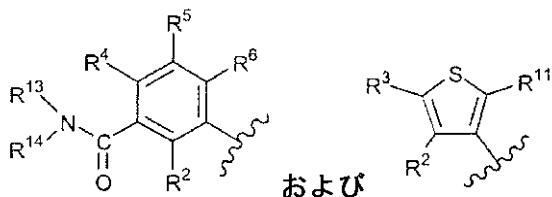
$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_tNR^{13}R^{14}$ 、 $-NH\overline{SO}_2NR^{13}R^{14}$  の基において、それらが結合される窒素と一緒にする場合、非置換もしくは置換の飽和複素環式環（好ましくは、3～7員環の環）を形成し、この環は、必要に応じて、 $O$ 、 $S$  または  $NR^{18}$  からなる群より選択される1個のさらなるヘテロ原子を有し、ここで、 $R^{18}$  は、 $H$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$  および  $-C(O)NR^{19}R^{20}$  からなる群より選択され；ここで、各々の  $R^{19}$  および  $R^{20}$  は、独立して、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；ここで、置換環化  $R^{13}$  基および置換環化  $R^{14}$  基に1～3個の置換基（すなわち、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  が、それらが結合される窒素と一緒にした場合に形成される環における置換基）が存在し、各々の置換基は、独立して、アルキル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアリール、アリールアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アミノ、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $R^{15}$  が  $H$  ではないという条件で  $-SO_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  およびハロゲンからなる群より選択され；ここで、各々の  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、独立して、 $H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される。

#### 【0255】

実施形態番号54は、式IAの化合物に関し、ここで、式中の置換基Bは、以下：

#### 【0256】

#### 【化151】



からなる群より選択され、

ここで：

$R^2$  は、 $H$ 、 $OH$ 、 $-NHC(O)R^{13}$  および  $-NH\overline{SO}_2R^{13}$  からなる群より選択され；

$R^3$  は、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $-SO_2R^{13}$ 、および  $-C(O)OR^{13}$  からなる群より選択され；



$R^4$  は、H、 $-NO_2$ 、シアノ、 $-CH_3$  または  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^5$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲンおよびシアノからなる群より選択され；

$R^6$  は、H、アルキルおよび  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は、H、ハロゲンおよびアルキルからなる群より選択され；そして

各々の  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H、メチル、エチルおよびイソプロピルからなる群より選択されるか；または

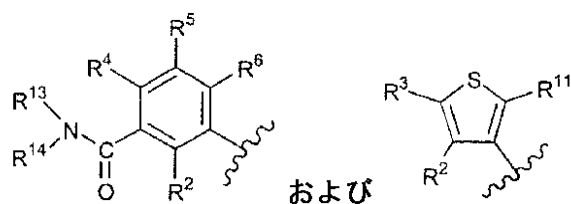
$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_tNR^{13}R^{14}$ 、 $-NH SO_2NR^{13}R^{14}$  の基において、それらが結合される窒素と一緒にする場合、非置換もしくは置換の飽和複素環式環（好ましくは、3～7員環の環）を形成し、この環は、必要に応じて、O、Sまたは  $NR^{18}$  からなる群より選択される1個のさらなるヘテロ原子を有し、ここで、 $R^{18}$  は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$  および  $-C(O)NR^{19}R^{20}$  からなる群より選択され；ここで、各々の  $R^{19}$  および  $R^{20}$  は、独立して、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；ここで、置換環化  $R^{13}$  基および置換環化  $R^{14}$  基に1～3個の置換基（すなわち、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  が、それらが結合される窒素と一緒になった場合に形成される環における置換基）が存在し、各々の置換基は、独立して、アルキル、アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アミノ、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $R^{15}$  がHではないという条件で  $-SO_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  およびハロゲンからなる群より選択され；ここで、各々の  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される。

#### 【0257】

実施形態番号55は、式IAの化合物に関し、ここで、式中の置換基Bは、以下：

#### 【0258】

#### 【化152】



からなる群より選択され、

ここで：

$R^2$  は、H、OH、 $-NHC(O)R^{13}$  および  $-NH SO_2R^{13}$  からなる群より選択され；

$R^3$  は、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、および  $-SO_2R^{13}$  からなる群より選択され；

$R^4$  は、H、 $-NO_2$ 、シアノ、 $-CH_3$  または  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^5$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲンおよびシアノからなる群より選択され；

$R^6$  は、H、アルキルおよび  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は、H、ハロゲンおよびアルキルからなる群より選択され；そして

各々の  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H、メチルおよびエチルからなる群より選択される。

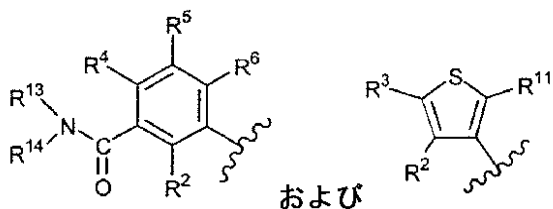
#### 【0259】

実施形態番号56は、式IAの化合物に関し、ここで、置換基Bは、以下：

#### 【0260】



## 【化 1 5 3】



からなる群より選択され、

ここで：

$R^2$  は、 $-OH$  であり；

$R^3$  は、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$  および  $-C(O)NR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^4$  は、 $H$ 、 $-CH_3$  または  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^5$  は、 $H$  および シアノ からなる群より選択され；

$R^6$  は、 $H$ 、 $-CH_3$  および  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は、 $H$  であり；そして

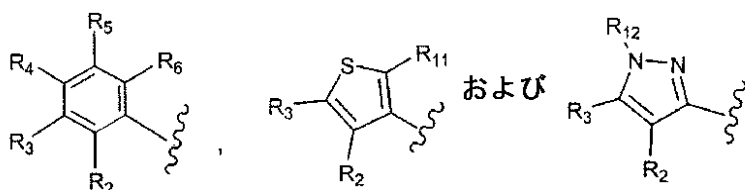
各々の  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、 $H$ 、メチル（例えば、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$  について、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  の両方が  $H$  であるか、または  $R^{13}$  および  $R^{14}$  の両方がメチルであり、また、 $-CONR^{13}R^{14}$  について、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  の両方がメチルである）からなる群より選択される。

## 【0 2 6 1】

実施形態番号 57 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 B は、以下：

## 【0 2 6 2】

## 【化 1 5 4】



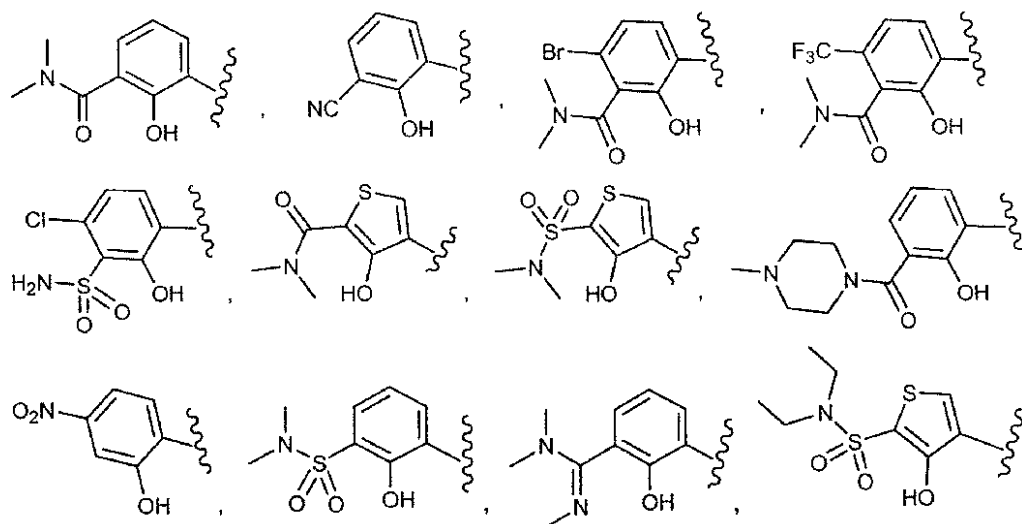
からなる群より選択され、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【0 2 6 3】

実施形態番号 58 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 B は、以下：

## 【0 2 6 4】

## 【化 1 5 5】





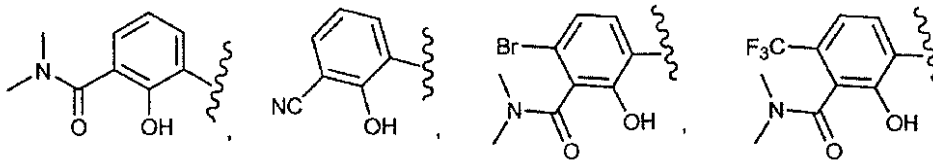
からなる群より選択される。

【0265】

実施形態番号59は、式IAの化合物に関し、ここで、置換基Bは、以下：

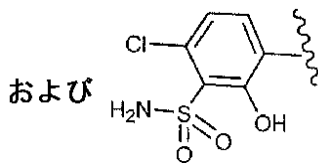
【0266】

【化156-1】



【0267】

【化156-2】



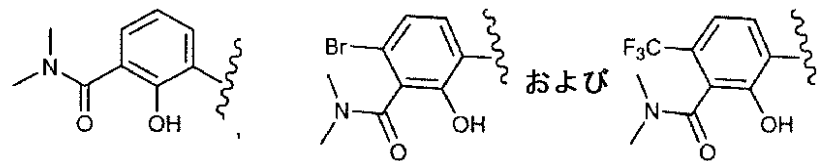
からなる群より選択される。

【0268】

実施形態番号60は、式IAの化合物に関し、ここで、置換基Bは、以下：

【0269】

【化157】



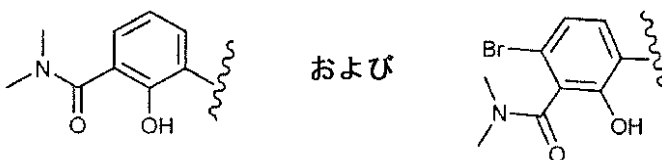
からなる群より選択される。

【0270】

実施形態番号61は、式IAの化合物に関し、ここで、置換基Bは、以下：

【0271】

【化158】



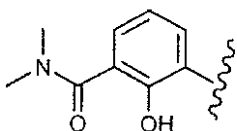
からなる群より選択される。

【0272】

実施形態番号62は、式IAの化合物に関し、ここで、置換基Bは、以下：

【0273】

【化159】



である。

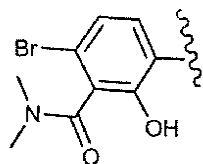
【0274】

実施形態番号63は、式IAの化合物に関し、ここで、置換基Bは、以下：

【0275】



【化 1 6 0】



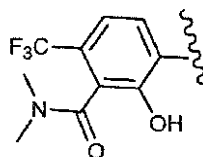
である。

【 0 2 7 6】

実施形態番号 6 4 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 B は、以下：

【 0 2 7 7】

【化 1 6 1】



である。

【 0 2 7 8】

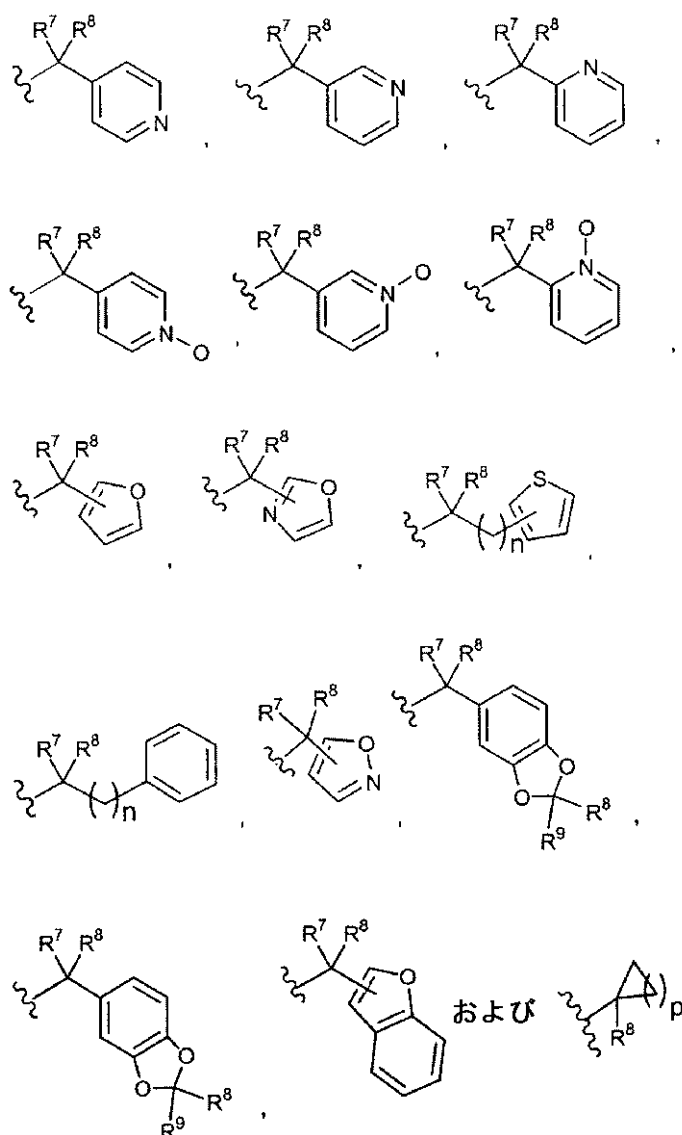
実施形態番号 6 5 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【 0 2 7 9】



【化 1 6 2】

(a)

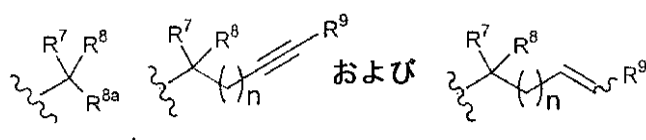


ここで ( a ) において、上記環は、式 I A について記載されるように置換されていないかまたは置換されている；ならびに

【 0 2 8 0 】

【化 1 6 3】

(b)



からなる群より選択され、

ここで、( a ) および ( b ) において：各々の  $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、H、非置換アルキルもしくは置換アルキル、非置換アリールもしくは置換アリール、非置換ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール、非置換アリールアルキルもしくは置換アリールアルキル、非置換ヘテロアリールアルキルもしくは置換ヘテロアリールアルキル、非置換シクロアルキルもしくは置換シクロアルキル、非置換シクロアルキルアルキルもしくは置換シクロアルキルアルキル、 $-CO$ 、 $R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、フルオロアルキル、ア



ルキニル、アルケニル、およびシクロアルケニルからなる群より選択され、ここで、上記の  $R^7$  置換基および  $R^8$  置換基における上記置換基は、a) シアノ、b)  $-CO_2R^{13}$ 、c)  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、d)  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、e)  $-NO_2$ 、f)  $-CF_3$ 、g)  $-OR^{13}$ 、h)  $-NR^{13}R^{14}$ 、i)  $-OC(O)R^{13}$ 、j)  $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、および k) ハロゲンからなる群より選択され；そして  $R^{8a}$  および  $R^9$  は、式 I A において定義される通りである。

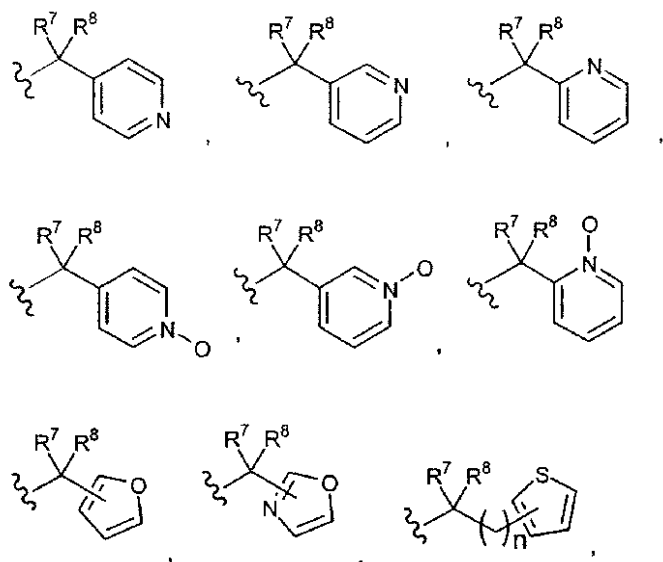
【0281】

実施形態番号 66 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【0282】

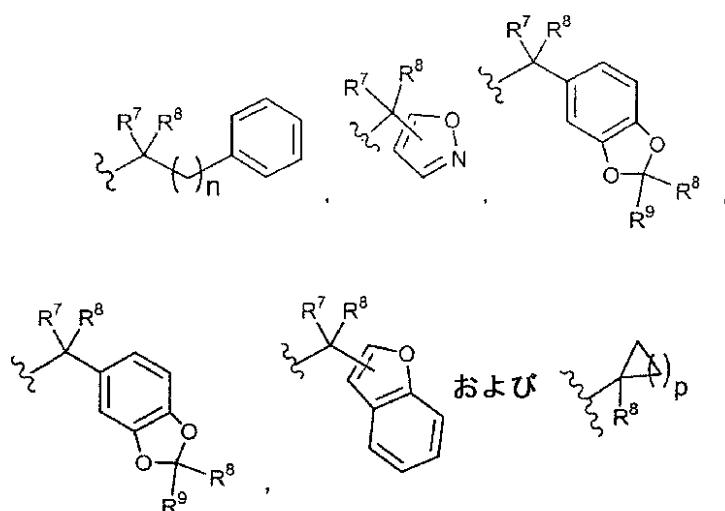
【化164】

(a)



【0283】

【化165】



ここで (a) において、上記環は置換されていないか、あるいは上記環は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、 $-OCH_3$ 、および  $-NO_2$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、各々の  $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、H、アルキル（例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、およびイソプロピル）、フルオロアルキル（例えば、 $-CF_3$  および  $-CF_2CH_3$ ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、およびシクロヘキシル）、およびシクロアルキルアルキル（例えば、シクロプロピルメチル）からなる群より選択され；そして  $R^9$  は、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、 $-OCH_3$ 、および  $-NO_2$  からなる群より選択される。

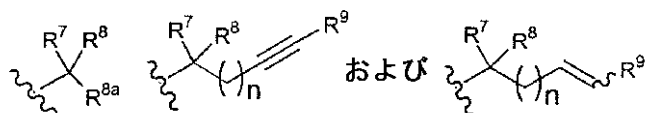


; ならびに

【 0 2 8 4 】

【 化 1 6 6 】

(b)



ここで (b) において、各々の  $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、H、アルキル (例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、およびイソプロピル)、フルオロアルキル (例えば、 $-CF_3$  および  $-CF_2CH_3$ )、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、およびシクロヘキシル)、およびシクロアルキルアルキル (例えば、シクロプロピルメチル) からなる群より選択され; ここで、 $R^{8a}$  は、式 I A において定義される通りであり、そして  $R^9$  は、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、 $-OCH_3$ 、および  $-NO_2$  からなる群より選択され; 各々の  $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、H、アルキル (例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、およびイソプロピル)、フルオロアルキル (例えば、 $-CF_3$  および  $-CF_2CH_3$ )、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、およびシクロヘキシル)、およびシクロアルキルアルキル (例えば、シクロプロピルメチル) からなる群より選択される;

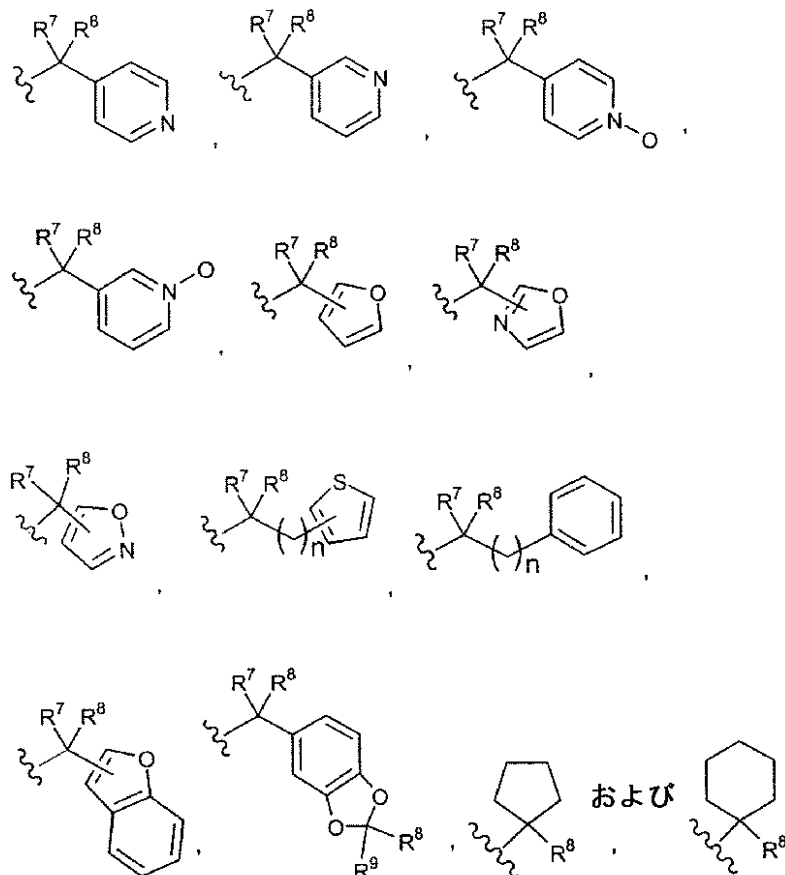
【 0 2 8 5 】

実施形態番号 67 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下:

【 0 2 8 6 】

【 化 1 6 7 】

(a)



ここで (a) において、上記環は、置換されていないか、あるいは上記環は、H、F、C

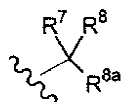


1、Br、アルキル、シクロアルキル、および  $-CF_3$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており； $R^7$  は、H、フルオロアルキル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択され； $R^8$  は、H、アルキル、 $-CF_2CH_3$  および  $-CF_3$  からなる群より選択され；そして  $R^9$  は、H、F、Cl、Br、アルキルまたは  $-CF_3$  からなる群より選択される；ならびに

【0287】

【化168】

(b)



ここで (b) において、 $R^7$  は、H、フルオロアルキル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択され； $R^8$  は、H、アルキル、 $-CF_2CH_3$  および  $-CF_3$  からなる群より選択され； $R^{8a}$  は、式 I A について定義される通りである；からなる群より選択される。

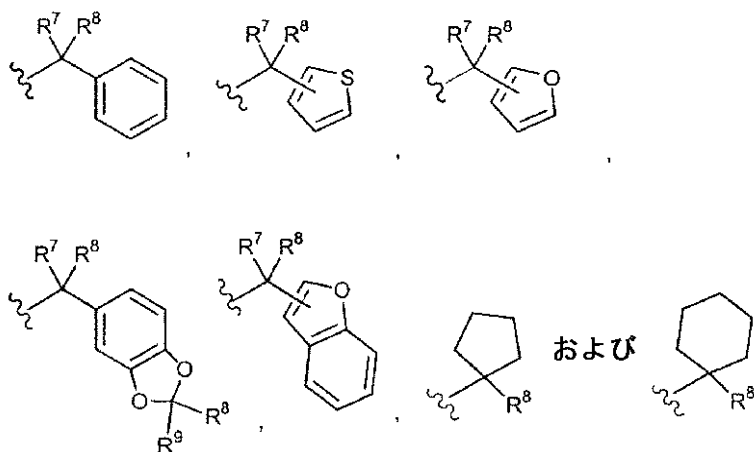
【0288】

実施形態番号 68 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【0289】

【化169】

(a)

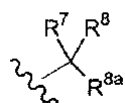


ここで (a) において、上記環は、置換されていないか、あるいは上記環は、H、F、Cl、Br、アルキル、シクロアルキル、および  $-CF_3$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており； $R^7$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチルからなる群より選択され； $R^8$  は、H である；ならびに

【0290】

【化170】

(b)



ここで (b) において、 $R^7$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチルからなる群より選択され； $R^8$  は、H であり； $R^{8a}$  は、式 I A について定義される通りである；からなる群より選択される。



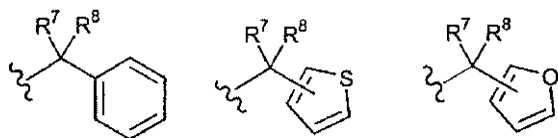
【 0 2 9 1 】

実施形態番号 6 9 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【 0 2 9 2 】

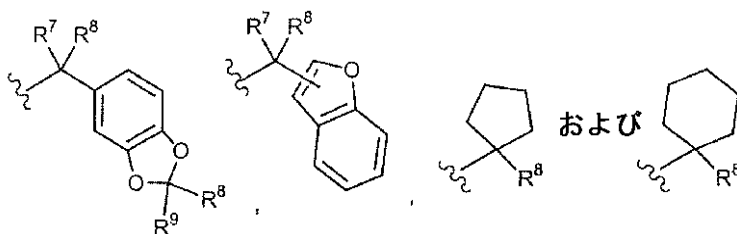
【 化 1 7 1 - 1 】

(a)



【 0 2 9 3 】

【 化 1 7 1 - 2 】

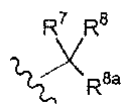


ここで、上記環は、置換されていないか、あるいは上記環は、F、Cl、Br、アルキル、シクロアルキル、および  $-CF_3$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており； $R^7$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチルからなる群より選択され； $R^8$  は、H である；ならびに

【 0 2 9 4 】

【 化 1 7 2 】

(b)



ここで、 $R^7$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチルからなる群より選択され； $R^8$  は、H であり； $R^{8a}$  は、式 I A について定義される通りである；  
からなる群より選択される。

【 0 2 9 5 】

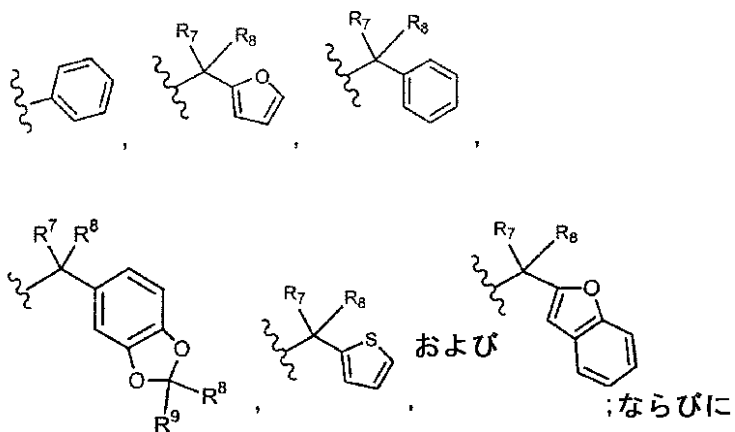
実施形態番号 7 0 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【 0 2 9 6 】

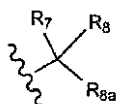


【化 1 7 3】

(1) 非置換もしくは置換の：



(2)



からなる群より選択され、

ここで、他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

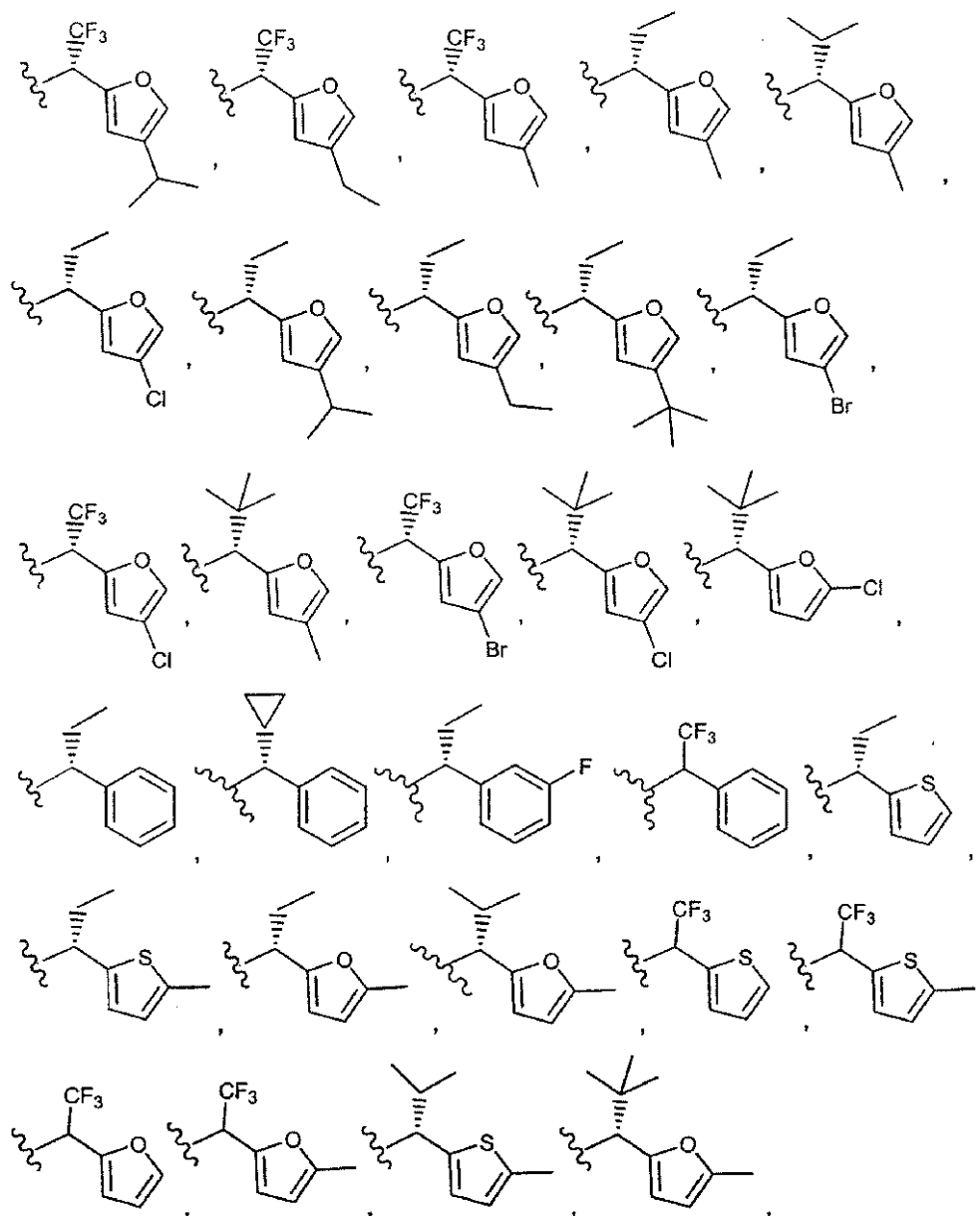
【 0 2 9 7】

実施形態番号 7 1 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【 0 2 9 8】



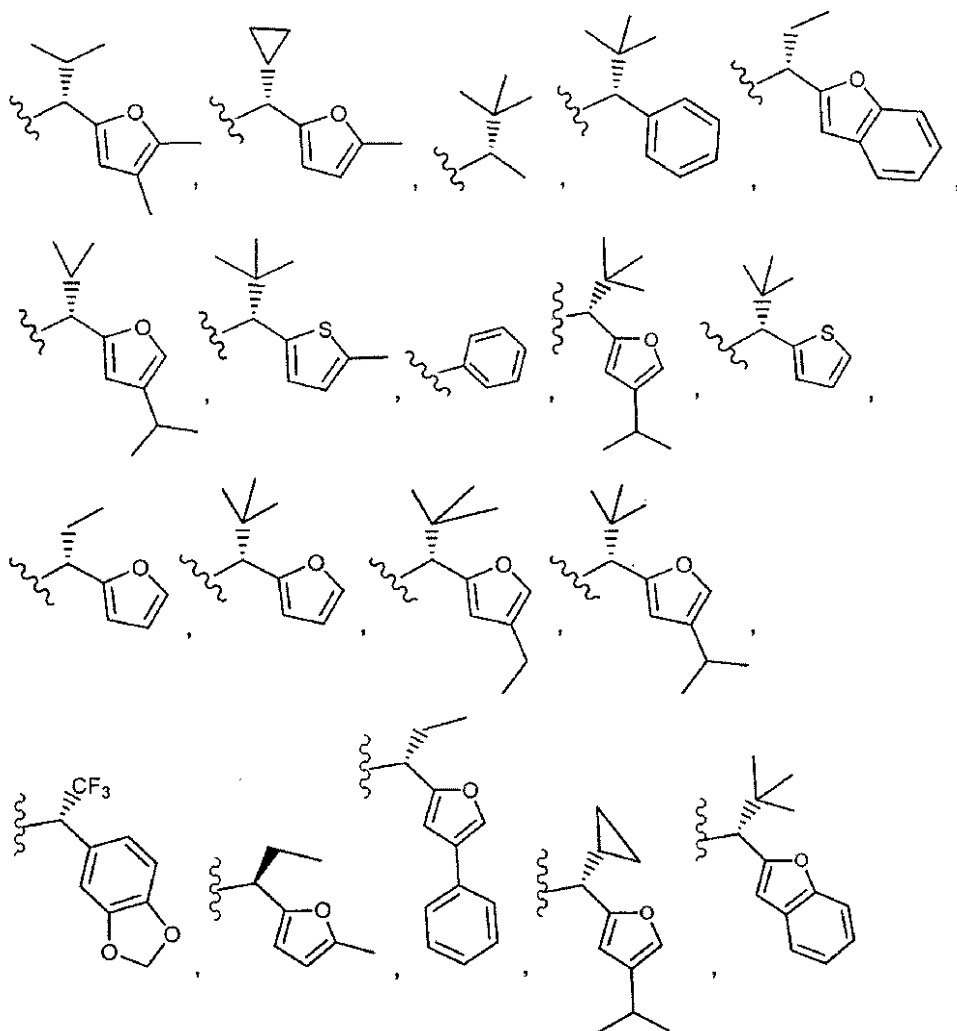
【化 1 7 4 - 1】



【 0 2 9 9 】



## 【化 1 7 4 - 2】



および

からなる群より選択される。

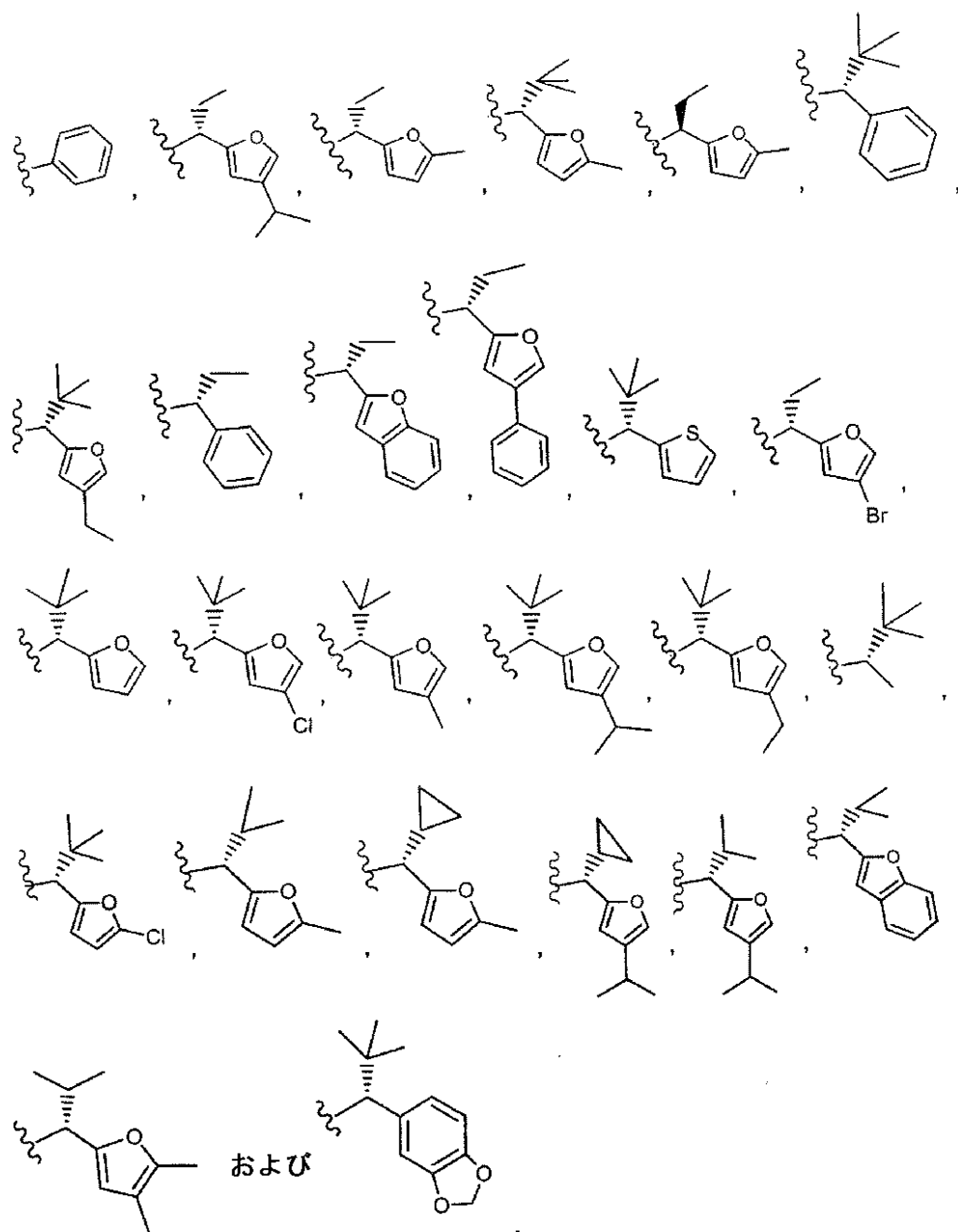
## 【0300】

実施形態番号72は、式IAの化合物に関し、ここで、置換基Aは、以下：

## 【0301】



## 【化 1 7 5】



からなる群より選択される。

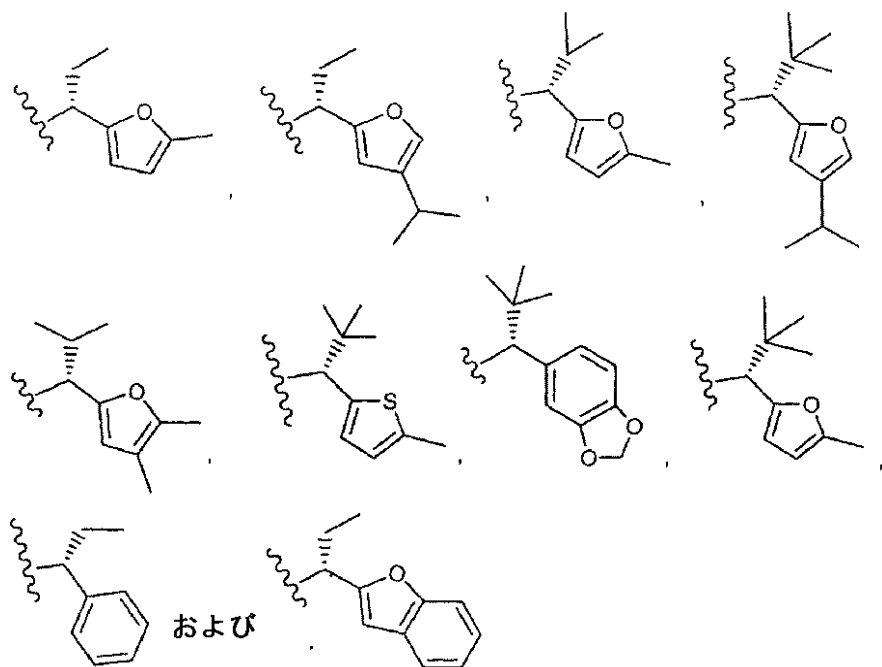
## 【0302】

実施形態番号73は、式IAの化合物に関し、ここで、置換基Aは、以下：

## 【0303】



## 【化 1 7 6】



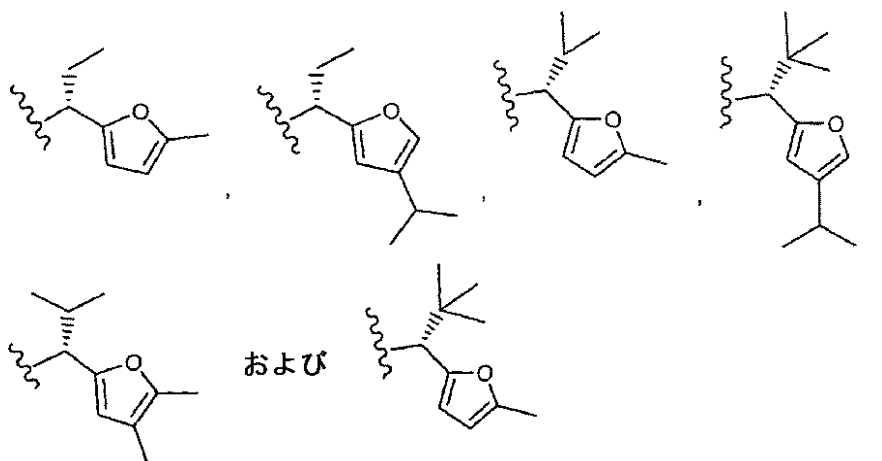
からなる群より選択される。

## 【 0 3 0 4】

実施形態番号 7 4 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

## 【 0 3 0 5】

## 【化 1 7 7】



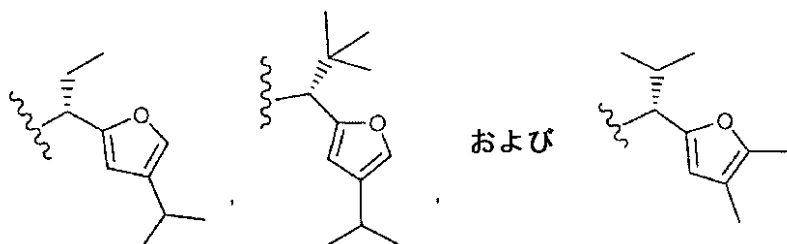
からなる群より選択される。

## 【 0 3 0 6】

実施形態番号 7 5 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

## 【 0 3 0 7】

## 【化 1 7 8】



からなる群より選択される。

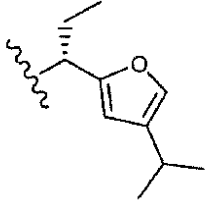


【 0 3 0 8 】

実施形態番号 7 6 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【 0 3 0 9 】

【 化 1 7 9 】



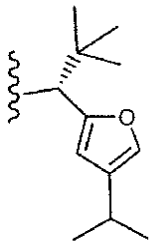
である。

【 0 3 1 0 】

実施形態番号 7 7 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【 0 3 1 1 】

【 化 1 8 0 】



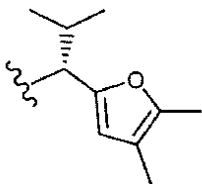
である。

【 0 3 1 2 】

実施形態番号 7 8 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【 0 3 1 3 】

【 化 1 8 1 】



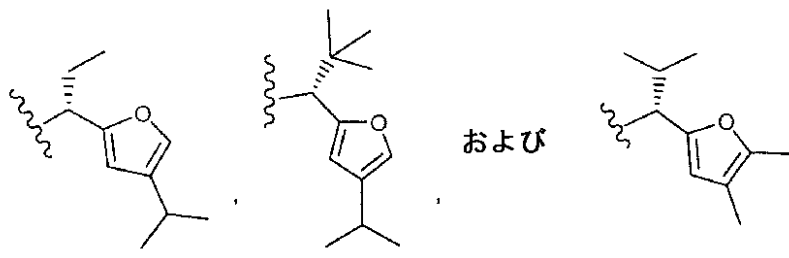
である。

【 0 3 1 4 】

実施形態番号 7 9 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

【 0 3 1 5 】

【 化 1 8 2 】

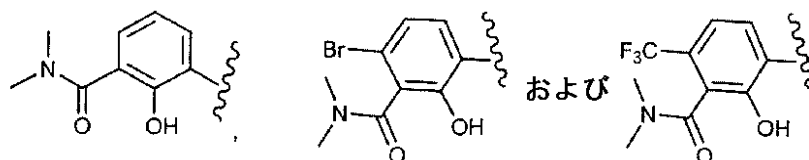


からなる群より選択され、そして置換基 B は、以下：

【 0 3 1 6 】



## 【化 1 8 3】



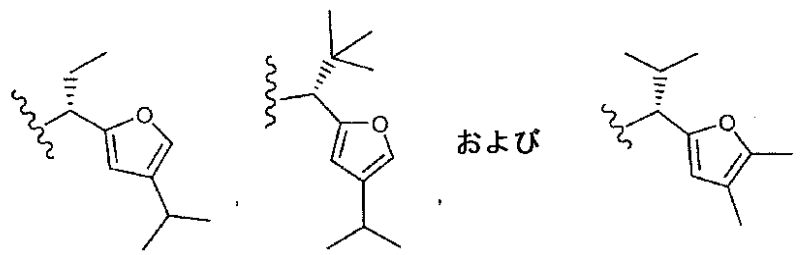
からなる群より選択される。

## 【0 3 1 7】

実施形態番号 8 0 は、式 I A の化合物に関し、ここで、置換基 A は、以下：

## 【0 3 1 8】

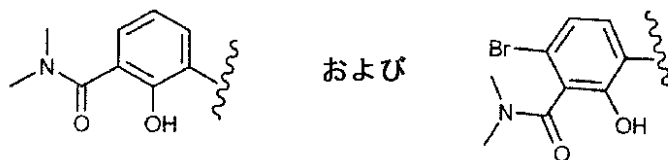
## 【化 1 8 4】



からなる群より選択され、そして置換基 B は、以下：

## 【0 3 1 9】

## 【化 1 8 5】



からなる群より選択される。

## 【0 3 2 0】

実施形態番号 8 1 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、g は 1 である。

## 【0 3 2 1】

実施形態番号 8 2 は、実施形態番号 1 ~ 8 0 のいずれか 1 つに記載の新規化合物に関し、ここで、g は 1 である。

## 【0 3 2 2】

実施形態番号 8 3 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、g は 2 である。

## 【0 3 2 3】

実施形態番号 8 4 は、実施形態番号 1 ~ 8 0 のいずれか 1 つに記載の新規化合物に関し、ここで、g は 2 である。

## 【0 3 2 4】

実施形態番号 8 5 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、実施形態番号 6 5 ~ 7 8 のいずれか 1 つに記載の通りである。

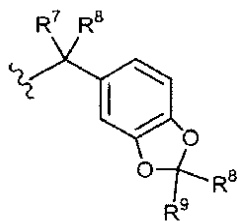
## 【0 3 2 5】

実施形態番号 8 6 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、以下：

## 【0 3 2 6】



## 【化 1 8 6】



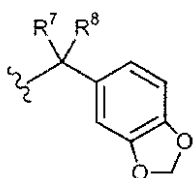
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【0 3 2 7】

実施形態番号 8 7 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、以下：

## 【0 3 2 8】

## 【化 1 8 7】



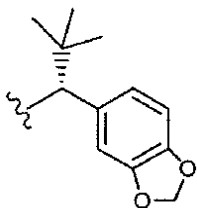
であり、ここで、 $R^7$  は、H であり、 $R^8$  は、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチル）であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【0 3 2 9】

実施形態番号 8 8 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、以下：

## 【0 3 3 0】

## 【化 1 8 8】



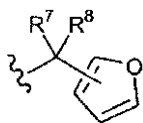
であり、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【0 3 3 1】

実施形態番号 8 9 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、以下：

## 【0 3 3 2】

## 【化 1 8 9】



であり、ここで、上記フラン環は、式 I A についての A の定義において記載されるように置換されていないかまたは置換されており、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

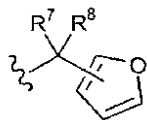
## 【0 3 3 3】

実施形態番号 9 0 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、以下：

## 【0 3 3 4】



## 【化 1 9 0】



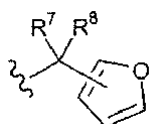
であり、ここで、上記フラン環は、置換されており、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【0 3 3 5】

実施形態番号 9 1 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、以下：

## 【0 3 3 6】

## 【化 1 9 1】



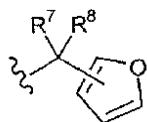
であり、ここで、上記フラン環は、少なくとも 1 種（例えば 1 ~ 3 種、または 1 ~ 2 種）のアルキル基で置換されており、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【0 3 3 7】

実施形態番号 9 2 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、以下：

## 【0 3 3 8】

## 【化 1 9 2】



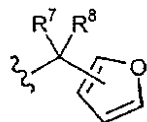
であり、ここで、上記フラン環は、1 種のアルキル基で置換されており、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【0 3 3 9】

実施形態番号 9 3 は、式 I A の化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、以下：

## 【0 3 4 0】

## 【化 1 9 3】



であり、ここで、上記フラン環は、1 種の C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基（例えば、メチルまたはイソプロピル）で置換されており、そして他のすべての置換基は、式 I A について定義される通りである。

## 【0 3 4 1】

実施形態番号 9 4 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、同じかまたは異なり、各々が H およびアルキルからなる群より選択されることを除いて、実施形態番号 8 9 ~ 9 3 のいずれか 1 つに記載の通りである。

## 【0 3 4 2】

実施形態番号 9 5 は、式 I A の新規化合物に関し、ここで、B は、実施形態番号 1 ~ 6 4 のいずれか 1 つに記載の通りであり、そして A は、R<sup>7</sup> が H であり、R<sup>8</sup> アルキル（例



えば、エチルまたは $t$ -ブチル)であることを除いて、実施形態番号 89 ~ 93 のいずれか 1 つに記載の通りである。

【0343】

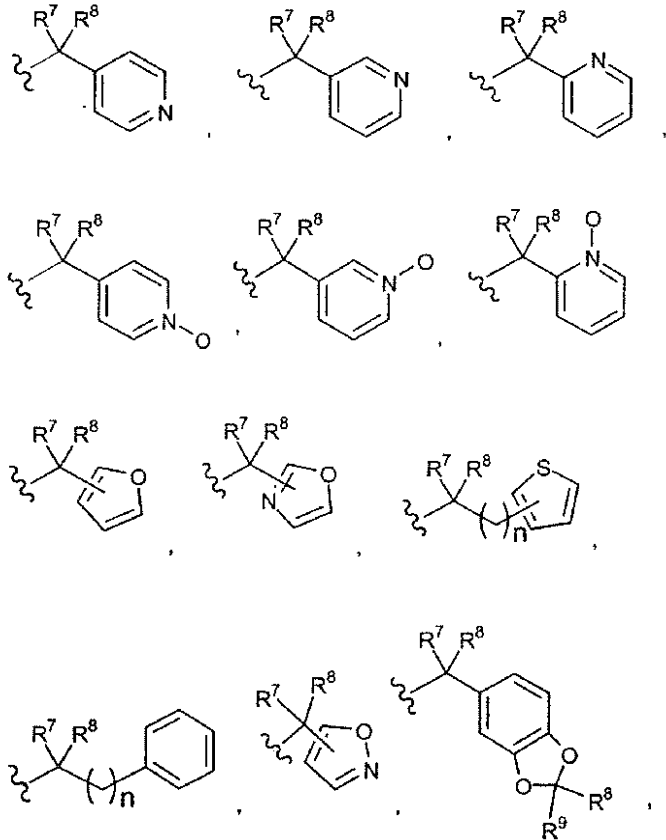
実施形態番号 96 は、式 I A の化合物に関し、ここで：

(1) 式 I A 中の置換基 A は、以下：

【0344】

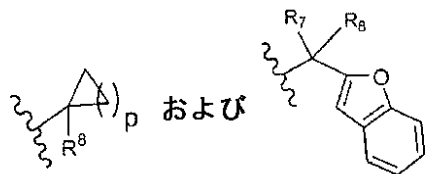
【化 194 - 1】

(a)



【0345】

【化 194 - 2】

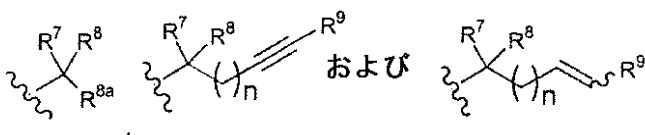


ここで (a) において、上記環は、式 I A について定義されるように置換されていないかまたは置換されている：ならびに

【0346】

【化 195】

(b)





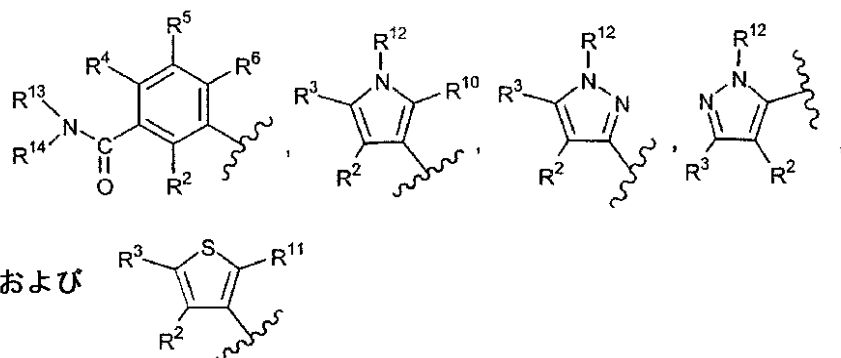
からなる群より選択され、そして

ここで、上記 (a) および (b) において：各々の  $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、H、非置換アルキルもしくは置換アルキル、非置換アリールもしくは置換アリール、非置換ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール、非置換アリールアルキルもしくは置換アリールアルキル、非置換ヘテロアリールアルキルもしくは置換ヘテロアリールアルキル、非置換シクロアルキルもしくは置換シクロアルキル、非置換シクロアルキルアルキルもしくは置換シクロアルキルアルキル、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、フルオロアルキル、アルキニル、アルケニル、およびシクロアルケニルからなる群より選択され、ここで、 $R^7$  置換基および  $R^8$  置換基における上記置換基は、a) シアノ、b)  $-CO_2R^{13}$ 、c)  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、d)  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、e)  $-NO_2$ 、f)  $-CF_3$ 、g)  $-OR^{13}$ 、h)  $-NR^{13}R^{14}$ 、i)  $-OC(O)R^{13}$ 、j)  $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、および k) ハロゲンからなる群より選択され；そして  $R^8$  および  $R^9$  は、式 I A において定義される通りである；そして

(2) 式 I A 中の置換基 B は、以下：

【0347】

【化196】



からなる群より選択され、ここで、 $R^2 \sim R^6$  および  $R^{10} \sim R^{14}$  は、式 I A の新規化合物について上記で定義される通りである。

【0348】

実施形態番号 97 は、式 I A の化合物に関し、ここで：

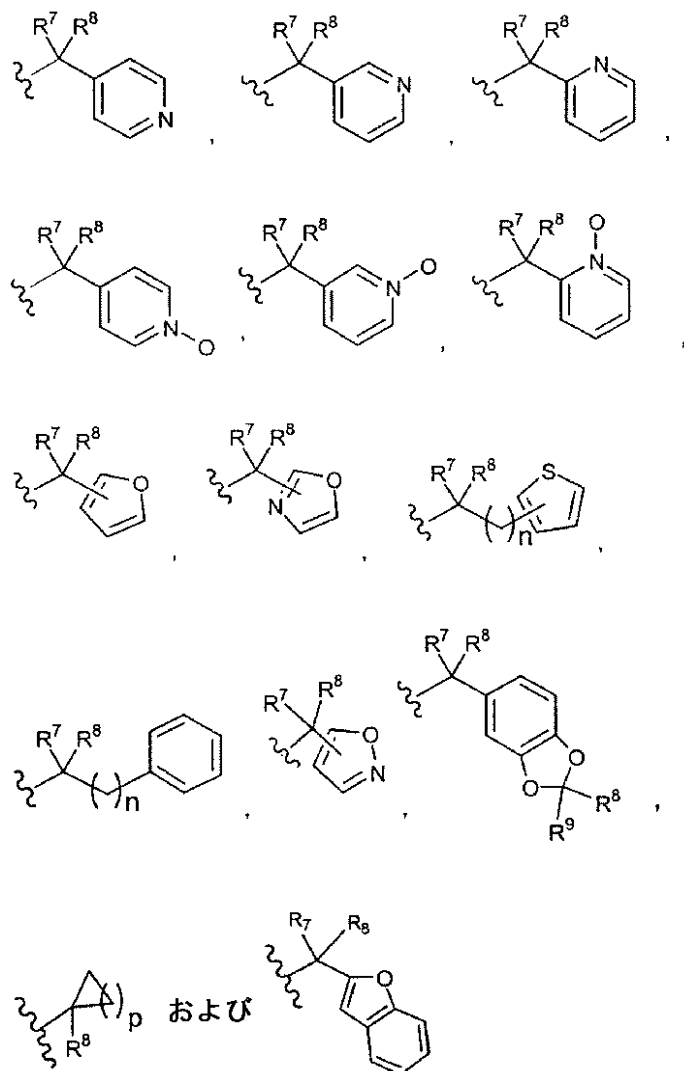
(1) 式 I A 中の置換基 A は、以下：

【0349】



## 【化 1 9 7】

(a)

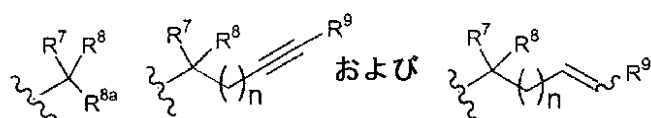


ここで (a) において、上記環は、置換されていないか、または上記環は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、 $-OCH_3$ 、および  $-NO_2$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；各々の  $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、H、アルキル（例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、およびイソプロピル）、フルオロアルキル（例えば、 $-CF_3$  および  $-CF_2CH_3$ ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、およびシクロヘキシル）、およびシクロアルキルアルキル（例えば、シクロプロピルメチル）からなる群より選択され； $R^9$  は、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、 $-OCH_3$ 、および  $-NO_2$  からなる群より選択される；ならびに

## 【0 3 5 0】

## 【化 1 9 8】

(b)



ここで (b) において、各々の  $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、H、アルキル（例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、およびイソプロピル）、フルオロアルキル（例えば、 $-CF_3$  および  $-CF_2CH_3$ ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、およびシクロヘ



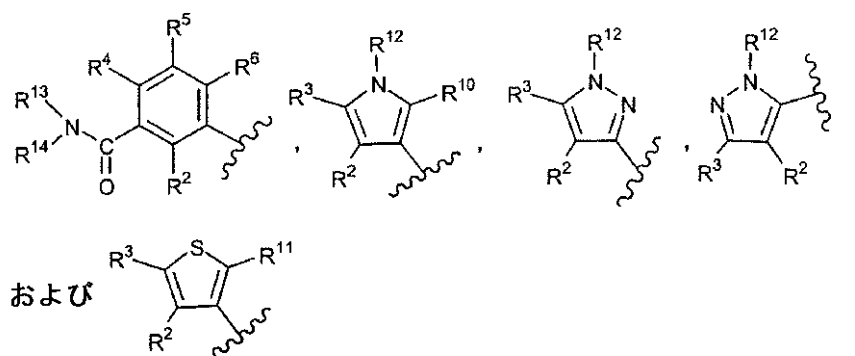
キシル)、およびシクロアルキルアルキル(例えば、シクロプロピルメチル)からなる群より選択され;ここで、 $R^{8a}$ は、式I Aにおいて定義される通りであり;そして $R^9$ は、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、 $-OCH_3$ 、および $-NO_2$ からなる群より選択され;各々の $R^7$ および $R^8$ は、独立して、H、アルキル(例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、およびイソプロピル)、フルオロアルキル(例えば、 $-CF_3$ および $-CF_2CH_3$ )、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、およびシクロヘキシル)、およびシクロアルキルアルキル(例えば、シクロプロピルメチル)からなる群より選択される;

からなる群より選択される;そして

(2) 式I A中の置換基Bは、以下:

【0351】

【化199】



からなる群より選択され、ここで、

$R^2$ は、H、OH、 $-NHC(O)R^{13}$ および $-NH SO_2 R^{13}$ からなる群より選択され;

$R^3$ は、 $-SO_2 NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2 R^{13}$ 、および $-C(O)OR^{13}$ からなる群より選択され;

$R^4$ は、H、 $-NO_2$ 、シアノ、 $-CH_3$ 、ハロゲン、および $-CF_3$ からなる群より選択され;

$R^5$ は、H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲンおよびシアノからなる群より選択され;

$R^6$ は、H、アルキルおよび $-CF_3$ からなる群より選択され;

各々の $R^{10}$ および $R^{11}$ は、独立して、 $R^{13}$ 、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-SO(t)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2 R^{13}$ 、 $-HC(O)R^{13}$ 、 $-NH SO_2 NR^{13}R^{14}$ 、 $-NH SO_2 R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、およびシアノからなる群より選択され;

各々の $R^{13}$ および $R^{14}$ は、独立して、H、メチル、エチルおよびイソプロピルからなる群より選択されるか;または

$R^{13}$ および $R^{14}$ は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2 NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_t NR^{13}R^{14}$ 、 $-NH SO_2 NR^{13}R^{14}$ の基において、それらが結合される窒素と一緒にする場合、非置換もしくは置換の飽和複素環式環(好ましくは、3~7員環の環)を形成し、この環は、必要に応じて、O、Sまたは $NR^{18}$ からなる群より選択される1個のさらなるヘテロ原子を有し、ここで、 $R^{18}$ は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2 R^{19}$ および $-C(O)NR^{19}R^{20}$ からなる群より選択され;ここで、各々の $R^{19}$ および $R^{20}$ は、独立して、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され;ここで、置換環化 $R^{13}$ 基および置換環化 $R^{14}$ 基に1~3個の置換基(すなわち、 $R^{13}$ および $R^{14}$

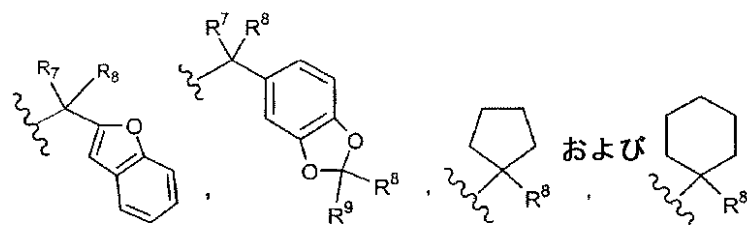
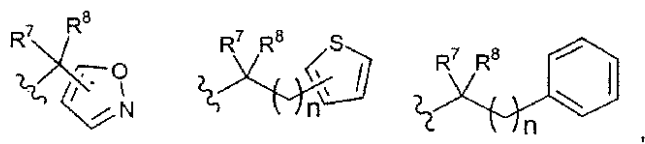
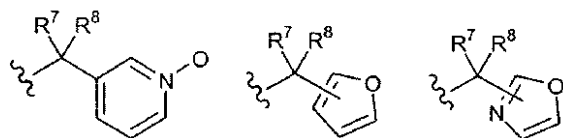


【 0 3 5 2 】

【 0 3 5 3 】

【化 2 0 0】

Chemical structures of 2-substituted pyridine, 3-substituted pyridine, and 4-substituted pyridine. Each structure shows a pyridine ring with a substituent group at the 2, 3, or 4 position, respectively. The substituent group is represented by a wavy line and labeled R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup>.

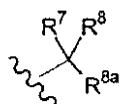


【 0 3 5 4 】



## 【化 2 0 1】

(b)



ここで (b) において、 $R^7$  は、H、フルオロアルキル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択され； $R^8$  は、H、アルキル、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$  および  $-\text{CF}_3$  からなる群より選択され；そして  $R^{8a}$  は、式 I A について定義される通りである；  
からなる群より選択される。

## 【0355】

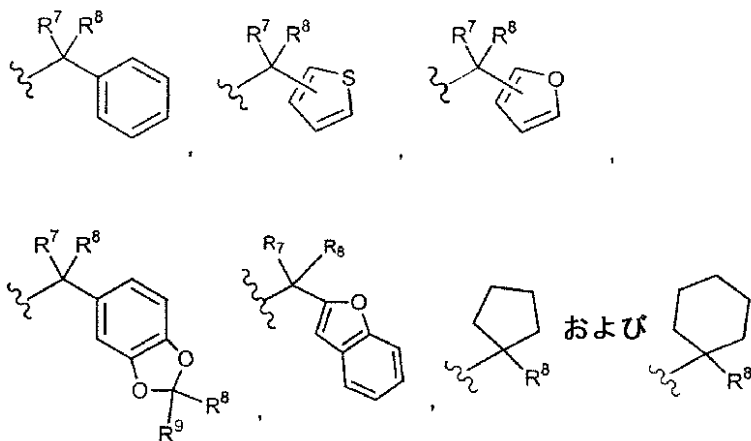
実施形態番号 99 は、式 I A の化合物に関し、ここで：

(1) 式 I A 中の置換基 A は、以下：

## 【0356】

## 【化 2 0 2】

(a)

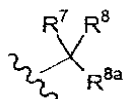


ここで (a) において、上記環は、置換されていないか、または H、F、Cl、Br、アルキル、シクロアルキル、および  $-\text{CF}_3$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており； $R^7$  は、H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチルからなる群より選択され； $R^8$  は、H である；ならびに

## 【0357】

## 【化 2 0 3】

(b)



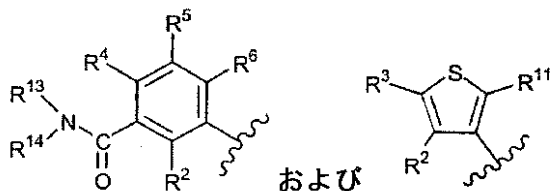
ここで (b) において、 $R^7$  は、H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチルからなる群より選択され； $R^8$  は、H であり；そして  $R^{8a}$  は、式 I A について定義される通りである；  
からなる群より選択される；

(2) 式 I A 中の置換基 B は、以下：

## 【0358】



## 【化 2 0 4】



からなる群より選択され、

ここで：

$R^2$  は、H、OH、 $-NHC(O)R^{13}$  および  $-NH SO_2 R^{13}$  からなる群より選択され；

$R^3$  は、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $-SO_2R^{13}$ 、および  $-C(O)OR^{13}$  からなる群より選択され；

$R^4$  は、H、 $-NO_2$ 、シアノ、アルキル（例えば、 $-CH_3$  およびエチル）、 $-CF_3$ 、およびハロゲンからなる群より選択され；

$R^5$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲンおよびシアノからなる群より選択され；

$R^6$  は、H、アルキルおよび  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は、H、ハロゲン、およびアルキルからなる群より選択され；そして

各々の  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H、メチル、エチルおよびイソプロピルからなる群より選択されるか；または

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_tNR^{13}R^{14}$ 、 $-NH SO_2NR^{13}R^{14}$  の基において、それらが結合される窒素と一緒にする場合、非置換もしくは置換の飽和複素環式環（好ましくは、3～7員環の環）を形成し、この環は、必要に応じて、O、Sまたは  $NR^{18}$  からなる群より選択される1個のさらなるヘテロ原子を有し、ここで、 $R^{18}$  は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$  および  $-C(O)NR^{19}R^{20}$  からなる群より選択され；ここで、各々の  $R^{19}$  および  $R^{20}$  は、独立して、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；ここで、置換環化  $R^{13}$  基および置換環化  $R^{14}$  基に1～3個の置換基（すなわち、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  が、それらが結合される窒素と一緒になった場合に形成される環における置換基）が存在し、各々の置換基は、独立して、アルキル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アミノ、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $R^{15}$  がHではないという条件で  $-SO_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$  およびハロゲンからなる群より選択され；ここで、各々の  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される。

## 【0359】

実施形態番号100は、式IAの化合物に関し、ここで：

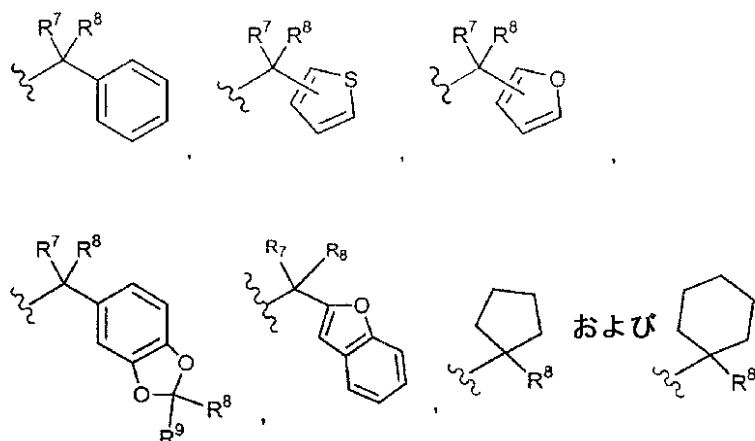
(1) 式IA中の置換基Aは、以下：

## 【0360】



## 【化 2 0 5】

(a)

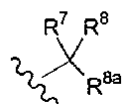


ここで (a) において、上記環は、置換されていないか、または F、Cl、Br、アルキル、シクロアルキル、および  $-CF_3$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており； $R^7$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチルからなる群より選択され； $R^8$  は、H である；ならびに

## 【0 3 6 1】

## 【化 2 0 6】

(b)

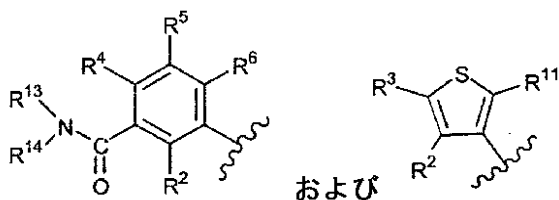


ここで (b) において、 $R^7$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよび *t*-ブチルからなる群より選択され； $R^8$  は、H であり；そして  $R^{8a}$  は、式 I A について定義される通りである；  
からなる群より選択される；

(2) 式 I A 中の置換基 B は、以下：

## 【0 3 6 2】

## 【化 2 0 7】



からなる群より選択され、

ここで：

$R^2$  は、H、OH、 $-NHC(O)R^{13}$  および  $-NH SO_2 R^{13}$  からなる群より選択され；

$R^3$  は、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、および  $-SO_2R^{13}$  からなる群より選択され；

$R^4$  は、H、 $-NO_2$ 、シアノ、アルキル（例えば、 $-CH_3$  およびエチル）、 $-CF_3$ 、およびハロゲンからなる群より選択され；

$R^5$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲンおよびシアノからなる群より選択され；

$R^6$  は、H、アルキルおよび  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は、H、ハロゲン、およびアルキルからなる群より選択され；そして



各々の  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、H および非置換アルキル（例えば、メチルおよびエチル）からなる群より選択される。

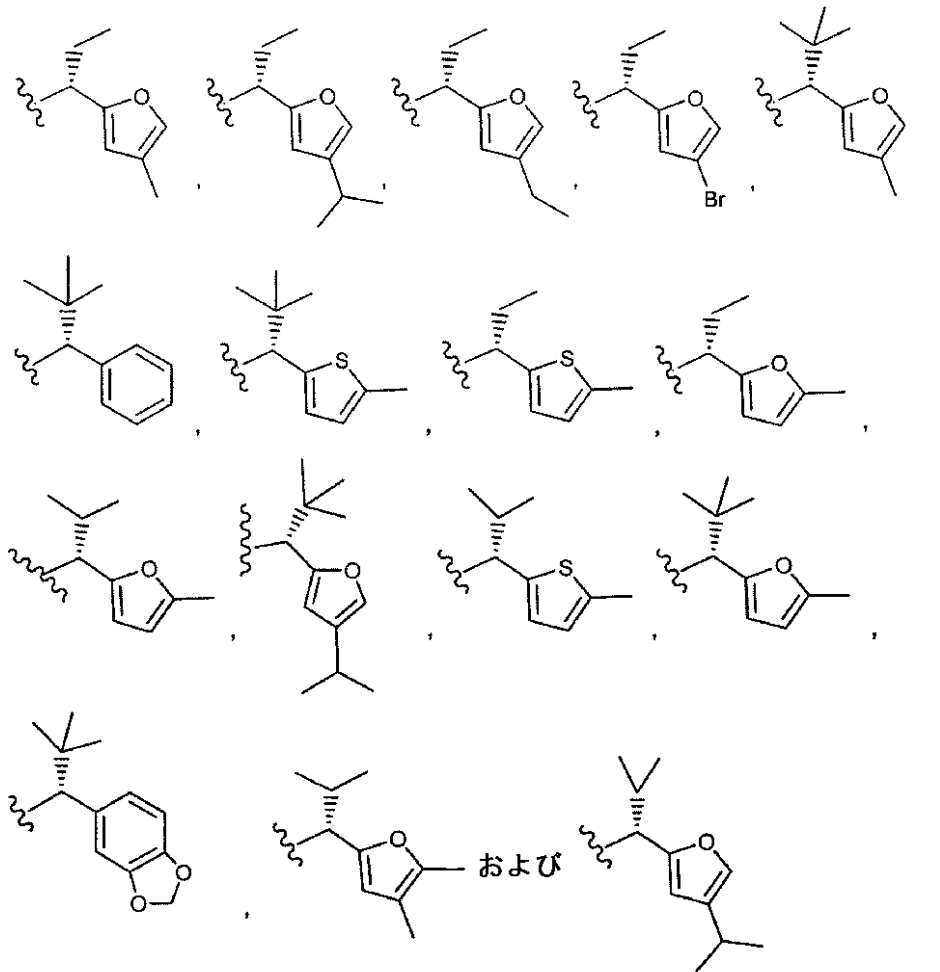
【0363】

実施形態番号 101 は、式 I A の化合物に関し、ここで：

(1) 式 I A 中の置換基 A は、以下：

【0364】

【化208】

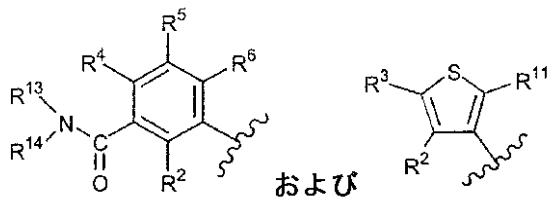


からなる群より選択され；そして

(2) 式 I A 中の置換基 B は、以下：

【0365】

【化209】



からなる群より選択され、

ここで：

$R^2$  は、-OH であり；

$R^3$  は、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$  および  $-CONR^{13}R^{14}$  からなる群より選択され；

$R^4$  は、H、Br、 $-CH_3$ 、エチルおよび  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^5$  は、H およびシアノからなる群より選択され；



$R^6$  は、H、 $-CH_3$  および  $-CF_3$  からなる群より選択され；

$R^{11}$  は、Hであり；そして

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、Hおよびメチル（例えば、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$  について、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  の両方がHであるか、または  $R^{13}$  および  $R^{14}$  の両方がメチルであり、また、 $-CONR^{13}R^{14}$  について、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  の両方がメチルである）からなる群より選択される。

【0366】

実施形態番号102は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号70に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号57に定義される通りである。

【0367】

実施形態番号103は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号70に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号58に定義される通りである。

【0368】

実施形態番号104は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号70に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号59に定義される通りである。

【0369】

実施形態番号105は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号71に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号57に定義される通りである。

【0370】

実施形態番号106は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号71に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号58に定義される通りである。

【0371】

実施形態番号107は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号71に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号59に定義される通りである。

【0372】

実施形態番号108は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号72に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号57に定義される通りである。

【0373】

実施形態番号109は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号72に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号58に定義される通りである。

【0374】

実施形態番号110は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号72に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号59に定義される通りである。

【0375】

実施形態番号111は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号73に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号57に定義される通りである。

【0376】

実施形態番号112は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号73に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号58に定義される通りである。

【0377】

実施形態番号113は、式IAの化合物に関し、置換基Aは、実施形態番号73に定義される通りであり、そして置換基Bは、実施形態番号59に定義される通りである。

【0378】

実施形態番号114は、実施形態番号1～113のいずれか1つに関し、ここで、式IAの化合物は、薬学的に受容可能な塩である。

【0379】

実施形態番号115は、実施形態番号1～113のいずれか1つに関し、ここで、式IAの化合物は、ナトリウム塩である。

【0380】

実施形態番号116は、実施形態番号1～113のいずれか1つに関し、ここで、式I



Aの化合物は、カルシウム塩である。

【0381】

実施形態番号117は、以下に記載される本発明の例示的化合物のいずれか1つの薬学的に受容可能な塩に関する。

【0382】

実施形態番号118は、以下に記載される例示的化合物のいずれか1つのナトリウム塩に関する。

【0383】

実施形態番号119は、以下に記載される例示的化合物のいずれか1つのカルシウム塩に関する。

【0384】

実施形態番号120は、実施形態番号1～119のいずれか1つに記載されるような式IAの化合物のうち少なくとも1種（例えば、1～3種、通常は1種）を、薬学的に受容可能なキャリア（または希釈剤）と組み合わせて含有する薬学的組成物に関する。1種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号1～119からなる群より選択される。

【0385】

実施形態番号121は、本明細書中で記載される疾患（すなわち、ケモカイン媒介性疾患）のうち任意の1つを処置する方法に関し、この処置は、処置を必要とする患者に、実施形態番号1～119のいずれか1つに記載されるような式IAの化合物の有効量（例えば、治療有効量）を投与する工程を包含する。

【0386】

実施形態番号122は、本明細書中で記載される疾患（すなわち、ケモカイン媒介性疾患）のうち任意の1つを処置する方法に関し、この処置は、処置を必要とする患者に、実施形態番号120に記載される薬学的組成物の有効量（例えば、治療有効量）を投与する工程を包含する。

【0387】

実施形態番号123は、処置を必要とする患者において、関節リウマチを処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号1～119のいずれかに由来する少なくとも1種（通常は1種）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。1種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号1～119からなる群より選択される。

【0388】

実施形態番号124は、処置を必要とする患者において、関節リウマチを処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号120に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0389】

実施形態番号125は、処置を必要とする患者において、関節リウマチを処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号1～119のいずれかに由来する少なくとも1種（通常は1種）の化合物の治療有効量を、COX-2インヒビター、COXインヒビター、免疫抑制剤（例えば、メトトレキサート、シクロスポリン、レフルニミドおよびスルファサラジン）、ステロイド（例えば、ベータメタゾン、コルチゾンおよびデキサメタゾン）、PDE IVインヒビター、抗TNF-化合物、MMPインヒビター、糖質コルチコイド、ケモカインインヒビター、CB2選択的インヒビター、および関節リウマチの処置のために示される他のクラスの化合物からなる群より選択される少なくとも1種の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。実施形態番号1～119のうち1種以上の化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、上記の実施形態番号から選択される。

【0390】

実施形態番号126は、処置を必要とする患者において、関節リウマチを処置する方法



に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 120 に記載される薬学的組成物の治療有効量を、COX-2 インヒビター、COX インヒビター、免疫抑制剤（例えば、メトトレキサート、シクロスポリン、レフルニミドおよびスルファサラジン）、ステロイド（例えば、ベータメタゾン、コルチゾンおよびデキサメタゾン）、PDE IV インヒビター、抗TNF-化合物、MMP インヒビター、糖質コルチコイド、ケモカインインヒビター、CB2 選択的インヒビター、および関節リウマチの処置のために示される他のクラスの化合物からなる群より選択される少なくとも 1 種の化合物と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0391】

実施形態番号 127 は、処置を必要とする患者において、COPD を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 ~ 119 のいずれかに由来する少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。1 種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号 1 ~ 119 からなる群より選択される。

【0392】

実施形態番号 128 は、処置を必要とする患者において、COPD を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 120 に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0393】

実施形態番号 129 は、処置を必要とする患者において、急性疼痛を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 ~ 119 のいずれかに由来する少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。1 種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号 1 ~ 119 からなる群より選択される。

【0394】

実施形態番号 130 は、処置を必要とする患者において、急性疼痛を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 120 に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0395】

実施形態番号 131 は、処置を必要とする患者において、急性炎症性疼痛を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 ~ 119 のいずれかに由来する少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。1 種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号 1 ~ 119 からなる群より選択される。

【0396】

実施形態番号 132 は、処置を必要とする患者において、急性炎症性疼痛を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 120 に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0397】

実施形態番号 133 は、処置を必要とする患者において、慢性炎症性疼痛を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 ~ 119 のいずれかに由来する少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。1 種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号 1 ~ 119 からなる群より選択される。

【0398】

実施形態番号 134 は、処置を必要とする患者において、慢性炎症性疼痛を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 120 に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0399】

実施形態番号 135 は、処置を必要とする患者において、神経障害性疼痛を処置する方



法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 ~ 1 1 9 のいずれかに由来する少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。1 種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号 1 ~ 1 1 9 からなる群より選択される。

【0400】

実施形態番号 1 3 6 は、処置を必要とする患者において、神経障害性疼痛を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 2 0 に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0401】

実施形態番号 1 3 7 は、処置を必要とする患者において、関節炎を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 ~ 1 1 9 のいずれかに由来する少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。1 種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号 1 ~ 1 1 9 からなる群より選択される。

【0402】

実施形態番号 1 3 8 は、処置を必要とする患者において、関節炎を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 2 0 に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0403】

実施形態番号 1 3 9 は、処置を必要とする患者において、骨関節炎を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 ~ 1 1 9 のいずれかに由来する少なくとも 1 種（通常は 1 種）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。1 種よりも多くの化合物が使用される場合、各々の化合物は、独立して、実施形態番号 1 ~ 1 1 9 からなる群より選択される。

【0404】

実施形態番号 1 4 0 は、処置を必要とする患者において、骨関節炎を処置する方法に関し、この処置は、この患者に、実施形態番号 1 2 0 に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

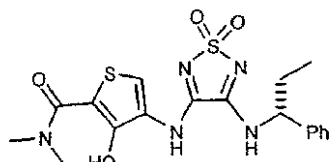
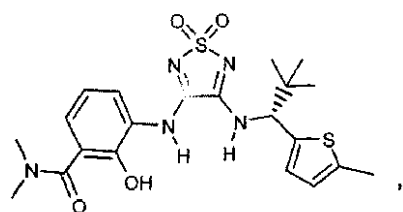
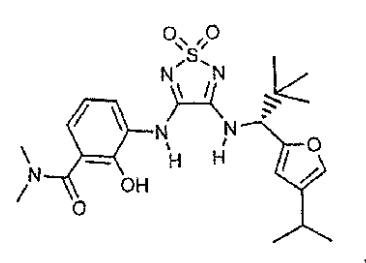
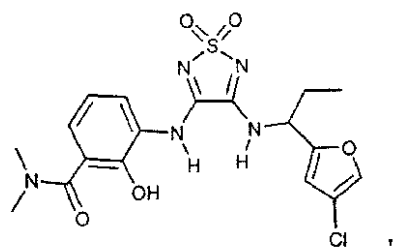
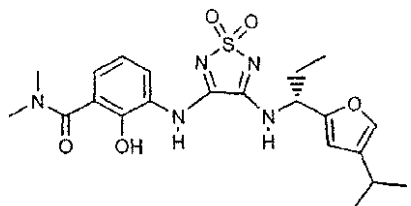
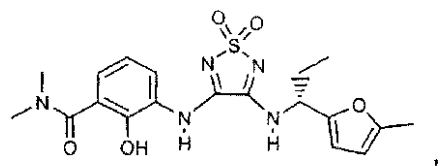
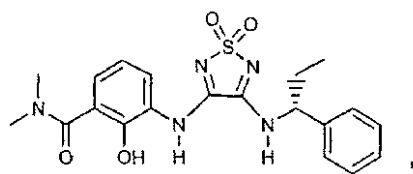
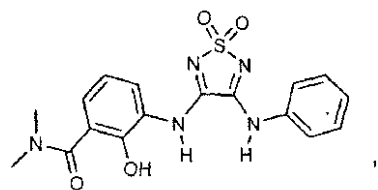
【0405】

本発明の例示的化合物としては、以下：

【0406】



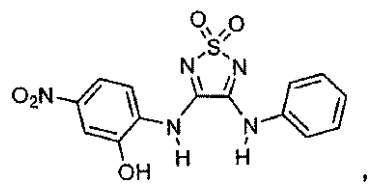
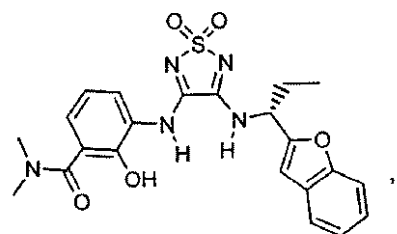
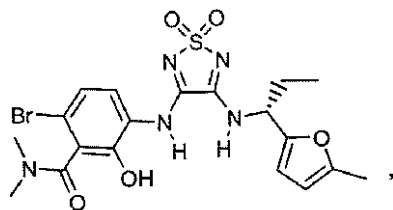
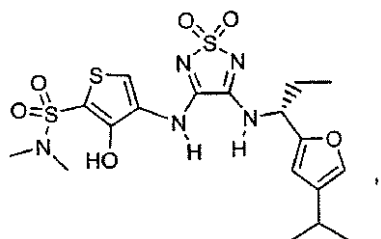
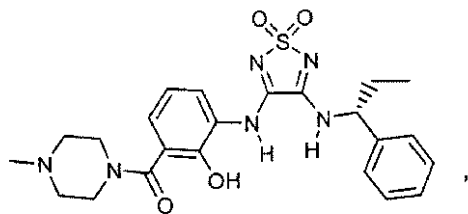
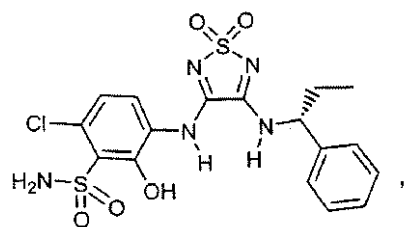
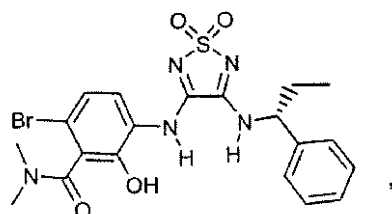
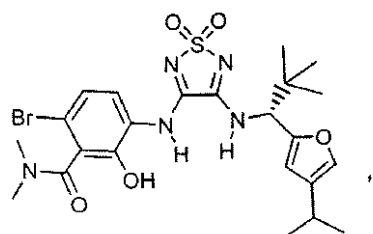
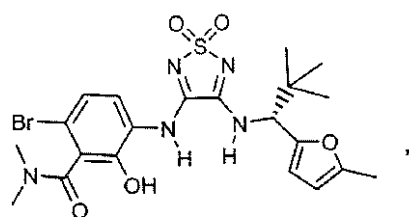
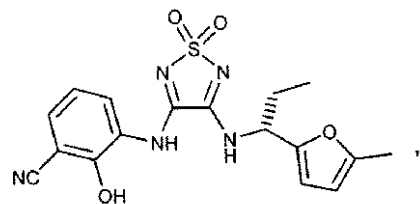
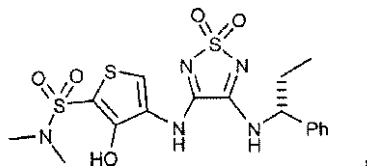
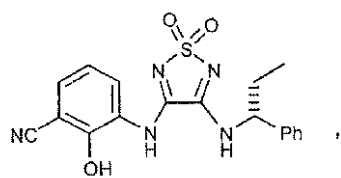
【化 2 1 0 - 1】



【 0 4 0 7 】



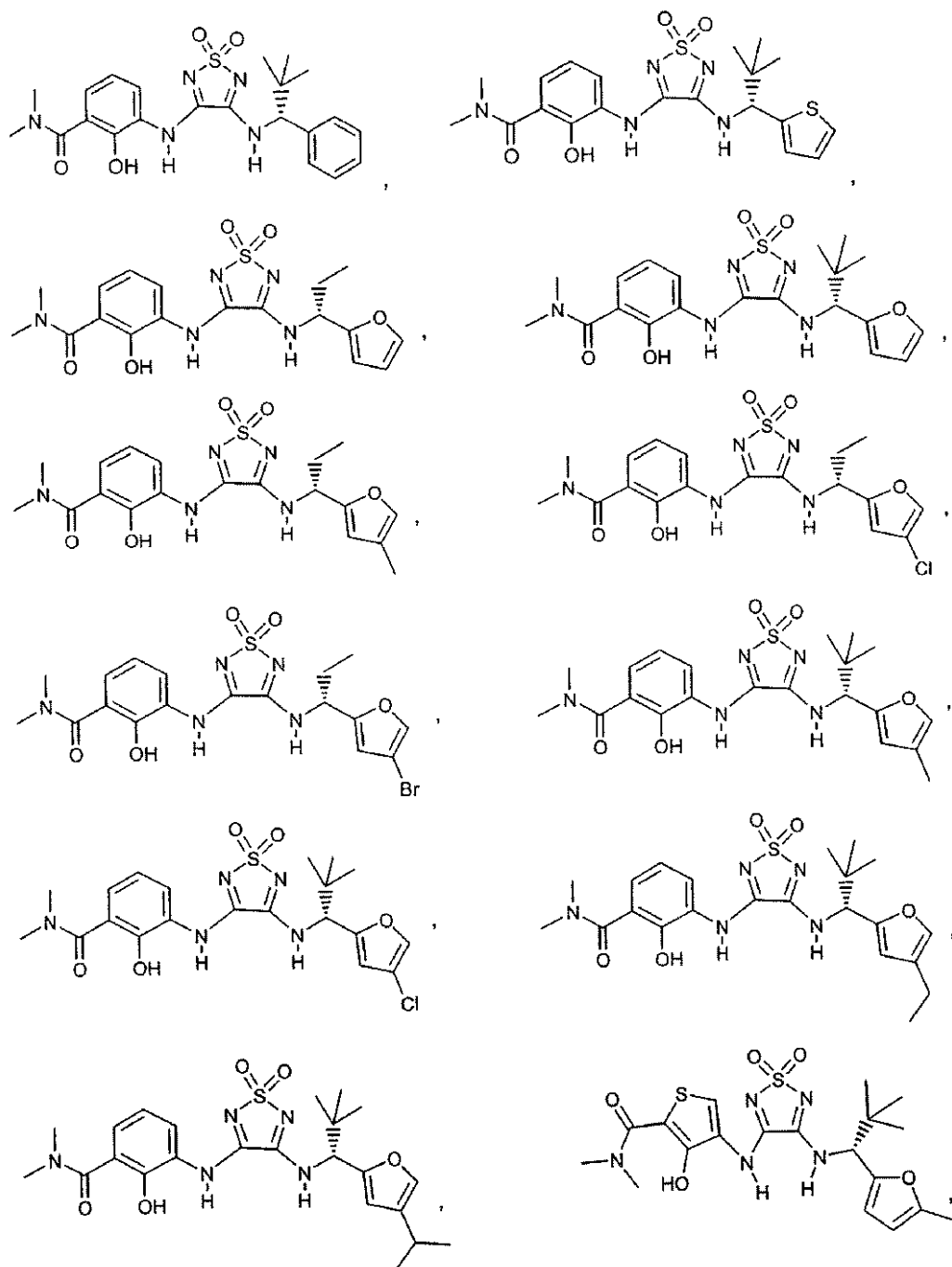
【化 2 1 0 - 2】



【 0 4 0 8】



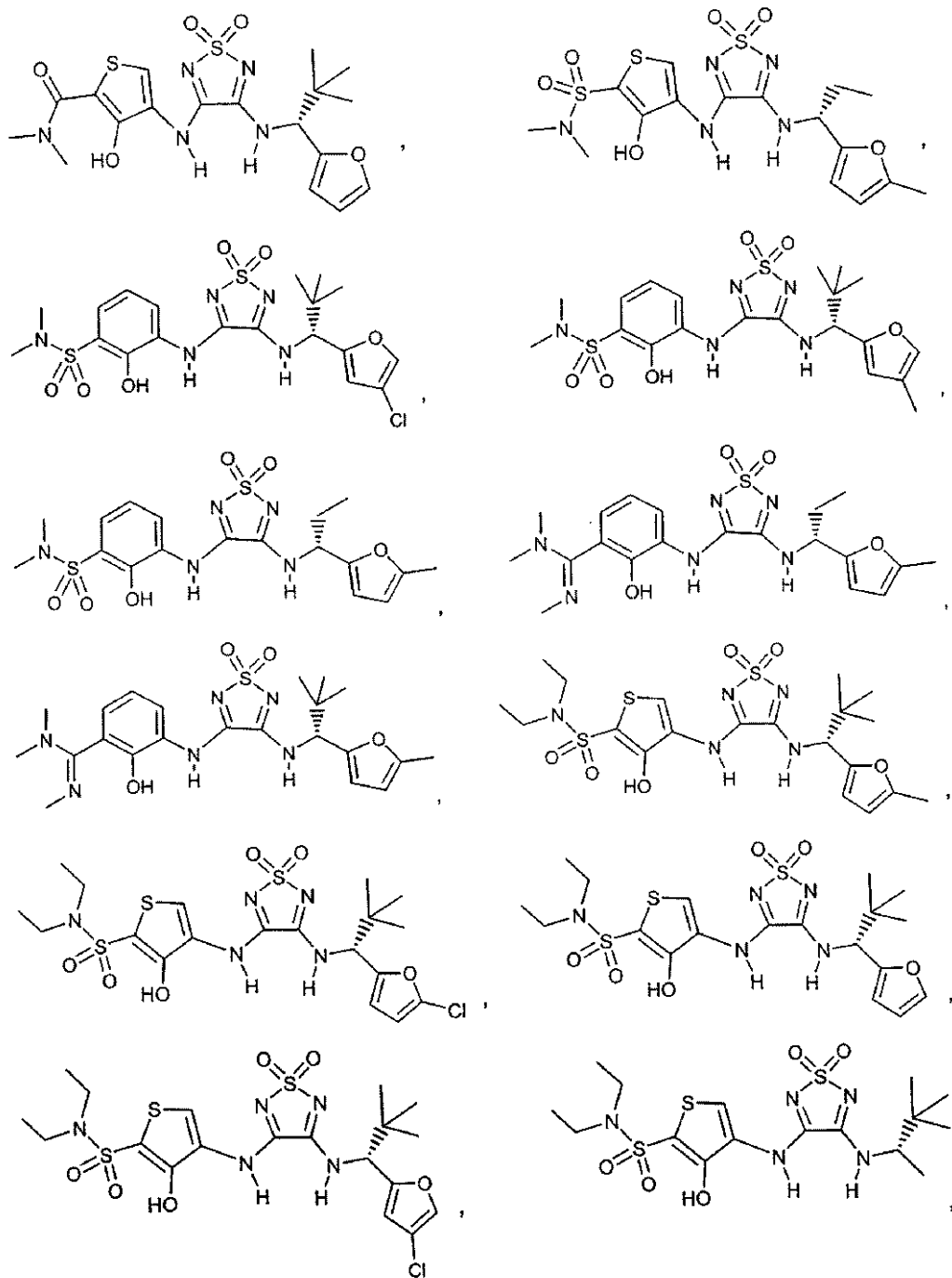
【化 2 1 0 - 3】



【 0 4 0 9 】



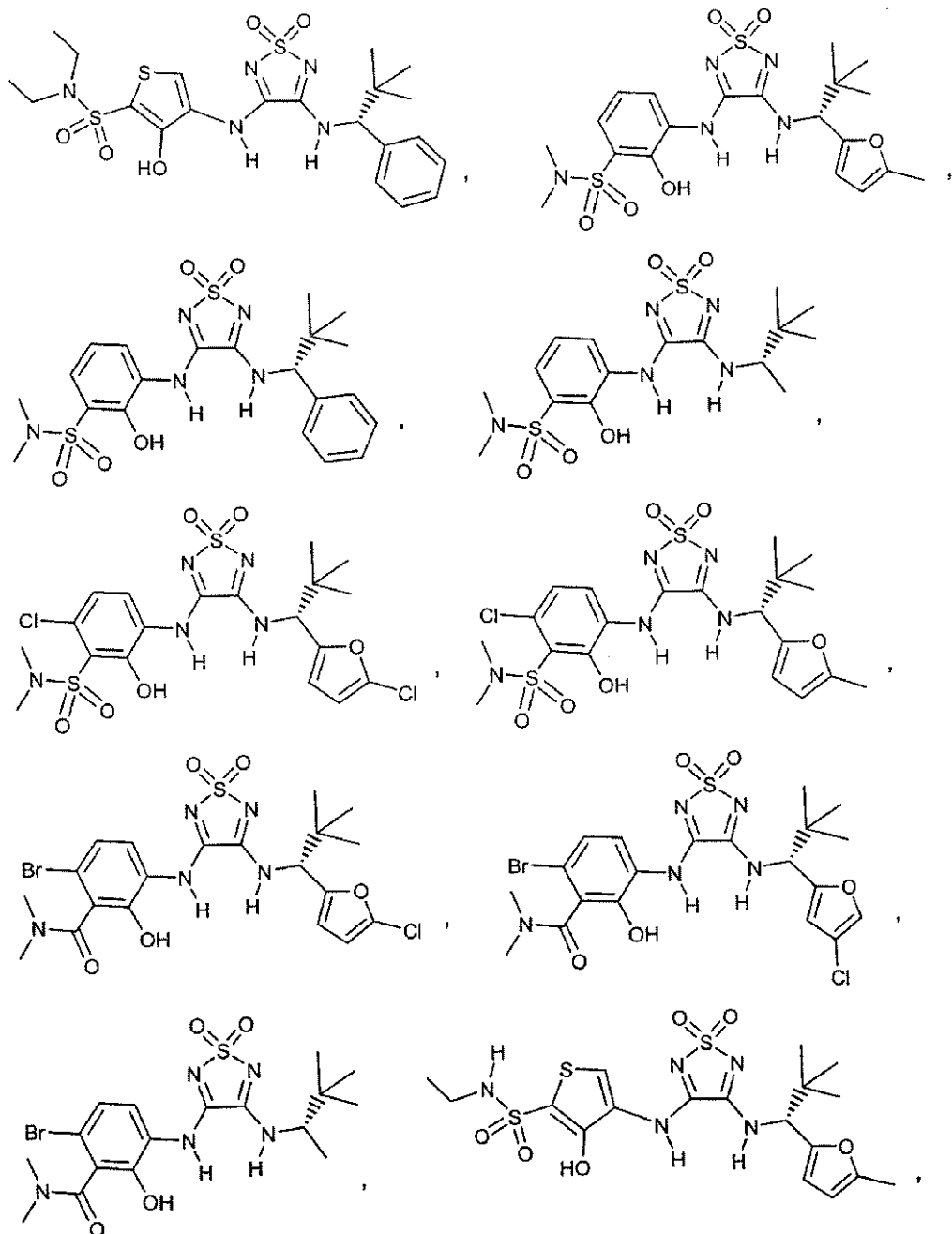
【化 2 1 0 - 4】



【 0 4 1 0】



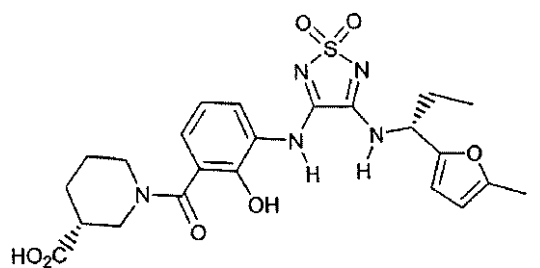
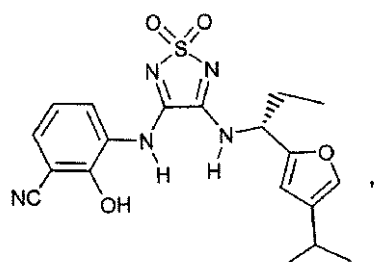
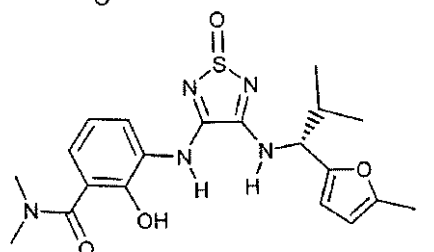
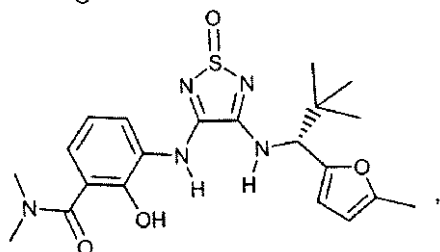
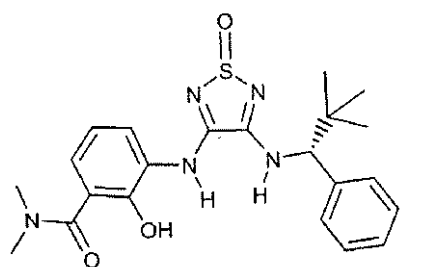
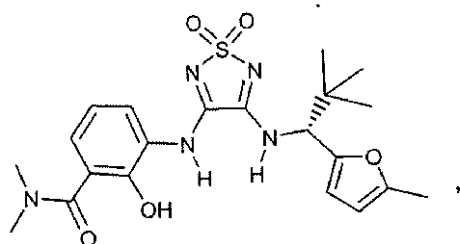
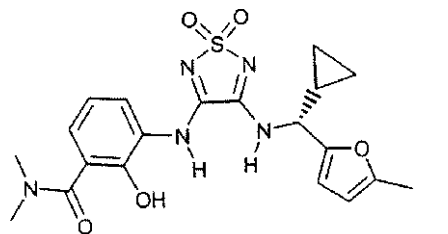
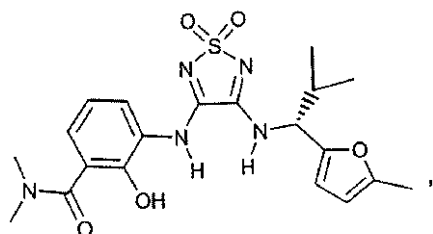
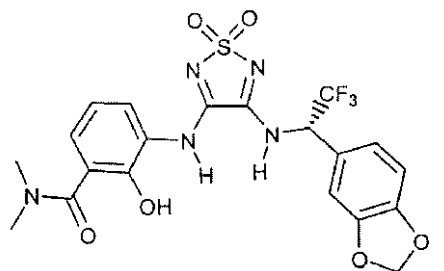
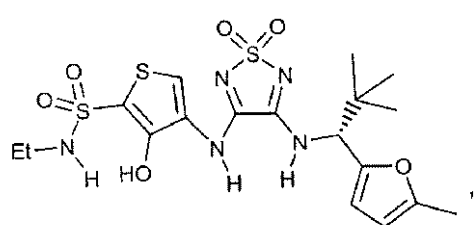
【化 2 1 0 - 5】



【 0 4 1 1 】



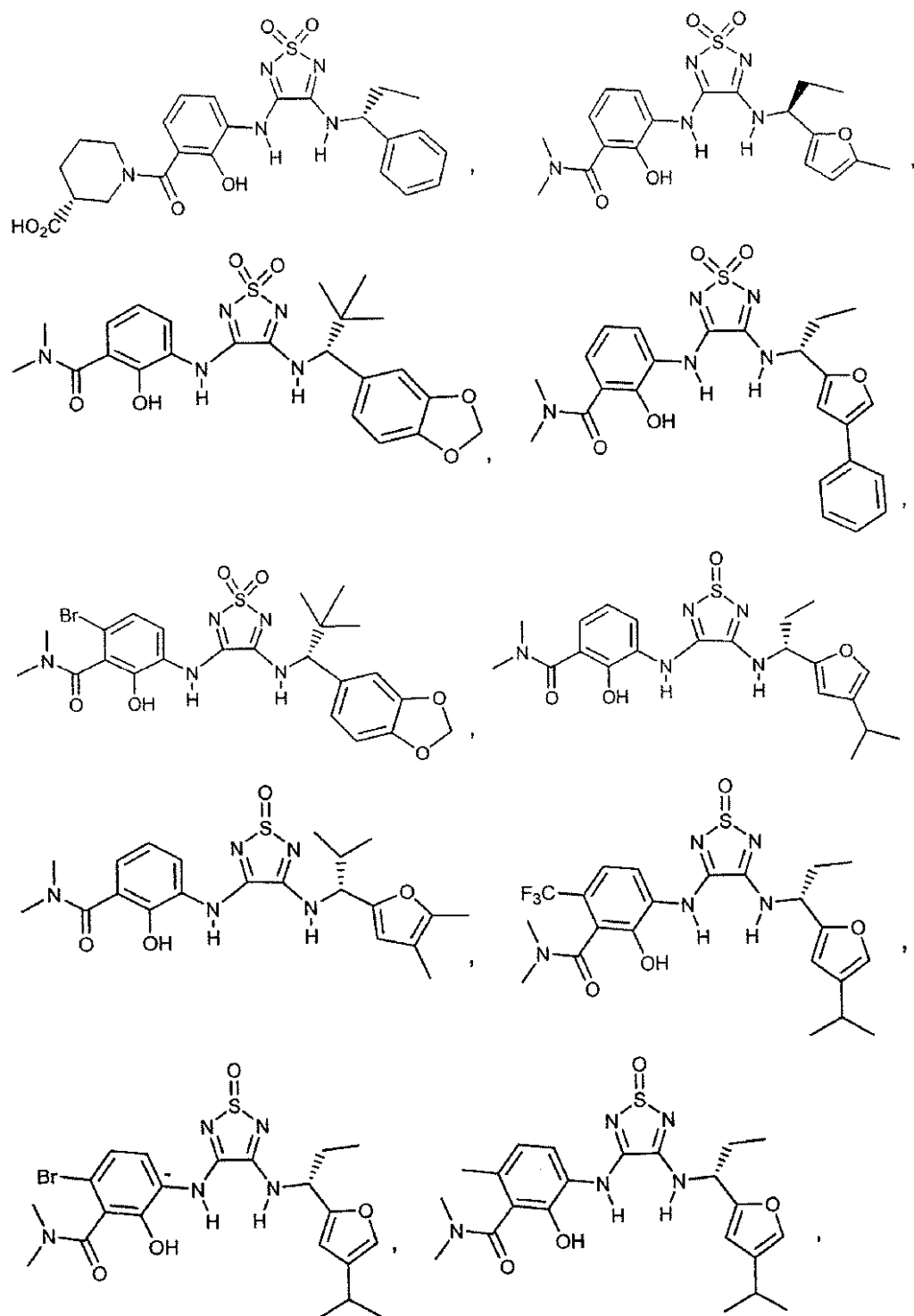
【化 2 1 0 - 6】



【 0 4 1 2 】



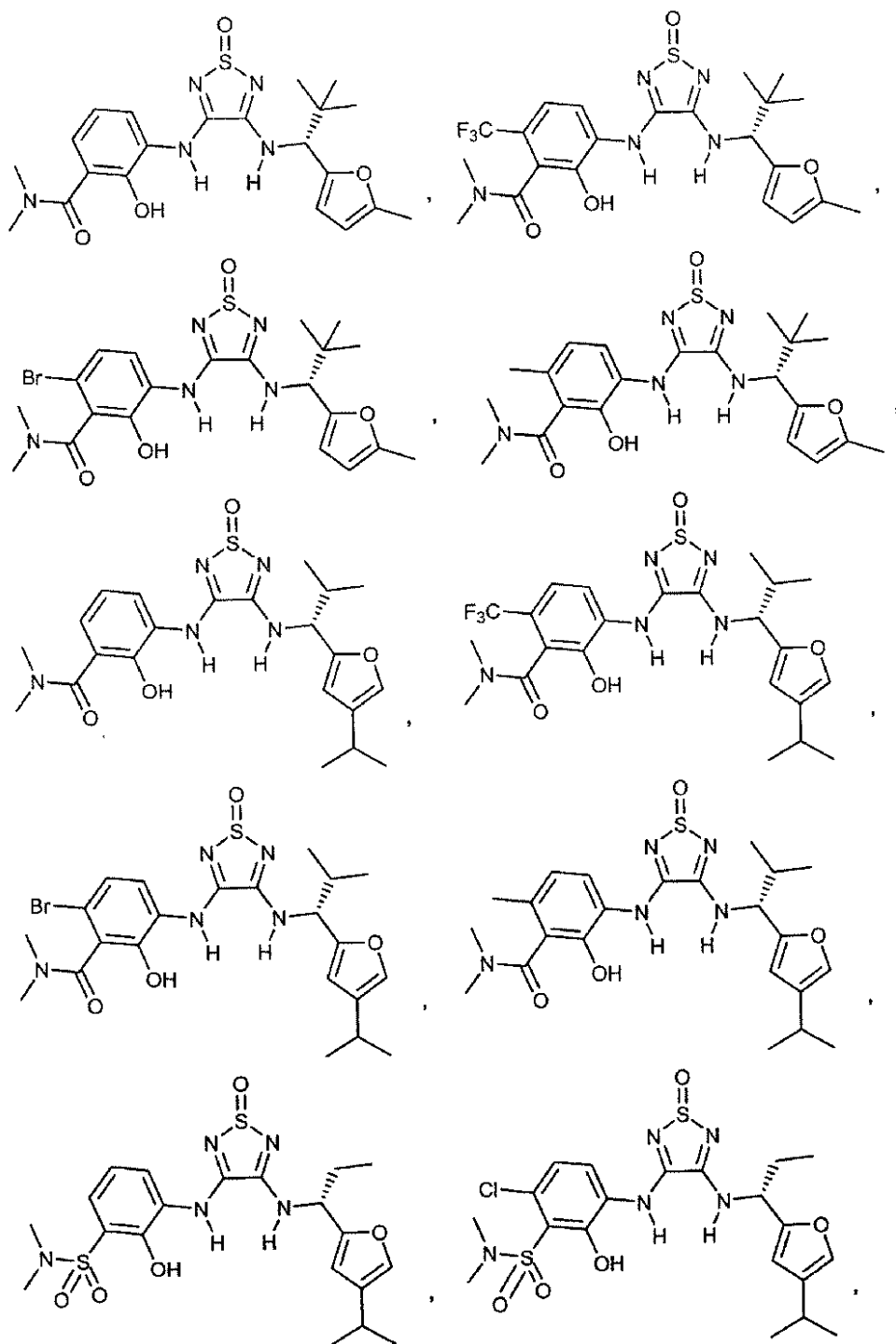
【化 2 1 0 - 7】



【 0 4 1 3 】



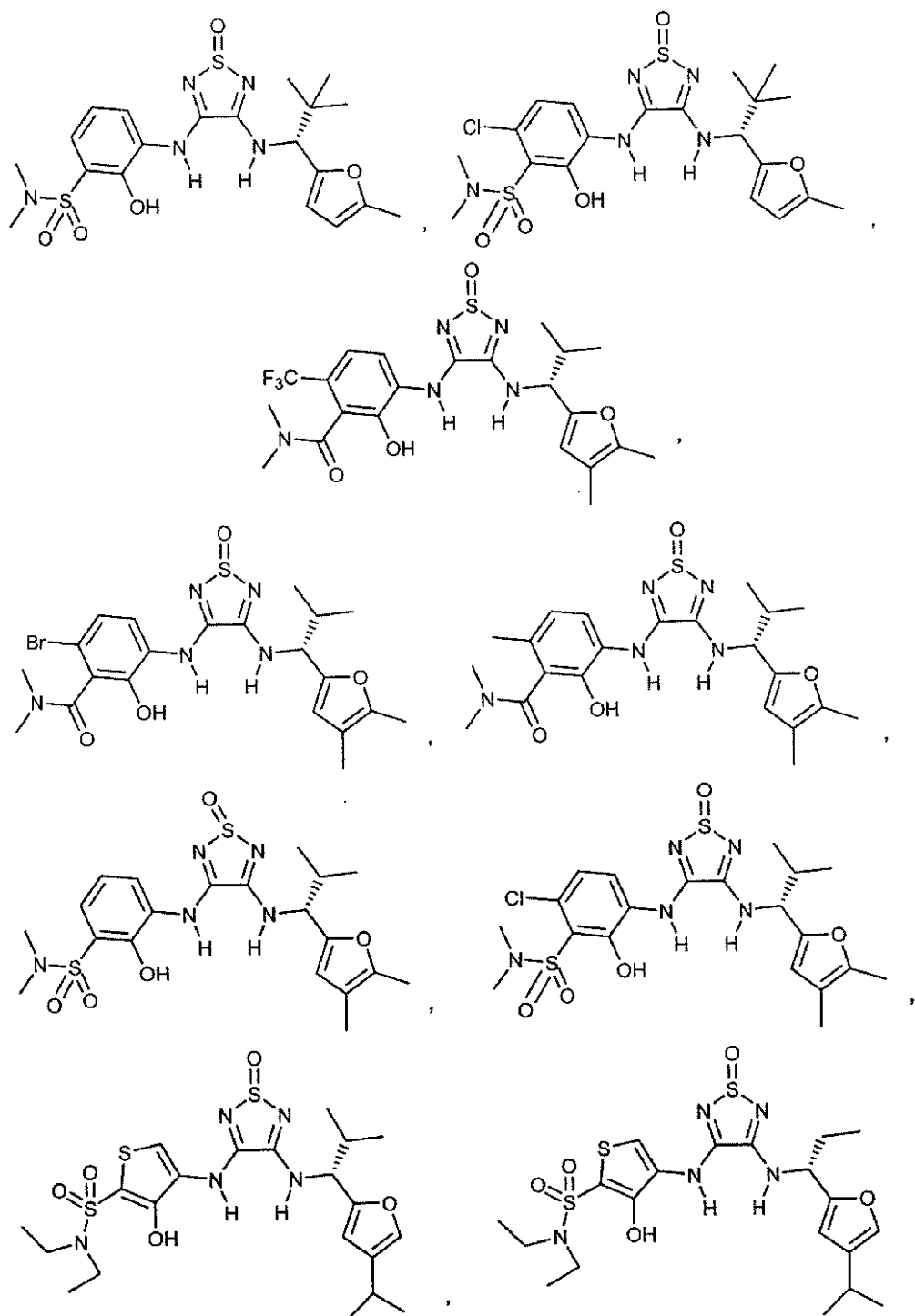
【化 2 1 0 - 8】



【 0 4 1 4 】



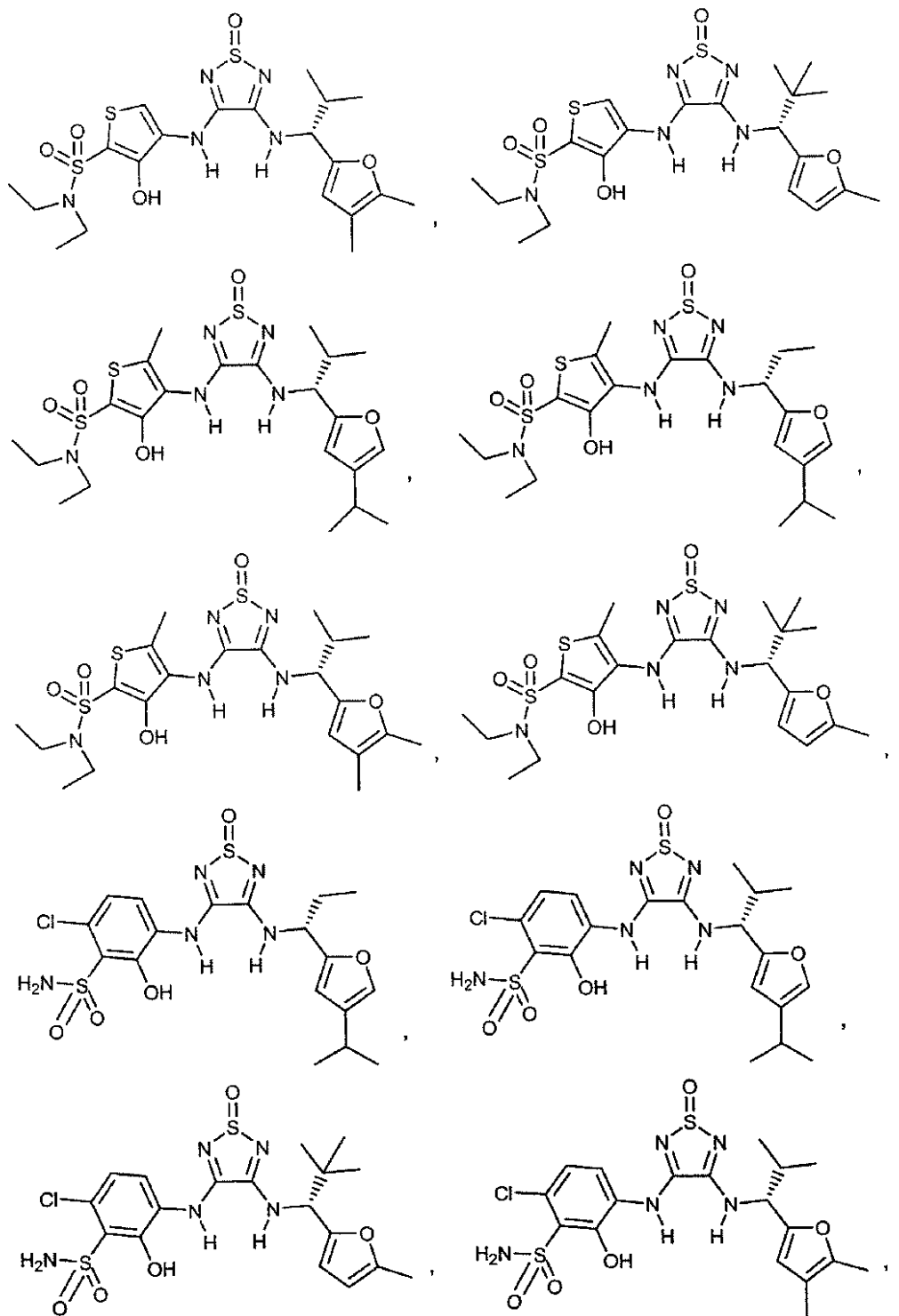
【化 2 1 0 - 9】



【 0 4 1 5】



## 【化 2 1 0 - 1 0】



、これらの薬学的に受容可能な塩、およびこれらの薬学的に受容可能な溶媒和物が挙げられるが、これらに限定されない。

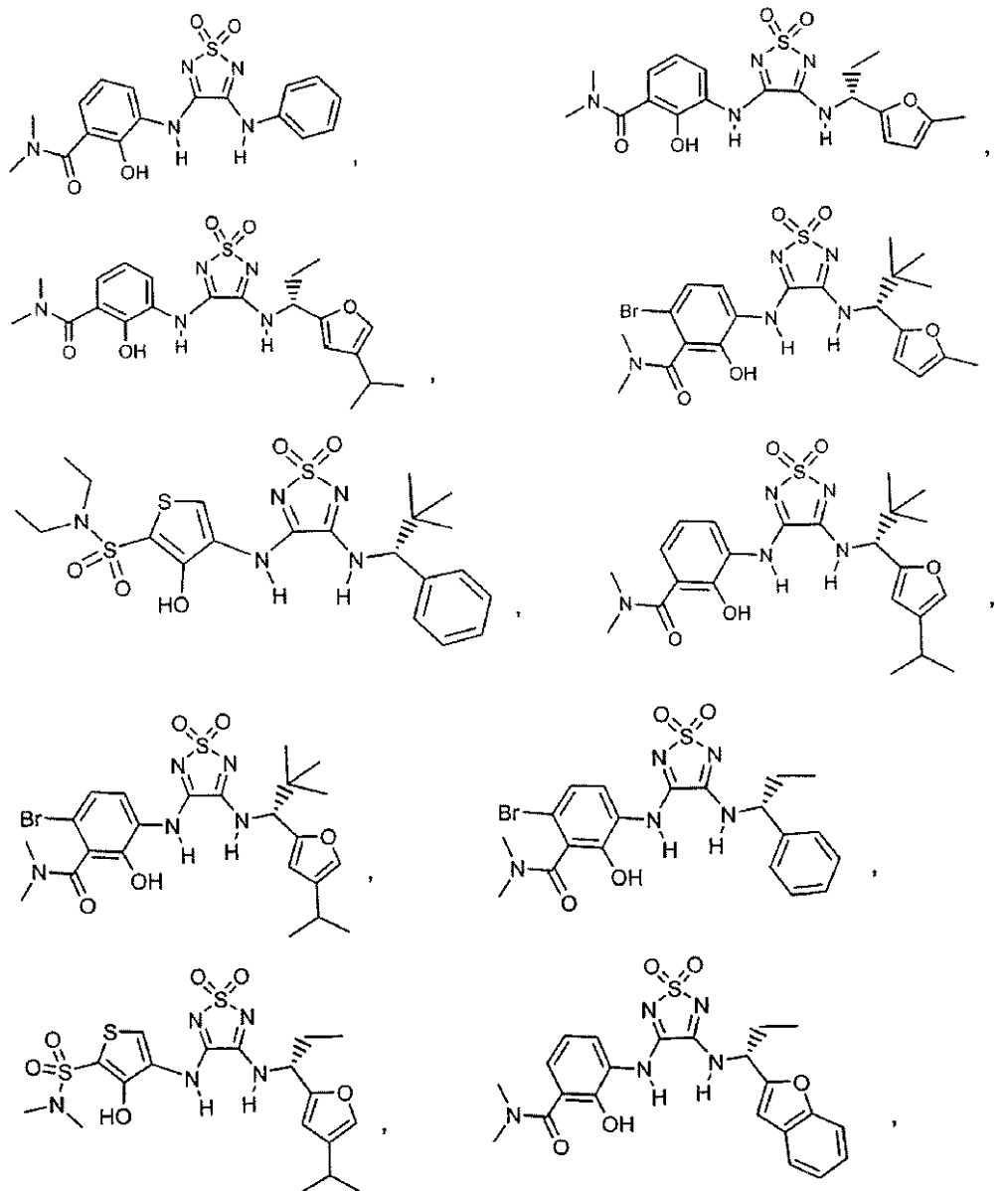
## 【 0 4 1 6】

本発明の好ましい化合物は、以下：

## 【 0 4 1 7】



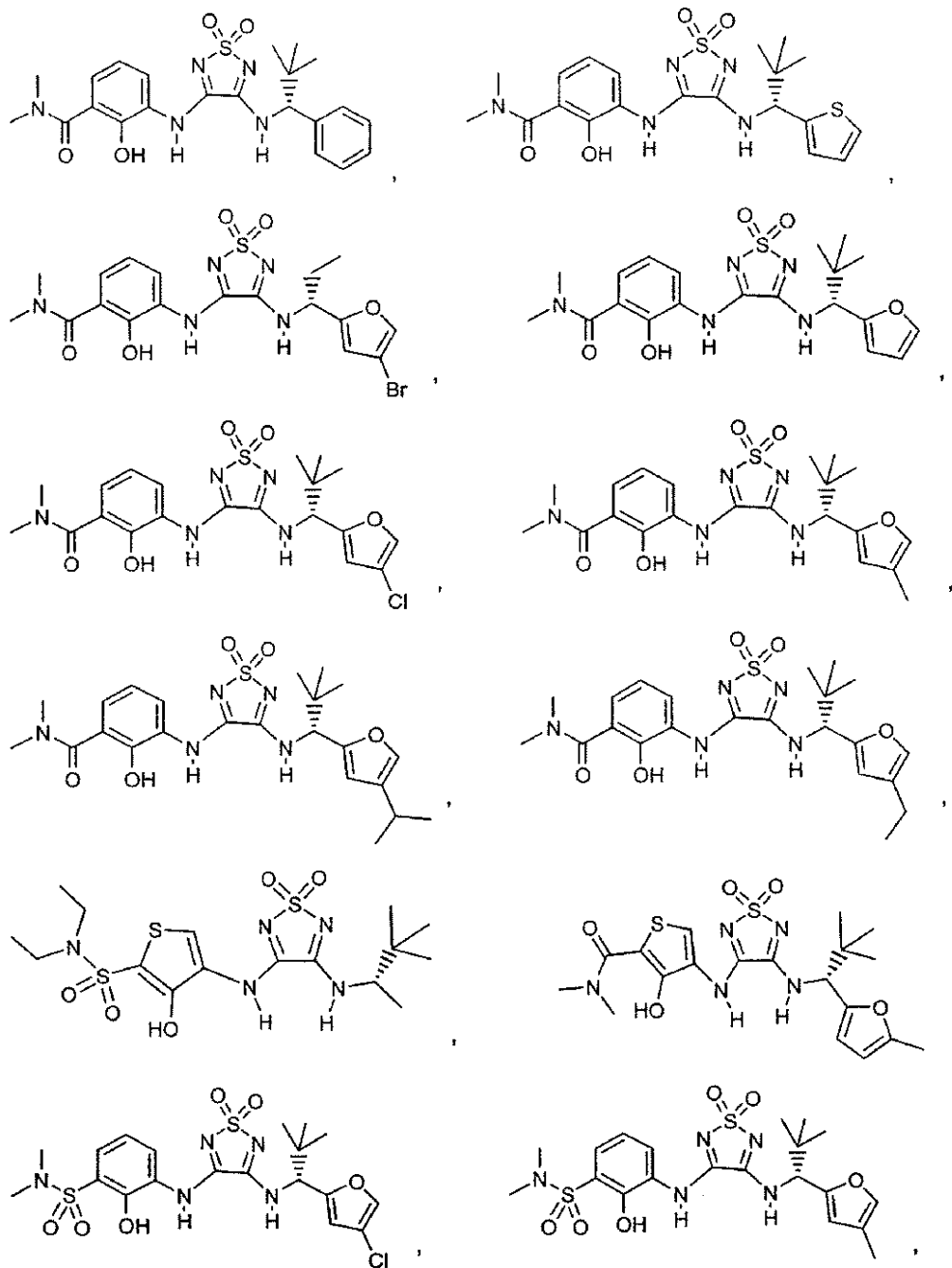
【化 2 1 1】



【 0 4 1 8 】



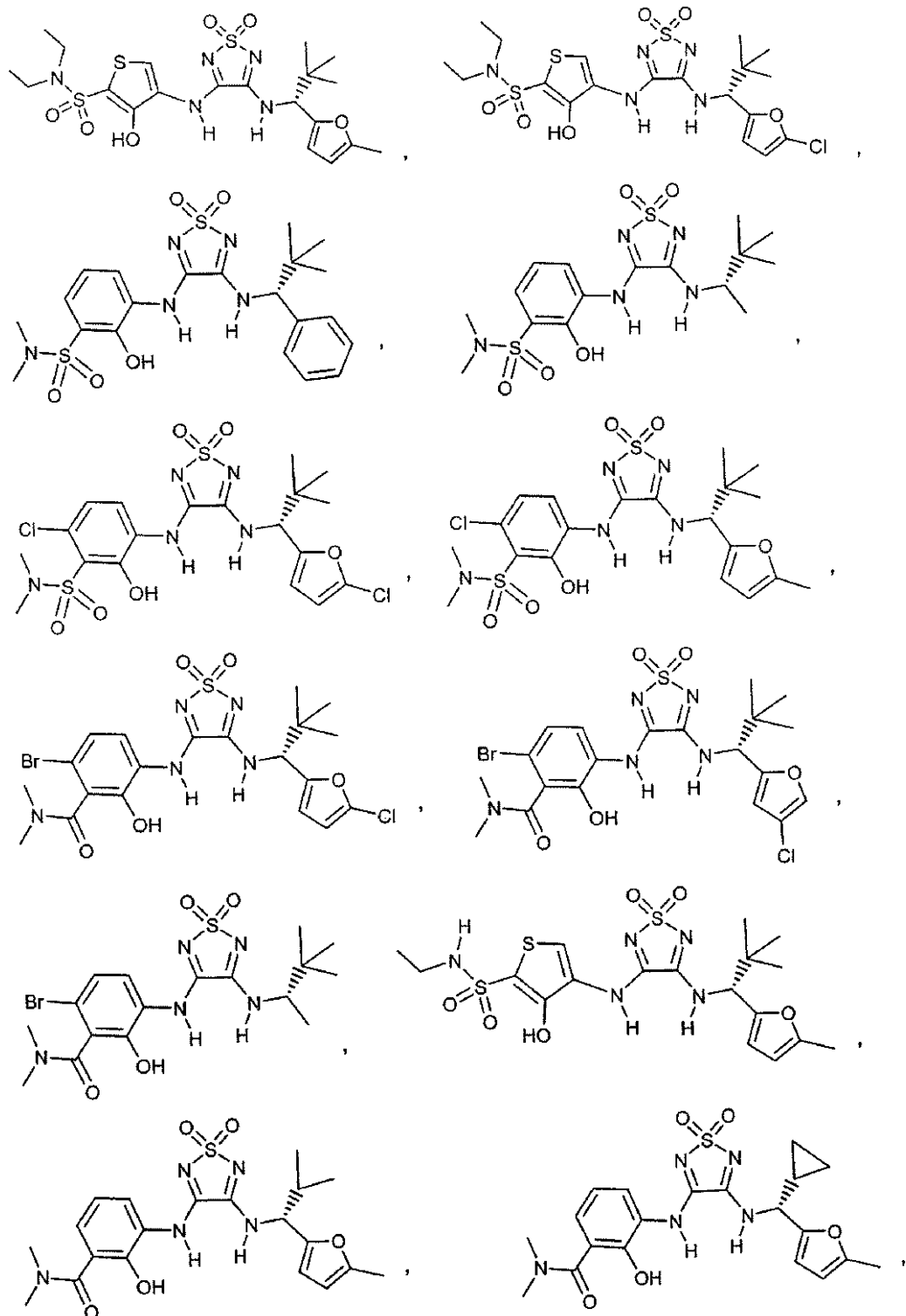
【化 2 1 2 - 1】



【 0 4 1 9 】



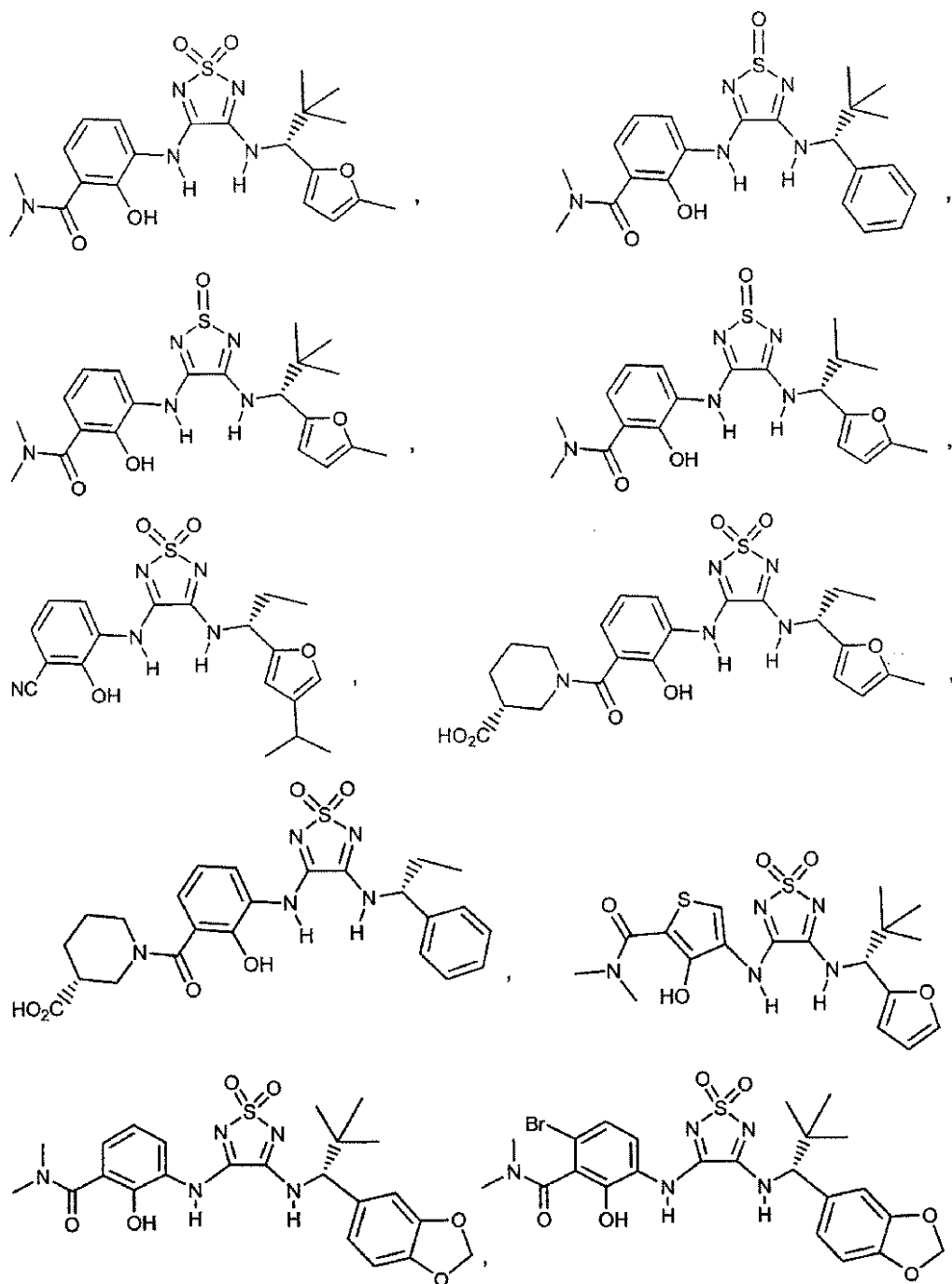
【化 2 1 2 - 2】



【 0 4 2 0 】



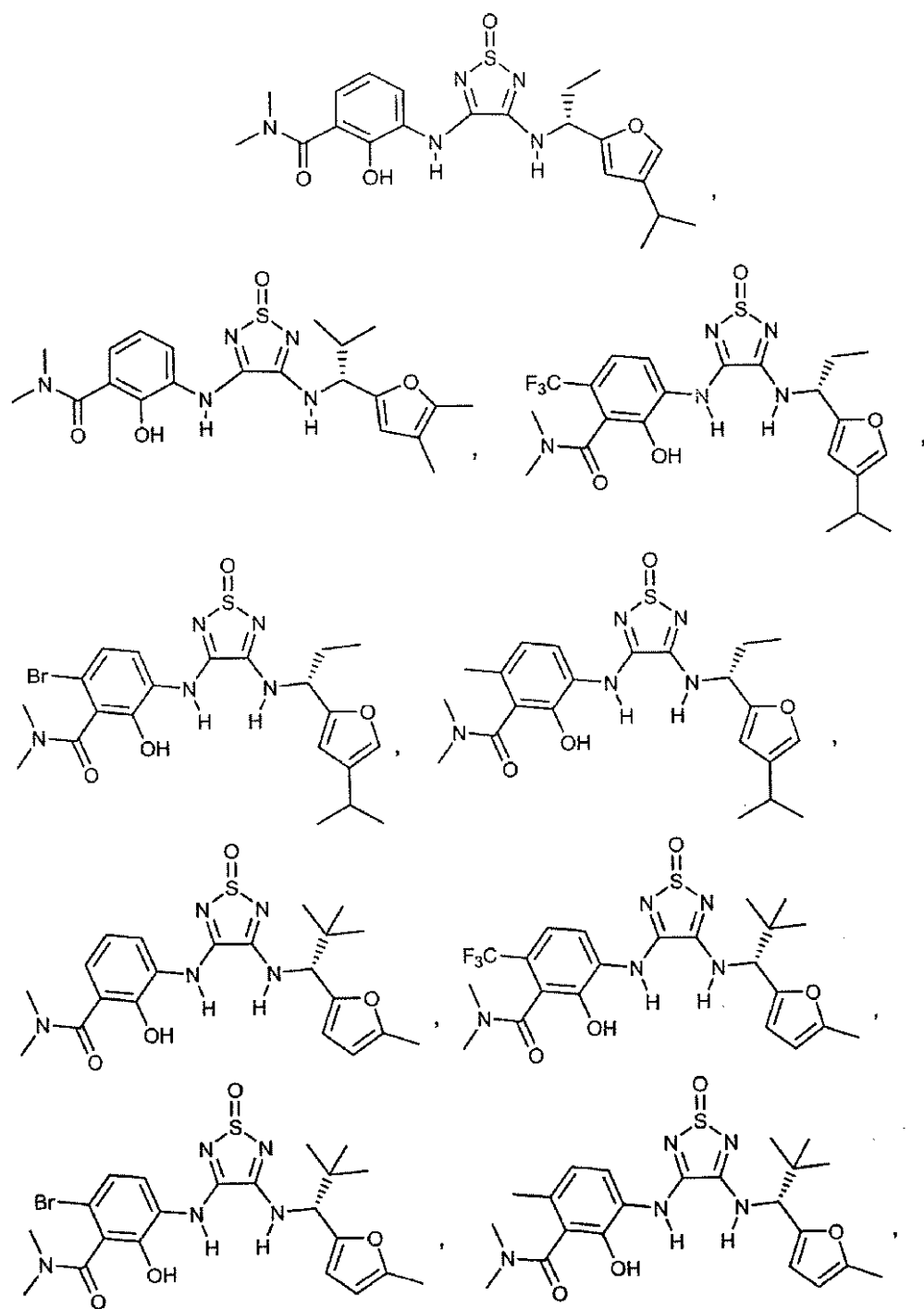
【化 2 1 2 - 3】



【 0 4 2 1 】



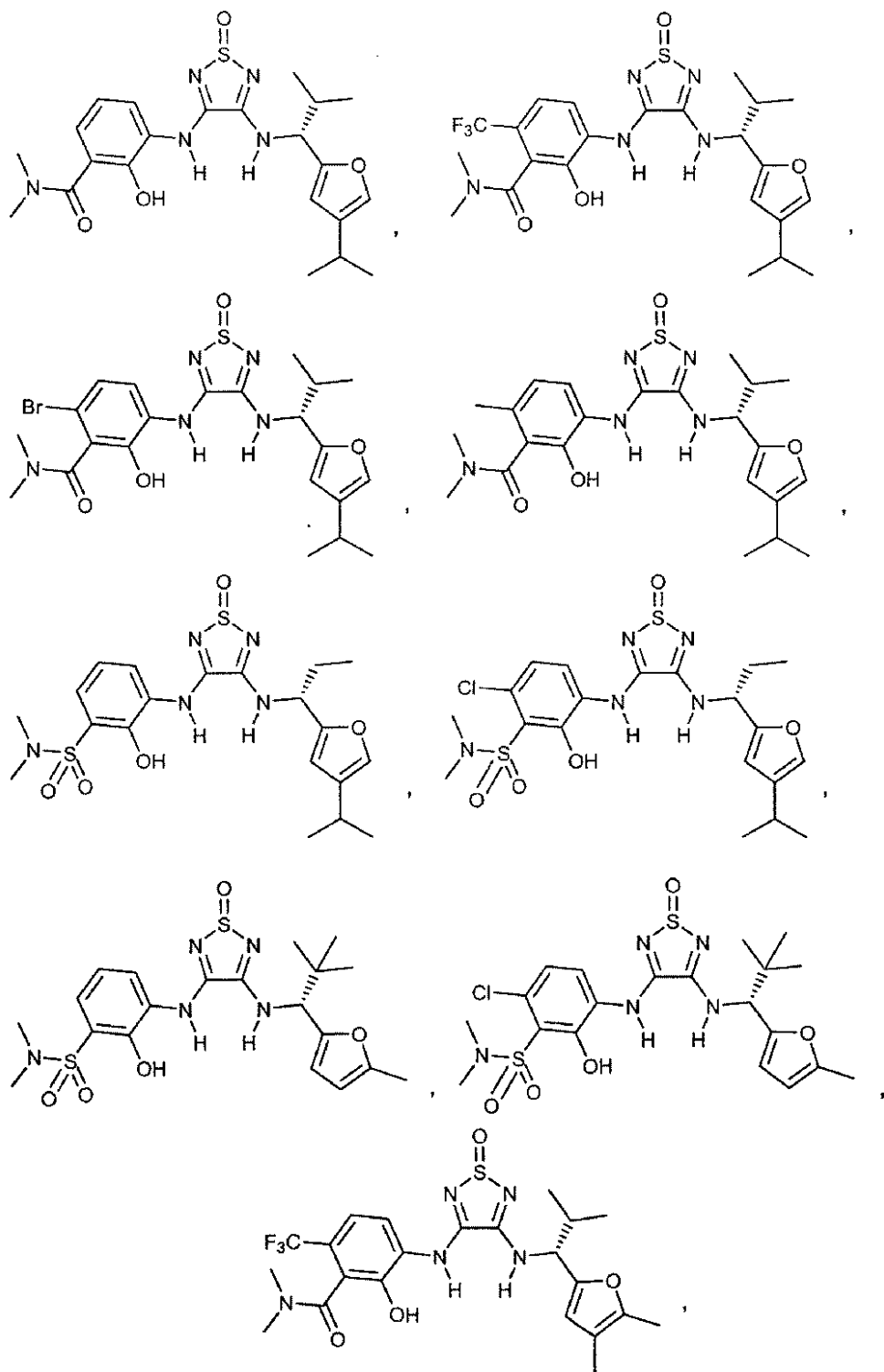
【化 2 1 2 - 4】



【 0 4 2 2 】



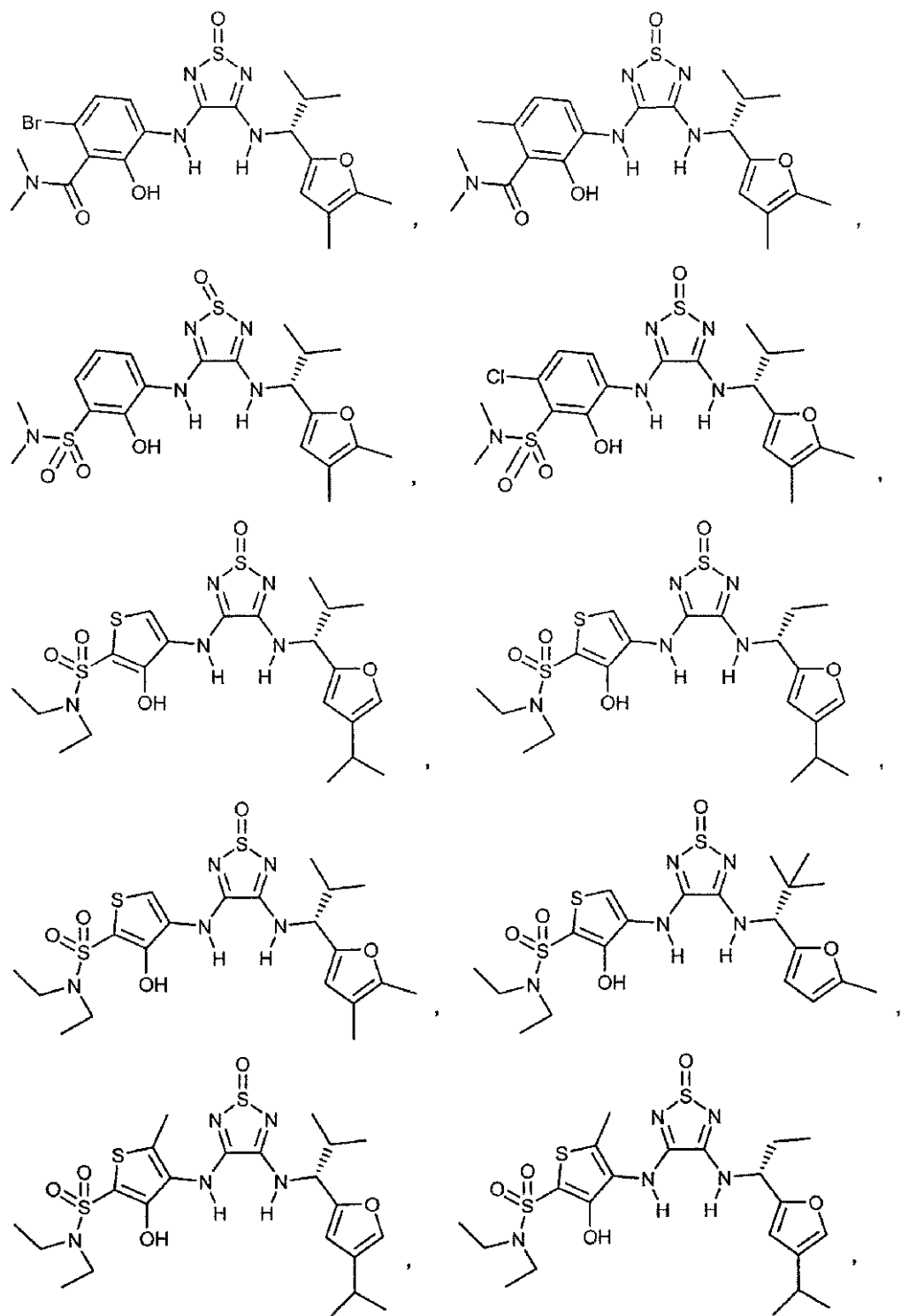
【化 2 1 2 - 5】



【 0 4 2 3 】



【化 2 1 2 - 6】



【 0 4 2 4 】



The image displays six chemical structures arranged in a 3x2 grid. The left column contains the structures of three thiazotriazole derivatives, labeled 1, 2, and 3 from top to bottom. The right column contains the corresponding sodium salts, labeled 1Na, 2Na, and 3Na from top to bottom. Each structure consists of a 1,2,4-thiazotriazole core. The 2-position of the thiazotriazole is substituted with a 4-chloro-3-hydroxyphenyl group. The 4-position is substituted with a 5-substituted furan-2-yl group. In structure 1, the furan ring is substituted at the 5-position with a diethylsulfamoyl group. In structure 2, it is substituted with an isopropyl group. In structure 3, it is substituted with a tert-butyl group. The sodium salts (1Na, 2Na, 3Na) are the sodium counterions of the corresponding thiazotriazole derivatives.

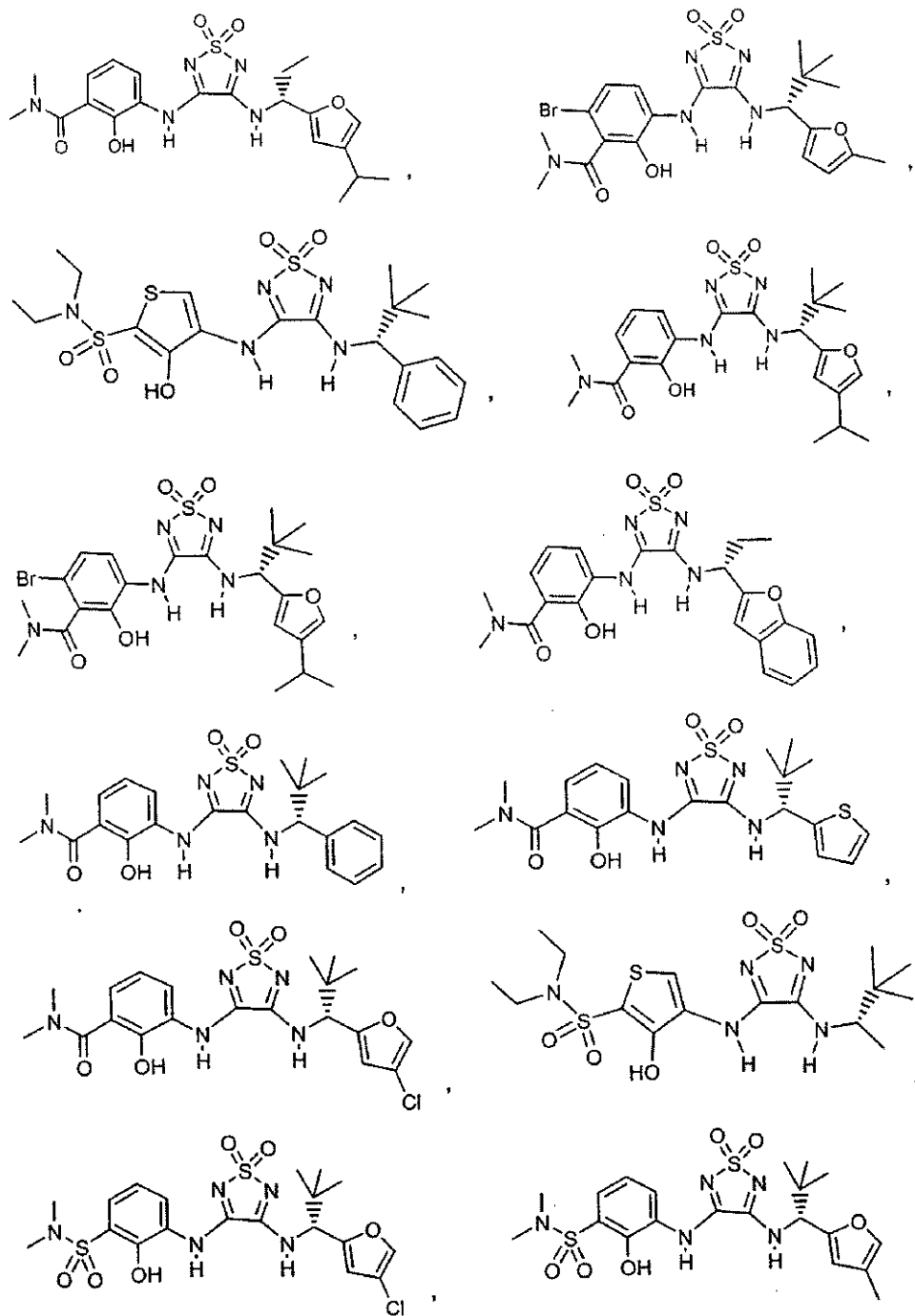
【 0 4 2 5 】

【 0 4 2 6 】

【 0 4 2 7 】



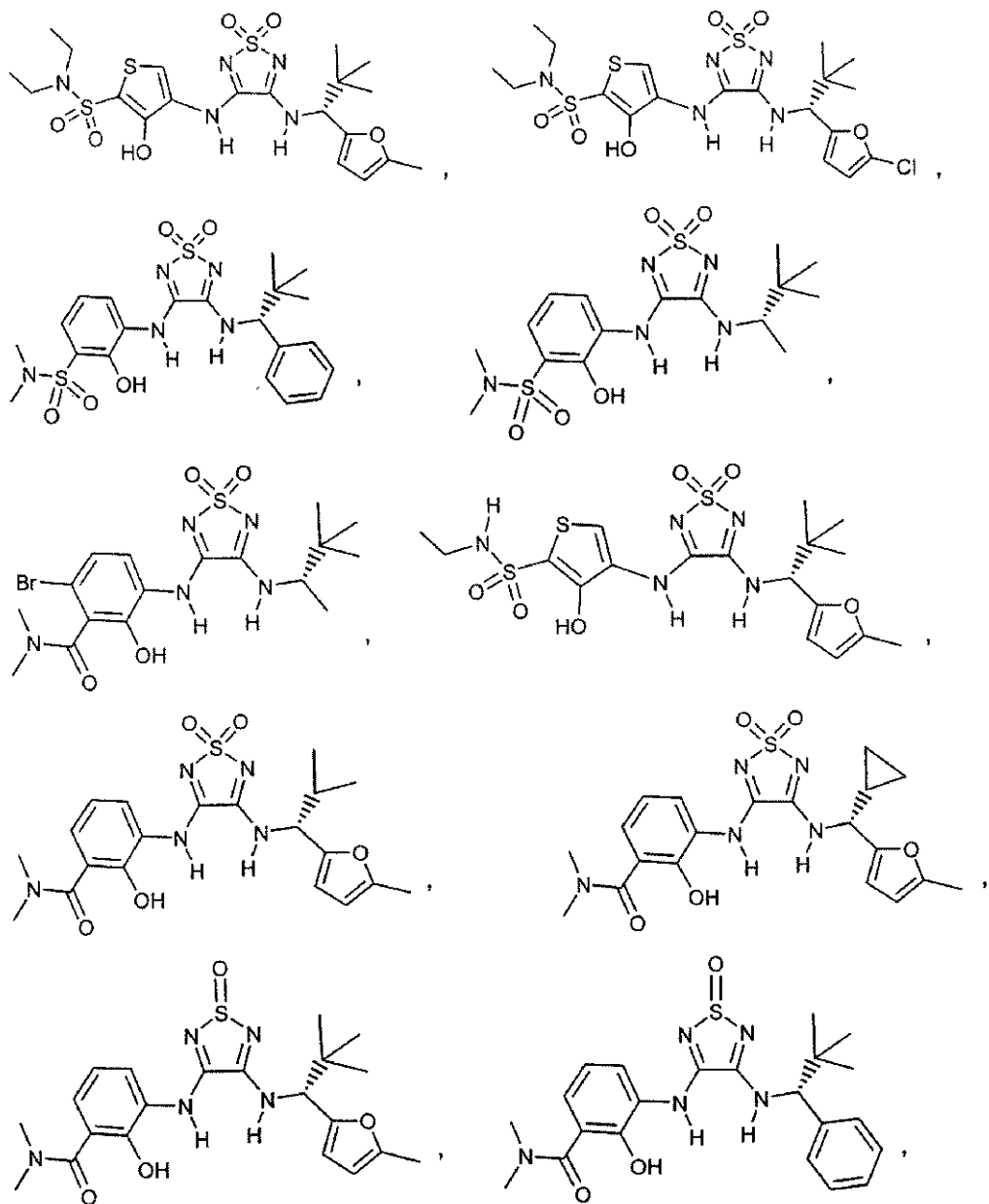
【化 2 1 3 - 2】



【 0 4 2 8 】



【化 2 1 3 - 3】



【 0 4 2 9 】

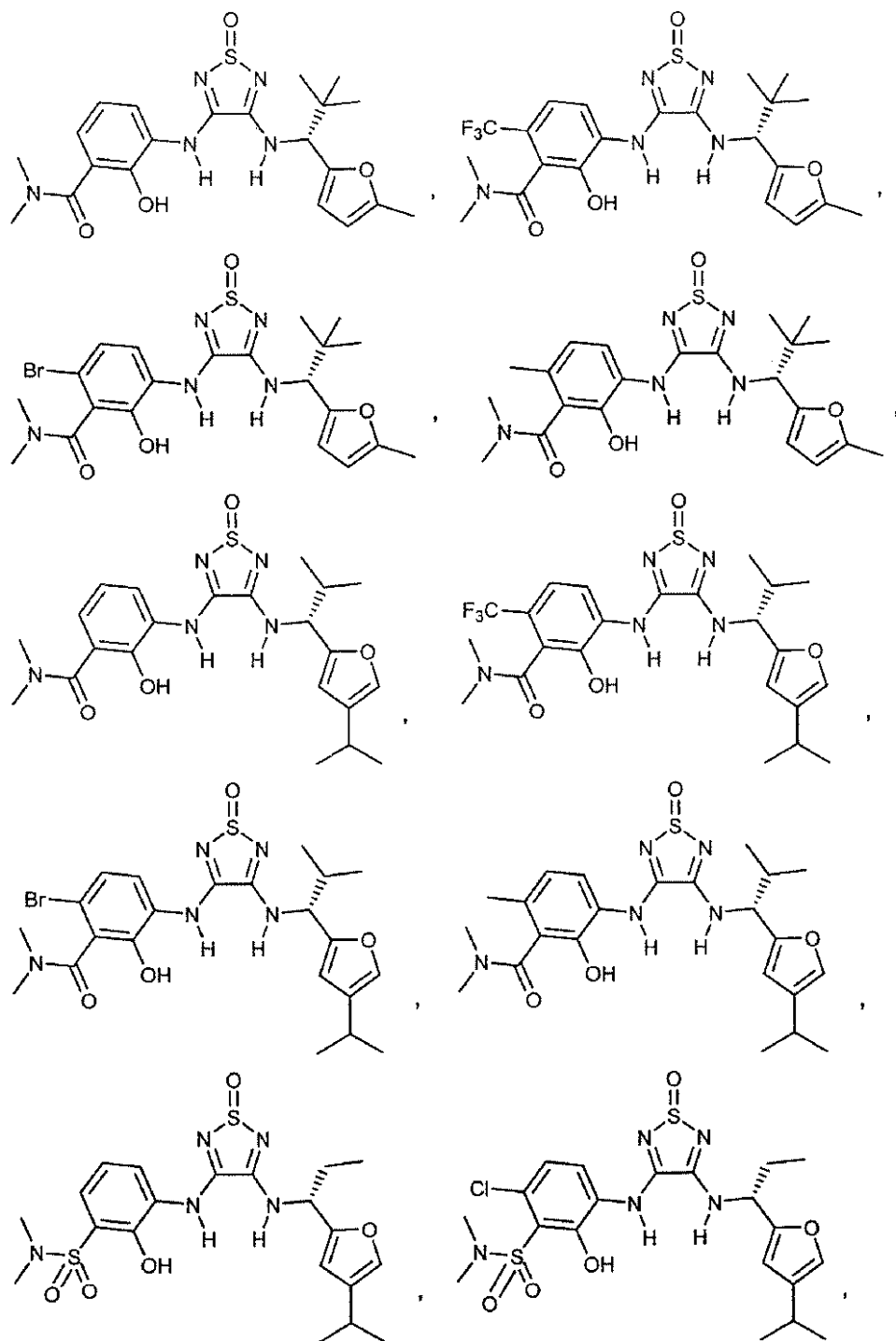


Chemical structures of 12 compounds (1-12) are shown, illustrating various substituents on the pyridine ring and the chiral auxiliary.

【 0 4 3 0 】



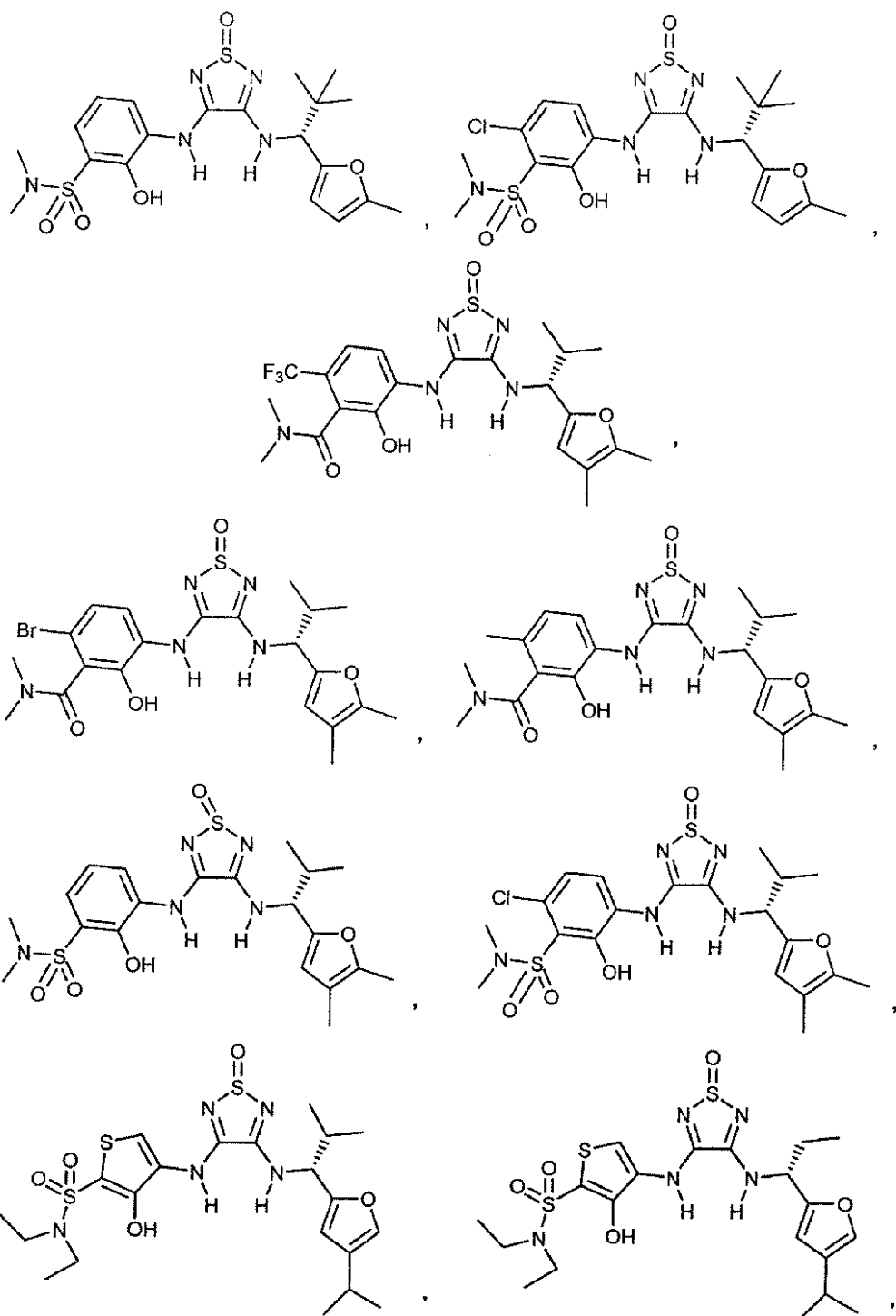
【化 2 1 3 - 5】



【 0 4 3 1 】



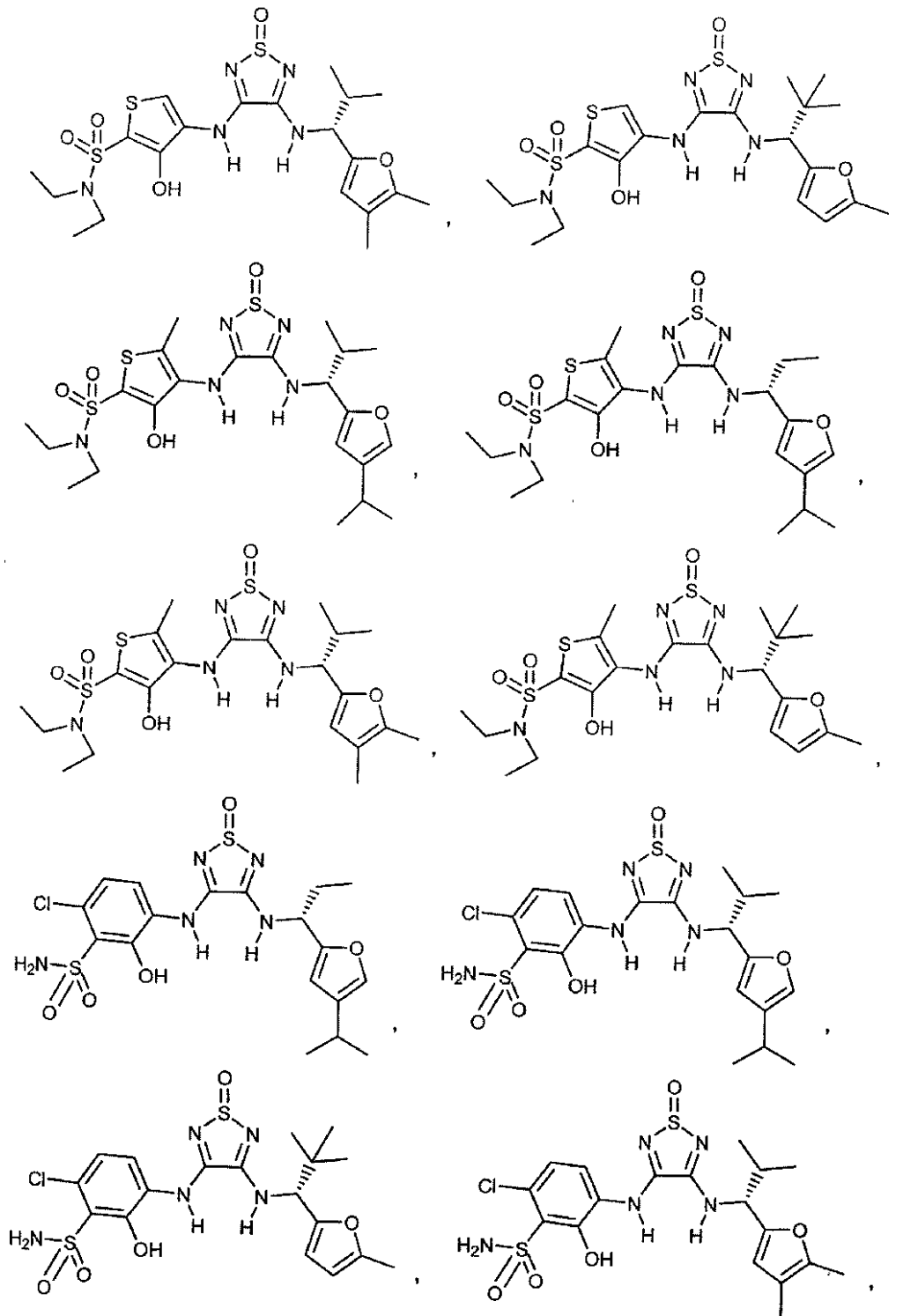
【化 2 1 3 - 6】



【 0 4 3 2 】



## 【化 2 1 3 - 7】



、これらの薬学的に受容可能な塩、およびこれらの薬学的に受容可能な溶媒和物からなる群より選択される。

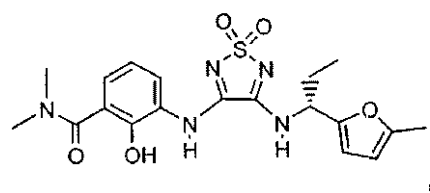
## 【0433】

本発明の最も好ましい化合物は、以下：

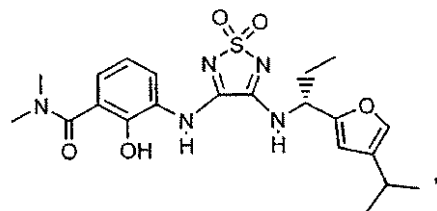
## 【0434】



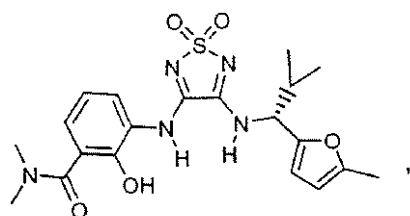
【化 2 1 4 - 1】



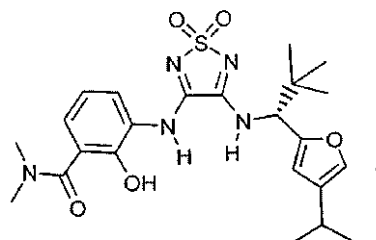
(a1)



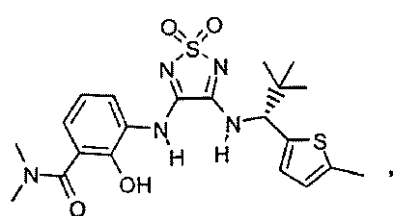
(a2)



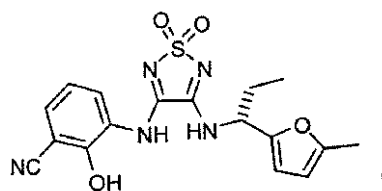
(a3)



(a4)



(a5)

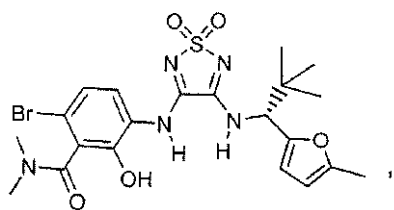


(a6)

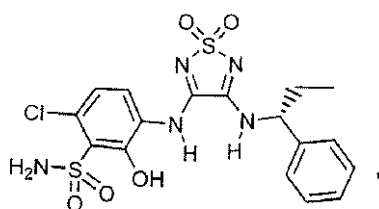
【 0 4 3 5 】



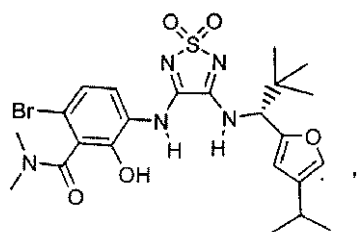
## 【化 2 1 4 - 2】



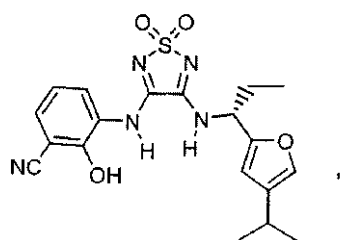
(a7)



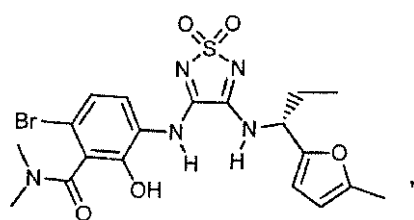
(a8)



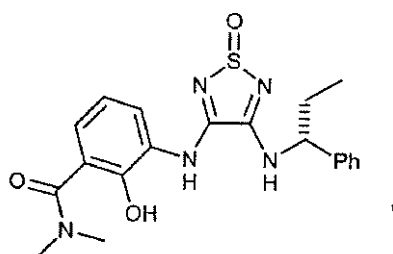
(a9)



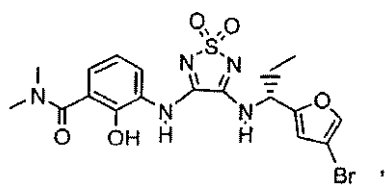
(a10)



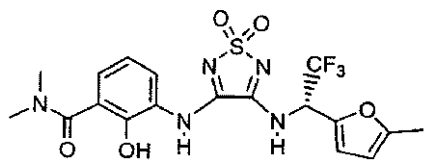
(a11)



(a12)



(a13)

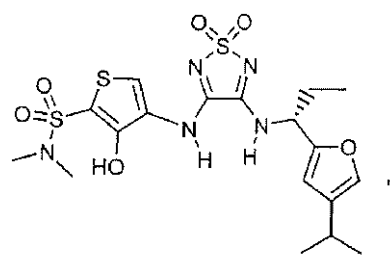


(a14)

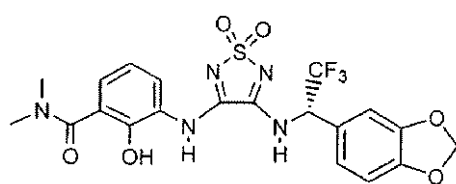
## 【 0 4 3 6 】



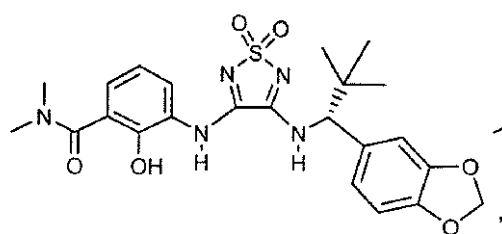
## 【化 2 1 4 - 3】



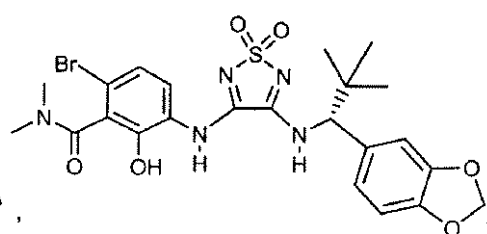
(a15)



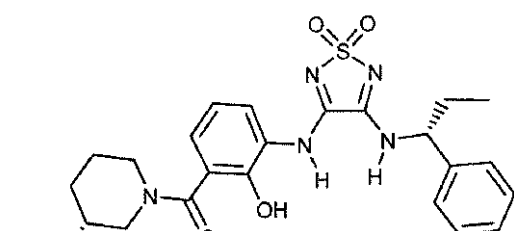
(a16)



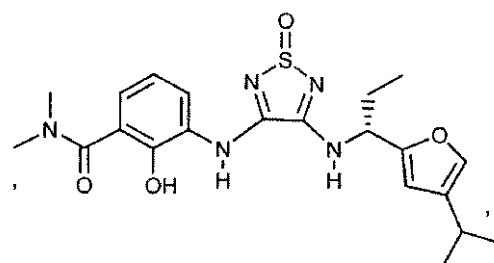
(a17)



(a18)



(a19)

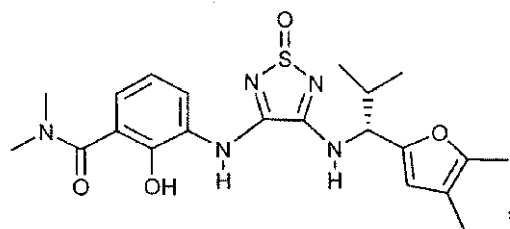


(a20)

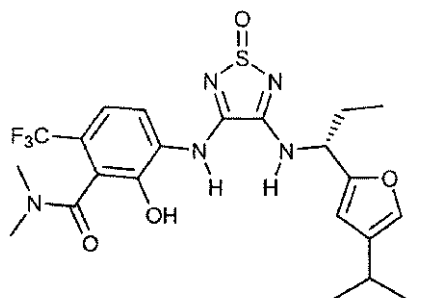
## 【 0 4 3 7 】



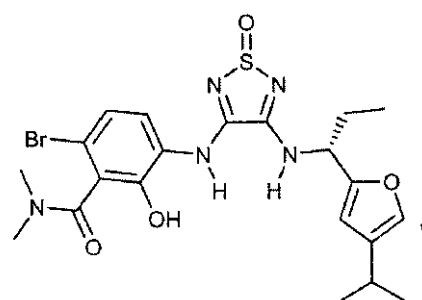
【化 2 1 4 - 4】



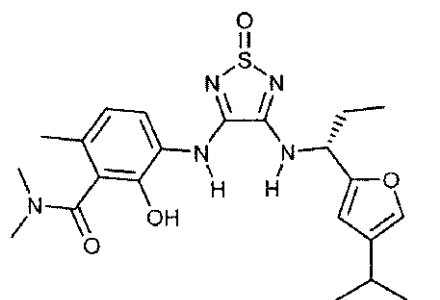
(a21)



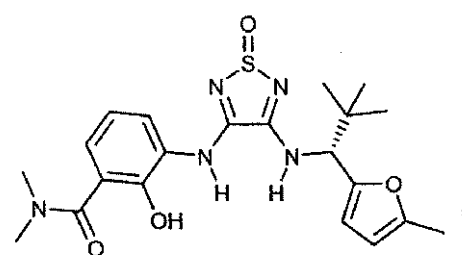
(a22)



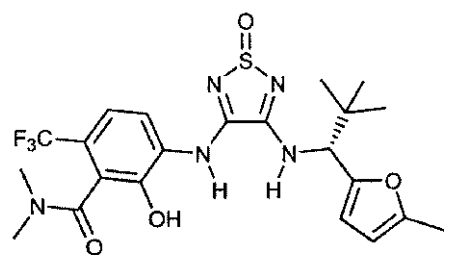
(a23)



(a24)



(a25)

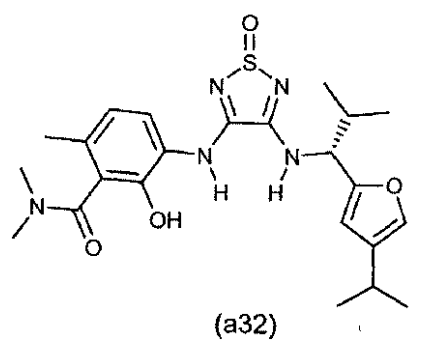
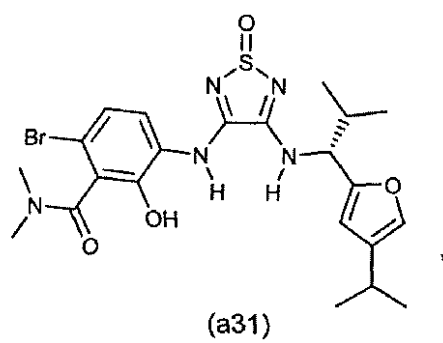
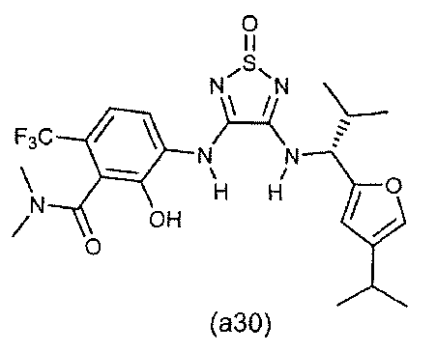
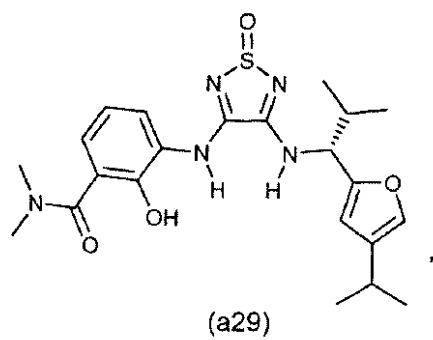
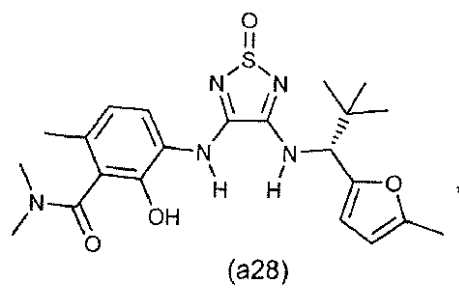
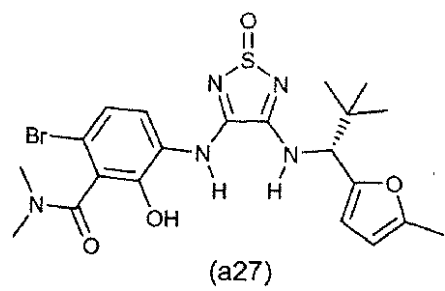


(a26)

【 0 4 3 8 】



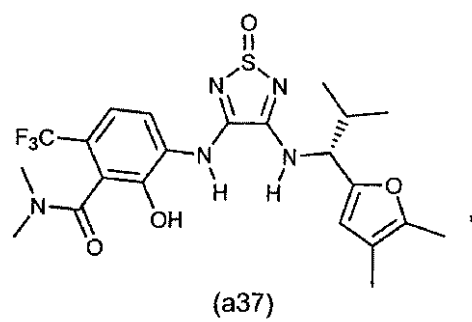
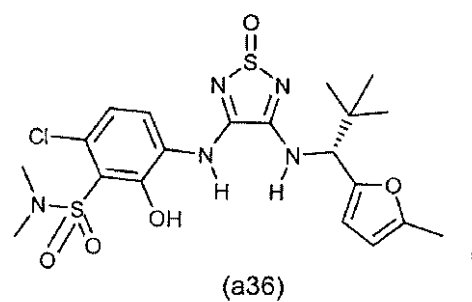
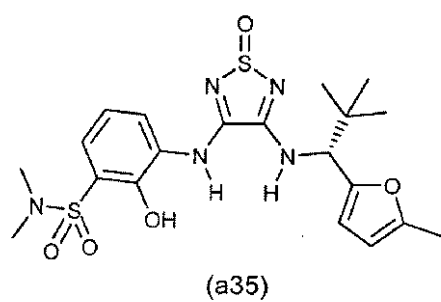
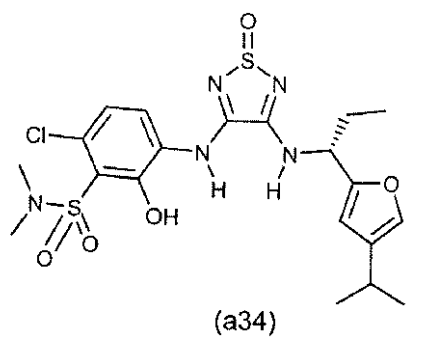
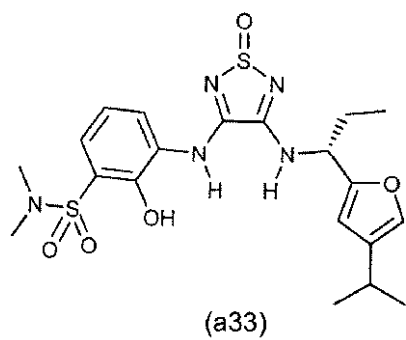
【化 2 1 4 - 5】



【 0 4 3 9 】



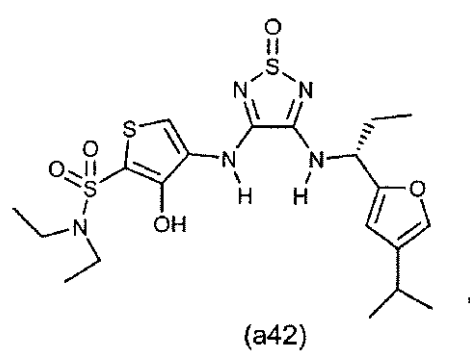
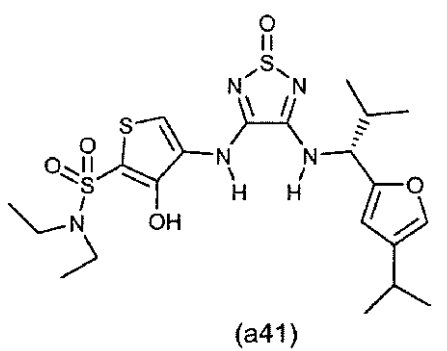
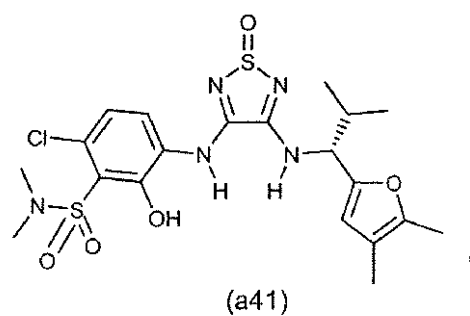
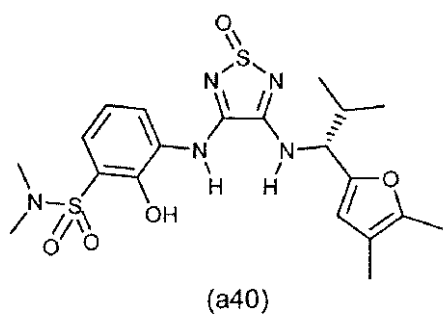
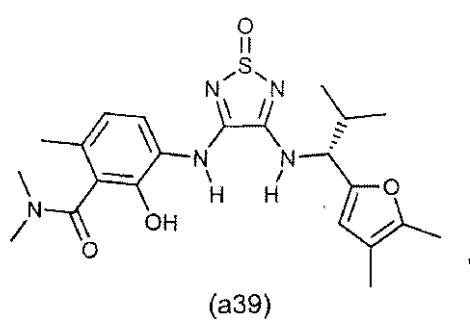
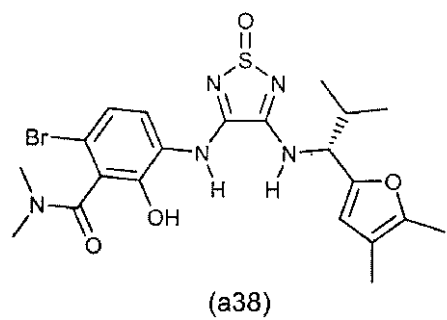
【化 2 1 4 - 6】



【 0 4 4 0 】



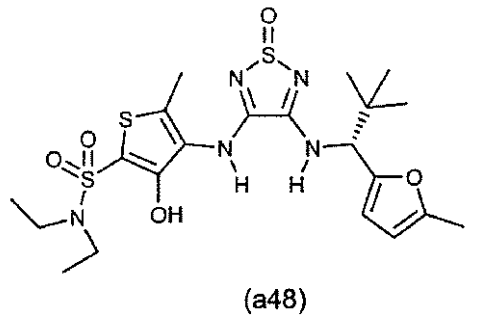
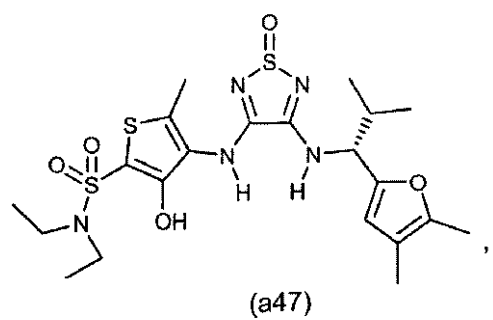
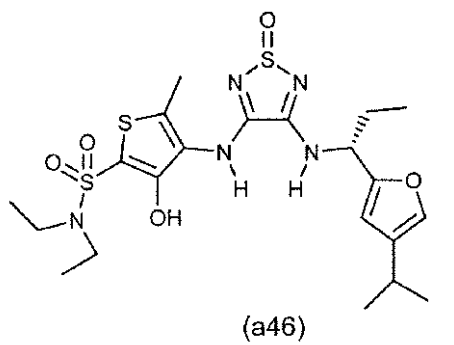
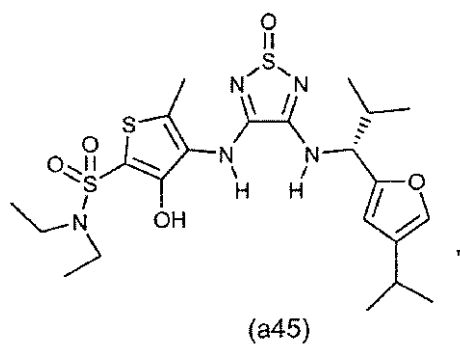
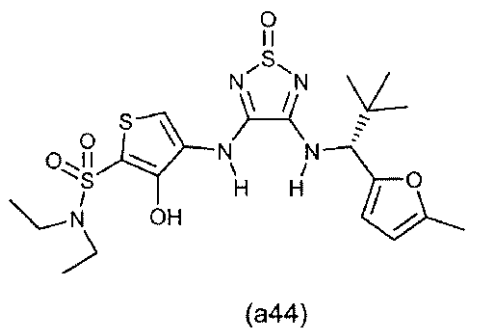
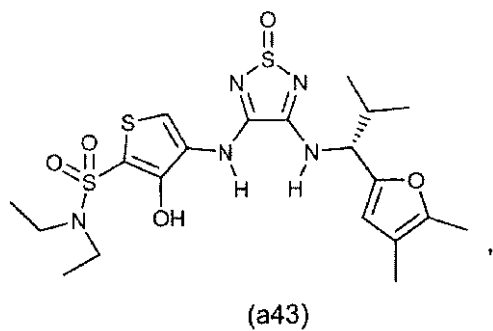
【化 2 1 4 - 7】



【 0 4 4 1 】



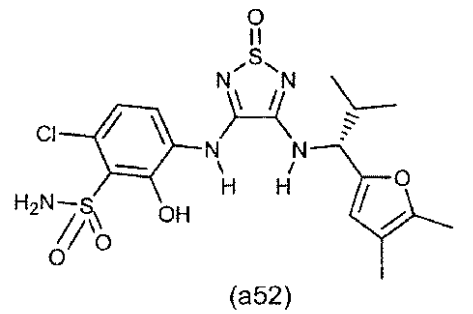
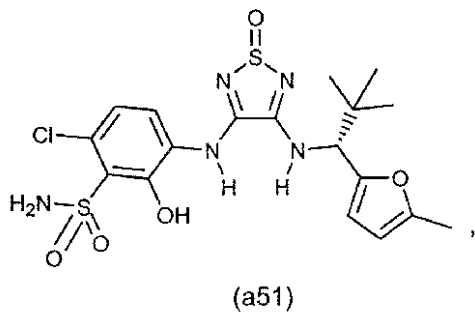
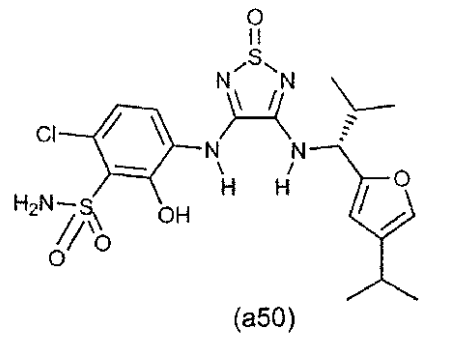
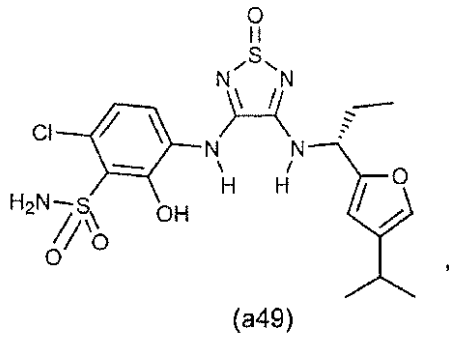
【化 2 1 4 - 8】



【 0 4 4 2 】



## 【化 2 1 4 - 9】



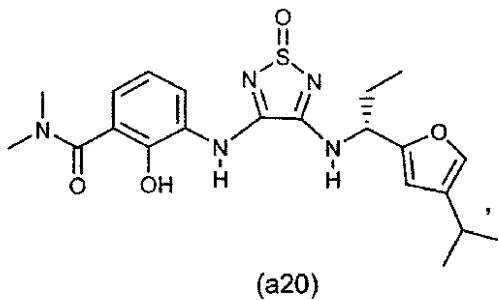
、これらの薬学的に受容可能な塩、およびこれらの薬学的に受容可能な溶媒和物からなる群より選択される。

## 【 0 4 4 3 】

本発明の 1 つの実施形態は、以下の式の化合物：

## 【 0 4 4 4 】

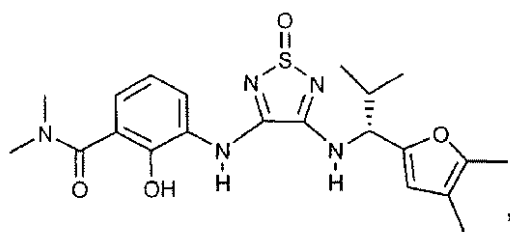
## 【化 2 1 5 - 1】



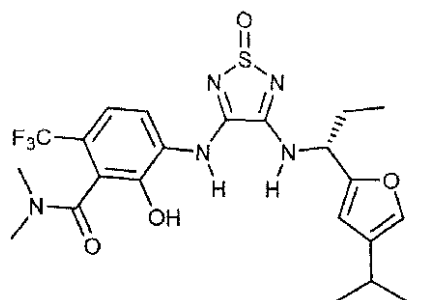
## 【 0 4 4 5 】



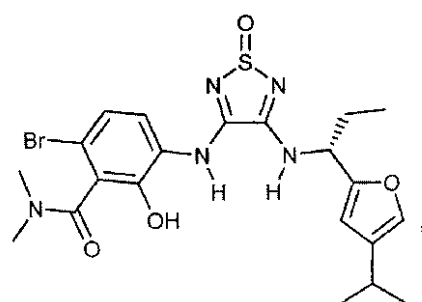
【化 2 1 5 - 2】



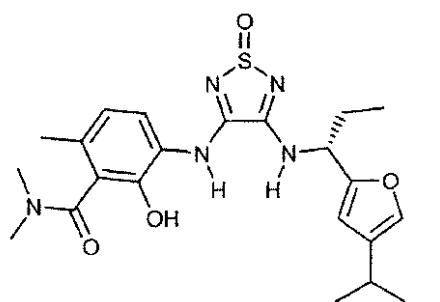
(a21)



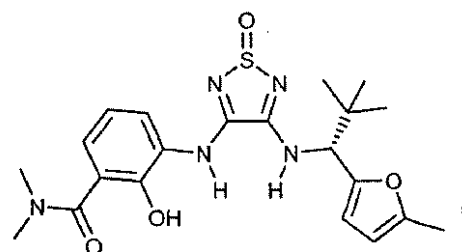
(a22)



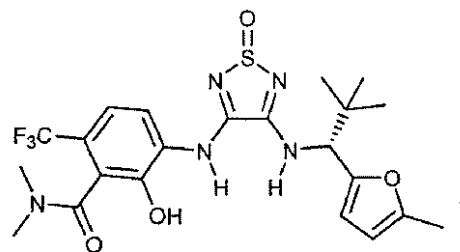
(a23)



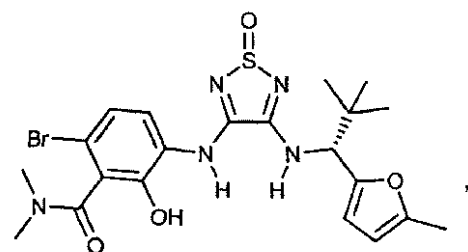
(a24)



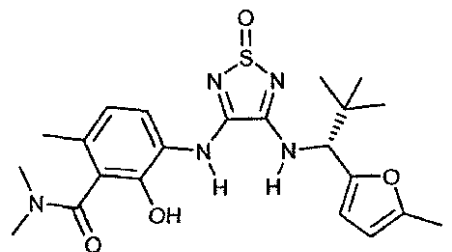
(a25)



(a26)



(a27)

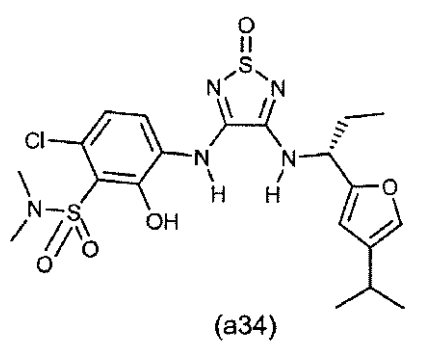
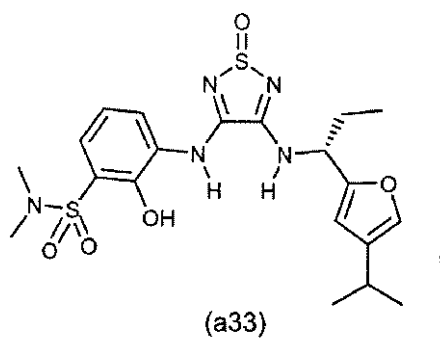
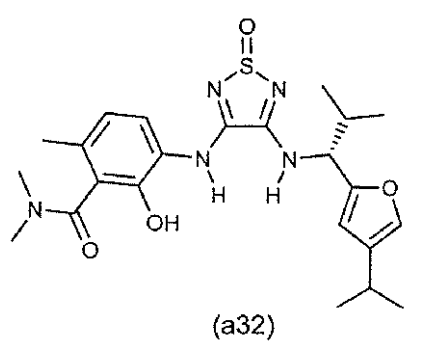
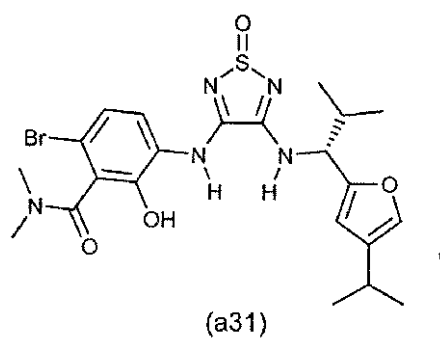
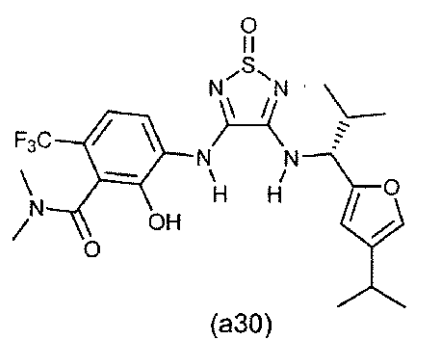
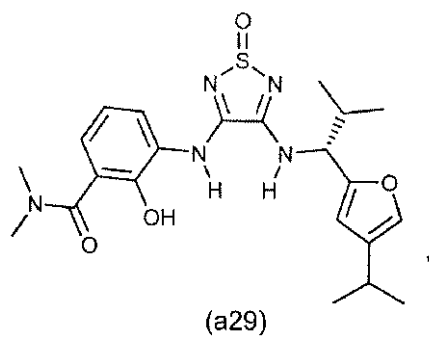


(a28)

【 0 4 4 6 】



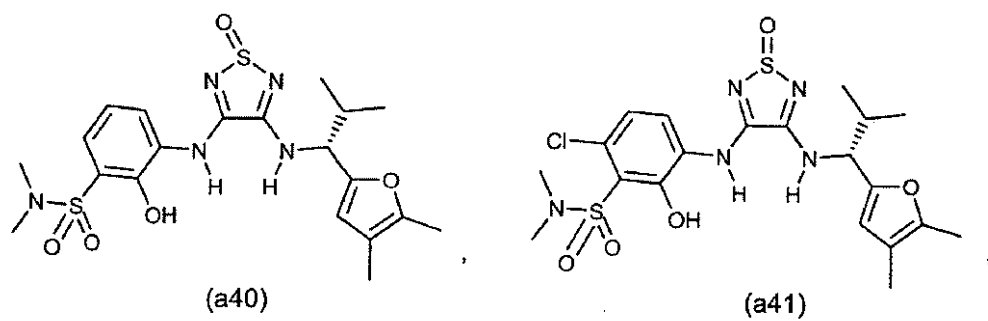
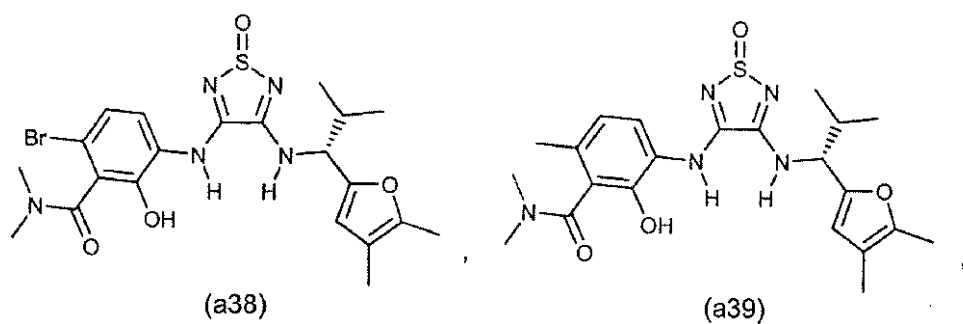
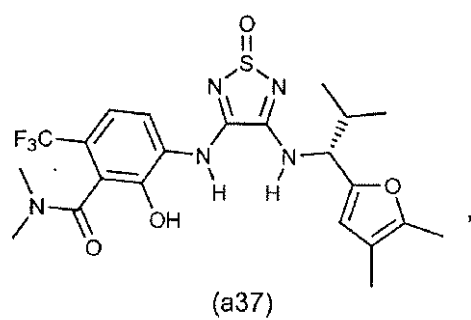
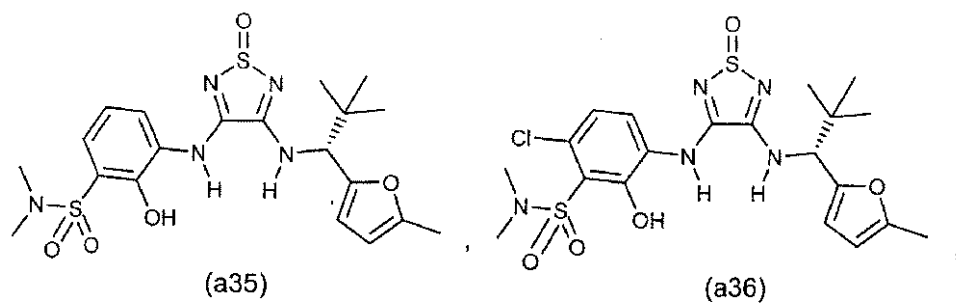
【化 2 1 5 - 3】



【 0 4 4 7 】



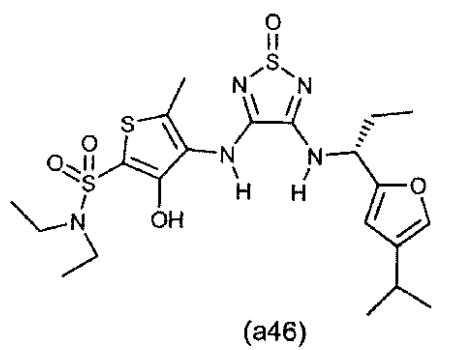
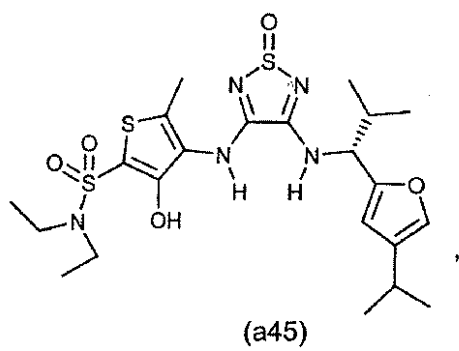
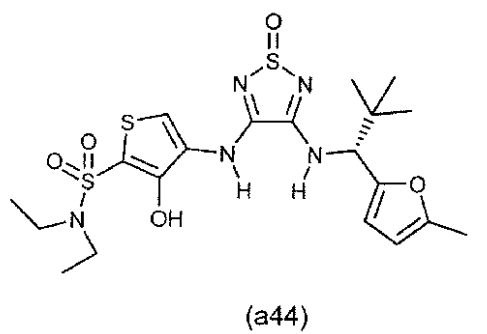
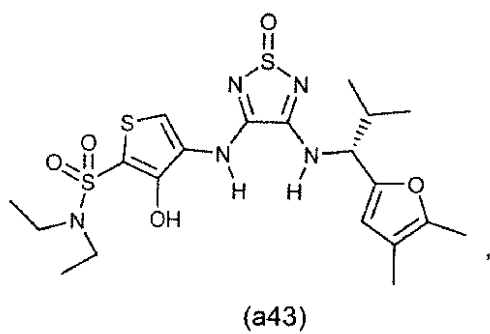
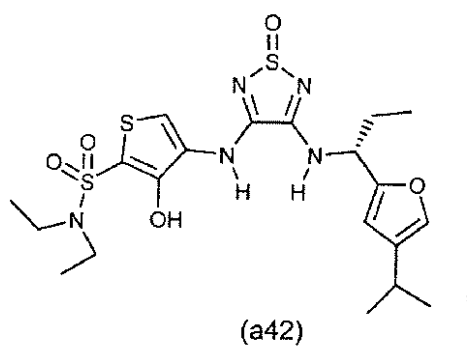
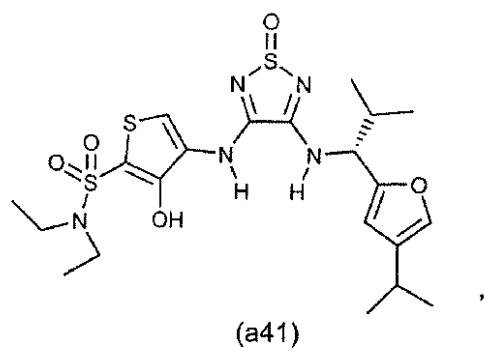
【化 2 1 5 - 4】



【 0 4 4 8 】



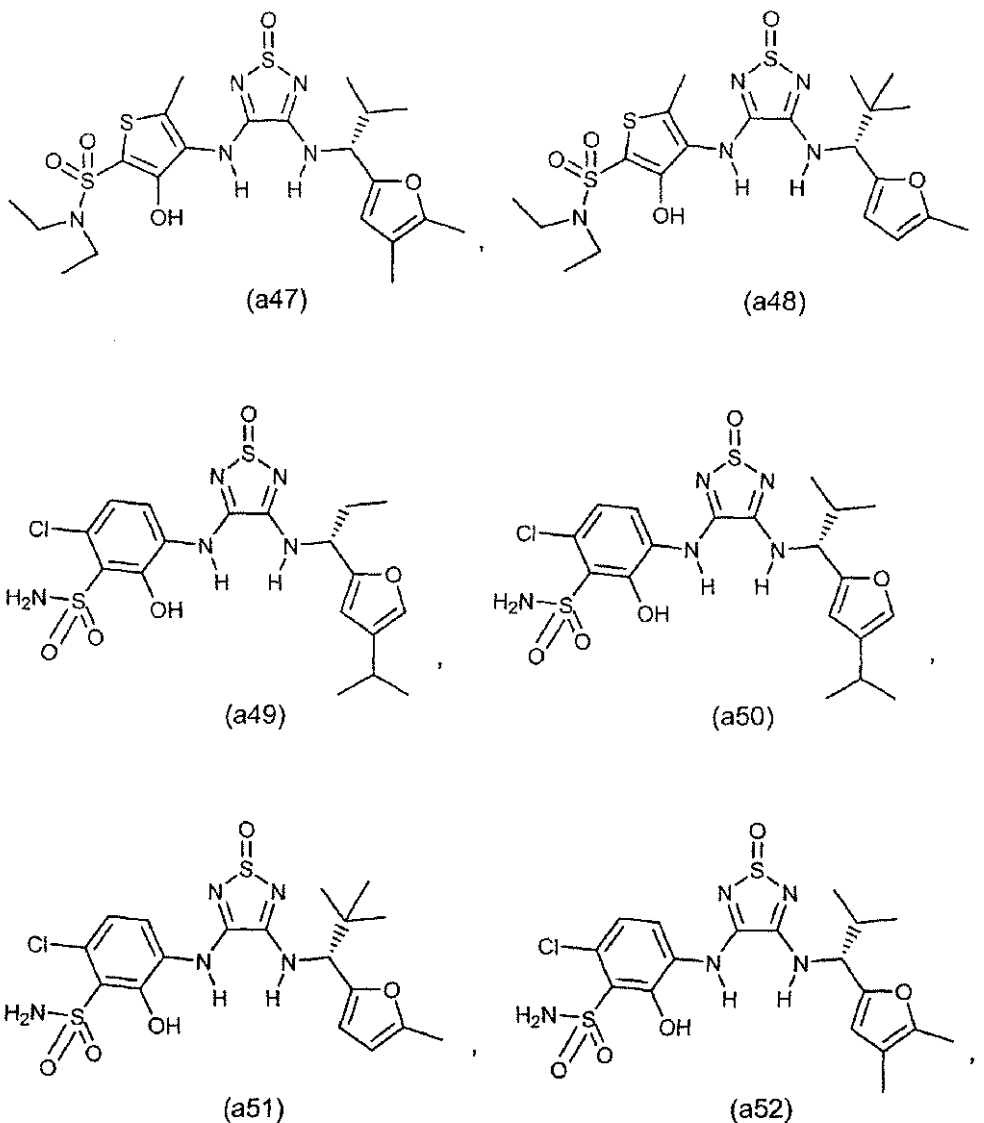
【化 2 1 5 - 5】



【 0 4 4 9 】



## 【化 2 1 5 - 6】



、これらの薬学的に受容可能な塩、およびこれらの薬学的に受容可能な溶媒和物からなる群より選択される、式 I A の化合物に関する。

## 【 0 4 5 0】

本発明の特定の化合物は、様々な立体異性体の形態（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体およびアトロプ異性体）で存在し得る。本発明は、純粋形態および混和物（ラセミ混合物を含む）の両方のこのようなすべての異性体を企図する。

## 【 0 4 5 1】

特定の化合物は、天然で酸性であり、例えば、カルボキシル基またはフェノール性ヒドロキシル基を有する化合物である。これらの化合物は、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。このような塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩および銀塩が挙げられ得る。薬学的に受容可能なアミン（例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N - メチルグルカミンなど）と形成された塩もまた、企図される。

## 【 0 4 5 2】

特定の塩基性化合物もまた、薬学的に受容可能な塩（例えば、酸付加塩）を形成する。例えば、ピリド - 窒素原子は、強酸と塩を形成し得、一方で、塩基性の置換基（例えば、アミノ基）を有する化合物もまた、弱酸と塩を形成し得る。塩形成のために適切な酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ならびに当業



者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸である。塩は、遊離塩基形態を、従来の様式で塩を生成するのに十分な量の所望の酸と接触させることによって調製される。遊離塩基形態は、塩を適切な希塩基性水溶液（例えば、希NaOH水溶液、希炭酸カリウム水溶液、希アンモニア水溶液、希重炭酸ナトリウム水溶液）で処理することによって再生され得る。遊離塩基形態は、それぞれの塩形態とは、特定の物理的特性（例えば、極性溶媒における溶解度）の点で異なるが、酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的のために、その他の点ではそれぞれの遊離塩基形態と等価である。

【0453】

すべてのこのような酸性塩および塩基性塩は、本発明の範囲内に入る、薬学的に受容可能な塩であることが意図され、そしてすべての酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的のために、対応する化合物の遊離形態に対して等価であると考えられる。

【0454】

式I Aの化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態（水和形態を含む）で存在し得る。一般的に、薬学的に受容可能な溶媒（例えば、水、エタノールなど）との溶媒和形態は、本発明の目的のために、非溶媒和形態と等価である。

【0455】

本発明はまた、本発明の新規化合物のプロドラッグを包含する。本明細書中で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、例えば、血液中での加水分解によって、インビボで上記の式の親化合物へ急速に変換される化合物を示す。全体にわたる議論は、T. HiguchiおよびV. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Seriesの第14巻、およびEdward B. Roche編、*Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されており、これらの両方が本明細書中で参考として援用される。

【0456】

本発明はまた、単離されかつ純粋な形態の本発明の化合物を包含する。

【0457】

本発明により記載した化合物から薬学的組成物を調製するために、不活性で薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のいずれかであり得る。固形製剤としては、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシュ剤および座剤が挙げられる。これらの粉末および錠剤は、約5%～約95%の活性成分から構成され得る。適切な固体キャリアは、当該分野で公知であり、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖またはラクトースである。錠剤、粉末、カシュ剤およびカプセル剤は、経口投与に適切な固体投薬形状として使用され得る。薬学的に受容可能なキャリアおよび種々の組成物の製造方法の例は、A. Gennaro (編), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MDで見出され得る。

【0458】

液状調製物としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。一例としては、非経口注入用の、水または水-プロピレングリコール溶液が言及され得、または、経口溶液、懸濁液および乳濁液用の、甘味料および乳白剤の添加が言及され得る。液状調製物としてはまた、鼻内投与用の溶液が挙げられ得る。

【0459】

吸入に適切なエアロゾル製剤としては、溶液および粉末形態の固体が挙げられ得、これは、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、不活性圧縮気体（例えば、窒素））と組み合わせられ得る。

【0460】

また、使用直前に、経口投与または非経口投与のいずれか用の液状調製物に転換するよ



うに意図された固形調製物が挙げられる。このような液状としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。

【0461】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。この経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび/または乳濁液の形状を取り得、そしてこの目的のために当該分野で従来型であるようなマトリックス型またはレザバ型の経皮パッチに含まれ得る。

【0462】

好ましくは、この化合物は、経口投与される。

【0463】

好ましくは、この薬学的調製物は、単位投薬形態である。このような形態では、この調製物は、適切な量（例えば、所望の目的を達成する有効量）の活性成分を含有する適切なサイズの単位用量に細分される。

【0464】

単位用量の調製物中の活性化合物の量は、特定の適用に従って、約0.01mg～約1000mg、好ましくは、約0.01mg～約750mg、より好ましくは、約0.01mg～約500mg、そして最も好ましくは、約0.01mg～約250mgで変えられるかまたは調整され得る。

【0465】

使用される実際の投薬量は、患者の要件および処置される状態の重症度に依存して変わり得る。特定の状況に対して適切な投薬レジメンの決定は、当該分野の範囲内である。便宜上、全投薬量は、必要に応じて、その日の間で分割され、投与され得る。

【0466】

本発明の化合物および/またはその薬学的に受容可能な塩の投与量および投与頻度は、患者の年齢、状態および体格、ならびに処置される症状の重症度のような要因を考慮して、担当医の判断に従って調節される。経口投与について代表的な推奨される日投薬レジメンは、2回～4回の分割用量で、約0.04mg/日～約4000mg/日の範囲であり得る。

【0467】

化学療法薬（抗悪性腫瘍剤）として使用され得る化合物のクラスとしては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然産物およびそれらの誘導体、ホルモンおよびステロイド（合成アナログを含む）、ならびに合成物質が挙げられる。これらのクラスの範囲内の化合物の例は、以下に与えられる。

【0468】

アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素およびトリアジンを含む）：ウラシルマスタード、クロルメチン（Chlormethine）、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、イホスファミド（Ifosfamide）、メルファラン、クロラムブシル、ビボプロマン、トリエチレン-メラミン、トリエチレンチオホスホラミン（Triethylenethiophosphoramine）、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、およびテモゾロミド（Temozolomide）。

【0469】

代謝拮抗剤（葉酸アンタゴニスト、ピリミジンアナログ、プリンアナログおよびアデノシンデアミナーゼインヒビターを含む）：メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン（Fludarabine）、ペントスタチン（Pentostatine）およびゲムシタビン（Gemcitabine）。

【0470】

天然産物およびそれらの誘導体（ピンカアルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカインおよびエピボドフィロトキシンを含む）：ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピン



デシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン (Epirubicin)、イダルビシン (Idarubicin)、パクリタキセル (パクリタキセルは、Taxol (登録商標) として市販されており、「微小管作用剤 (Microtubule Affecting Agents)」の表題の小節で、以下でさらに詳細に記載される)、ミトラマイシン、デオキシコ - ホルマイシン、マイトマイシン - C、L - アスパラギナーゼ、インターフェロン (特に、IFN - )、エトポシド、およびテニポシド。

#### 【0471】

ホルモンおよびステロイド (合成アナログを含む) : 17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン (Toremifene)、ゾラデックス (Zoladex)。

#### 【0472】

合成物 (無機錯体 (例えば、白金配位錯体) を含む) : シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン (Amsacrine)、プロカルバジン、ミトーテン、ミトザントロン、レバミゾール、およびヘキサメチルメラミン。

#### 【0473】

これらの化学療法剤のほとんどを安全かつ有効に投与する方法は、当業者に公知である。さらに、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与は、「Physicians' Desk Reference」(PDR)、例えば、2002年版 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645 - 1742, USA) に記載されている; その開示内容は、本明細書中で参考として援用される。

#### 【0474】

本明細書中で使用される場合、微小管作用剤は、微小管の形成および/または作用に影響を及ぼすことにより、細胞の有糸分裂を妨害する (すなわち、抗有糸分裂効果を有する) 化合物である。このような薬剤は、例えば、微小管安定剤、または微小管の形成を妨げる薬剤であり得る。

#### 【0475】

本発明で有用な微小管作用剤は、当業者に周知であり、これらとしては、アロコルヒチン (NSC 406042)、Halichondrin B (NSC 609395)、コルヒチン (NSC 757)、コルヒチン誘導体 (例えば、NSC 33410)、ドラスタチン 10 (NSC 376128)、メイタンシン (NSC 153858)、リゾキシシン (NSC 332598)、パクリタキセル (Taxol (登録商標)、NSC 125973)、Taxol (登録商標) 誘導体 (例えば、誘導体 (例えば、NSC 608832)、チオコルヒチン (NSC 361792)、トリチルシステイン (NSC 83265)、硫酸ビンブラスチン (NSC 49842)、硫酸ピンクリスチン (NSC 67574)、エポチロン A、エポチロンおよびディスコデルモリド (Service, (1996) Science, 274: 2009 を参照)、エストラムスチン、ノコダゾール、MAP4 などが挙げられるが、これらに限定されない。このような薬剤の例はまた、科学文献および特許文献に記載されている。例えば、Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110: 3055 ~ 3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 10560 ~ 10564; Muhlrardt (1997) Cancer Res. 57: 3344 ~ 3346; Nicolaou (1997) Nature 387: 268 ~ 272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8: 973 ~ 985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271: 29807 ~ 29812 を参照のこと。



## 【0476】

特に好ましい薬剤は、パクリタキセル様活性を有する化合物である。これらとしては、パクリタキセルおよびパクリタキセル誘導体（パクリタキセル様化合物）およびアナログが挙げられるが、これらに限定されない。パクリタキセルおよびその誘導体は、市販されている。さらに、パクリタキセルならびにパクリタキセルの誘導体およびアナログを製造する方法は、当業者に周知である（例えば、米国特許第5,569,729号；第5,565,478号；第5,530,020号；第5,527,924号；第5,508,447号；第5,489,589号；第5,488,116号；第5,484,809号；第5,478,854号；第5,478,736号；第5,475,120号；第5,468,769号；第5,461,169号；第5,440,057号；第5,422,364号；第5,411,984号；第5,405,972号；および第5,296,506号を参照のこと）。

## 【0477】

より具体的には、本明細書中で使用される場合、用語「パクリタキセル」は、Taxol（登録商標）（NSC番号：125973）として市販されている薬物をいう。Taxol（登録商標）は、チューブリン部分の重合を高めて安定化された微小管の束（これらは、有糸分裂に適切な構造に再編成し得ない）にすることにより、真核細胞の複製を阻害する。入手可能な多くの化学療法薬のうち、パクリタキセルは、薬剤では難治の腫瘍（卵巣癌および乳癌を含む）に対する臨床試験において有効性があつたので、関心が集まっている（Hawkins（1992）Oncology, 6:17~23, Horwitz（1992）Trends Pharmacol. Sci. 13:134~146, Rowinsky（1990）J. Natl. Canc. Inst. 82:1247~1259）。

## 【0478】

さらなる微小管作用剤は、当該分野で公知のこのような多くのアッセイ（例えば、これらの化合物が細胞の有糸分裂を阻害する可能性を測定する細胞アッセイと組み合わせて、パクリタキセルアナログのチューブリン重合活性を測定する半自動化アッセイ）の1つを使用して、評価され得る（Lopes（1997）Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37~47を参照のこと）。

## 【0479】

一般に、試験化合物の活性は、細胞をその化合物と接触させ、そして、特に、有糸分裂現象の阻害によって、細胞周期が妨げられるか否かを決定することにより、決定される。このような阻害は、有糸分裂装置の妨害（例えば、通常の紡錘体形成の妨害）によって媒介され得る。有糸分裂が妨害された細胞は、形態の変化（例えば、微小管の緻密化、染色体数の増加など）によって特徴付けられ得る。

## 【0480】

チューブリン重合活性を有し得る化合物は、インビトロでスクリーニングされる。好ましい実施形態では、これらの化合物は、増殖の阻害および/または細胞形態の変化（特に、微小管の緻密化）について、培養したWR21細胞（これは、69-2wap-rasマウスから誘導した）に対してスクリーニングされる。次いで、WR21腫瘍細胞を保有するヌードマウスを使用して、ポジティブな試験化合物のインビボスクリーニングが行われ得る。このスクリーニング方法の詳細なプロトコルは、Porter（1995）Lab. Anim. Sci., 45（2）:145~150に記載されている。

## 【0481】

所望の活性について化合物をスクリーニングする他の方法は、当業者に周知である。代表的には、このようなアッセイは、微小管の構築および/または分解の阻害についてのアッセイを含む。微小管の構築アッセイは、例えば、Gaskinら（1974）J. Molec. Biol., 89:737~758に記載されている。米国特許第5,569,720号もまた、パクリタキセル様活性を有する化合物についてのインビトロアッセイおよびインビボアッセイを提供している。



## 【0482】

上記の微小管作用剤の安全かつ有効な投与方法は、当業者に公知である。さらに、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、これらの化学療法薬の多くの投与は、「Physician's Desk Reference」(PDR)、例えば、1996版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)に記載されている；その開示内容は、本明細書中で参考として援用される。

## 【0483】

式IAの化合物ならびに化学療法薬および/または放射線療法の投与量および投与頻度は、患者の年齢、健康状態および大きさだけでなく、処置される疾患の重症度のような要因を考慮して、担当医(医師)の判断に従って調節される。式IAの化合物の投薬レジメンは、腫瘍の増殖をブロックするために、経口投与で、2回~4回(好ましくは、2回)の分割用量で、10mg/日~2000mg/日、好ましくは、10mg/日~1000mg/日、より好ましくは、50mg/日~600mg/日であり得る。間欠療法(例えば、3週間のうち1週間、または4週間のうち3週間)もまた、使用され得る。

## 【0484】

化学療法薬および/または放射線療法は、当該技術分野で周知の治療プロトコルに従って投与され得る。化学療法薬および/または放射線療法の投与は、処置される疾患ならびにその疾患に対する化学療法薬および/または放射線療法の公知の効果に依存して、変えられ得ることが、当業者に明らかである。また、熟練した臨床医の知見に従って、これらの治療プロトコル(例えば、投薬量および投与時間)は、投与した化学療法薬(すなわち、抗悪性腫瘍薬または放射線)の患者に対する実際の効果を考慮して、また、投与した治療薬に対する疾患の実際の応答を考慮して、変えられ得る。

## 【0485】

本発明の方法において、式IAの化合物は、化学療法薬および/または放射線と、同時または連続的に投与される。従って、例えば、化学療法薬および式IAの化合物、または放射線および式IAの化合物を同時またはほぼ同時に投与しなければならない必要はない。同時またはほぼ同時に投与することの利点は、十分に熟練した臨床医の決定の範囲内である。

## 【0486】

また、一般に、式IAの化合物および化学療法薬は、同じ医薬組成物中で投与されなくてもよく、その物理的特性および化学的特性が異なっているために、違う経路で投与しなければならない場合がある。例えば、式IAの化合物は、その良好な血液レベルを作りだし維持するために、経口投与され得るのに対して、化学療法薬は、静脈投与され得る。投与様式および同じ医薬組成物中で投与すること(可能な場合)の適否の決定は、熟練した臨床医の知見の範囲内である。初期投与は、当該分野で公知の確立したプロトコルに従って行われ得、次いで、実際の効果に基づいて、熟練した臨床医により、投薬量、投与様式および投与時間が修正され得る。

## 【0487】

式IAの化合物ならびに化学療法薬および/または放射線の特定の選択は、担当医の診断および彼らによる患者の健康状態の判断および適切な治療プロトコルに依存する。

## 【0488】

式IAの化合物ならびに化学療法薬および/または放射線は、増殖性疾患の性質、患者の健康状態、および式(I A)の化合物と共に(すなわち、単一治療プロトコル内で)投与する化学療法薬および/または放射線の実際の選択に依存して、同時に(例えば、同時、ほぼ同時、または同じ治療プロトコル内)または連続的に投与され得る。

## 【0489】

式IAの化合物および化学療法薬および/または放射線が、同時またはほぼ同時には投与されない場合、式IAの化合物ならびに化学療法薬および/または放射線の投与の最初の順序は、重要ではあり得ない。従って、式IAの化合物が最初に投与され得、続いて、



化学療法薬および／または放射線が投与され得るか；あるいは化学療法薬および／または放射線が最初に投与され得、続いて、式ⅠＡの化合物が投与され得る。この交互投与は、単一治療プロトコルの間で、繰り返され得る。治療プロトコル中の投与順序および各治療剤の投与反復数の決定は、処置される疾患および患者の状態を評価した後、十分に熟練した臨床医の知見の範囲内である。

#### 【0490】

例えば、化学療法薬および／または放射線は、特に、細胞毒性剤である場合、最初に投与され得、次いで、式ⅠＡの化合物の投与と共に、治療が継続され、続いて、有利であると決定された場合には、その治療プロトコルが完了するまで、化学療法薬および／または放射線などが投与される。

#### 【0491】

従って、経験および知見に従って、担当医師は、その治療が進むにつれて、個々の患者の要求に従って、その治療の要素（治療薬 - すなわち、式（ⅠＡ）の化合物、化学療法薬または放射線）の投与に対する各プロトコルを変更し得る。

#### 【0492】

担当医は、投与した投薬量で治療が有効かどうかを判断して、具体的な徴候（例えば、疾患に関連した症状の軽減、腫瘍の成長の阻止、腫瘍の実際の縮小、または転移の阻止）だけでなく、患者の一般的な健康も考慮する。腫瘍の大きさは、標準的な方法（例えば、放射線医学的な研究（例えば、ＣＡＴ走査またはＭＲＩ走査））により測定し得、また、腫瘍の成長が遅延または逆抗したかどうかを判断するには、継続的な測定を使用し得る。疾患に関連した症状（例えば、苦痛）の軽減、および全体的な健康状態の改善もまた、治療の有効性の判断を助けるために使用し得る。

#### 【0493】

（生物学的実施例）

本発明の化合物は、ＣＸＣ - ケモカイン媒介性の状態および疾患の処置において有用である。その有用性は、以下のインビトロアッセイにおいて実証されるような、ＩＬ - 8およびＧＲＯ - ケモカインに対するその能力において明らかである。

#### 【0494】

（レセプター結合性アッセイ：）

（ＣＸＣＲ１ ＳＰＡアッセイ）

96ウェルプレートの各ウェルに、10 μgのhCXCＲ１ - ＣＨＯ過剰発現膜（Biosignal）および200 μg / ウェルのWGA - SPAビーズ（Amersham）の100 μl中の反応混合物を、ＣＸＣＲ１アッセイ緩衝液（25 mM HEPES、pH 7.8、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、125 mM NaCl、0.1 % BSA）（Sigma）中で調製した。リガンド[125I] - IL - 8の0.4 nMのストック（NEN）を、ＣＸＣＲ１アッセイ緩衝液中で調製した。試験化合物の20 ×ストック溶液を、DMSO（Sigma）中で調製した。IL - 8（R & D）の6 ×ストック溶液を、ＣＸＣＲ２アッセイ緩衝液中で調製した。上記溶液を、96ウェルプレート（PerkinElmer）に、以下のように添加した：10 μlの試験化合物またはDMSO、40 μlのＣＸＣＲ１アッセイ緩衝液またはIL - 8ストック、100 μlの反応混合物、50 μlのリガンドストック（最終[Ligand] = 0.1 nM）。アッセイプレートを、プレート振盪機上で5分間振盪し、次いで、Microbeta TriLux計数機（PerkinElmer）においてcpm / ウェルを測定する前に、8時間インキュベートした。全結合 - NSB（250 nM IL - 8）% 阻害を、IC<sub>50</sub>値で決定した。

#### 【0495】

（代替的ＣＸＣＲ１ ＳＰＡアッセイ）

（Biosignal PackardからのＣＸＣＲ１発現膜を用いるプロトコール）

各50 μl反応物に、0.05 pmol / mgの特異的活性を有する0.25 μg / μ



1のhCXCR1-CHO過剰発現膜(Biosignal Packard)および25  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ のWGA-SPAビーズ(Perkin Elmer Life Sciences)の作業ストックを、CXCR1アッセイ緩衝液(25 mM HEPES、pH 7.8、0.1 mM  $\text{CaCl}_2$ 、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、100 mM NaCl)(Sigma)中で調製した。この混合物を、氷上で30分間インキュベートし、次いで、2500 rpmで5分間遠心分離した。ビーズおよび膜を、CXCR1アッセイ緩衝液中に、最初の混合物中における濃度と同じ濃度で再懸濁した。リガンド[ $^{125}\text{I}$ ]-IL-8(Perkin Elmer Life Sciences)の0.125 nMストックを、CXCR1アッセイ緩衝液中で調製した。試験化合物を、まずDMSO(Sigma)中に半対数で連続希釈し、次いで、CXCR1アッセイ緩衝液中に20倍で希釈した。上記の溶液を、Corning NBS(非結合性表面)96ウェルアッセイプレートに、以下のように添加した: 20  $\mu\text{l}$ 試験化合物または5% DMSO(最終[DMSO] = 2%)、20  $\mu\text{l}$ の膜およびSPAビーズ混合物(最終[膜] = 5  $\mu\text{g}$ /反応物; 最終[SPAビーズ] = 500  $\mu\text{g}$ /反応物)、10  $\mu\text{l}$ のリガンドストック(最終[ $^{125}\text{I}$ -IL-8] = 0.025 nM)。cpm/ウェルをMicrobeta Trilux計数機(Perkin Elmer Life Sciences)で測定する前に、アッセイプレートを4時間インキュベートした。IC<sub>50</sub>値を、GraphPad Prismにおいて、非線形回帰分析を用いて定量した。

#### 【0496】

(代替的CXCR1 SPAアッセイ)

(EuroscreenからのCXCR1発現膜を用いるプロトコル)

各50  $\mu\text{l}$ の反応物に、3.47 pmol/mgの特異的活性を有する0.025  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ のhCXCR1-CHO過剰発現膜(Euroscreen)および5  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ のWGA-SPAビーズ(Perkin Elmer Life Sciences)の作業ストックを、CXCR1アッセイ緩衝液(25 mM HEPES、pH 7.8、2.0 mM  $\text{CaCl}_2$ 、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、125 mM NaCl)(Sigma)中で調製した。この混合物を、氷上で5分間インキュベートした。リガンド[ $^{125}\text{I}$ ]-IL-8(Perkin Elmer Life Sciences)の0.125 nMストックを、CXCR1アッセイ緩衝液中で調製した。試験化合物を、まずDMSO(Sigma)中に半対数で連続希釈し、次いで、CXCR1アッセイ緩衝液中に13.3倍で希釈した。上記の溶液を、Corning NBS(非結合性表面)96ウェルアッセイプレートに、以下のように添加した: 20  $\mu\text{l}$ 試験化合物または7.5% DMSO(最終[DMSO] = 3%)、20  $\mu\text{l}$ の膜およびSPAビーズ混合物(最終[膜] = 0.5  $\mu\text{g}$ /反応物; 最終[SPAビーズ] = 100  $\mu\text{g}$ /反応物)、10  $\mu\text{l}$ のリガンドストック(最終[ $^{125}\text{I}$ -IL-8] = 0.025 nM)。cpm/ウェルをMicrobeta Trilux計数機(Perkin Elmer Life Sciences)で測定する前に、アッセイプレートを4時間インキュベートした。IC<sub>50</sub>値を、GraphPad Prismにおいて、非線形回帰分析を用いて定量した。

#### 【0497】

CXCR1アッセイについて、本発明の化合物は、<20  $\mu\text{M}$ のIC<sub>50</sub>を有した。最も好ましい化合物(a1)~(a21)は、4 nM~3000 nMの範囲内のK<sub>i</sub>を有した。実施例56の化合物(すなわち、(a9))は、4 nMのK<sub>i</sub>を有し、実施例201.1の化合物(すなわち、(a20))は、123 nMのK<sub>i</sub>を有し、そして実施例201.9の化合物(すなわち、(a21))は、50 nMのK<sub>i</sub>を有した。

#### 【0498】

(CXCR2 SPAアッセイ)

96ウェルプレートの各ウェルに、4  $\mu\text{g}$ のhCXCR2-CHO過剰発現膜(Biosignal)および200  $\mu\text{g}$ /ウェルのWGA-SPAビーズ(Amersham)の100  $\mu\text{l}$ 中の反応混合物を、CXCR2アッセイ緩衝液(25 mM HEPES、pH 7.4、2 mM  $\text{CaCl}_2$ 、1 mM  $\text{MgCl}_2$ )中で調製した。リガンド[125



I] - IL - 8 の 0.4 nM のストック (NEN) を、CXCR2 アッセイ緩衝液中で調製した。試験化合物の 20 × ストック溶液を、DMSO (Sigma) 中で調製した。GRO - (R & D) の 6 × ストック溶液を、CXCR2 アッセイ緩衝液中で調製した。上記溶液を、96 ウェルプレート (PerkinElmer または Corning) に、以下のように添加した：10  $\mu$ l の試験化合物または DMSO、40  $\mu$ l の CXCR2 アッセイ緩衝液または GRO - ストック、100  $\mu$ l の反応混合物、50  $\mu$ l のリガンドストック (最終 [Ligand] = 0.1 nM)。試験化合物の DMSO 中 40 × ストック溶液を調整し、次いで、代わりに 5  $\mu$ l の試験化合物または DMSO および 45  $\mu$ l の CXCR2 アッセイ緩衝液を使用した以外は、上記プロトコルを使用した。アッセイプレートを、プレート振盪機上で 5 分間振盪し、次いで、Microbeta Trilux 計数機 (PerkinElmer) において cpm / ウェルを測定する前に、2 ~ 8 時間インキュベートした。全結合から非特異的結合を引いた % 阻害 (250 nM Gro - または 50  $\mu$ M アンタゴニスト) を決定し、IC<sub>50</sub> 値を計算した。本発明の化合物は、< 5  $\mu$ M の IC<sub>50</sub> を有した。

#### 【0499】

(代替的 CXCR2 SPA アッセイ)

(CXCR2 50  $\mu$ l アッセイを使用するプロトコル)

各 50  $\mu$ l の反応物に、0.4 pmol / mg の特異的活性を有する 0.031  $\mu$ g /  $\mu$ l の hCXCR2 - CHO 過剰発現膜 (Biosignal Packard) および 2.5  $\mu$ g /  $\mu$ l の WGA - SPA ビーズ (Perkin Elmer Life Sciences) の作業ストックを、CXCR2 アッセイ緩衝液 (25 mM HEPES、pH 7.4、2.0 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>) (Sigma) 中で調製した。この混合物を、氷上で 5 分間インキュベートした。リガンド [<sup>125</sup>I] - IL - 8 (Perkin Elmer Life Sciences) の 0.50 nM ストックを、CXCR2 アッセイ緩衝液中で調製した。試験化合物を、まず DMSO (Sigma) 中に半対数で連続希釈し、次いで、CXCR2 アッセイ緩衝液中に 13.3 倍で希釈した。上記の溶液を、Corning NBS (非結合性表面) 96 ウェルアッセイプレートに、以下のように添加した：20  $\mu$ l 試験化合物または 7.5 % DMSO (最終 [DMSO] = 3 %)、20  $\mu$ l の膜および SPA ビーズ混合物 (最終 [膜] = 0.625  $\mu$ g / 反応物；最終 [SPA ビーズ] = 50  $\mu$ g / 反応物)、10  $\mu$ l のリガンドストック (最終 [<sup>125</sup>I - IL - 8] = 0.10 nM)。cpm / ウェルを Microbeta Trilux 計数機 (Perkin Elmer Life Sciences) で測定する前に、アッセイプレートを 2 時間インキュベートした。IC<sub>50</sub> 値を、GraphPad Prism において、非線形回帰分析を用いて定量した。

#### 【0500】

(代替的 CXCR2 SPA アッセイ)

(CXCR2 200  $\mu$ l アッセイを使用するプロトコル)

各 200  $\mu$ l の反応物に、0.6 pmol / mg の特異的活性を有する 0.02  $\mu$ g /  $\mu$ l の hCXCR2 - CHO 過剰発現膜 (Biosignal Packard) および 2  $\mu$ g /  $\mu$ l の WGA - SPA ビーズ (Perkin Elmer Life Sciences) の作業ストックを、CXCR2 アッセイ緩衝液 (25 mM HEPES、pH 7.4、2.0 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>) (Sigma) 中で調製した。この混合物を、氷上で 5 分間インキュベートした。リガンド [<sup>125</sup>I] - IL - 8 (Perkin Elmer Life Sciences) の 0.40 nM ストックを、CXCR2 アッセイ緩衝液中で調製した。試験化合物を、まず DMSO (Sigma) 中に半対数で連続希釈し、次いで、CXCR2 アッセイ緩衝液中に 20 倍で希釈した。上記の溶液を、Corning NBS (非結合性表面) 96 ウェルアッセイプレートに、以下のように添加した：50  $\mu$ l 試験化合物または 10 % DMSO (最終 [DMSO] = 2.5 %)、100  $\mu$ l の膜および SPA ビーズ混合物 (最終 [膜] = 2  $\mu$ g / 反応物；最終 [SPA ビーズ] = 200  $\mu$ g / 反応物)、50  $\mu$ l のリガンドストック (最終 [<sup>125</sup>I



<sup>5</sup> I - I L - 8 ] = 0 . 1 0 n M ) 。 c p m / ウェルを M i c r o b e t a T r i l u x 計数機 ( P e r k i n E l m e r L i f e S c i e n c e s ) で測定する前に、アッセイプレートに2時間インキュベートした。I C <sub>50</sub> 値を、G r a p h P a d P r i s m において、非線形回帰分析を用いて定量した。

#### 【0501】

C X C R 2 アッセイについて、最も好ましい化合物 ( a 1 ) ~ ( a 2 1 ) は、2 n M ~ 3 6 n M の範囲内の K<sub>i</sub> を有した。実施例 5 6 の化合物 ( すなわち、( a 9 ) ) は、7 n M の K<sub>i</sub> を有し、実施例 2 0 1 . 1 の化合物 ( すなわち、( a 2 0 ) ) は、3 . 5 n M の K<sub>i</sub> を有し、そして実施例 2 0 1 . 9 の化合物 ( すなわち、( a 2 1 ) ) は、2 . 7 n M の K<sub>i</sub> を有した。

#### 【0502】

( カルシウム蛍光アッセイ ( F L I P R ) )

h C X C R 2 および G<sub>1</sub> / q で安定的にトランスフェクトした H E K 2 9 3 細胞を、1 0 , 0 0 0 細胞 / ウェルでポリ - D - リジン B l a c k / C l e a r プレート ( B e c t o n D i c k i n s o n ) 中にプレート培養し、そして 5 % C O<sub>2</sub>、3 7 °C で 4 8 時間インキュベートした。次いで、この培養物を、色素ローディング緩衝液 ( 1 % F B S、H B S S w . C a & M g、2 0 m M H E P E S ( C e l l g r o )、2 . 5 m M P r o b e n i c i d ( S i g m a ) ) 中 4 m M の f l u o - 4 , A M ( M o l e c u l a r P r o b e s ) と共に、1 時間インキュベートした。この培養物を、洗浄緩衝液 ( H B S S w . C a & M g、2 0 m M H E P E S、2 . 5 m M P r o b e n i c i d ( S i g m a ) ) で 3 回洗浄し、次いで、1 0 0 μ l / ウェルの洗浄緩衝液を加えた。

#### 【0503】

インキュベーションの間に、化合物を、0 . 4 % D M S O ( S i g m a ) および洗浄緩衝液中に 4 x ストックとして調製し、第 1 の添加プレート中のそれらそれぞれのウェルに添加した。I L - 8 または G R O - α ( R & D S y s t e m s ) 濃度を、洗浄緩衝液 + 0 . 1 % B S A 中で 4 x で調製し、第 2 の添加プレート中にそれらそれぞれのウェルに添加した。

#### 【0504】

培養プレートおよび両方の添加プレートを、次いで、その F L I P R 画像化システムに配置して、化合物、次いでそのリガンドの添加の際に、カルシウム蛍光における変化を決定した。簡潔には、5 0 μ l の化合物溶液または D M S O 溶液を、それぞれのウェルに添加し、カルシウム蛍光における変化を、F L I P R によって 1 分間測定した。その機器内で 3 分間インキュベーションした後、次いで、5 0 μ l のリガンドを添加し、カルシウム蛍光における変化を、F L I P R 機器によって 1 分間測定した。各刺激曲線下の面積を決定し、その試験化合物の I C<sub>50</sub> 値に対して、化合物 ( アゴニスト ) の刺激 % およびリガンド ( 0 . 3 n M の I L - 8 または G R O - α ) に対する総カルシウム応答の阻害 % を決定するために値を使用した。

#### 【0505】

( 2 9 3 - C X C R 2 についての化学走性アッセイ )

化学走性アッセイを、2 9 3 - C X C R 2 細胞 ( ヒト C X C R 2 を過剰発現する H E K - 2 9 3 細胞 ) に対して、F l u o r b l o k 挿入物 ( F a l c o n ) を使用して設定する。ここで使用されるその標準的なプロトコルは、以下の通りである：

- 1 . 挿入物を、3 7 °C で 2 時間、I V 型コラーゲン ( 2 μ g / m l ) でコーティングする。
- 2 . そのコラーゲンを除去し、挿入物を一晩風乾させる。
- 3 . 細胞を 1 0 μ M カルセイン A M ( M o l e c u l a r P r o b e s ) で 2 時間標識する。標識を、2 % F B S を含有する完全培地中で行う。
- 4 . 化合物の希釈を最小培地 ( 0 . 1 % B S A ) 中に行い、2 4 ウェルプレートのウェル内部に位置づけられたその挿入物内部に配置する。最小培地中に 0 . 2 5 n M の濃度の



IL-8 がウェル内に存在する。細胞を洗浄し、最小培地中に再懸濁し、50,000 細胞 / 挿入物の濃度でその挿入物内に配置する。

5. プレートを2時間インキュベートし、挿入物を除去し、新たな24ウェル中に配置する。蛍光を、励起 = 485 nm および発光 = 530 nm で検出する。

#### 【0506】

(細胞毒性アッセイ)

CXCR2 化合物についての細胞毒性アッセイを、293-CXCR2 細胞に対して行う。化合物の濃度を、高濃度において毒性について試験して、それらが結合アッセイおよび細胞ベースのアッセイにおけるさらなる評価のために使用され得るか否かを決定する。そのプロトコルは、以下の通りである：

1. 293-CXCR2 細胞を、完全培地中、5000 細胞 / ウェルの濃度で一晩配置する。

2. 化合物の希釈を、0.1% BSA を含有する最小培地中で行う。完全培地を注ぎだし、その化合物の希釈液を添加する。プレートを、4時間、24時間、48時間インキュベートする。細胞を10 μM カルセインAMで15分間標識して、細胞生存度を決定する。検出法は、上記と同じである。

#### 【0507】

(軟寒天アッセイ)

10,000 SKMEL-5 細胞 / ウェルを、1.2% 寒天および化合物の種々の希釈液を含有する完全培地の混合物中に配置する。寒天の最終濃度は、0.6% である。

21日後、生存細胞コロニーを、MTTの溶液(PBS中1 mg / ml)で染色する。次いで、プレートを走査して、コロニー数およびサイズを決定する。IC<sub>50</sub>を、総面積対化合物濃度を比較することによって決定する。

#### 【0508】

(CCR7 膜調製物)

Ba/F3-CCR7 膜を、以前に記載されるとおりに(Hipkinら, J. Biol. Chem., 272, 1997, 13869-76)調製した。細胞を遠心分離によってペレット化し、ホモジナイゼーション緩衝液(10 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 3 mM EGTA, pH 7.6)および1 μM PMSF中、氷上で30分間インキュベーションした。その細胞を、次いで、攪拌型RZR3ポリトロンホモジナイザー(Cafraam, Wiahton, Ont.)を用いて、900 RPMでの12ストロークによりDounceホモジナイザーで溶解した。そのインタクトな細胞および核を、500 × gで5分間の遠心分離により除去した。上清中のその細胞膜を、次いで、100,000 × gで30分間の遠心分離によりペレット化した。その膜を、次いで、glygly緩衝液(20 mM グリシルグリシン, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 250 mM スクロース, pH 7.2)中に再懸濁し、等分し、急速凍結して、-80 °C で保存した。

#### 【0509】

(CCR7 [<sup>35</sup>S]GTP S 交換アッセイ)

グアノシン5'-[<sup>35</sup>S]トリホスフェート([<sup>35</sup>S]GTP S、トリエチルアンモニウム塩；比活性 = 1250 Ci / mmol；NEN Boston, MA)の交換を、以前に記載されるように(Coxら, Mol. Pharmacol., 59, 2001, 707-15)、シンチレーション近接アッセイ(SPA)を使用して測定した。各アッセイ点について、2 μg の膜を、SPA 結合緩衝液(50 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 100 mM NaCl, 0.1% BSA, pH 7.6)中、200 μg 小麦胚芽アグルチニンコーティングSPAビーズ(WGA-SPA; Amersham, Arlington Heights, IL)とともに室温で30分間予備インキュベートした。そのビーズおよび膜を、96ウェルIsoplate(Wallac, Gaithersburg, MD)に移し、2 nM MIP-3 および/または化合物の存在下または非存在下で、10 μM グアノシン5'-ジホスフェート(GDP)とともに室温で60分間インキュベートした。そのインキュベーションを



、0.1 nM [ $^{35}\text{S}$ ] GTP Sを添加した後にさらに60分間継続した。膜結合した [ $^{35}\text{S}$ ] GTP Sを、1450 Microbeta TriLux counter (Wallac, Gaithersburg, MD) を使用して測定した。

【0510】

本発明の化合物は、10  $\mu\text{M}$  未満の  $\text{EC}_{50}$  を有した。実施例2065の化合物は13 nMの  $\text{EC}_{50}$  を有し、実施例2066の化合物は16 nMの  $\text{EC}_{50}$  を有し、実施例2105の化合物は3 nMの  $\text{EC}_{50}$  を有し、実施例2106の化合物は12 nMの  $\text{EC}_{50}$  を有した。

【0511】

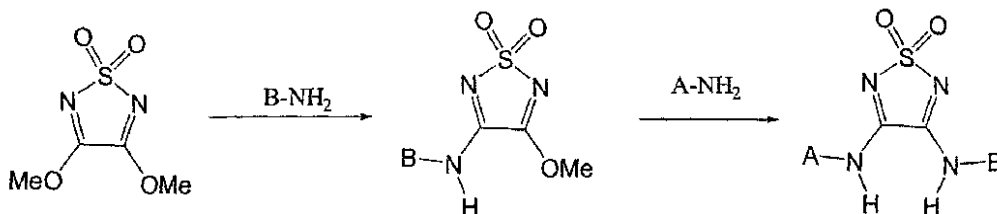
式IAの化合物は、当業者に公知のプロセス（以下の反応スキーム、ならびに以下の調製実施例および実施例）によって生成され得る。

【0512】

式IAの化合物の調製のための一般的な手順は、以下の通りである：

【0513】

【化216】



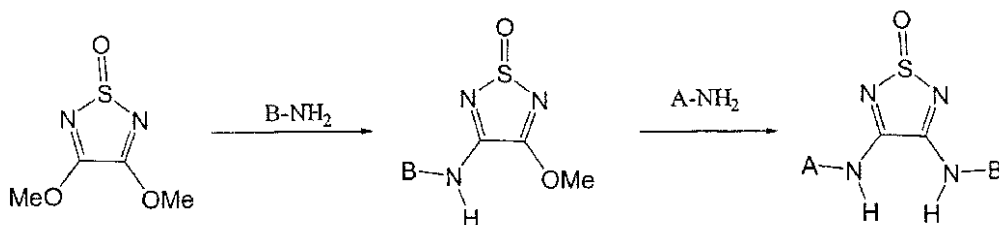
。

【0514】

本発明の化合物は、アミン（A-NH<sub>2</sub> または B-NH<sub>2</sub> のいずれか）をジメトキシチアジアゾールジオキシドと共に縮合して、モノメトキシチアジアゾールジオキシド中間体を得ることによって調製される。この中間体と、市販のアミンまたは調製アミン（A-NH<sub>2</sub> または B-NH<sub>2</sub> のいずれか）とのその後の縮合により、所望のケモカインアンタゴニストが得られる。

【0515】

【化217】



チアジアゾールオキシド化合物は、ジメトキシチアジアゾールオキシドで開始して同様に調製される。上記のアミン（A-NH<sub>2</sub> または B-NH<sub>2</sub>）とのその後の縮合により、所望のアンタゴニストが得られる。

【実施例】

【0516】

本明細書中に開示される本発明は、以下の調製実施例および実施例によって例示されるが、これらの調製実施例および実施例は、本開示の範囲を限定するために構築されるべきではない。代替的な機械的経路およびアナログ構造は、当業者に明らかであり得る。

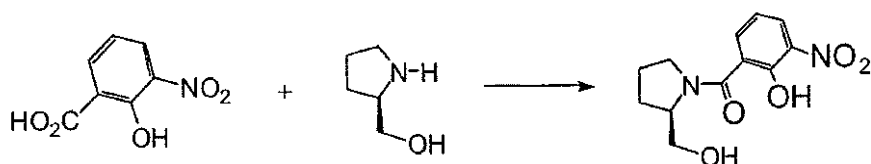
【0517】

（調製実施例1）

【0518】



## 【化 2 1 8】



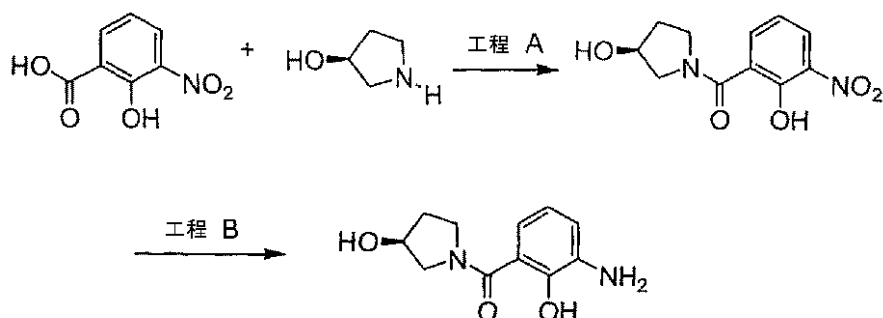
3 - ニトロサリチル酸 ( 5 0 0 m g 、 2 . 7 m m o l ) 、 D C C ( 5 6 3 m g ) および酢酸エチル ( 1 0 m L ) を混合し、1 0 分間攪拌した。( R ) - ( - ) - 2 - ピロリジンメタノール ( 0 . 2 7 m L ) を加え、得られた懸濁液を、室温で一晩攪拌した。固形物を濾過により除き、濾液を、1 N N a O H で洗浄した。水相を酸性化し、E t O A c で抽出した。得られた有機相を無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物を分取用プレートクロマトグラフィー ( シリカゲル、A c O H で飽和させた 5 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) で精製して、生成物 ( 3 3 8 m g 、 4 6 % 、 M H <sup>+</sup> = 2 6 7 ) を得た。

## 【 0 5 1 9 】

( 調製実施例 2 )

## 【 0 5 2 0 】

## 【化 2 1 9】



## ( 工程 A )

3 - ニトロサリチル酸 ( 9 . 2 g ) 、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート ( P y B r o P 、 2 3 g ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( D I E A 、 2 6 m L ) を、無水 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 2 5 m L ) 中で混合し、そして 2 5 分で 3 0 分間攪拌した。2 5 分間にわたって、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 5 m L ) 中の ( R ) - ( + ) - 3 - ピロリジノール ( 8 . 7 g ) を加え、得られた懸濁液を、室温で一晩攪拌した。その混合物を、1 M N a O H ( 水溶液 ) で抽出し、有機相を廃棄した。その水相を、1 M H C l ( 水溶液 ) で酸性化し、E t O A c で抽出し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗生成物 ( 7 g ) を得、これを、さらに精製することなく使用した。

## 【 0 5 2 1 】

## ( 工程 B )

上記の工程 A から得た粗生成物を、M e O H ( 1 0 0 m L ) 中で、水素ガス雰囲気下にて、1 0 % P d / C ( 0 . 7 g ) と共に一晩攪拌した。その反応混合物を、セライトに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、N H <sub>4</sub> O H で飽和した 1 0 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) で精製して、生成物 ( 2 . 5 g 、 4 1 % 、 M H <sup>+</sup> = 2 2 3 ) を得た。

## 【 0 5 2 2 】

( 調製実施例 2 . 1 )

## 【 0 5 2 3 】



## 【化 2 2 0】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解させた N - Boc - 3 - (アミノ) ピペリジン (0.5 g) に、ベンジルイソシアネート (3 mmol) を加えた。2 時間攪拌後、アミンスカベンジャー樹脂 (1.9 mmol) を加えて、混合物を一晩攪拌して、濾過して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  およびメタノールで逆洗して、有機物を減圧下で濃縮した。粗製物質を、減圧下で濃縮する前に 4 N  $\text{HCl}$  / ジオキサン (40 mL) 中で 2.5 時間攪拌して、表題化合物 (41%,  $\text{MH}^+ = 369$ ) を得た。

## 【0 5 2 4】

(調製実施例 2.2 ~ 2.6)

以下の表に示されるイソシアネート (またはクロロホメート) を使用することを除いて、調製実施例 2.1 に記載される手順に従って、アミンを得て、さらに精製せずに使用した。

## 【0 5 2 5】

## 【化 2 2 1】

調製 実施例	アミン	イソシアネート	アミン
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

(調製実施例 2.7)

## 【0 5 2 6】

## 【化 2 2 2】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) に溶解させた N - Boc - 3 - (アミノ) ピペリジン (5 mmol) に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (5 mmol) を加えて、この混合物を一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) で希釈して、トリ



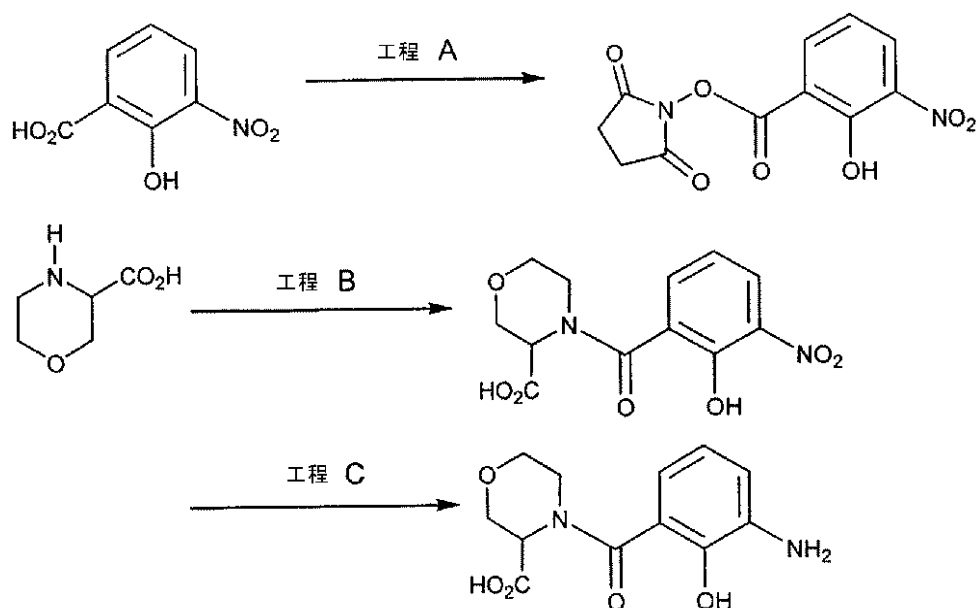
フルオロ酢酸 ( 10 mL ) で処理した。2 時間攪拌後、混合物を減圧下で濃縮して表題化合物 ( 43 % ,  $MH^+ = 233.1$  ) を得た。

【 0527 】

( 調製実施例 2 . 8 )

【 0528 】

【 化 223 】



( 工程 A )

3 - ニトロサルチル酸 ( 5 mmol ) および N - ヒドロキシスクシニミド ( 5 mmol ) を、2 % DMF /  $CH_2Cl_2$  の溶液に加えて、その後、DCC ( 5 mmol ) を加えた。2 時間攪拌後、混合物を濾過して、減圧下で濃縮して、この残渣を次の工程 B に直接使用した。

【 0529 】

( 工程 B )

上の工程 A 由来の生成物を、DMF に懸濁して、これに、 $CH_2Cl_2$  ( 10 mL ) / DMF ( 5 mL ) 中のモルホリン - 2 - カルボン酸・HCl ( 5 mmol ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 10 mmol ) を加えた。混合物を、一晩攪拌して、濾過して、1 N NaOH ( 50 mL ) で塩基性にして、 $CH_2Cl_2$  で洗浄して、5 N HCl で酸性にして、EtOAc で抽出した。有機層を、 $Na_2SO_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、所望の化合物を得て、これを工程 C に直接使用した (  $MH^+ = 296$  )。

【 0530 】

( 工程 C )

上の工程 B 由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例 2 工程 B と同様の手順に従って、表題化合物 ( 23 % ,  $MH^+ = 267$  ) を得た。

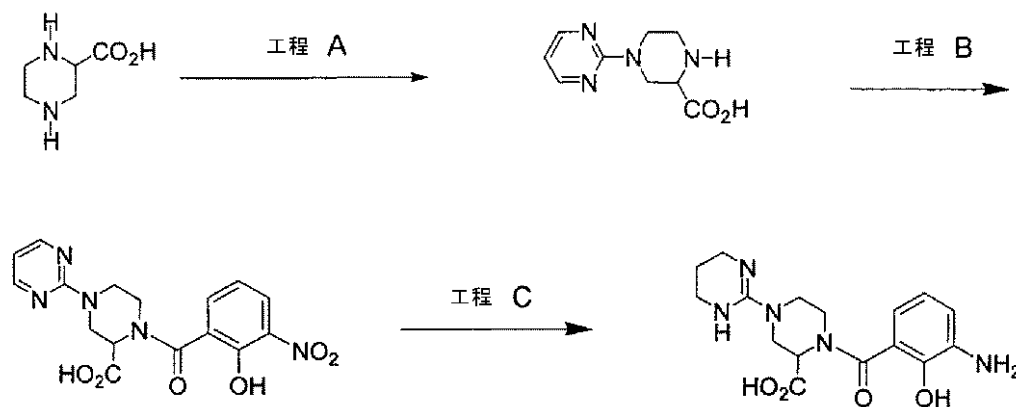
【 0531 】

( 調製実施例 2 . 9 )

【 0532 】



## 【化 2 2 4】



## (工程 A)

2 - ピペラジincarボン酸および 2 - クロロ - 1, 3 - ピリミジン、トリエチルアミンおよび MeOH と共に攪拌した。一晚還流にて攪拌後、混合物を濾過して、減圧下で濃縮して、所望の化合物を得て、これを直接工程 B に使用した (MH<sup>+</sup> = 209)。

## 【0 5 3 3】

## (工程 B)

上の調製実施例 2 . 9、工程 A 由来の化合物を使用することを除き、調製実施例 2 . 8、工程 B と同様の手順に従って、所望の化合物を得た (41%, MH<sup>+</sup> = 374)。

## 【0 5 3 4】

## (工程 C)

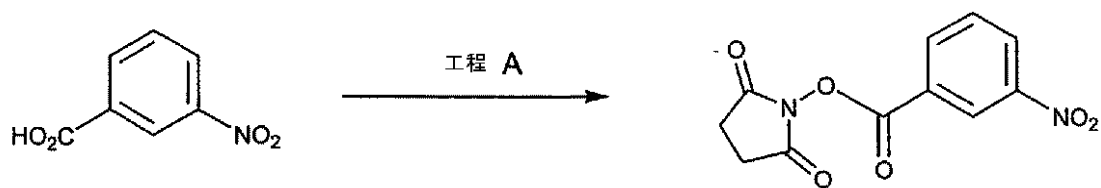
上の工程 B 由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 B と同様の手順に従って、所望の化合物を得た (99%, MH<sup>+</sup> = 344)。

## 【0 5 3 5】

## (調製実施例 2 . 10)

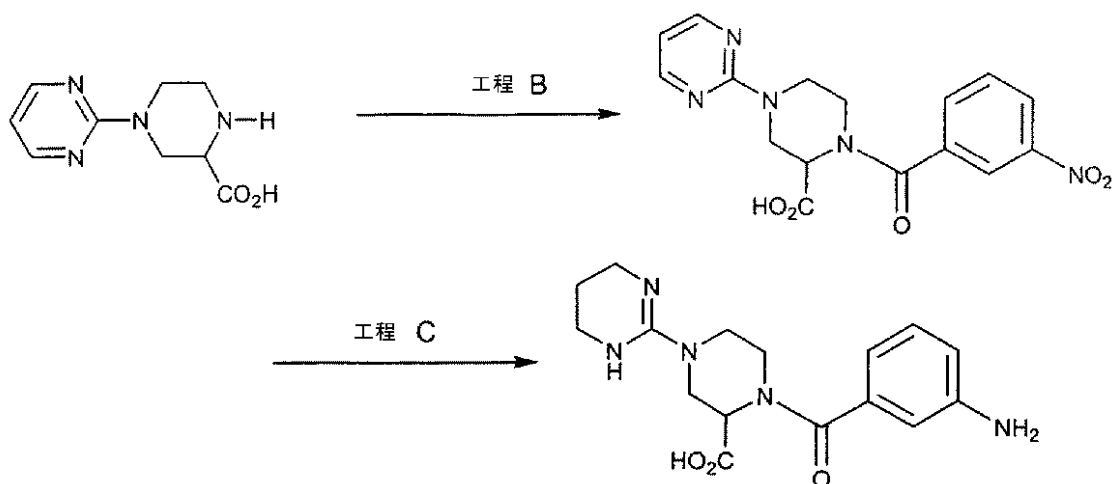
## 【0 5 3 6】

## 【化 2 2 5 - 1】



## 【0 5 3 7】

## 【化 2 2 5 - 2】



## (工程 A)



3 - ニトロ安息香酸を使用することを除き、調製実施例 2 . 8、工程 A と同様の手順に従って、所望の化合物を得て、工程 B に直接使用した。

【 0 5 3 8 】

( 工程 B )

調製実施例 2 . 9、工程 A 由来の生成物および調製実施例 2 . 10、工程 A 由来の生成物を使用することを除き、調製実施例 2 . 8、工程 B と同様の手順に従って、所望の化合物を得た ( 8 6 % )。

【 0 5 3 9 】

( 工程 C )

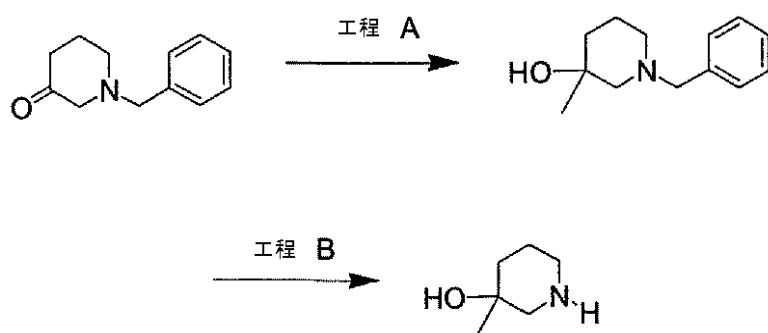
上の工程 B 由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 B と同様な手順に従って、所望の化合物 ( 6 7 % ,  $MH^+ = 331$  ) を得た。

【 0 5 4 0 】

( 調製実施例 2 . 1 1 )

【 0 5 4 1 】

【 化 2 2 6 】



( 工程 A )

N - ベンジルピペリドン ( 2 g、HCl 塩、水和物 ) を、THF ( 20 mL ) と共に攪拌して、乾燥状態まで濃縮して、減圧下に置いた。残渣を、THF ( 20 mL ) に溶解して、メチルリチウム ( Et<sub>2</sub>O 中 1 . 6 N の 2 . 5 当量 ) を、シリンジを介して加えた。3 時間攪拌後、混合物を減圧下で濃縮して、水で希釈して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過および減圧下での濃縮により、所望の生成物を得た ( 5 0 % ,  $MH^+ = 205$  )。

【 0 5 4 2 】

( 工程 B )

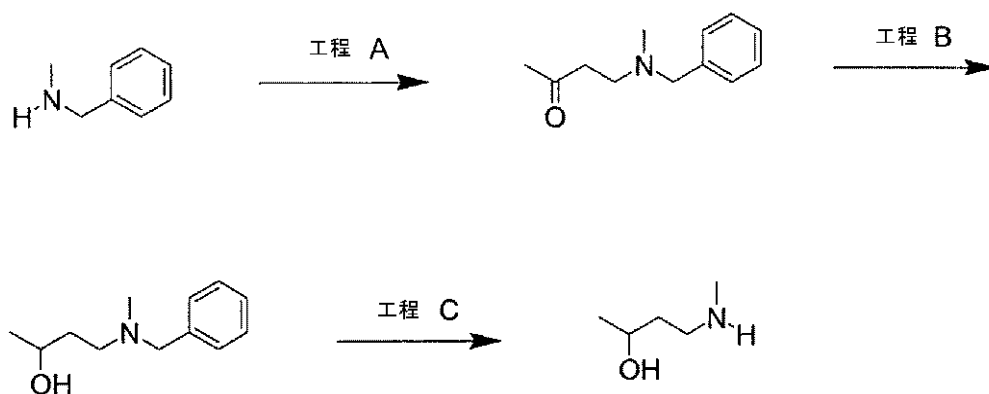
上の工程 A 由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 B と同様の手順に従って、表題化合物を得た ( 9 5 % ,  $MH^+ = 116$  )。

【 0 5 4 3 】

( 調製実施例 2 . 1 2 )

【 0 5 4 4 】

【 化 2 2 7 】





アセトン（50 mL）に溶解させたN - ベンジル - N - メチルアミン（20 mmol）に、濃HCl（20 mmol）、パラホルムアルデヒド（30 mmol）および2 - プロパノール（2 mL）を加えた。一晚還流にて攪拌後、混合物を減圧下で濃縮して、水で希釈して、pH 14まで塩基性にして、エーテルで抽出した。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、所望の生成物（98%）を得て、これを工程Bに直接使用した。

( 工 程 B )

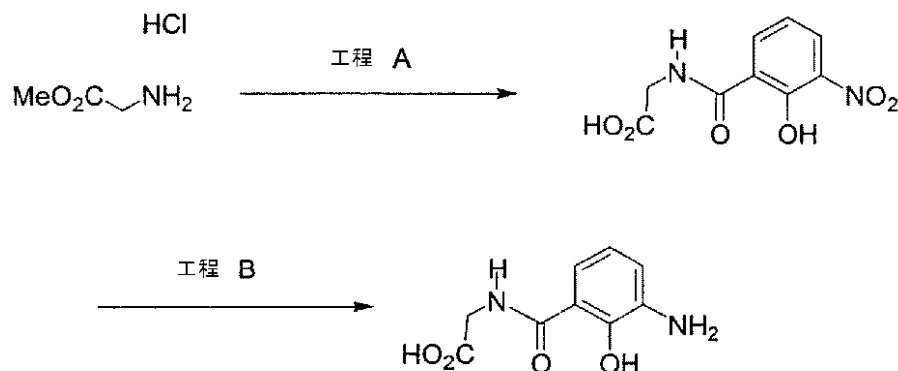
上の工程 A 由来の生成物 ( 5 0 0 m g ) を、 M e O H ( 2 0 m L ) に溶解して、これに N a B H <sub>4</sub> ( 5 0 m g ) を加えた。 1 0 分攪拌後、溶液を減圧下で濃縮して、所望の化合物を得て、これを精製せずに工程 C に直接使用した。

( 工程 C )

上の工程 B 由来の生成物を、MeOH (20 mL) で希釈して、これに AcOH (0.1 mL)、触媒量の Pd/C (10%) を加えて、この混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気 (風船) 下で一晩攪拌した。混合物を濾過して、ジオキサン中 4N HCl (1 mL) を加えて、混合物を減圧下で濃縮して、所望の化合物を得て、これを精製せずに直接使用した。

(調製実施例 2 . 1 3)

【化 2 2 8】



( 工程 A )

メチルグリシネートを使用することを除き、調製実施例 2、工程 A と同様の手順に従って、所望のエステルを得た。混合物を、200 mL の 1 N NaOH に注ぎ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。pH を 1 に調節して、NaCl を飽和するまで加えた。数時間後、得られる沈殿物を、濾過して、氷水で洗浄して、所望の生成物を得た (42%)。

( 工 程 B )

上の工程 A

に従って、表題化合物を得た（ 9 5 % ）。

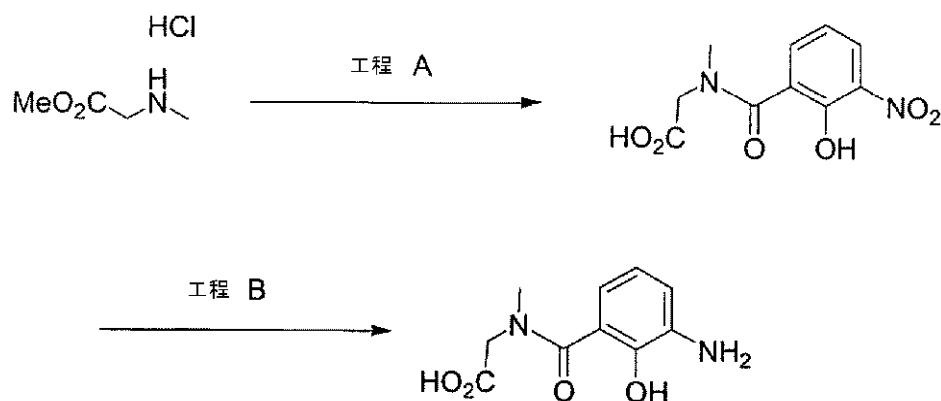
【 0 5 5 0 】

(調製実施)

0 5 5 1 】



## 【化 2 2 9】



## ( 工程 A )

メチル - N - メチルグリシネートを使用することを除き、調製実施例 2 . 1 3、工程 A と同様の手順に従って、所望の生成物を得た ( 1 8 % )。

## 【 0 5 5 2】

## ( 工程 B )

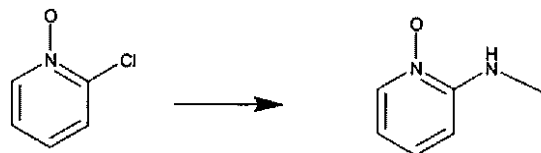
上の工程 A 由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 B と同様の手順に従って、表題化合物を得た ( 9 5 % ,  $MH^+ = 225$  )。

## 【 0 5 5 3】

( 調製実施例 2 . 1 6 )

## 【 0 5 5 4】

## 【化 2 3 0】



上の n - オキシド ( 2 g ) を、 $H_2NMe / H_2O$  ( 1 5 c m <sup>3</sup> ) と混合して、一晚 1 4 0 °C まで加熱した。炭酸カリウム ( 1 . 3 g ) を加えて、混合物を減圧下で濃縮した。EtOH による抽出および減圧下での濾液の濃縮により 1 . 5 6 g の粗製アミンを得た (  $MH^+ = 125$  )。

## 【 0 5 5 5】

( 調製実施例 3 ~ 1 0 . 5 0 )

以下の表に示されるカルボン酸、アミンおよびカップリング試薬 [ DCC ( 調製実施例 1 ) または PyBrop ( 調製実施例 2 ) ] を使用することを除いて、調製実施例 1 ~ 2 に記載される手順に従って、示されたアミド生成物を得て、さらに精製せずに使用した。

## 【 0 5 5 6】



## 【化 2 3 1】

調製 実施例	カルボン酸	アミン	生成物  1. カップリング剤 2. 収率% 3. MH <sup>+</sup>
3			  1. PyBrop 2. 87, 86 3. 181
4			  1. PyBroP 2. 49 3. 209
5		NH <sub>3</sub>	  1. PyBroP 2. 95 3. 153
6		-NH <sub>2</sub>	  1. PyBroP 2. 83 3. 167

## 【 0 5 5 7 】



【化 2 3 2】

7			<p>1. PyBroP 2. 76 3. 223</p>
8			<p>1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209</p>
9			<p>1. PyBroP 2. 59, 69 3. 207</p>
10			<p>1. PyBroP 2. 49, 86 3. 237</p>
10.1			<p>1. PyBroP 2. 30, 88 3. 193</p>

【 0 5 5 8 】



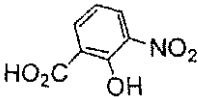
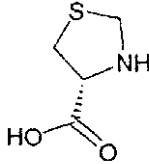
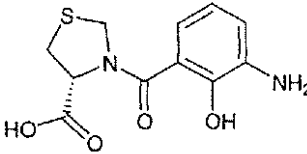
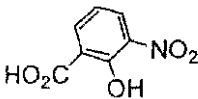
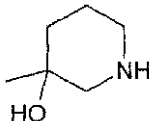
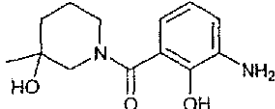
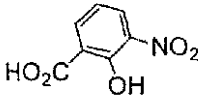
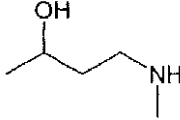
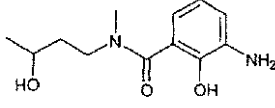
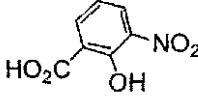
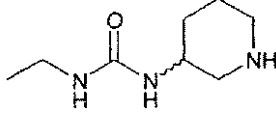
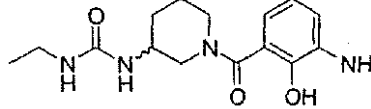
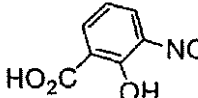
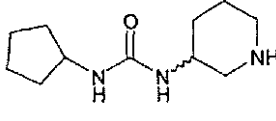
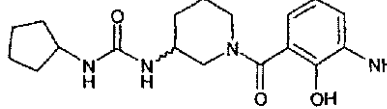
【化 2 3 3】

10.2			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 26,87</li> <li>3. 195</li> </ol>
10.3			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 38</li> <li>3. 209</li> </ol>
10.4			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 29</li> <li>3. 209</li> </ol>
10.5			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 38</li> <li>3. 223</li> </ol>
10.6		2.7 	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 32,99</li> <li>3. 367.9</li> </ol>
10.7			

【 0 5 5 9 】



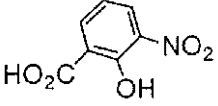
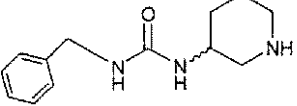
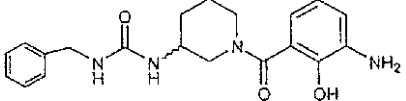
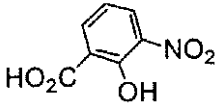
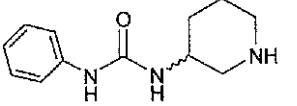
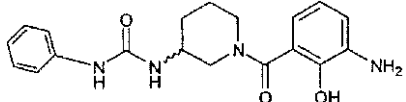
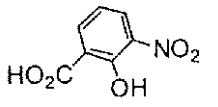
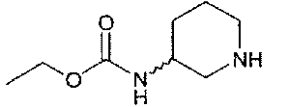
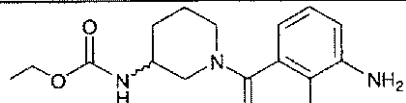
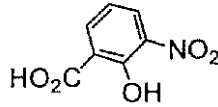
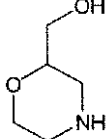
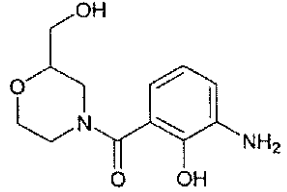
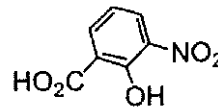
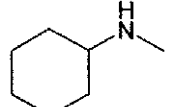
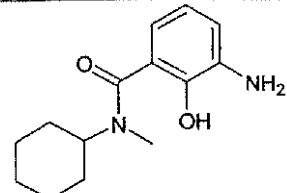
【化 2 3 4】

			1. PyBroP 2. 35,99 3. 237
10.8			 1. DCC 2. 30,99 3. 269
10.9		2.11 	 1. PyBroP 2. 58,95 3. 233.1
10.10		2.12 	 1. PyBroP 2. 42,95 3. 238.9
10.13		2.4 	 1. PyBroP 2. 51,95 3. 307
10.14		2.2 	 1. PyBroP 2. 55 3. 347

【0 5 6 0】



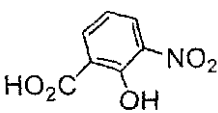
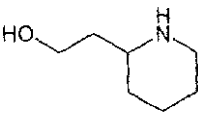
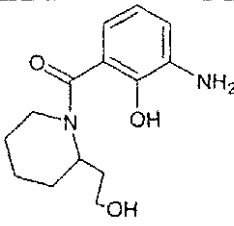
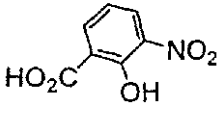
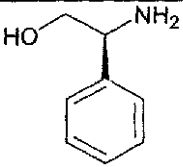
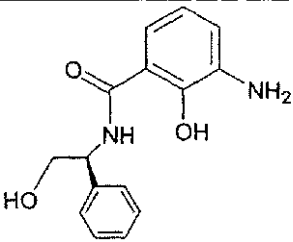
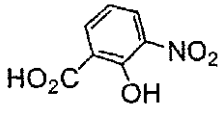
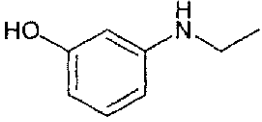
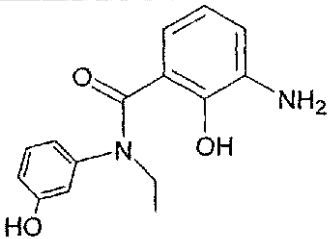
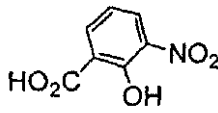
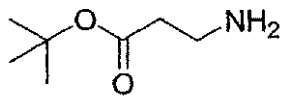
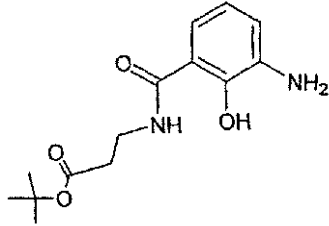
【化 2 3 5】

10.15		2.1 	 1. PyBroP 2. 41 3. 369.1
10.16		2.3 	 1. PyBroP 2. 56 3. 354.9
10.17		2.5 	 1. PyBroP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 	 1. PyBroP 2. 10,95 3. 252.9
10.19			 1. PyBroP 2. 42,95 3. 249

【0 5 6 1】



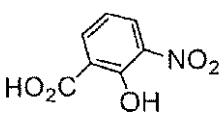
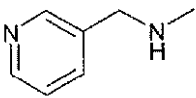
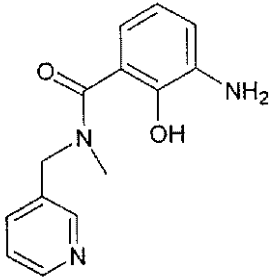
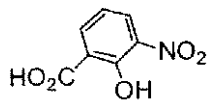
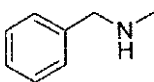
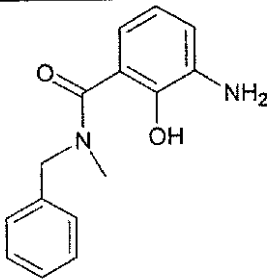
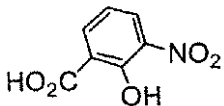
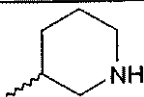
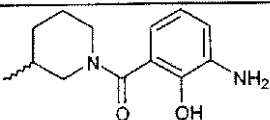
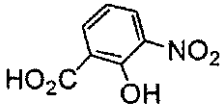
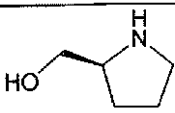
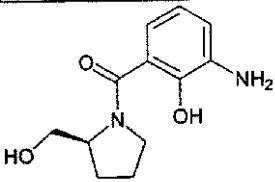
## 【化 2 3 6】

10.20			 1. PyBroP 2. 15,95 3. 264.9
10.21			 1. PyBroP 2. 64,95 3. 273
10.22			 1. PyBroP 2. 45,95 3. 273
10.23			 1. PyBroP 2. 44,95 3. 281

## 【 0 5 6 2 】



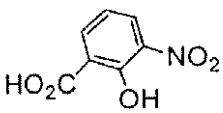
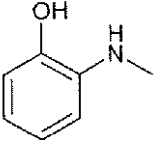
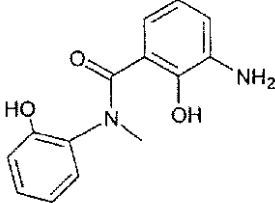
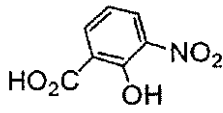
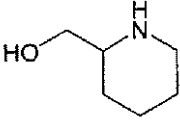
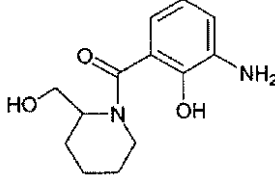
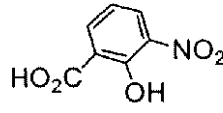
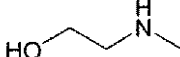
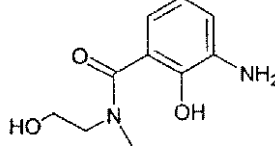
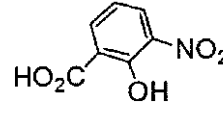
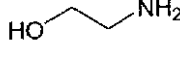
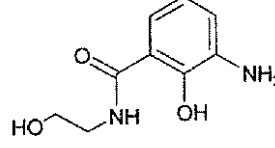
【化 2 3 7】

10.24			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 41,95</li> <li>3. 281.1</li> </ol>
10.25			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 48,95</li> <li>3. 257</li> </ol>
10.26			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DCC</li> <li>2. 15,99</li> <li>3. 235</li> </ol>
10.28			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 52,95</li> <li>3. 237.1</li> </ol>

【 0 5 6 3 】



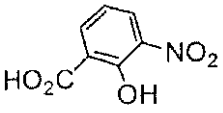
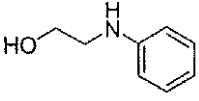
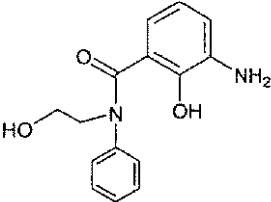
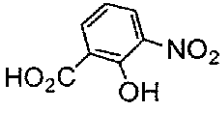
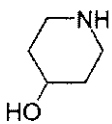
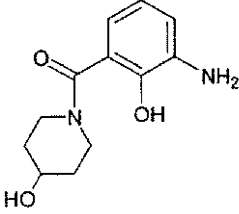
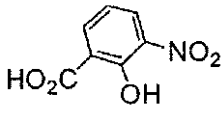
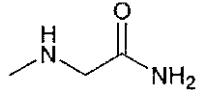
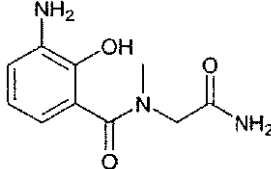
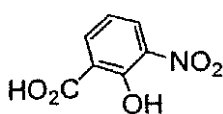
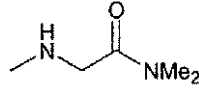
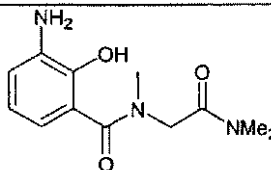
【化 2 3 8】

10.29			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 31,95</li> <li>3. 259.1</li> </ol>
10.30			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 54,95</li> <li>3. 250.9</li> </ol>
10.31			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 64,95</li> <li>3. 210.9</li> </ol>
10.32			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 47,95</li> <li>3. 197</li> </ol>

【 0 5 6 4 】



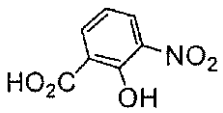
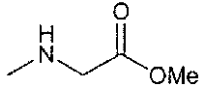
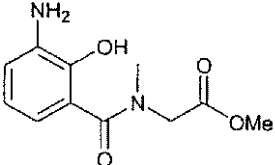
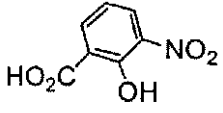
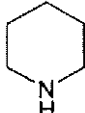
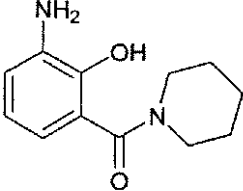
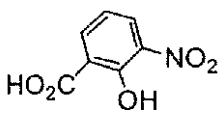
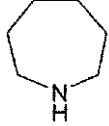
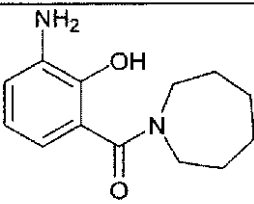
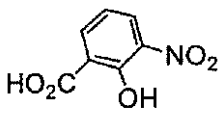
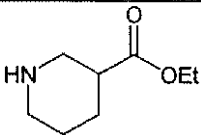
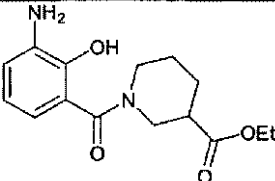
【化 2 3 9】

10.33			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 47,95</li> <li>3. 273</li> </ol>
10.34			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 51,95</li> <li>3. 237.1</li> </ol>
10.35			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 60,90</li> <li>3. 224</li> </ol>
10.36			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 65,99</li> <li>3. 252</li> </ol>

【 0 5 6 5 】



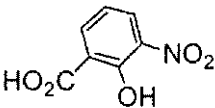
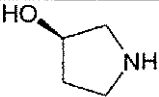
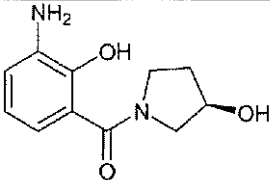
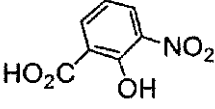
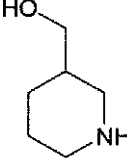
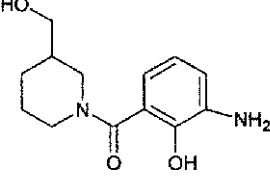
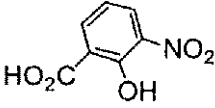
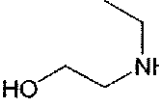
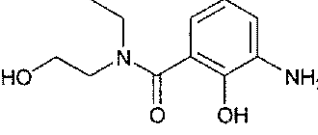
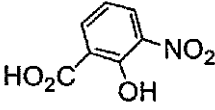
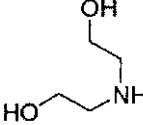
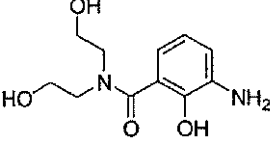
【化 2 4 0】

10.37			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 58,99</li> <li>3. 239</li> </ol>
10.38			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 35,99</li> <li>3. 221.1</li> </ol>
10.39			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 42,99</li> <li>3. 235.2</li> </ol>
10.40			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DCC</li> <li>2. 32,99</li> <li>3. 293.1</li> </ol>

【 0 5 6 6 】



## 【化 2 4 1】

10.41			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 45,99</li> <li>3. 223.1</li> </ol>
10.42			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 55,81</li> <li>3. 251.1</li> </ol>
10.43			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 68,66</li> <li>3. 224.9</li> </ol>
10.44			 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PyBroP</li> <li>2. 68,66</li> <li>3. 241.1</li> </ol>

## 【 0 5 6 7 】



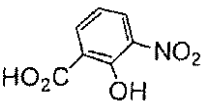
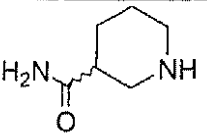
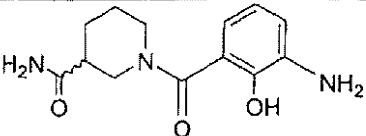
## 【化 2 4 2】

10.45		12.3 	
			1. PyBroP 2. 44,40 3. 295
10.46			
			1. DCC 2. 37,81 3. 265
10.47		2.6 	
			1. PyBroP 2. 71,95 3. 293.1
10.48			
			1. PyBroP 2. 35,99 3. 220.9
10.49			
			1. DCC 2. 16,99 3. 209.0

## 【 0 5 6 8 】



## 【化 2 4 3】

10.50			 1. DCC 2. 18,99 3. 264.0
-------	---	---	--

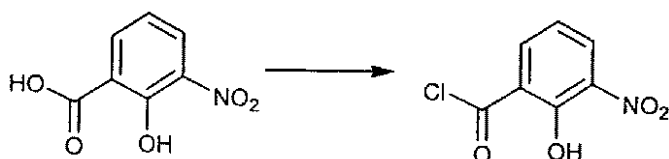
(調製実施例 10.55)

(調製実施例 3 についての別の手順)

(工程 A)

## 【0569】

## 【化 2 4 4】



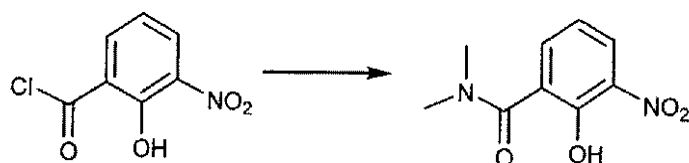
ジクロロメタン (150 mL) に溶解させたニトロサリチル酸 (3 g) に、室温にて、オキサリルクロライド (4.3 mL) および DMF (0.01 当量) を加えた。1 日攪拌後、混合物を、減圧下で濃縮して半固形を得て、これを、工程 B に直接使用した。

## 【0570】

(工程 B)

## 【0571】

## 【化 2 4 5】



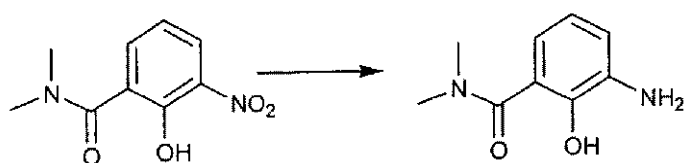
ジクロロメタン (50 mL) に希釈して、0℃まで冷却した工程 A 由来の物質に、THF 中のジメチルアミン (2 N 溶液、24.6 mL) およびトリエチルアミン (4 当量) を加えた。室温にて 24 時間攪拌後、混合物を減圧下にて濃縮して、1 M 水酸化ナトリウム (30 mL) で希釈して、半時間攪拌後にジクロロメタンで洗浄した。水層を、6 M HCl 水溶液で酸性にして、ジクロロメタンで抽出して、そして有機層を水で洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて、濃縮して、表題化合物 (3.2 g, 93%) を得た。

## 【0572】

(工程 C)

## 【0573】

## 【化 2 4 6】



上の工程 B 由来の生成物 (6 g)、10% Pd/C (0.6 g) および EtOH (80 mL) の混合物を、パーシェーカー (parr shaker) 中で水素下 (40 ps



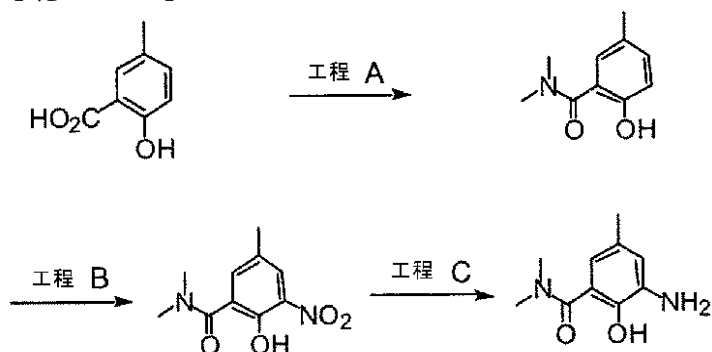
i) 室温にて2日間攪拌した。セライトを介する濾過および減圧下での濃縮により、表題化合物 (5.1 g, 99%,  $MH^+ = 181$ ) を得た。

【0574】

(調製実施例11)

【0575】

【化247】



(工程A)

ジメチルアミン (THF 中 2 M、33 mL) および 5-メチルサルチル酸 (5 g) を使用することを除いて、調製実施例1と同様の手順に従って、所望の生成物を調製した (6.5 g)。

【0576】

(工程B)

$H_2SO_4$  中の硝酸 (0.8 mL) を加えて、上の工程A由来の生成物 (3 g) の冷却した ( $-20^\circ$ )  $H_2SO_4$  懸濁液 (25 mL) に加えた。混合物を、50% NaOH 水溶液の滴下により処理して、 $CH_2Cl_2$  で抽出して、無水  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、粗製固体として生成物 (2.1 g, 44%,  $MH^+ = 225$ ) を得た。

【0577】

(工程C)

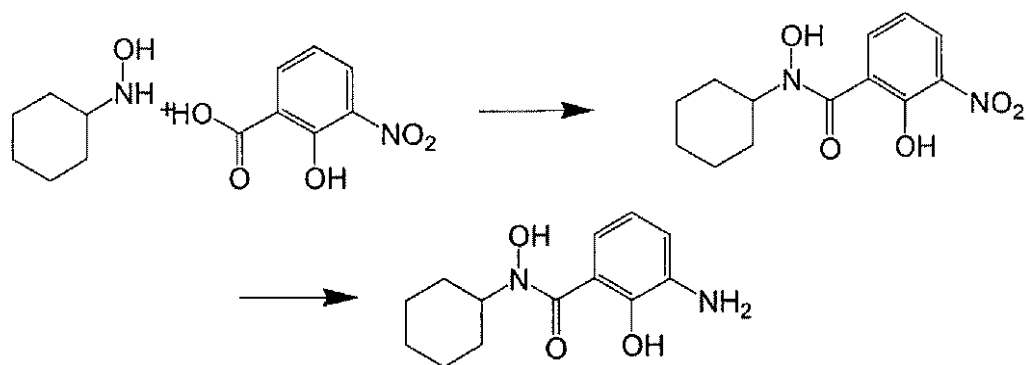
調製実施例2の工程Bに記載される同じ方法で、生成物を調製した (0.7 g、99%、 $MH^+ = 195$ )。

【0578】

(調製実施例11.1)

【0579】

【化248】



(工程A)

調製実施例2、工程Aに記載される手順を使用して、上のアミンを酸と反応させて、所望のアミド (54%) を得た。

【0580】

(工程B)



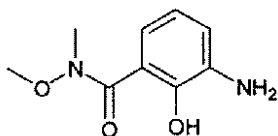
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (1.22 g) を水 (4 mL) に溶解して、その後、 $\text{NH}_3 / \text{H}_2\text{O}$  (300 ul) を加えた。次いで、この溶液を、ジオキサン (4 mL) 中工程 A 由来の生成物 (200 mg) に加えて、30 分間攪拌した。粗製物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ , 20 : 1) を介して精製して、100 mg の生成物を得た (56%,  $\text{MH}^+ = 251$ )。

【0581】

(調製実施例 11.2)

【0582】

【化249】



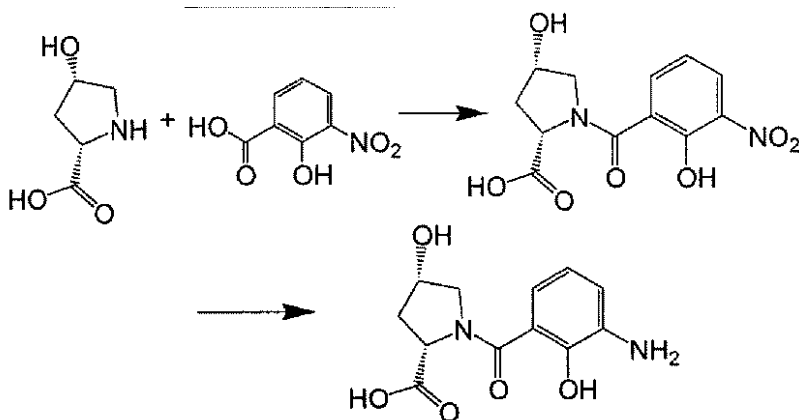
N-メチルメトキシラミンを使用することを除いて、調製実施例 11.1、工程 A および B に記載される手順に従って、表題化合物を得た (86%,  $\text{MH}^+ = 181$ )。

【0583】

(調製実施例 11.10)

【0584】

【化250】



(工程 A)

N-ヒドロキシスクシニミドおよび  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 2% DMF を使用することを除いて、調製実施例 1 に記載される手順に従って、所望のアミドを得た (33%,  $\text{MH}^+ = 297$ )。

【0585】

(工程 B)

調製実施例 2、工程 B に記載される手順に従って、アミンを調製した (99%,  $\text{MH}^+ = 267$ )。

【0586】

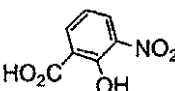
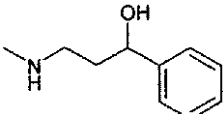
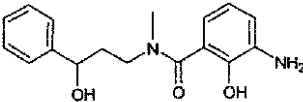
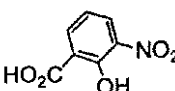
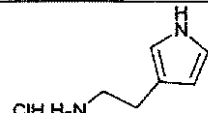
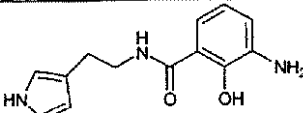
(調製実施例 11.11 ~ 11.18)

示されるカルボン酸、アミンおよびカップリング試薬 DCC を使用することを除いて、調製実施例 11.11 に記載される手順に従って、示されるアミド生成物を得て、さらに精製せずに使用した。

【0587】

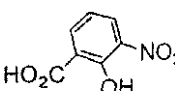
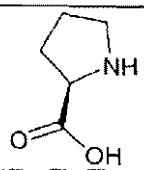
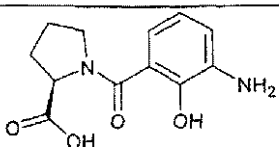
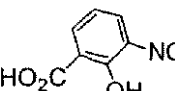
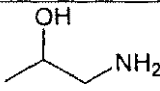
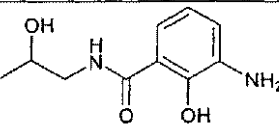
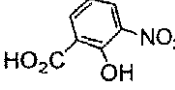
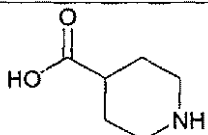
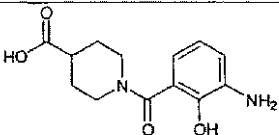
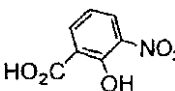
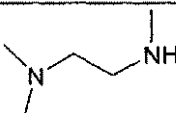
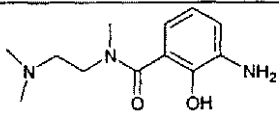
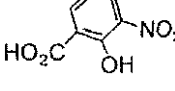
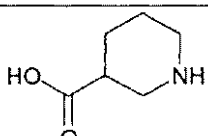
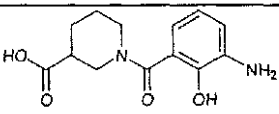
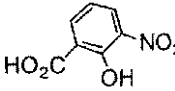
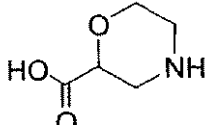
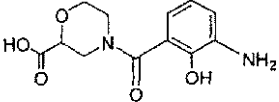


## 【化 2 5 1】

調製 実施例	カルボン酸	アミン	生成物	1. 収率% 2. MH <sup>+</sup>
11.11				1. 45,92 2. 310.0
11.12				1. 45,95 2. 247.2

## 【 0 5 8 8 】

## 【化 2 5 2】

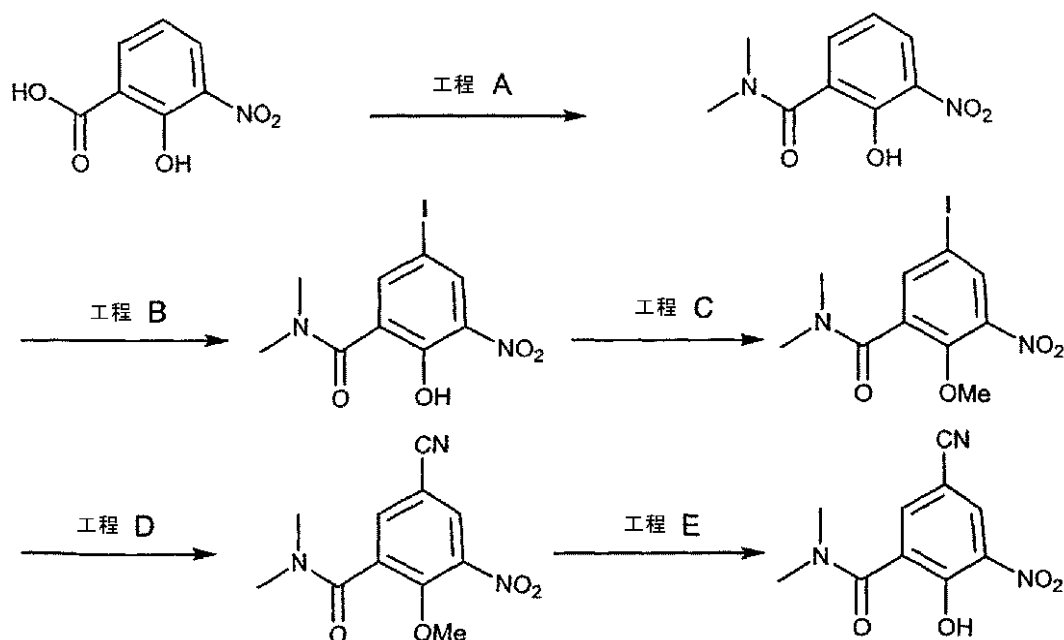
11.13				1. 85,85 2. 251.1
11.14				1. 99,92 2. 211.1
11.15				1. 48,84 2. 265
11.16				1. 78,91 2. 238.1
11.17				1. 67,90 2. 265.1
11.18				1. 28,99 2. 267

(調製実施例 1 2)

## 【 0 5 8 9 】

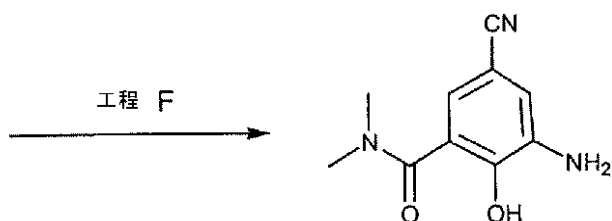


## 【化 2 5 3 - 1】



## 【 0 5 9 0 】

## 【化 2 5 3 - 2】



## ( 工 程 A )

R - ( + ) - 3 - ピロリジノールの代りにジメチルアミンを使用することを除いて、調製実施例 2、工程 A に記載される同様の手順に従って、所望の生成物を調製した。

## 【 0 5 9 1 】

## ( 工 程 B )

上の工程 A 由来の生成物 ( 8 g ) を、ヨウ素 ( 9 . 7 g )、硫酸銀 ( 1 1 . 9 g )、EtOH ( 2 0 0 m L ) および水 ( 2 0 m L ) と混合して、一晚攪拌した。濾過、濾液の濃縮、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の再溶解および 1 M HCl 水溶液での洗浄により、有機溶液を得て、これを無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、生成物を得た ( 7 . 3 g , 5 7 % , MH<sup>+</sup> = 3 3 7 )。

## 【 0 5 9 2 】

## ( 工 程 C )

上の工程 B 由来の生成物 ( 3 . 1 g ) を、DMF ( 5 0 m L ) および MeI ( 0 . 6 m L ) と混合した。NaH ( 鋇物油中 6 0 %、0 . 4 g ) を少量ずつ加えて、混合物を、一晚攪拌した。減圧下での濃縮により、残渣を得て、これを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に希釈して 1 M NaOH で洗浄して、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラム ( EtOAc / ヘキサン , 1 : 1 ) を通して精製して、所望の化合物を得た ( 1 . 3 g , 4 1 % , MH<sup>+</sup> = 3 5 1 )。

## 【 0 5 9 3 】

## ( 工 程 D )

上の工程 D 由来の生成物 ( 2 0 0 m g )、Zn ( CN )<sub>2</sub> ( 1 3 2 m g ) , Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 1 3 0 m g ) および DMF ( 5 m L ) を、8 0 にて 4 8 時間加熱して、次い



で、室温まで冷却して、EtOAcおよび2M NH<sub>4</sub>OHで希釈した。よく振盪した後、有機抽出物を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して、分取プレートクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc/ヘキサン、1:1）により精製して、所望の化合物（62mg, 44%, MH<sup>+</sup> = 250）を得た。

【0594】

（工程E）

BBr<sub>3</sub>（1.3mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中1M）を、上の工程D由来の生成物（160mg）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液（5mL）に加えて、30分間攪拌した。混合物を水で希釈して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出して、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させて、ろ過して、減圧下で濃縮して、所望の化合物（158mg, MH<sup>+</sup> = 236）を得た。

【0595】

（工程F）

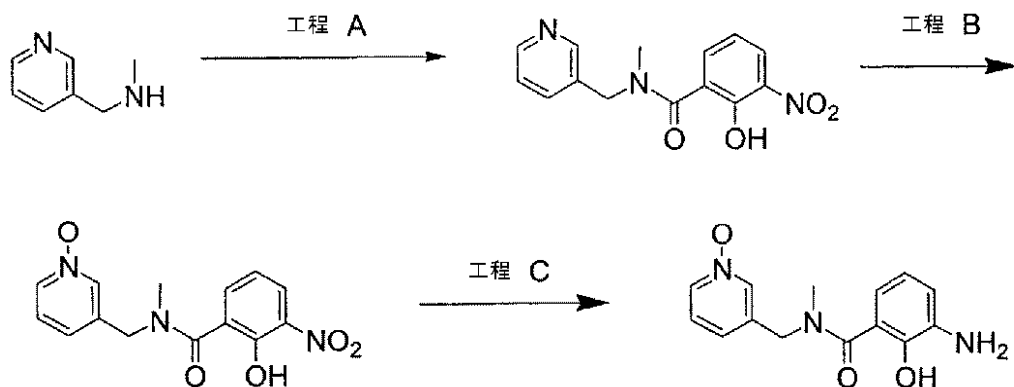
上の工程E由来の生成物（160mg）、酸化白金（83%, 19mg）およびEtOH（20mL）を、水素下で（25~40psi）1.5時間攪拌した。セライトを介する濾過および減圧下での濃縮により生成物を得た（165mg, MH<sup>+</sup> = 206）。

【0596】

（調製実施例12.1）

【0597】

【化254】



（工程A）

3-（メチルアミノメチル）ピリジンおよび3-ニトロサリチル酸を使用することを除いて、調製実施例2、工程Aと同様の手順に従って、所望の化合物を調製した（41%）。

【0598】

（工程B）

上の工程A由来の化合物（0.3g）を、クロロホルム（15mL）に希釈して、mCPBA（0.4g）と共に2時間攪拌した。カラムクロマトグラフィー（シリカ、10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）により精製して、ピリジルN-オキシド（0.32g, 100%, MH<sup>+</sup> = 303.9）を得た。

【0599】

（工程C）

上の工程B由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例11.1、工程Bと同様の手順に従って、所望の化合物を得た（15%, MH<sup>+</sup> = 274）。

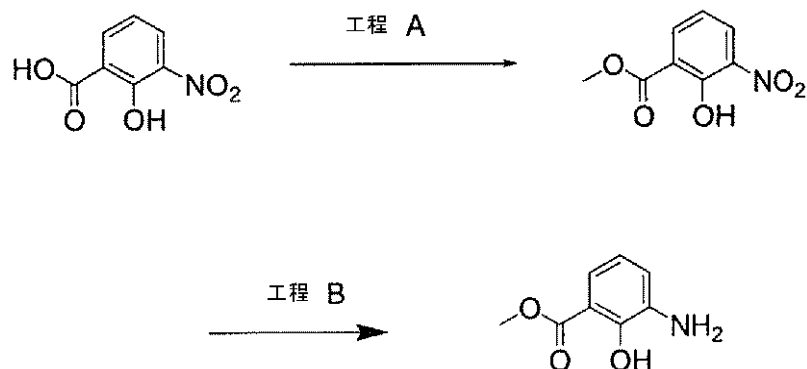
【0600】

（調製実施例12.2）

【0601】



## 【化 2 5 5】



## (工程 A)

MeOH (100 mL) および濃  $H_2SO_4$  (1 mL) 中の 3 - ニトロサリチル酸 (4 g) を、一晩加熱攪拌して、減圧下で濃縮して、 $CH_2Cl_2$  で希釈して、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (シリカ, 5% MeOH /  $CH_2Cl_2$ ) により精製して、メチルエステルを得た (2.8 g, 65%)。

## 【0602】

## (工程 B)

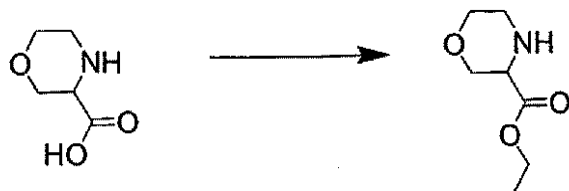
上の工程 A 由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 B と同様の手順に従って、所望の化合物を得た (95%,  $MH^+ = 167.9$ )。

## 【0603】

## (調製実施例 12.3)

## 【0604】

## 【化 2 5 6】



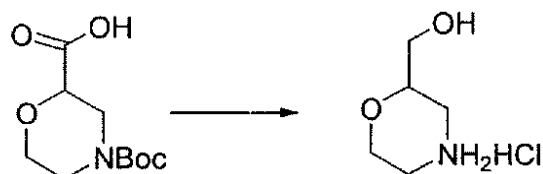
EtOH (40 mL) 中のモルホリン - 2 - カルボン酸 (200 mg) に、0 にて、塩化アセチル (3 mL) を加えて、混合物を一晩還流にて攪拌した。減圧下にて濃縮して、 $CH_2Cl_2$  で希釈して、 $NaHCO_3$  水溶液で洗浄して、表題化合物を得た (99%,  $MH^+ = 160.1$ )。

## 【0605】

## (調製実施例 12.4)

## 【0606】

## 【化 2 5 7】



THF (5 mL) 中の N - Boc - モルホリン - 2 - カルボン酸 (2 g) に、0 にて、ボランの溶液を加えた。THF 複合体 (1 N, 10.38 mL) およびこの混合物を、0 にて 30 分間攪拌して、そして、室温にて 2 時間攪拌した。水 (200 mL) を反応物に加えて、混合物を  $CH_2Cl_2$  で希釈して、 $Na_2SO_4$  で乾燥させて、減圧下で濃縮して、490 mg の生成物 (26%) を得た。次いで、生成物を、4 N HCl / ジオキサン中で攪拌して、アミン塩を得た。

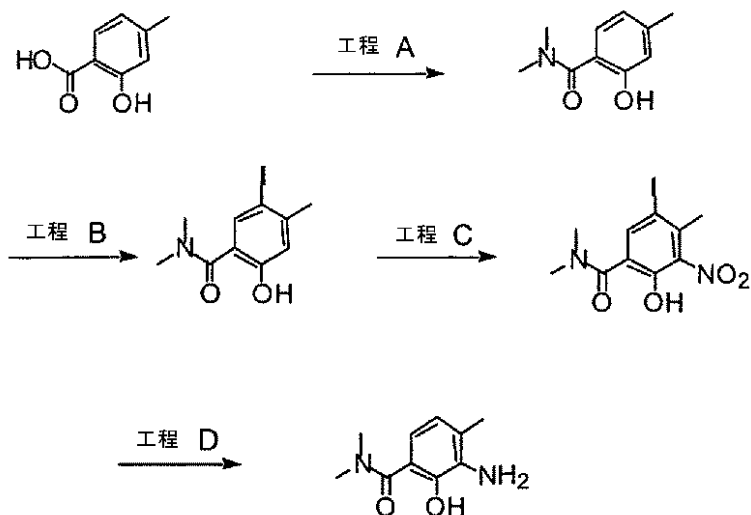


【 0 6 0 7 】

( 調 製 実 施 例 1 3 )

【 0 6 0 8 】

【 化 2 5 8 】



( 工 程 A )

ジメチルアミン ( T H F 中 2 M 、 5 0 m L ) および 4 - メチルサリチル酸 ( 1 5 g ) を使用することを除いて、調製実施例 1 に従って、所望の化合物を調製した ( 6 . 3 g , 3 5 % )。

【 0 6 0 9 】

( 工 程 B )

上の工程 A 由来の生成物 ( 1 . 5 g ) を、ヨウ素 ( 2 . 1 g ) 、  $\text{NaHCO}_3$  ( 1 . 1 g ) 、  $\text{EtOH}$  ( 4 0 m l ) および水 ( 1 0 m l ) と混合して、一晚攪拌した。濾過、濾液の濃縮、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の再溶解および 1 M  $\text{HCl}$  水溶液での洗浄により、有機溶液を得て、これを無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル , 0 . 5 ~ 0 . 7 %  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) により精製して、生成物を得た ( 0 . 5 g , 2 0 % ,  $\text{MH}^+ = 3 0 6$  )。

【 0 6 1 0 】

( 工 程 C )

$\text{AcOH}$  ( 1 0 m l ) 中の硝酸 ( 3 . 8 m l ) を、上の工程 B 由来の生成物 ( 0 . 8 g ) に加えて、この混合物を 4 0 分間攪拌した。混合物を水で希釈して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈して、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、橙色固体として生成物を得た ( 0 . 8 g , 9 2 % ,  $\text{MH}^+ = 3 5 1$  )。

【 0 6 1 1 】

( 工 程 D )

上の工程 C 由来の生成物 ( 8 0 0 m g ) 、 1 0 %  $\text{Pd} / \text{C}$  ( 1 0 0 m g ) , および  $\text{EtOH} / \text{MeOH}$  ( 4 0 m l ) を、パーシェーカー中で水素下 ( 4 5 p s i ) 、 1 . 5 時間攪拌した。セライトを介する濾過および減圧下での濃縮により表題化合物を得て、分取プレートカラムクロマトグラフィー ( シリカ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$  で飽和させた 1 0 %  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) により精製した後、生成物 ( 9 2 m g , 2 2 % ,  $\text{MH}^+ = 1 9 5$  ) を得た。

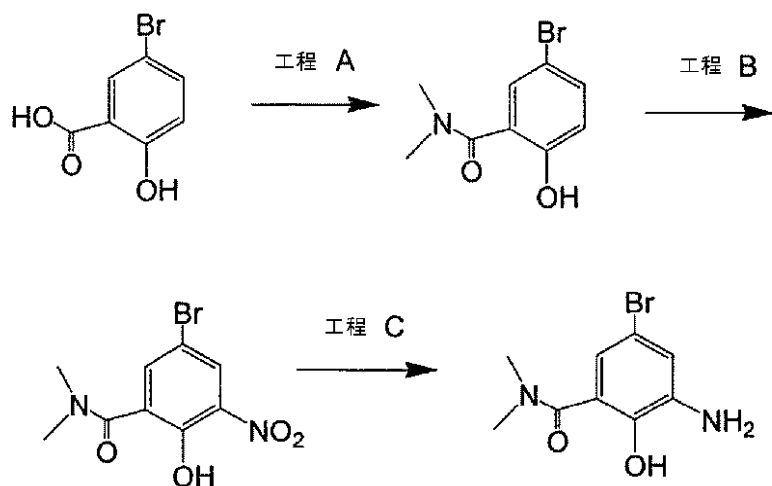
【 0 6 1 2 】

( 調 製 実 施 例 1 3 . 1 )

【 0 6 1 3 】



## 【化 2 5 9】



## (工程 A)

ジメチルアミン (THF 中 2 M、23 mL) および 5 - ブロモサリチル酸 (5 g) を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 A と同様の手順に従って、所望の化合物を調製した (4.2 g, 75%,  $MH^+ = 244$ )。

## 【0614】

## (工程 B)

AcOH (100 mL) 中の硝酸 (10 mL) を、上の工程 A 由来の生成物 (2 g) に加えて、この混合物を 20 分間攪拌した。混合物を水で希釈して、 $CH_2Cl_2$  で抽出して、無水  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、黄色固体として生成物を得た (1.9 g, 80%,  $MH^+ = 289$ )。

## 【0615】

## (工程 C)

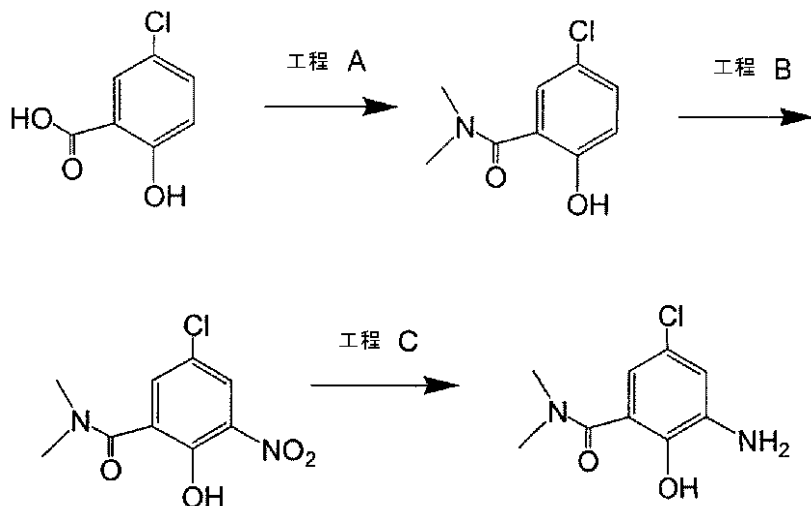
上の工程 B 由来の化合物 (1.9 g) を、EtOH (50 mL) に部分的に溶解した。EtOH 中の濃 HCl (40 mL 中の 5 mL)、次いで  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (5.74 g) を加えて、室温にて一晩攪拌した。粗製生成物を、減圧下で濃縮して、 $CH_2Cl_2$  で希釈して、 $NaHCO_3$  水溶液で洗浄して、無水  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、固体として生成物を得た (185 mg, 9%,  $MH^+ = 259$ )。

## 【0616】

## (調製実施例 13.2)

## 【0617】

## 【化 2 6 0】



## (工程 A)



ジメチルアミン (THF 中 2 M、29 mL) および 5 - クロロサリチル酸 (5 g) を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 A と同様の手順に従って、所望の化合物を調製した (4.5 g, 78%,  $MH^+ = 200$ )。

【0618】

(工程 B)

AcOH (100 mL) 中の硝酸 (10 mL) を、上の工程 A 由来の生成物 (2 g) に加えて、この混合物を 20 分間攪拌した。混合物を水で希釈して、 $CH_2Cl_2$  で抽出して、無水  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、固体として生成物を得た (2.2 g, 88%,  $MH^+ = 245$ )。

【0619】

(工程 C)

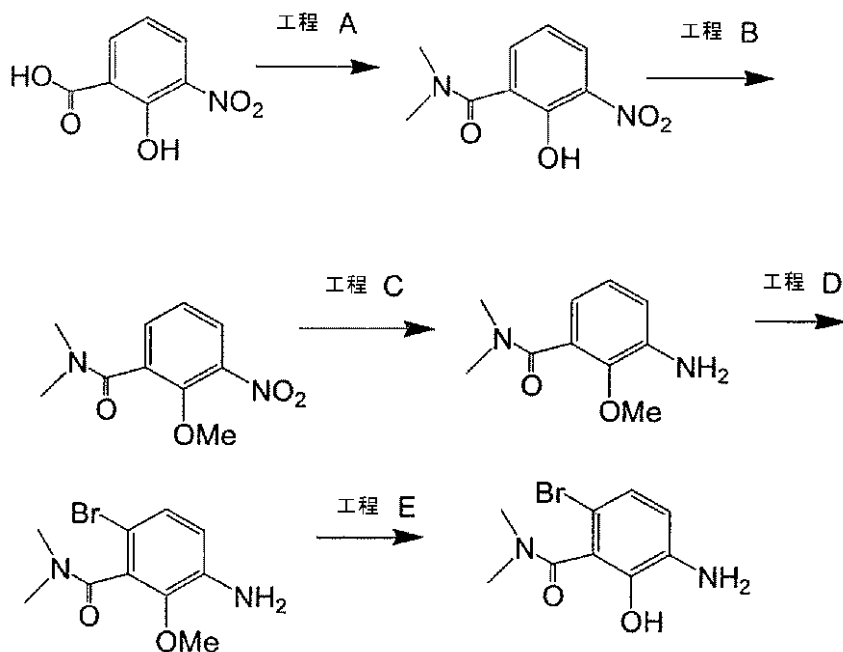
上の工程 B 由来の化合物 (2.2 g) を、EtOH (50 mL) に部分的に溶解した。EtOH 中の濃 HCl (40 mL 中の 5 mL)、次いで  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (7.01 g) を加えて、室温にて一晩攪拌した。粗製生成物を、減圧下で濃縮して、 $CH_2Cl_2$  で希釈して、NaOH で中和した。全乳濁液を、セライトを通して濾過して、層を分離して、有機層を無水  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、固体を得た (540 mg, 22%,  $MH^+ = 215$ )。

【0620】

(調製実施例 13.3)

【0621】

【化261】



(工程 A)

無水  $CH_2Cl_2$  (200 mL) 中の 3 - ニトロサリチル酸 (10 g)、PyBrOP (20.52 g)、および DIEA (28 mL) を室温にて 10 分間攪拌した。ジメチルアミン (THF 中 2 M、55 mL) を加えて、週末にかけて反応を攪拌させた。混合物を、1 N NaOH 水溶液で抽出して、有機層を廃棄した。水層を、1 N HCl 水溶液で酸性にして、 $CH_2Cl_2$  で抽出して、無水  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。油状物をエーテルに溶解して、固体を砕き、エーテルに粉碎して、4.45 g の固体を得た (39%,  $MH^+ = 211$ )。

【0622】

(工程 B)

工程 A 由来の生成物 (2.99 g)、 $K_2CO_3$  (9.82 g) およびヨードメタン (



8.84 mL) をアセトンに混合して、一晚加熱還流した。反応物を濾過して、減圧下で濃縮した。油状物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解して、1N  $\text{NaOH}$  で洗浄して、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、3.3 g の油状物を得た (99%,  $\text{MH}^+ = 225$ )。

【0623】

(工程 C)

工程 B 由来の粗製生成物 (3.3 g) を、 $\text{EtOH}$  (50 mL) 中の 10%  $\text{Pd/C}$  (350 mg) と共に、水素ガス雰囲気下 (20 psi) で一晚攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過して、濾液を減圧下で濃縮して 2.34 g の固体を得た (85%,  $\text{MH}^+ = 195$ )。

【0624】

(工程 D)

工程 C 由来の生成物 (469 mg) を、 $\text{AcOH}$  (6 mL) に溶解した。 $\text{AcOH}$  中 1.95M  $\text{Br}_2$  (1.23 mL) を、反応物に滴下して、混合物を室温にて 1 時間攪拌した。50%  $\text{NaOH}$  を、0 にて反応物に加えて、混合物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出して、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。この粗製物質を、分取プレートクロマトグラフィー (シリカ, 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製して、所望の化合物を得た (298 mg, 23%,  $\text{MH}^+ = 273$ )。

【0625】

(工程 E)

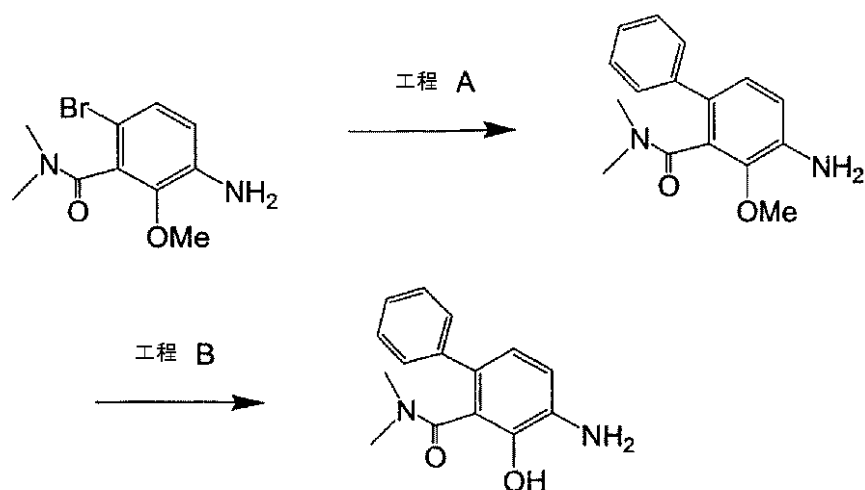
$\text{BBr}_3$  (2.14 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 1M) を、上の工程 D 由来の生成物 (290 mg) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (8 mL) に加えて、一晚攪拌した。固体が形成して、これを濾過して、 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解して、分取プレートクロマトグラフィー (シリカ, 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製して、所望の生成物を得た (137 mg, 49%,  $\text{MH}^+ = 259$ )。

【0626】

(調製実施例 13.4)

【0627】

【化262】



(工程 A)

調製実施例 13.3 工程 D 由来の生成物 (200 mg) に、 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (4 mL / 1 mL) 中のフェニルボロン酸 (98 mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (51 mg), および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (155 mg) を加えた。溶液を、一晚 80 に加熱した。 $\text{EtOAc}$  を反応物に加えて、1N  $\text{NaOH}$  で洗浄した。有機層を、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。この粗製物質を、分取プレートクロマトグラフィー (5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製して、128 mg の油状物を得た (65%,  $\text{MH}^+ = 259$ )。



$H^+ = 271$  )。

【0628】

(工程B)

調製実施例13.3工程Eと同様の手順に従って、そして上の工程A由来の生成物を使用して、所望の生成物を調製した(0.1g、69%、 $MH^+ = 257.1$ )。

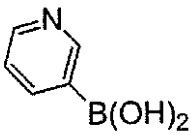
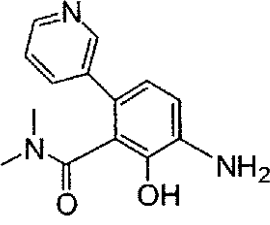
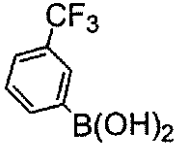
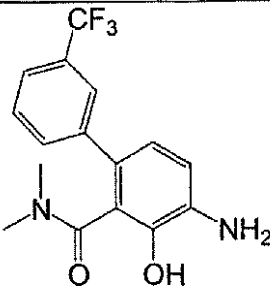
【0629】

(調製実施例13.5～13.7)

以下の表に示されるボロン酸を使用することを除いて、調製実施例13.4に記載される手順に従って、アミン生成物を得た。

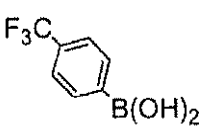
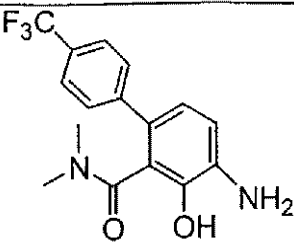
【0630】

【化263】

調製 実施例	ボロン酸	生成物	1. 収率 (%) 2. $MH^+$
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325

【0631】

【化264】

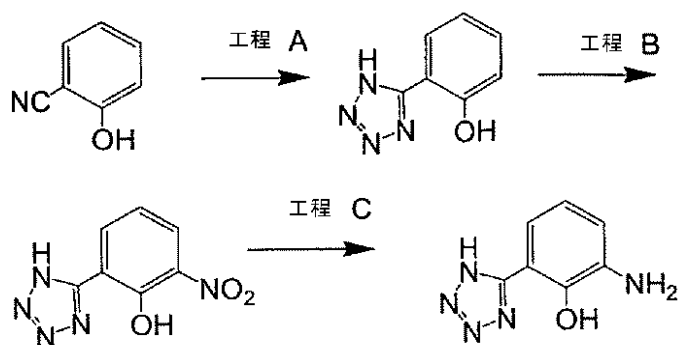
13.7			1. 18% 2. 325
------	---	---	------------------

(調製実施例13.8)

【0632】



## 【化 2 6 5】



## (工程 A)

2 - シアノフェノール ( 5 0 0 m g ) 、アジ化ナトリウム ( 8 1 9 m g ) およびトリエチルアミン塩酸塩 ( 1 . 7 3 g ) を、無水トルエン中で混合して、99 まで一晩攪拌した。反応物を冷ました後、生成物を  $H_2O$  で抽出した。水層を  $HCl$  の滴下により酸性にして、沈殿物を得て、これを濃縮して、生成物を得た ( 5 9 7 m g , 8 7 % ,  $MH^+ = 163$  )。

## 【0 6 3 3】

## (工程 B)

$AcOH$  ( 5 m l ) 中の硝酸 ( 0 . 0 3 4 m l ) を、 $AcOH$  中の上の工程 A 由来の生成物 ( 1 0 0 m g ) に加えて、混合物を 1 時間攪拌させた。 $CH_2Cl_2$  および  $H_2O$  を、反応物に加えた。有機層を、無水  $MgSO_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して油状物を得た。エーテル中での粉碎により、固体として生成物を得た ( 1 2 m g , 9 % ,  $MH^+ = 208$  )。

## 【0 6 3 4】

## (工程 C)

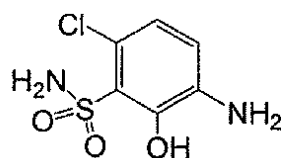
工程 C 由来の生成物 ( 5 6 m g ) を、 $EtOH / MeOH$  ( 1 5 m l ) 中の 1 0 %  $Pd/C$  ( 2 0 m g ) と共に、水素ガス雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、2 9 m g の固体を得た ( 6 2 % ,  $MH^+ = 178$  )。

## 【0 6 3 5】

## (調製実施例 1 3 . 9)

## 【0 6 3 6】

## 【化 2 6 6】



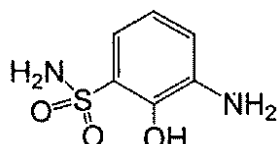
WO 0 1 / 6 8 5 7 0 に記載される手順に従って、アミンを調製した。さらに、この開示は、本明細書中で参考として援用される。

## 【0 6 3 7】

## (調製実施例 1 3 . 1 0)

## 【0 6 3 8】

## 【化 2 6 7】





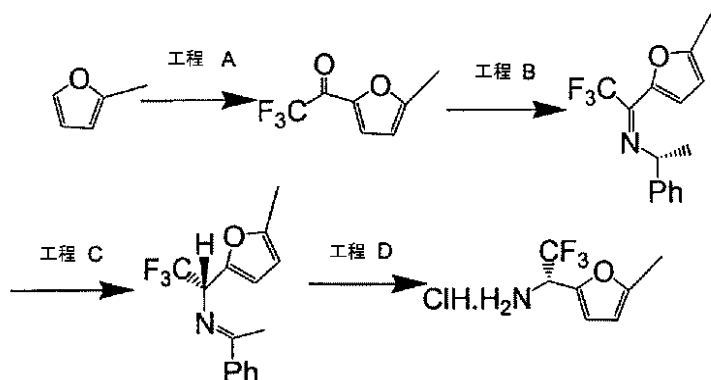
WO 01/68570に記載される手順に従って、アミンを調製した、さらに、この開示は、本明細書中で参考として援用される。

【0639】

(調製実施例13.11)

【0640】

【化268】



(工程A)

調製実施例88.2、工程Aに記載される手順に従って、ケトン(6.4g, 36%)を調製した。

【0641】

(工程B)

ケトン(1g)および2-R-メチルベンジルアミン(0.73mL)の無水トルエン溶液(20mL)に、トルエン(3mL)中の1N  $\text{TiCl}_4$ を、室温にて1.5時間かけて加えた。沈殿物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 18/1)により精製して、800mgの生成物(71%)を得た。

【0642】

(工程C)

上記由来のイミン(760mg)およびDBU(800uL)を、溶媒無しで4時間攪拌した。粗製反応物を、減圧下で濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ヘキサン/EtOAc, 8/1)により精製して、600mgの生成物(79%)を得た。

【0643】

(工程D)

工程C由来のイミン(560mg)を、エーテル(8mL)に溶解した。3N HCl(5mL)を加えて、室温にて一晚攪拌させた。エーテル層を分離して、減圧下で濃縮して、400mgのアミン塩酸塩生成物(93%)を得た。

【0644】

(調製実施例13.12)

【0645】

【化269】



2-R-メチルベンジルアミンの代りに2-S-メチルベンジルアミンを使用することを除いて、調製実施例13.11と同様に、表題化合物(69%)を調製した。

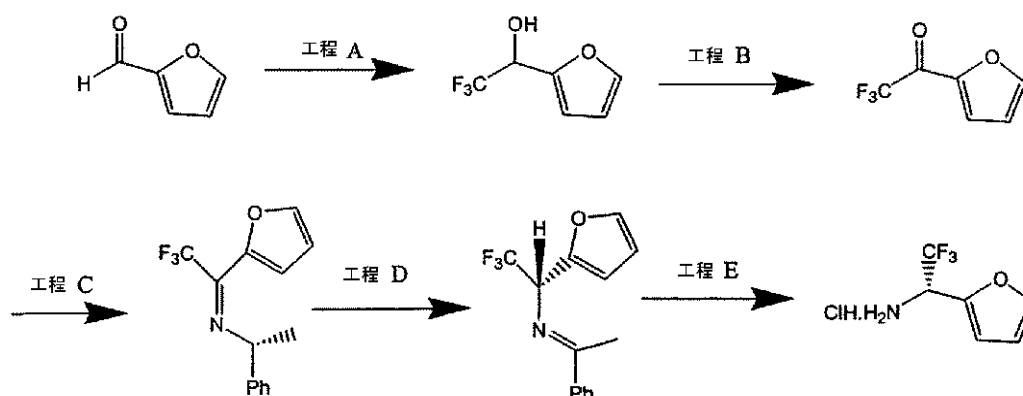
【0646】

(調製実施例13.13)



【 0 6 4 7 】

【 化 2 7 0 】



( 工 程 A )

室温にて、 $\text{CsF}$  (60 mg) を、フルフルアルデヒド (1.3 mL) および  $\text{TMS-CF}_3$  (2.5 g) の混合物に加えて、室温にて攪拌して (24 時間)、さらに 12 時間還流した。 $3\text{N HCl}$  (40 mL) を加えて、そして 4 時間後、混合物をエーテルで抽出して、ブラインで洗浄して、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、減圧下で濃縮して、生成物 (2.6 g, 100%) を得た。

【 0 6 4 8 】

( 工 程 B )

上記由来のアルコール (2.6 g) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液に、室温にてデス - マーチン試薬 (10 g) を少量ずつ、および水を 1 滴加えた。室温にて 3 時間攪拌後、10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (60 mL) を加えて、一晚攪拌後、固体を濾過して、濾液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層を、飽和重炭酸水素ナトリウムで洗浄して、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。エーテル / ヘキサン (1 : 2 ; 30 mL) を、残渣に加えて、濾過して、濾液を減圧下で濃縮して生成物 (2 g, 78%) を得た。

【 0 6 4 9 】

( 工 程 C )

調製実施例 13.11、工程 B、C および D に記載される手順に従って、アミン塩を調製した。

【 0 6 5 0 】

( 調 製 実 施 例 13.15 ~ 13.17 )

調製されたアルデヒドまたは市販のアルデヒドを使用することを除いて、調製実施例 13.13 に記載される手順に従って、以下の表の光学的に純粋なアミン生成物を得た。

【 0 6 5 1 】



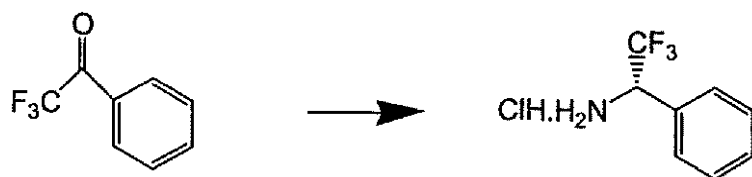
## 【化 2 7 1】

調製 実施例	アルデヒド	アミン	生成物	収率 (%)
13.15	34.12 			20
13.16				31
13.17				66
13.17A	34.8 			38
13.17B				31

(調製実施例 13.18)

## 【0652】

## 【化 2 7 2】



調製実施例 13.11、工程 B、C および D に記載の手順に従って、表題化合物を、トリフルオロフェニルケトンから調製した (68%)。

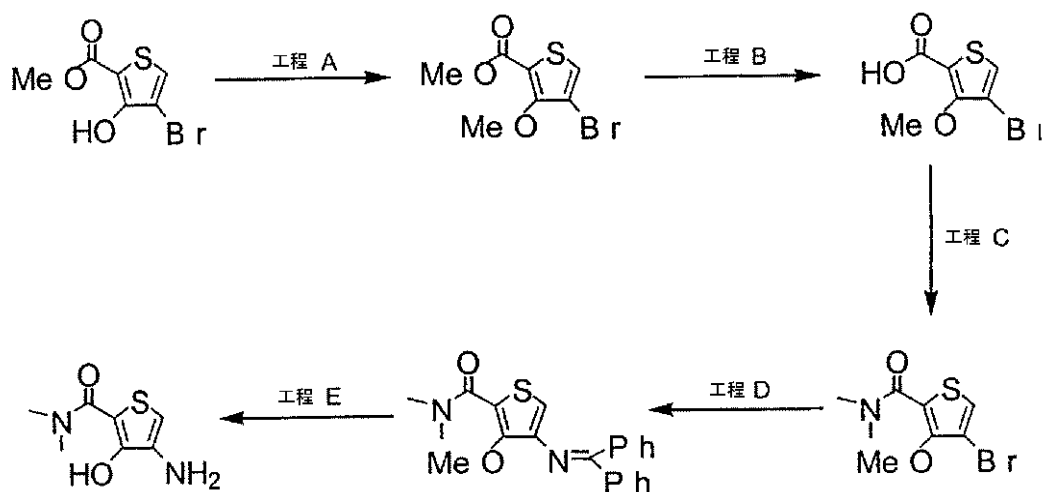
## 【0653】

(調製実施例 13.19)

## 【0654】



## 【化 2 7 3】



## (工程 A)

メチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボキシレート (10.0 g, 42.2 mmol) を、250 mL のアセトンに溶解した。炭酸カリウム (30.0 g, 217.4 mmol) を加えて、その後、ヨードメタン (14.5 mL, 233.0 mmol) の溶液を加えた。混合物を加熱還流して、6 時間継続した。室温まで冷却した後、混合物を濾過して、固体物質をアセトン (約 200 mL) でリンスした。濾液および洗浄物を、減圧下で濃縮して固体を得て、さらに高真空下で乾燥させて、13.7 g (100%) のメチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボキシレート ( $MH^+ = 251.0$ ) を得た。

## 【0655】

## (工程 B)

工程 A から入手可能なメチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボキシレート (13.7 g) を、75 mL の THF に溶解して、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (65 mL, 65.0 mmol) を加えた。混合物を、室温にて 24 時間攪拌した。1.0 M 塩酸水溶液を、pH が約 2 になるまで混合物に滴下した。酸性混合物を、 $CH_2Cl_2$  (100 mL  $\times$  2、50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (40 mL) で洗浄して、 $Na_2SO_4$  で乾燥させて、減圧下で濃縮して 10.0 g (2 工程にわたって 100%) の固体の 3 - メトキシ - 4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボン酸を得た ( $MH^+ = 237.0$ )。

## 【0656】

## (工程 C)

工程 B から得られた 3 - メトキシ - 4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボン酸 (6.5 g, 27.4 mmol) の攪拌された  $CH_2Cl_2$  溶液 (140 mL) に、ブロモ - トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (Py Bro op, 12.8 g, 27.5 mmol)、THF 中の 2.0 M ジメチルアミン溶液 (34.5 mL, 69.0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (12.0 mL, 68.7 mmol) を加えた。3 日後、混合物を、100 mL の  $CH_2Cl_2$  溶液で希釈して、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL  $\times$  3) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させて、濾過して、油状物まで濃縮した。この粗製油状生成物を、 $CH_2Cl_2$  - ヘキサン (1:1、v/v) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して固体を得て、さらに高真空下で乾燥させて 6.76 g (93%) の N, N' - ジメチル - 3 - メトキシ - 4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボキサミド ( $MH^+ = 265.0$ ,  $M+2 = 266.1$ ) を得た。

## 【0657】

## (工程 D)

オープン乾燥させた三頸丸底フラスコを、還流冷却器に備え付けて、酢酸パラジウム (



95 mg, 0.42 mmol)、(R)-BINAP (353 mg, 0.57 mmol)、炭酸セシウム (9.2 g, 28.33 mmol) および N, N'-ジメチル-3-メトキシ-4-ブロモ-2-チオフェンカルボキサミド

(3.74 g, 14.2 mmol, 工程 C より) を順次に加えた。固体混合物を窒素でフラッシュした。トルエン (95 mL) を、固体混合物に加えて、その後、ベンゾフェノンイミン (3.6 mL, 21.5 mmol) を加えた。混合物を 10 時間加熱還流した。5 mL のトルエン中の酢酸パラジウム (95 mg, 0.42 mmol) および (R)-BINAP (353 mg, 0.57 mmol) の第 2 のバッチを加えた。還流を 14 時間続けた。酢酸パラジウム (30 mg, 0.13 mmol) および (R)-BINAP (88 mg, 0.14 mmol) の第 3 のバッチを加えて、反応を 110 ° にて 24 時間続けた。混合物を室温まで冷却してエーテル (50 mL) で希釈して、エーテルで洗浄しながらセライトの層を通して濾過した。濾液および洗浄物を減圧下で濃縮して油状物を得て、これを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (200:1) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固体として 4.1 g (79%) のアミド-チオフェンジフェニルイミン生成物 (MH<sup>+</sup> = 365.1) を得た。

【0658】

(工程 E)

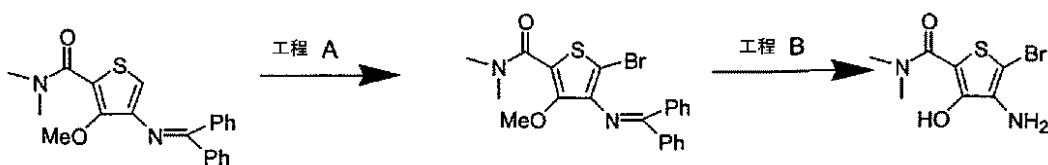
工程 D より得られたチオフェンイミン (5.09 g, 13.97 mmol) の -78 ° にて攪拌された CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (140 mL) に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 1.0 M 三臭化ホウ素溶液を滴下した。冷却槽がゆっくりと -78 ° から -15 ° に増加する間、混合物を 3 時間攪拌した。100 mL の H<sub>2</sub>O を加えて、混合物を室温にて 30 分間攪拌して、次いで、2 層を分離した。有機層 (A として) を H<sub>2</sub>O (30 mL × 2) で抽出した。水層および水性抽出物を合わせて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) で洗浄して、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を使用して pH を約 8 に調節した。中和した水溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL × 3) で抽出して、抽出物をブラインで洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて、減圧下で濃縮させて、淡黄色固体、1.49 g の N, N'-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-アミノ-2-チオフェンカルボキサミド (第 1 のクロップ) を得た。先の分離した有機層 A および有機洗浄物を合わせて、30 mL の 1.0 M HCl 水溶液と共に 1 時間攪拌した。2 層を分離して、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) で洗浄して、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を使用して pH を約 8 に調節して、この分離した有機層および有機洗浄物を、合わせて有機層 B とした。中和した水層を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL × 4) で抽出して、この抽出物をブラインで洗浄して、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過して、油状物まで濃縮して、表題化合物の第 2 のクロップとして 0.48 g の固体を得た。上記由来の有機層 B を、ブラインで洗浄して、油状物まで濃縮して、これを、分取 TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 50:1) によって分離して、表題化合物の第 3 のクロップとして 0.45 g の固体を得た。生成物 N, N'-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-アミノ-2-チオフェンカルボキサミドの全収率は、2.32 g (89%) である (MH<sup>+</sup> = 187.0)。

【0659】

(調製実施例 13.20)

【0660】

【化 274】



(工程 A)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 mL) 中の調製実施例 13.19 工程 D 由来の生成物 (1.56 g) に、炭酸カリウム (1.8 g) を加えて、その後、臭素 (0.45 mL) を滴下した。5 時間混合した後、水 (100 mL) を、反応物に加えて、層を分離した。水層を CH<sub>2</sub>



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出して、ついでこれをブライン、重炭酸ナトリウムおよび再びブラインで洗浄した。有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製して、1.6 g の生成物 (83%) を得た。

【0661】

(工程 B)

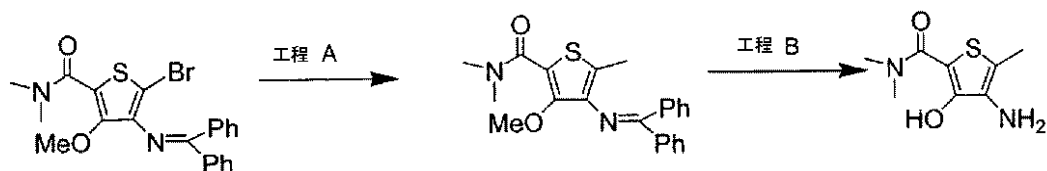
上記由来の生成物を、調製実施例 13.19 工程 C に記載の手順で反応させて、アミンを得た。

【0662】

(調製実施例 13.21)

【0663】

【化 275】



(工程 A)

-78 にて、THF (7 mL) 中の調製実施例 13.20 工程 A 由来の生成物 (300 mg) に、*n*-BuLi (ヘキサン中 1.6 M, 0.54 mL) を加えた。1 時間後、ヨードメタン (0.42 mL) を滴下した。-78 にて 3 時間攪拌後、反応物を、一晚室温まで温めた。飽和塩化アンモニウムおよび水を、反応物に加えて、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、分取プレートクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH = 70 : 1 ~ 50 : 1) により精製して、生成物を得た (111 mg, 43%)。

【0664】

(工程 B)

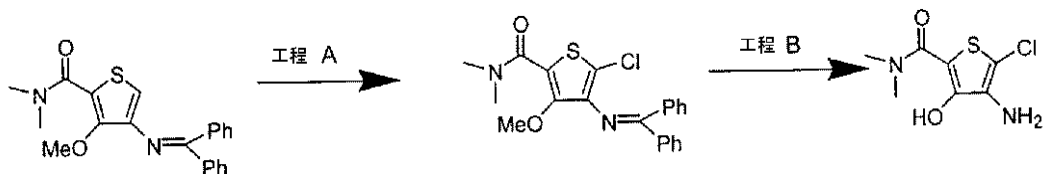
上記由来の生成物を、調製実施例 13.19 工程 E に記載の手順で反応させて、アミンを得た。

【0665】

(調製実施例 13.22)

【0666】

【化 276】



(工程 A)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - ピリジン (14 mL) 中の調製実施例 13.19、工程 D 由来の生成物 (400 mg) に *N*-クロロスクシニミド (220 mg) を加えた。混合物を 5 時間攪拌して、次いで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出して、水、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄して、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、分取プレートクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH = 50 : 1) により精製して、180 mg の生成物を得た (64%)。

【0667】

(工程 B)

上記由来の生成物 (274 mg) を、調製実施例 13.19、工程 E に記載の手順で反応させて、アミン (89 mg, 58%) を得た。

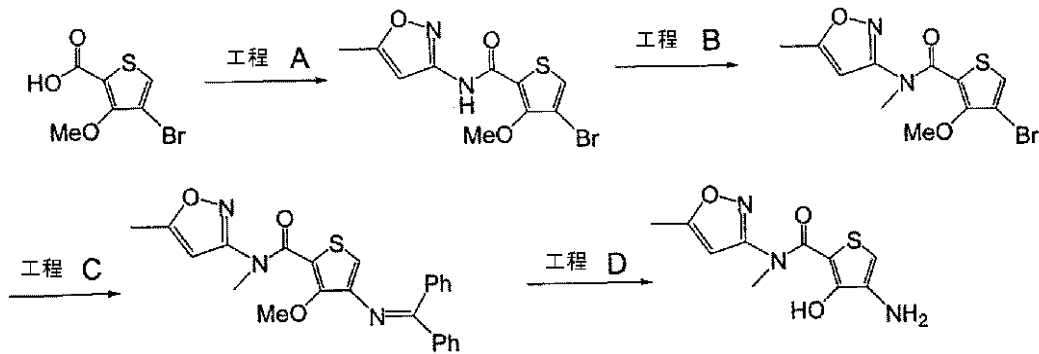
【0668】



(調製実施例 13.23)

【0669】

【化277】



(工程 A)

調製実施例 13.19 工程 B 由来の酸 (630 mg) の攪拌された  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (25 mL) に、オキサリルクロライド (235  $\mu\text{l}$ ) を加えて、その後、触媒量の DMF (10  $\mu\text{l}$ ) を加えた。混合物を、1 時間攪拌した後、次いで炭酸カリウム (1.8 g) を加えて、その後、3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (443 mg) を加えた。反応物を一晩攪拌して、水 (25 mL) でクエンチした。層を分離して、有機層をブラインで洗浄して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、分取プレートクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製して、生成物を得た (580 mg, 78%,  $\text{MH}^+ = 317, 319$ )。

【0670】

(工程 B)

上の工程由来の酸 (750 mg) を、調製実施例 13.3 工程 B に記載の手順に従って反応させて、625 mg の生成物を得た (80%,  $\text{MH}^+ = 331$ )。

【0671】

(工程 C)

上記由来の生成物を、調製実施例 13.19 工程 D に記載の手順に従って反応させて、365 mg の生成物を得た (53%)。

【0672】

(工程 D)

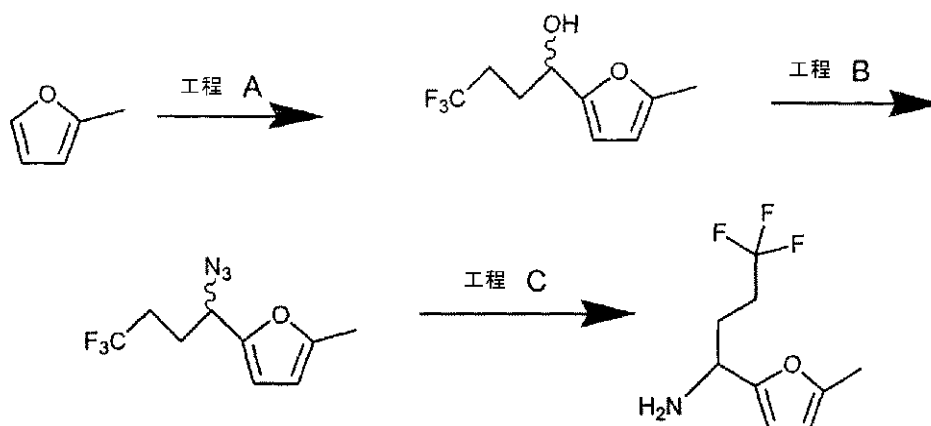
上記由来の生成物を、調製実施例 13.19 工程 E に記載の手順に従って反応させて、アミン生成物を得た ( $\text{MH}^+ = 254$ )。

【0673】

(調製実施例 13.25)

【0674】

【化278】





## (工程 A)

2 - メチルフラン ( 1 g ) のエーテル溶液 ( 30 mL ) に、 - 78 にて n - B u L i ( 5 . 32 mL ) を加えた。反応物を室温まで温めて、次いで、38 にて 1 時間還流した。反応物を - 78 に冷却して、フリルリチウムを、トリフルオロブチルアルデヒドでクエンチして、そして室温にて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加えて、エーテルで中和した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製から、純粋な生成物 ( 2 g 、 80 % ) を得た。

【 0 6 7 5 】

## (工程 B)

調製実施例 75 . 75、工程 B 由来の手順および上記由来のアルコール ( 1 g ) を使用して、アジドを調整し、そして未精製のまま以下の工程 C に続けた。

【 0 6 7 6 】

## (工程 C)

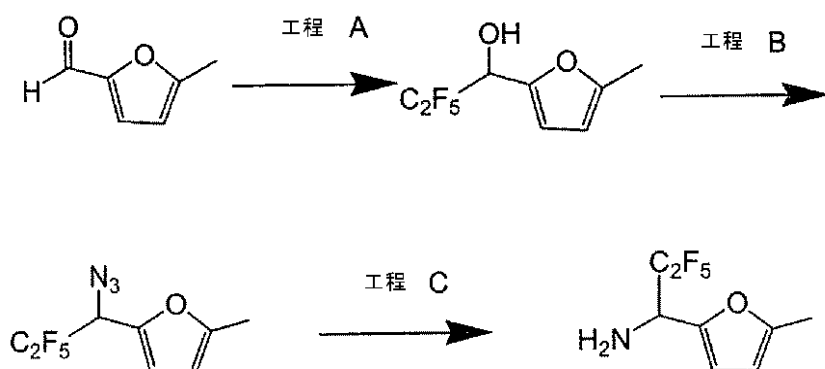
調製実施例 75 . 75、工程 C 由来の手順を使用して、アミンを調製して、400 mg の油状物 ( 53 % ) を得た。

【 0 6 7 7 】

( 調製実施例 13 . 26 )

【 0 6 7 8 】

【 化 2 7 9 】



## (工程 A)

ペルフルオロヨウ化物 ( 3 . 6 mL ) を、 - 78 にて濃縮した。エーテル ( 125 mL ) を加えて、その後、メチルリチウム - 臭化リチウム複合体 ( エーテル中 1 . 5 M、18 . 4 mL ) を加えた。15 分後、5 - メチルフルアルデヒド ( 2 . 5 mL ) のエーテル溶液を滴下した。反応物を、 - 45 まで温めて、2 時間攪拌させた。飽和塩化アンモニウム ( 30 mL ) および水 ( 30 mL ) を加えて、室温にて 1 時間攪拌させた。層を分離して、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層をブラインで抽出して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、5 . 86 g の生成物を得た ( 100 % )。

【 0 6 7 9 】

## (工程 B)

調製実施例 75 . 75、工程 B に記載の手順を使用して、上記のアルコールを反応させて、アジドを形成させた。

【 0 6 8 0 】

## (工程 C)

調製実施例 75 . 75、工程 C に記載の手順を使用して、上記のアジドを反応させてラセミのアミンを形成させた。

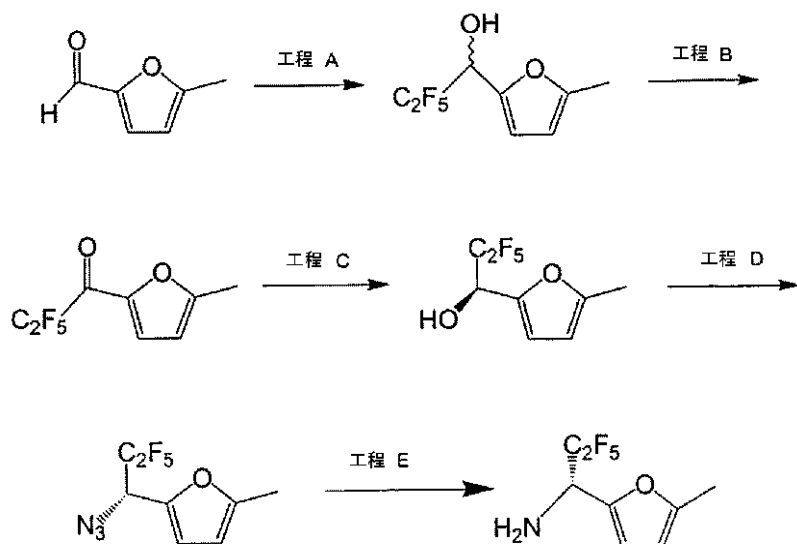
【 0 6 8 1 】

( 調製実施例 13 . 27 )

【 0 6 8 2 】



## 【化 280】



## (工程 A)

調製実施例 13 . 26 工程 A に記載の手順に従って、アルコールを調製した (100 % )。

## 【0683】

## (工程 B)

工程 A 由来のアルコール (500 mg) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (20 mL) に、N - メチルモルホリン-水和物 (575 mg) および触媒量のテトラプロピルアンモニウムペルルテネート (76 mg) を加えた。3 時間後、混合物を、ヘキサン (10 mL) で希釈して、シリカパッドを通して濾過して、ヘキサン :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) でリンスした。濾液を、減圧下で濃縮して、350 mg の生成物 (70 . 7 %) を得た。

## 【0684】

## (工程 C)

工程 B 由来のケトン (1 . 19 g) を、THF (9 . 5 mL) に溶解して、0 °C まで冷却した。S - メチルオキサゾボロリジン (トルエン中 1 M、1 mL) の溶液、次いでジメチルスルフィドとボランとの複合体の溶液 (9 . 5 mL、THF 中 2 M) を、前記溶液に加えた。混合物を、0 °C にて 30 分間攪拌して、そして室温にて 5 時間続けた。混合物を、0 °C まで冷却して、メタノール (15 mL) を、この混合物に滴下した。30 分後、混合物を、減圧下で濃縮して油状残渣を得た。

## 【0685】

この残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解して、1 N HCl、水およびブラインで洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。粗製物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 : 1) により精製して、1 . 14 g の油状物 (67 %) を得た。

## 【0686】

## (工程 D)

調製実施例 75 . 75 工程 B に記載の手順を使用して、上記のアルコール (1 . 14 g) を反応させて、アジドを形成させた。

## 【0687】

## (工程 E)

上記のアジド (1 . 11 g) を、EtOH (40 mL) 中の 10 % Pd / C (280 mg) と共に、水素ガス雰囲気下で一晩攪拌した。反応物を、セライトを通して濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、700 mg の生成物を得た (70 %)。

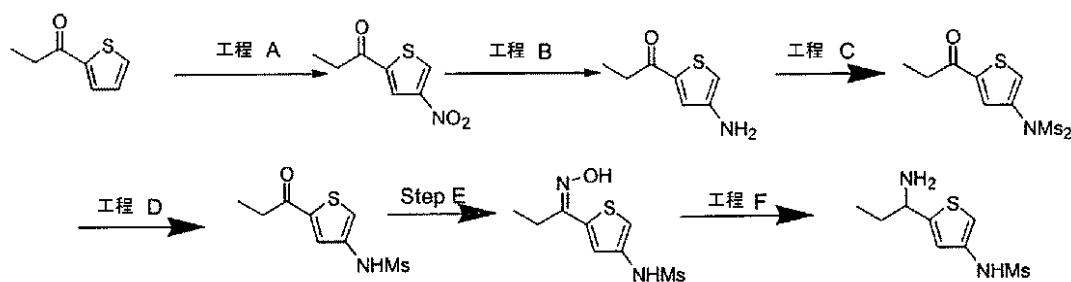
## 【0688】

(調製実施例 13 . 28)



【 0 6 8 9 】

【 化 2 8 1 】



Ms は、メタンスルホニルを示す

( 工 程 A )

1 - ( 2 - チエニル ) - 1 - プロパノン ( 3 g ) の攪拌された無水酢酸溶液 ( 6 m L ) に、0 にて酢酸中の発煙硝酸 ( 1 0 m L 中の 2 m L ) の溶液を滴下した。3 0 分後、反応物を室温まで温めて、5 時間攪拌させた。ここで、固体が沈殿した。氷を、この反応物に加えて、固体を濾過した。固体を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、3 : 1 および 2 : 1 ) により精製して、8 0 0 m g の所望の生成物を得た ( 2 0 % )。

【 0 6 9 0 】

( 工 程 B )

調製実施例 2 工程 B に記載の手順を使用して、上のニトロ - チオフェン化合物 ( 2 7 8 m g ) を還元して、5 4 m g の生成物を得た ( 2 3 % )。

【 0 6 9 1 】

( 工 程 C )

上のアミン ( 3 9 5 m g )、T F A ( 1 m L ) およびメタンスルホニルクロライド ( 0 . 5 m L ) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 5 m L ) に混合して、室温にて 1 時間攪拌した。反応物を、飽和重炭酸ナトリウム ( 1 5 m L ) でクエンチした。有機層をブラインで洗浄して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、生成物を得た ( 8 5 4 m g , 1 0 0 % )。

【 0 6 9 2 】

( 工 程 D )

T H F ( 2 5 m L ) 中の上の生成物 ( 8 5 4 m g ) に、テトラブチルアンモニウムフルオリド ( T H F 中 1 M、2 . 8 m L ) の溶液を滴下した。混合物を、一晚攪拌して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 0 m L ) で希釈して、塩化アンモニウムおよびブラインで洗浄して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、生成物を得た ( 2 . 3 6 g , > 1 0 0 % )。

【 0 6 9 3 】

( 工 程 E )

調製実施例 8 8 . 2、工程 B に記載の手順によって、上のケトン ( 2 . 3 6 g ) を反応させて、5 4 7 m g の生成物を得た ( 8 6 . 6 % )。

【 0 6 9 4 】

( 工 程 F )

ジメトキシエタン ( 1 2 m L ) 中の工程 E 由来の生成物 ( 3 1 0 m g ) に、L A H ( エーテル中 1 M、3 . 8 m L ) の溶液を滴下した。混合物を、一晚加熱還流した。反応物を室温まで冷却して、 $\text{SiO}_2$  を加えて、同様に水 ( 1 m L ) を滴下して、1 5 分間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を減圧下にて濃縮した。粗製生成物を、分取プレートクロマトグラフィー ( M e O H /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 5 : 1 ) により精製して、アミン生成物 ( 4 0 m g , 1 4 % ) を得た。

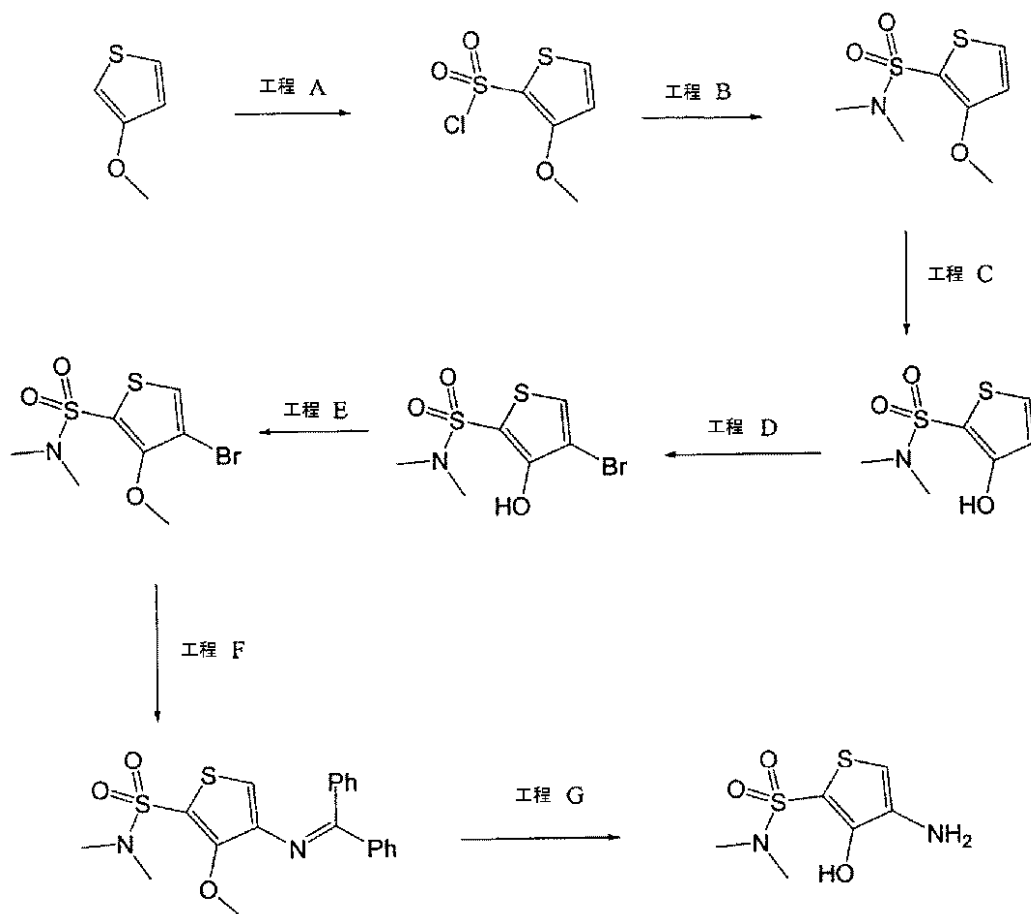
【 0 6 9 5 】

( 調製実施例 1 3 . 2 9 )



【 0 6 9 6 】

【 化 2 8 2 】



( 工 程 A )

3 - メトキシチオフエン ( 3 g ) のジクロロメタン溶液 ( 1 7 5 m L ) に、 - 7 8 にてクロロスルホン酸 ( 8 . 5 m L ) を滴下した。混合物を、 - 7 8 にて 1 5 分間攪拌して、室温にて 1 . 5 時間攪拌した。その後、混合物を、砕いた氷に注意深く注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出物をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させて、1 - i n シリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を、減圧下にて濃縮して、所望の化合物 ( 4 . 2 g ) を得た。

【 0 6 9 7 】

( 工 程 B )

上の工程 A 由来の生成物 ( 4 . 5 g ) を、ジクロロメタン ( 1 4 0 m L ) に溶解して、トリエチルアミン ( 8 . 8 m L ) を加えて、その後 T H F 中のジエチルアミン ( 2 M、2 1 m L ) を加えた。得られる混合物を、ブラインおよび飽和重炭酸塩水溶液そして再びブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させて、1 - i n シリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を、減圧下にて濃縮して、所望の化合物 ( 4 . 4 g ) を得た。

【 0 6 9 8 】

( 工 程 C )

上の工程 B 由来の生成物 ( 4 . 3 g ) をジクロロメタン ( 1 2 5 m L ) に溶解して、 - 7 8 槽で冷却した。ポロントリブロミド ( ジクロロメタン中 1 M、2 4 . 3 m L ) の溶液を加えた。温度をゆっくりと - 7 8 から 1 0 まで上昇させる間、混合物を 4 時間攪拌させた。H<sub>2</sub>O を加えて、2 層を分離して、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層および抽出物を、ブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、3 . 9 6 g の所望のヒドロキシ化合物を得た。

【 0 6 9 9 】

( 工 程 D )



上の工程 C 由来の生成物 ( 3 . 9 6 g ) を、 1 2 5 m L のジクロロメタンに溶解して、炭酸カリウム ( 6 . 6 g )、次いで臭素 ( 2 m L ) を加えた。混合物を、室温にて 5 時間攪拌して、 1 0 0 m L の  $H_2O$  でクエンチした。水性混合物を、 0 . 5 N 塩酸水溶液を使用して、pH を約 5 に調節して、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を、 1 0 %  $Na_2S_2O_3$  水溶液およびブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させて、セルライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下にて濃縮して、 4 . 2 g の所望のプロモ化合物を得た。

#### 【 0 7 0 0 】

##### ( 工程 E )

工程 D 由来の生成物 ( 4 . 2 g ) を、 1 0 0 m L のアセトンに溶解して、炭酸カリウム ( 1 0 g ) を加えて、次いで、ヨードメタン ( 9 m L ) を加えた。混合物を、 3 . 5 時間過熱還流した。室温まで冷却した後、混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、暗褐色残渣を得て、これを、ジクロロメタン - ヘキサン ( 1 : 1 v / v ) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して 2 . 7 g の所望の生成物を得た。

#### 【 0 7 0 1 】

##### ( 工程 F )

調製実施例 1 3 . 1 9 工程 D と同様の手順に従って、工程 E 由来の生成物 ( 2 . 7 g ) を、所望のイミン化合物 ( 3 g ) に変換した。

#### 【 0 7 0 2 】

##### ( 工程 G )

工程 F 由来のイミン生成物 ( 3 g ) を、 8 0 m L のジクロロメタンに溶解して、 - 7 8 槽で冷却した。ポロントリプロミド ( ジクロロメタン中 1 . 0 M、 9 . 2 m L ) を滴下した。混合物を、 - 7 8 から 5 まで 4 . 2 5 時間攪拌した。

$H_2O$  ( 5 0 m L ) を加えて、層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層および抽出物を合わせて、ブラインで洗浄して、濃縮して、油状残渣にした。残渣を、 8 0 m L のメタノールに溶解して、酢酸ナトリウム ( 1 . 5 g ) およびヒドロキシアミン塩酸塩 ( 0 . 9 5 g ) と共に室温にて 2 時間攪拌した。混合物を、水酸化ナトリウム ( 1 . 0 M 水溶液、 5 0 m L ) およびエーテル ( 1 0 0 m L ) に注いだ。2 層を分離した。水層をエーテルで 3 回抽出した。合わせたエーテル洗浄物を、 $H_2O$  で一回再抽出した。水層を合わせて、ジクロロメタンで 1 回洗浄して、 3 . 0 M および 0 . 5 M 塩酸水溶液を使用して、pH を約 6 に調節して、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で濃縮して、 1 . 2 g の所望のアミン化合物を得た。

#### 【 0 7 0 3 】

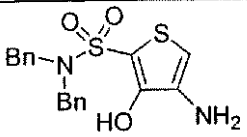
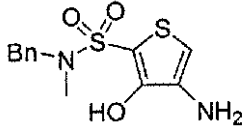
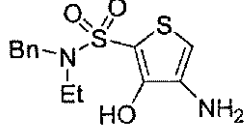
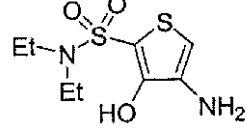
##### ( 調製実施例 1 3 . 3 0 ~ 1 3 . 3 2 - A )

市販のアミンを使用することを除いて、実施例 1 3 . 2 9 に記載の手順に従って、以下の表のヒドロキシ - アミノ - チオフェン生成物を得た。

#### 【 0 7 0 4 】



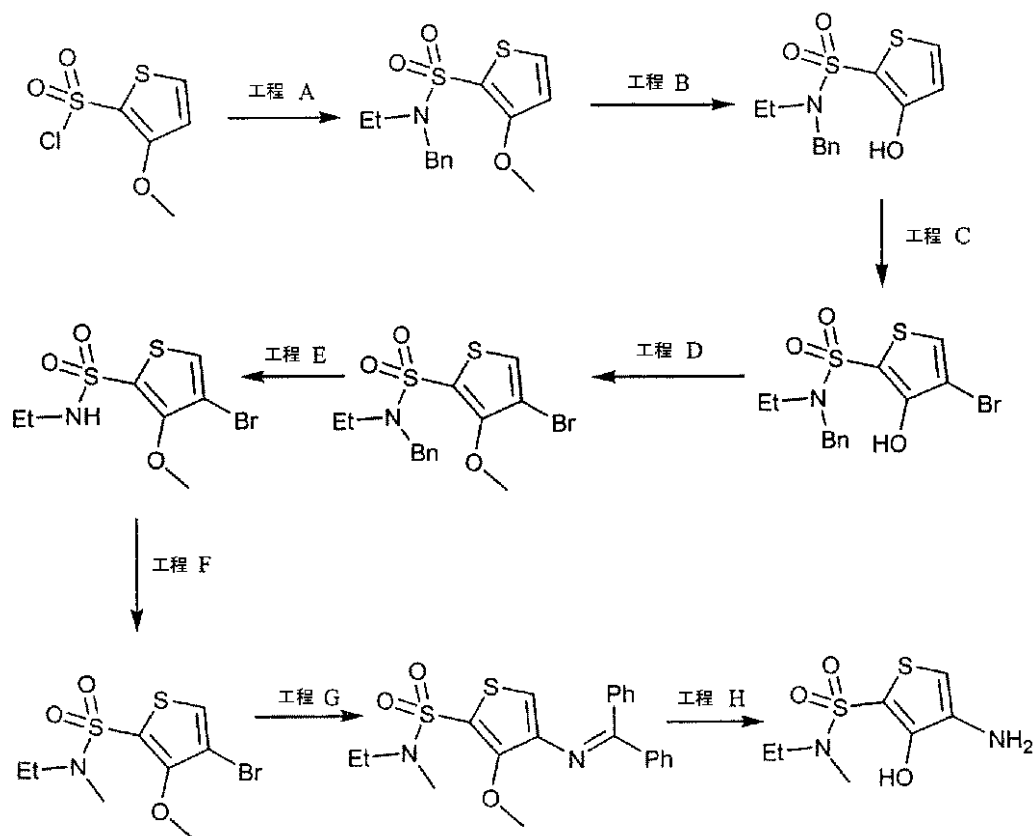
## 【化 2 8 3】

調製実施例	アミン	生成物	収率 (%) MH <sup>+</sup>
13.30	(Bn) <sub>2</sub> NH		10% 375.1
13.31	Me(Bn)NH		14% 299.0
13.32	Et(Bn)NH		22%
13.32A	(Et) <sub>2</sub> NH		25%

(調製実施例 13.33)

## 【0705】

## 【化 2 8 4】



(工程 A)

調製実施例 13.29 の工程 A 由来の生成物、2-クロロスルホニル-3-メトキシチオフェン (4.0 g, 18.8 mmol) を、エチルベンジルアミンを使用して、調製



実施例 13 . 29 工程 B に記載の手順に従って、3 - メトキシ - 2 - エチルベンジルスルホニル - チオフェン ( 5 . 5 g , 94 % ,  $MH^+ = 312.1$  ) に変換した。

【 0706 】

( 工程 B )

調製実施例 13 . 29 工程 C に記載の手順に従って、上の工程 A 由来の生成物 ( 5 . 5 g , 17 . 70 mmol ) を、脱メチル化した。4 . 55 g のアルコール生成物を得た ( 87 % ,  $MH^+ = 298.0$  )。

【 0707 】

( 工程 C )

調製実施例 13 . 29 工程 D に記載の手順を使用して、上の工程 B 由来の生成物 ( 4 . 55 g , 15 . 30 mmol ) を、臭素化した。4 . 85 g の対応する臭化物 ( 84 % ) を得た。

【 0708 】

( 工程 D )

調製実施例 13 . 29 工程 E に記載の手順を使用して、上の工程 C 由来のプロモ - アルコール ( 4 . 84 g , 12 . 86 mmol ) をメチル化した。4 . 82 g の生成物 ( 96 % ) を得た。

【 0709 】

( 工程 E )

上の工程 D 由来の生成物 ( 4 . 82 g , 12 . 36 mmol ) を、濃硫酸 ( 5 mL ) と共に、室温にて 3 時間攪拌した。氷水 ( 30 mL ) を混合物に加えて、次いで、 $CH_2Cl_2$  ( 50 mL ) を加えた。水性混合物を、1 . 0 M NaOH 水溶液を使用して、pH を約 6 に調製した。層を分離した。水層を  $CH_2Cl_2$  ( 50 mL  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄して、 $Na_2SO_4$  で乾燥させて、濃縮して、暗褐色オイルを得て、これを、ジクロロメタン - ヘキサン ( 1 : 1 v / v ) で溶出するフラッシュユカラムクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を除去して、3 . 03 g ( 82 % ) の脱ベンジル化した生成物を得た (  $M^+ = 300.0$  ,  $M+2 = 302.0$  )。

【 0710 】

( 工程 F )

調製実施例 13 . 29 工程 E に記載の手順を使用して、工程 E 由来の生成物 ( 1 . 34 g , 4 . 45 mmol ) をメチル化した。1 . 36 g の所望の生成物を ( 97 % ,  $M^+ = 314.1$  ,  $M+2 = 316.0$  ) 得た。

【 0711 】

( 工程 G )

調製実施例 13 . 29 工程 F に記載の手順を使用して、工程 F 由来の生成物 ( 1 . 36 g , 4 . 33 mmol ) を、イミン生成物 ( 1 . 06 g , 55 % ,  $MH = 415.1$  ) に変換した。

【 0712 】

( 工程 H )

調製実施例 13 . 29 工程 G に記載の手順を使用して、工程 G 由来のイミン生成物 ( 1 . 06 g , 2 . 56 mmol ) を、所望のヒドロキシ - アミノチオフェン化合物 ( 0 . 26 g , 43 % ) に変換した。

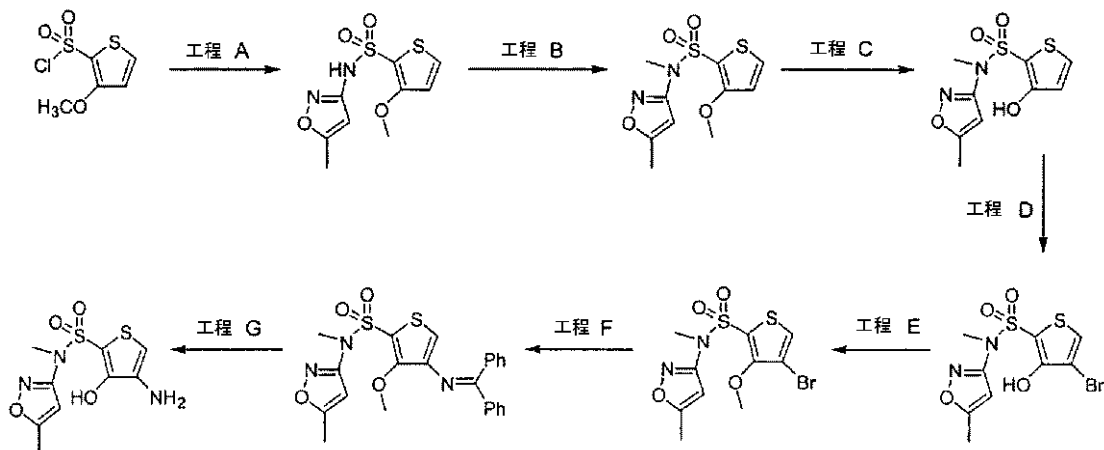
【 0713 】

( 調製実施例 13 . 34 )

【 0714 】



## 【化 2 8 5】



## (工程 A)

2 - クロロスルホニル - 3 - メトキシ - チオフェン (3.8 g, 17.87 mmol)、調製実施例 13.29 の工程 A 由来の生成物を、100 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  および 20 mL のピリジンに溶解した。3 - アミノ - 5 - メチル - イソキサゾール (3.5 g, 35.68 mmol) を加えた。混合物を、室温にて 20 時間攪拌して、100 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈して、0.5 N  $\text{HCl}$  水溶液 (50 mL  $\times$  2)、 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機溶液を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて、減圧下で濃縮して、褐色油状物を得た。この油共物を、100 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解して、0.5 M  $\text{HCl}$  水溶液 (30 mL  $\times$  3) およびブラインで洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、有機溶液を減圧下で濃縮した後、黄色固体、4.48 g (91%,  $\text{MH}^+ = 275.0$ ) の所望の生成物を得た。

## 【0715】

## (工程 B)

上の工程 A 由来の生成物 (4.48 g, 16.33 mmol) を、アセトン (100 mL) に溶解して、炭酸カリウム (5.63 g, 40.80 mmol) およびヨードメタン (10.1 mL, 163.84 mmol) を加えた。混合物を、室温にて 1.5 時間攪拌して、100 mL のヘキサンおよび 50 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に希釈して、1-in シリカゲルパッドを通して濾過して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  でリンスした。この濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色固体として 4.23 g (90%,  $\text{MH}^+ = 289.0$ ) の所望の生成物を得た。

## 【0716】

## (工程 C)

水素化ナトリウム (130 mg, 95%, 5.4 mmol) の攪拌された  $\text{N}, \text{N}'$  - ジメチルホルムアミド懸濁液 (8 mL) に、室温にて、エタノール (0.45 mL, 6.0 mmol) を滴下した。5 分後、混合物は透明溶液になり、これを、室温にて丸底フラスコ中、上の工程 B から得られた生成物 (0.45 g, 1.56 mmol) の  $\text{N}, \text{N}'$  - ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に加えた。このフラスコを、グラウンドガラスストッパーで密閉して、混合物を 90 ~ 95 ° にて 4 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を、20 mL の 1.0 M  $\text{NaOH}$  水溶液に注いで、さらに 20 mL の  $\text{H}_2\text{O}$  でリンスした。水性混合物を、ジエチルエーテル (30 mL  $\times$  2) で洗浄して、0.5 M  $\text{HCl}$  水溶液を使用して pH を約 5 に調節して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL  $\times$  4) で抽出した。合わせた抽出物を、ブラインで洗浄して、乾燥させて ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、暗黄色溶液を得た。これを、50 mL の酢酸エチルに溶解して、 $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL  $\times$  2) およびブライン (30 mL) で洗浄して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒をエバピオレートして、0.422 g のアルコール生成物 (99%,  $\text{MH} = 275.0$ ) を得た。

## 【0717】

## (工程 D)



調製実施例 13.29 工程 D に記載の手順を使用して、上の工程 C から得られたアルコール (0.467 g, 1.70 mmol) を臭素化して、0.607 g (100%) の対応するブロミドを得た。

【0718】

(工程 E)

調製実施例 13.29 工程 E に記載の手順を使用して、上の工程 D から得られたブロミド (0.607 g, 1.72 mmol) をメチル化して、0.408 g の所望の生成物 (65%,  $M^+ = 367$ ,  $M + 2 = 369.1$ ) を得た。

【0719】

(工程 F)

調製実施例 13.29 工程 F に記載の手順を使用して、上の工程 E 由来の生成物 (0.405 g, 1.103 mmol) をイミン化合物に変換した (0.29 g, 56%)。

【0720】

(工程 G)

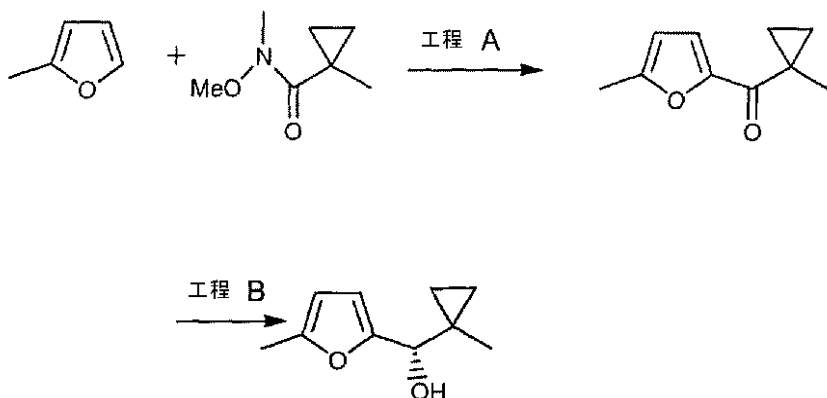
上の工程 C に記載の手順を使用して上の工程 F から得られたイミン生成物 (0.29 g, 0.61 mmol) を脱メチル化して、暗黄色油状物として対応するアルコールを得て、これを 5 mL メタノールに溶解して、酢酸ナトリウム (0.12 g, 1.46 mmol) およびヒドロキシアミン塩酸塩 (0.075 g, 1.08 mmol) を加えた。得られる混合物を、室温にて 3 時間攪拌して、10 mL の 1.0 M NaOH 水溶液に注いだ。リンスとして 30 mL の  $H_2O$  を使用して、水層に合わせた。水性混合物をジメチルエーテル (40 mL  $\times$  3) で洗浄して、1.0 M HCl 水溶液を使用して pH を約 6 に調節して、酢酸エチル (40 mL  $\times$  3) で抽出した。有機抽出物を、 $H_2O$  (20 mL  $\times$  2)、ブライン (20 mL) で洗浄して、 $Na_2SO_4$  で乾燥させて、減圧下で濃縮させて、0.112 g の所望のヒドロキシ - アミノチオフエンスルホンアミド (64%,  $MH^+ = 290$ ) を得た。

【0721】

(調製実施例 13.35)

【0722】

【化 286】



(工程 A)

2-メチルフラン (1.72 g) のエーテル溶液に、-78 °C にて BuLi (8.38 mL) を加えて、室温にて半時間攪拌した。反応混合物を再び -78 °C に冷却して、シクロプロピルアミド 1 でクエンチして、-78 °C にて 2 時間攪拌して、ゆっくりと室温まで温めた。反応混合物を 3 時間室温にて攪拌して、飽和アンモニウムクロライド溶液の添加によりクエンチした。混合物を、分液漏斗に入れて、水、ブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒の除去により、粗製ケトンを得て、これを、カラムクロマトグラフィーにより生成して、淡黄色油状物としてケトン 3.0 g (87%) を得た。

【0723】



## (工程 B)

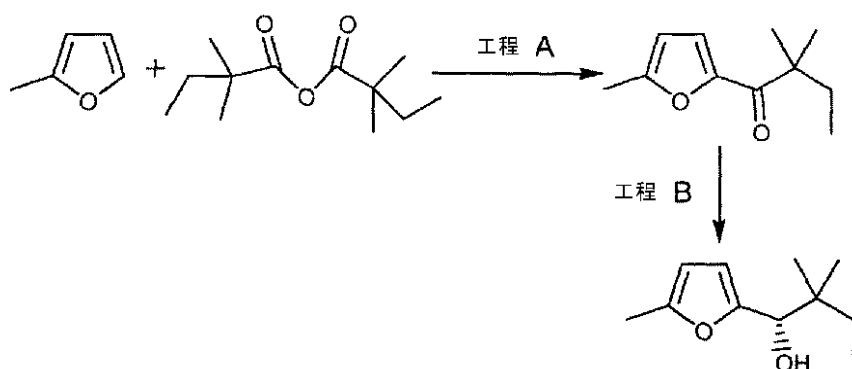
ケトン (1.0 g) の THF 溶液 (5 mL) に、0 にて R - メチルオキサゾボロリジン (1.2 mL、トルエン中 1 M) を滴下して、その後、ボランとジメチルスルヒドとの複合体溶液 (1.85 mL、THF 中 2 M) を添加した。反応混合物を 30 分間 0 にて攪拌して、次いで、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 まで冷却して、MeOH を注意深く加えた。混合物を 20 分間攪拌して、減圧下で濃縮した。残渣を、エーテルで抽出して、水、1 M HCl (10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) 水、およびブラインで洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過および溶媒の除去により粗製アルコールを得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物として純粋アルコール 0.91 g (91%) を得た。

【0724】

(調製実施例 13.36)

【0725】

【化287】



## (工程 A)

2 - メチルフラン (1.0 g) および無水物 (2.6 g) の等モル混合物を、SnCl<sub>4</sub> (0.05 mL) と混合して、100 にて 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、水 (10 mL) を加えて、その後飽和炭酸ナトリウム溶液を、混合物がアルカリになるまで加えた。反応混合物を、エーテルで数回抽出して、合わせたエーテル層を、水、ブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒の除去により、粗製ケトンを得て、シリカゲルクロマトグラフィーを使用してこれを精製して、黄色油状物としてケトン 0.9 g (43%) を得た。

【0726】

## (工程 B)

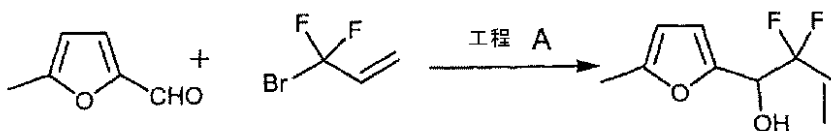
調製実施例 13.35 工程 B に記載の同様の手順に従って、工程 B アルコールを得た。

【0727】

(調製実施例 13.37)

【0728】

【化288】



## (工程 A)

5 - メチルフラン - 2 - アルデヒド (1.0 g) および 3 - ブロモ - 3,3 - ジフルオロプロパン (2.24 g) の DMF 溶液 (30 mL) に、インジウム粉末 (1.66 g) およびヨウ化リチウム (50.0 mg) を加えた。反応混合物を、一晚攪拌した後、水で希釈して、エーテルで抽出した。エーテル層を水およびブラインで洗浄して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して純粋アルコール 2.8 g (92%) を得た。

【0729】

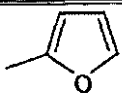
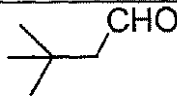
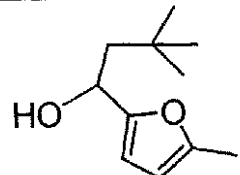
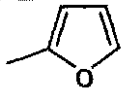
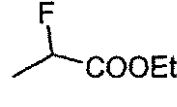
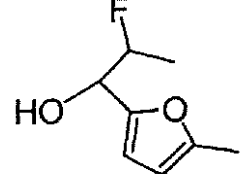


(調製実施例 13.38 ~ 13.45)

調製実施例 13.25 および 13.35 に記載の同様の手順に従って、そして、示されるフランおよび求電子試薬を使用して、以下の表のアルコールを調製した。

【0730】

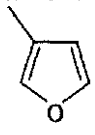
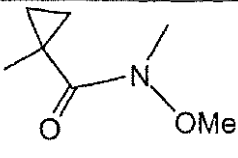
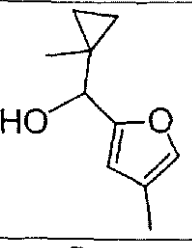

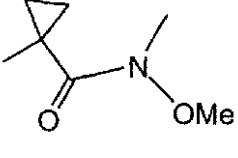
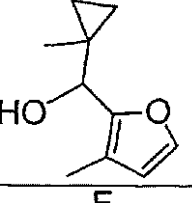
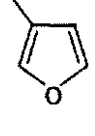
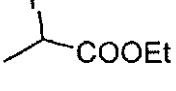
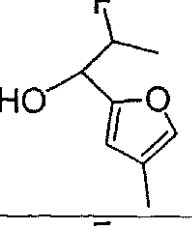
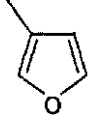
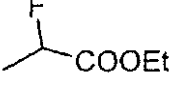
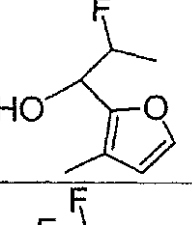
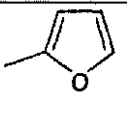
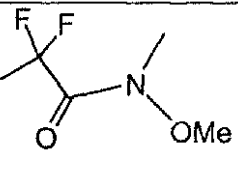
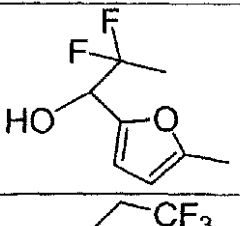
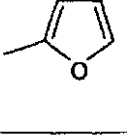
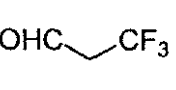
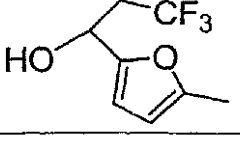
【化289】

調製 実施例	フラン	求電子試薬	アルコール	収率
13.38				86%
13.39				69%

【0731】



## 【化 2 9 0】

13.40				84%
13.41				82%
13.42				60%
13.43				65%
13.44				82%
13.45				89%

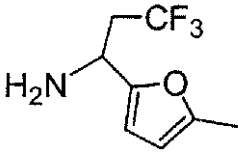
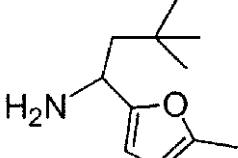
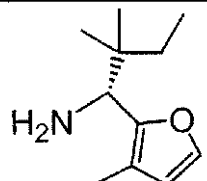
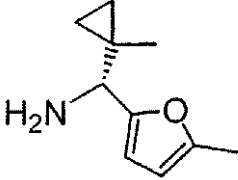
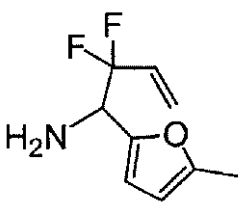
(調製実施例 13.50 ~ 13.61)

調製実施例 13.25 に記載の同様な手順に従って、そして示されるアルコールを使用して、以下の表のアミンを調製した。

## 【0732】



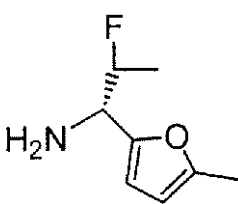
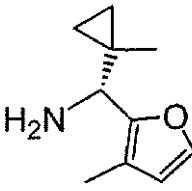
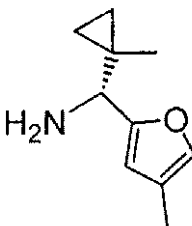
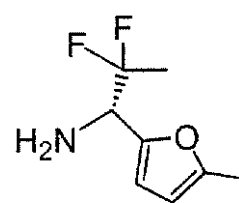
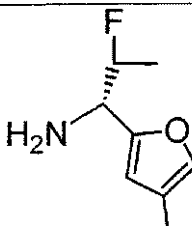
## 【化 2 9 1】

調製 実施例	アルコール	アミン	収率%
13.50	13.45		28%
13.51	13.38		58%
13.52	13.36		69%
13.53	13.35		81%
13.54	13.37		82%

## 【 0 7 3 3 】



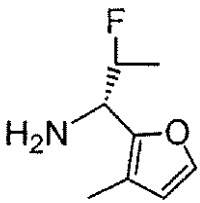
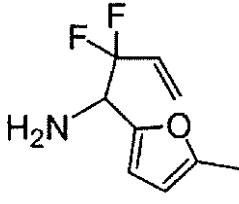
【化 2 9 2】

13.55	13.39	 <chem>CC1=CC=C(C1O)C[C@H](N)C(F)C</chem>	45%
13.56	13.41	 <chem>CC1=CC=C(C1O)C[C@H](N)C(C2CC2)C</chem>	57%
13.57	13.40	 <chem>CC1=CC=C(C1O)C[C@H](N)C(C2CC2)C</chem>	58%
13.58	13.44	 <chem>CC1=CC=C(C1O)C[C@H](N)C(C(F)F)C</chem>	54%
13.59	13.42	 <chem>CC1=CC=C(C1O)C[C@H](N)C(F)C</chem>	53%

【 0 7 3 4 】



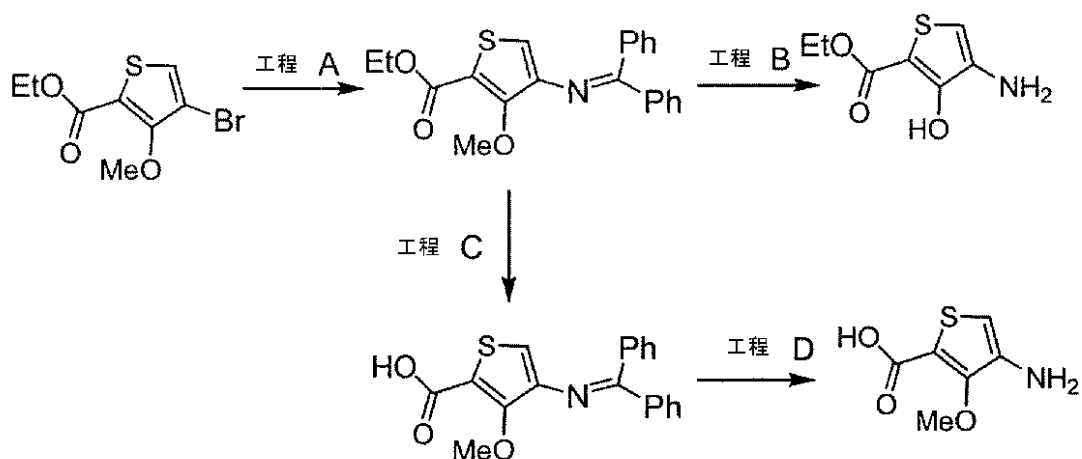
## 【化 2 9 3】

13.60	13.43		50%
13.61	13.37		82%

(調製実施例 13.70)

## 【0735】

## 【化 2 9 4】



(工程 A)

黄色固体として公知のプロモエステル (1.0 g) 工程 A から調製実施例 13.19 に記載の手順に従って、イミンを調製して、1.1 g (79%) を得た。

## 【0736】

(工程 B)

調製実施例 13.19 に記載の手順に従って、工程 A 生成物 (0.6 g) を反応させて、アミン生成物 0.19 g (64%) を得た。

## 【0737】

(工程 C)

調製実施例 13.19 に記載の手順に従って、工程 B 生成物 (1.0 g) を反応させて、黄色固体として酸 0.9 g (94%) を得た。

## 【0738】

(工程 D)

調製実施例 13.19 に記載の手順に従って、工程 C 生成物 (0.35 g) を反応させて、黄色固体としてアミノ酸 0.167 g (93%) を得た。

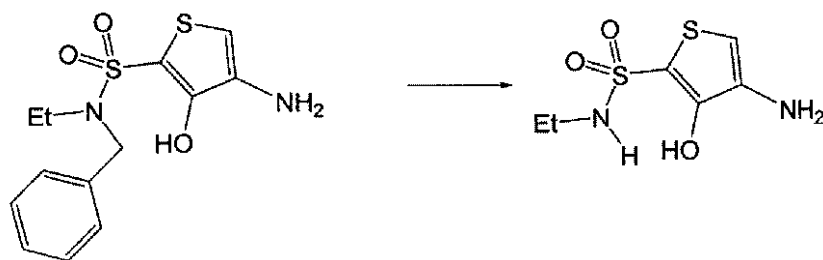
## 【0739】

(調製実施例 13.71)



【 0 7 4 0 】

【 化 2 9 5 】



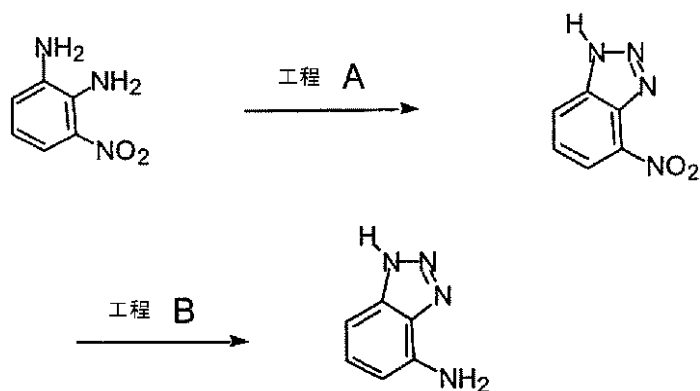
調製実施例 1 3 . 3 2 由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例 1 3 . 3 3 工程 E に記載の同様の手順に従って、表題化合物を得た ( 1 2 1 m g , 6 9 % 収率 ,  $M H^+ = 2 2 3 . 0$  )。

【 0 7 4 1 】

( 調製実施例 1 4 )

【 0 7 4 2 】

【 化 2 9 6 】



( 工程 A )

3 - ニトロ - 1 , 2 - フェニレンジアミン ( 1 0 g ) 、亜硝酸ナトリウム ( 5 . 4 g ) および酢酸 ( 2 0 m L ) を、一晚 6 0 にて加熱して、次いで、減圧下で濃縮して、水で希釈して、E t O A c で抽出した。有機層から沈殿した生成物 ( 5 . 7 g ) を固体として、工程 B に直接使用した。

【 0 7 4 3 】

( 工程 B )

上の工程 A 由来の生成物 ( 2 . 8 g ) を、M e O H ( 7 5 m L ) 中の 1 0 % P d / C ( 0 . 3 g ) と共に水素ガス雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を得た ( 2 . 2 g ,  $M H^+ = 1 3 5$  )。

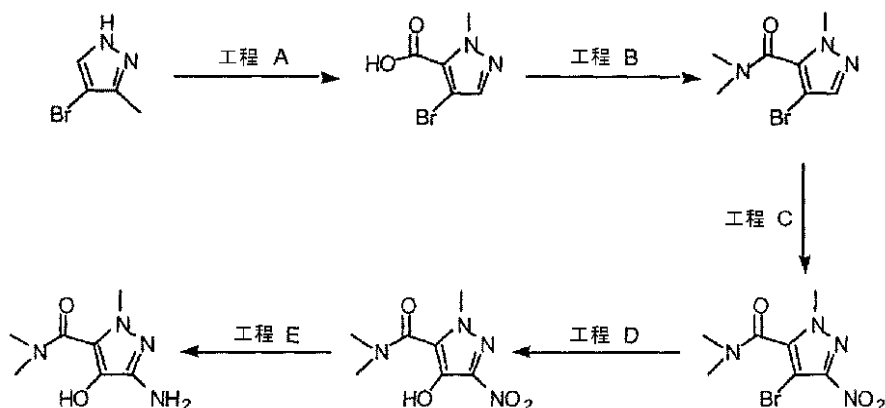
【 0 7 4 4 】

( 調製実施例 1 5 )

【 0 7 4 5 】



## 【化 2 9 7】



## (工程 A)

以下の公知の方法に従って、N - メチル - 4 - ブロモピラゾール - 3 - カルボン酸を調製した：Yu . A . M . ; Andreeva , M . A . ; Perevalov , V . P . ; Stepanov , V . I . ; Dubrovskaya , V . A . ; および Seraya , V . L . in Zh . Obs . Khim , ( Journal of General Chemistry of the USSR ) 1982 , 52 , 2592 ( および、その中の引用文献 ) を参照のこと ( さらに、この開示を、本明細書中に参考として援用される )。

## 【0746】

## (工程 B)

工程 A から入手可能な N - メチル - 4 - ブロモピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 . 0 g ) の無水 DMF 溶液 ( 65 mL ) に、プロモトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト ( Py Bro p , 4 . 60 g )、ジメチルアミン ( 10 mL、THF 中 2 . 0 M ) およびジイソプロピルアミン ( 5 . 2 mL ) を 25 にて加えた。混合物を 26 時間攪拌して、減圧下で濃縮して、油状残渣を得た。この残渣を、1 . 0 M NaOH 水溶液で処理して酢酸エチル ( 50 mL × 4 ) で抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄して、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の除去により油状物を得て、これを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH ( 20 : 1 ) で溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、1 . 09 g のアミド生成物 ( 48% , MH<sup>+</sup> = 232 . 0 ) を得た。

## 【0747】

## (工程 C)

工程 B から得られたアミド ( 0 . 67 g ) の濃硫酸溶液 ( 8 mL ) に、0 にて硝酸カリウム ( 1 . 16 g ) を少量ずつ加えた。冷却槽を外して、混合物を 110 にて 6 時間攪拌した。25 まで冷却した後、混合物を 80 mL の H<sub>2</sub>O に注いで、そしてさらなる 20 mL の H<sub>2</sub>O をリンスとして使用した。水性混合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 mL × 4 ) で抽出した。合わせた抽出物を、ブライン ( 50 mL )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 50 mL )、ブライン ( 50 mL ) で洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒のエバポレーションによりオイルを得て、これを静置して固化した。粗製生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH ( 1 : 0、50 : 1 および 40 : 1 ) で溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製した。溶媒の除去により、固体として 0 . 521 g ( 65% ) の生成物を得た ( MH<sup>+</sup> = 277 . 1 )。

## 【0748】

## (工程 D)

工程 C から得られる生成物 ( 61 mg ) を、3 mL の THF に溶解した。この溶液に、- 78 にて n - ブチルリチウムの 1 . 6 M ヘキサン溶液をフラスコの内壁に沿って滴下した。45 分間後、メチルボレート ( 0 . 1 mL ) の THF 溶液 ( 1 . 0 mL ) を加えた。1 . 5 時間後、THF 中の酢酸の溶液 ( 0 . 25 mL , 1 : 10 V / V ) を、冷混合



物に加えた。攪拌を10分間続けて、30重量%過酸化水素水溶液(0.1 mL)を加えた。さらなる過酸化水素水溶液(0.05 mL)を20分後に加えた。冷却槽を外して、混合物を25℃にて36時間攪拌した。混合物を、30 mLのH<sub>2</sub>Oに注いで、水性混合物を酢酸エチルで抽出した(30 mL × 4)。抽出物を合わせて、ブライン(10 mL)、5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄した。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて、減圧下で濃縮して、次いでこれをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH(20:1)で溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、ヒドロキシ化生成物(5 mg, 10%, MH<sup>+</sup> = 215.3)を得た。

【0749】

(工程E)

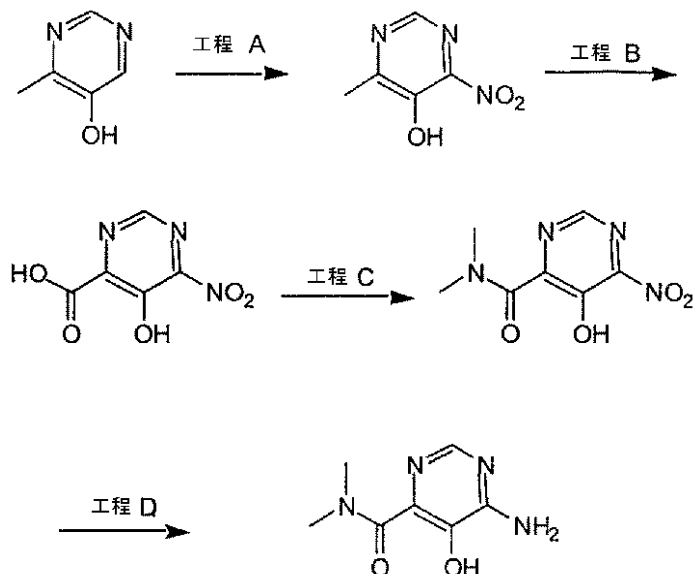
エタノール中10% Pd/Cの条件下で、H<sub>2</sub>を用いて工程Eのヒドロキシ化された生成物を処理することによって、所望のヒドロキシ-アミノ化合物を得た。

【0750】

(調製実施例16)

【0751】

【化298】



(工程A)

公知の化合物、4-メチル-ピリミジン-5-オールを使用することを除いて、調製実施例13、工程Cで用いられる同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

【0752】

(工程B)

上の工程A由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例15、工程Aで用いられる同様の酸化手順に従って、生成物を調製し得る。

【0753】

(工程C)

上の工程B由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例11、工程Aで用いられる同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

【0754】

(工程D)

上の工程C由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例12、工程Fで用いられる同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

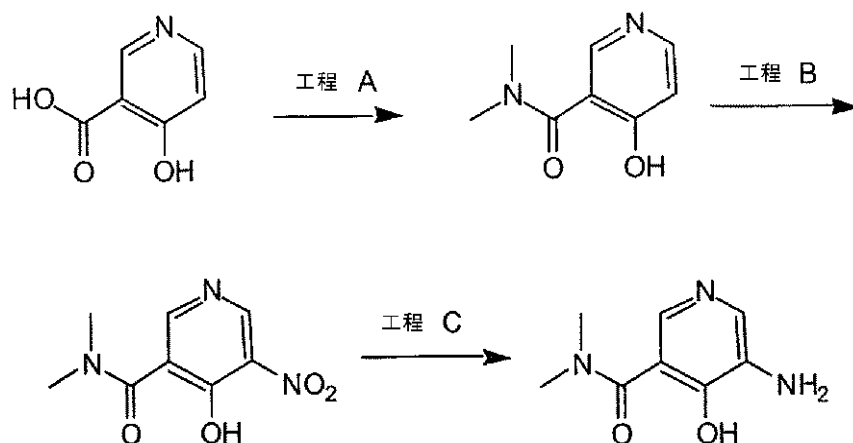
【0755】

(調製実施例17)

【0756】



## 【化 2 9 9】



## (工程 A)

公知の 4 - ヒドロキシニコチン酸を使用することを除いて、調製実施例 1 1、工程 A で使用される同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

## 【0 7 5 7】

## (工程 B)

上の工程 A 由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例 1 3、工程 C で用いられる同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

## 【0 7 5 8】

## (工程 C)

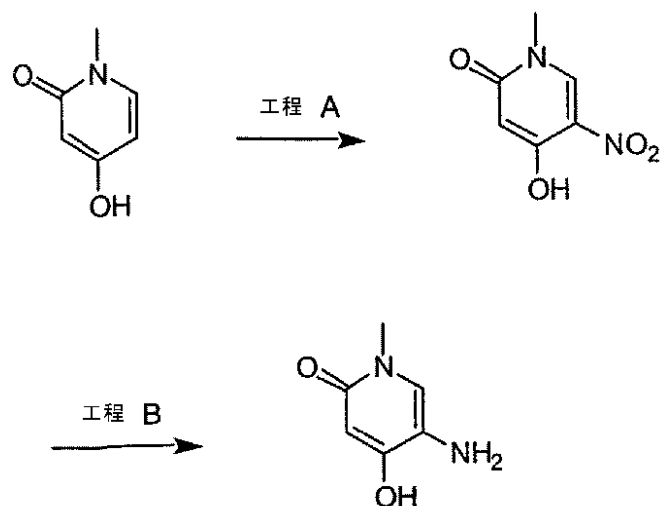
上の工程 C 由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例 1 2、工程 F で用いられる同様の手順に従って、生成物を調製した。

## 【0 7 5 9】

## (調製実施例 1 8)

## 【0 7 6 0】

## 【化 3 0 0】



## (工程 A)

上の工程 A 由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例 1 3、工程 C で用いられる同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

## 【0 7 6 1】

## (工程 B)

水素雰囲気下 (1 ~ 4 気圧) で上の工程 A 由来の化合物、適切な Pt または Pd 触媒および EtOH を攪拌して、生成物を調製し得る。

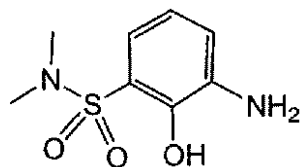
## 【0 7 6 2】



(調製実施例 19)

【0763】

【化301】



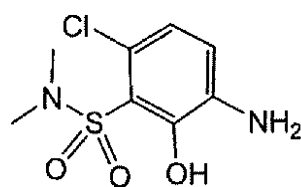
WO 01/68570に従って、アミンを調製した。さらに、この開示は、本明細書中で参考として援用される。

【0764】

(調製実施例 19 . 1)

【0765】

【化302】



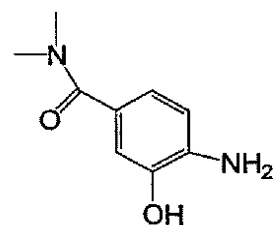
WO 01/68570に従って、アミンを調製した。さらに、この開示は、本明細書中で参考として援用される。

【0766】

(調製実施例 20)

【0767】

【化303】



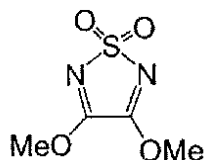
4-ニトロサリチル酸を代りに使用することを除いて、調製実施例 1 に記載の手順に従って、表題化合物を調製した(57%,  $MH^+ = 181$ )。

【0768】

(調製実施例 21)

【0769】

【化304】



The Journal of Organic Chemistry, 1975, 40 (19), 2743 - 2748 に記載の手順に従って、上の化合物を調製し得る。さらにこの開示は、本明細書中で参考として援用される。

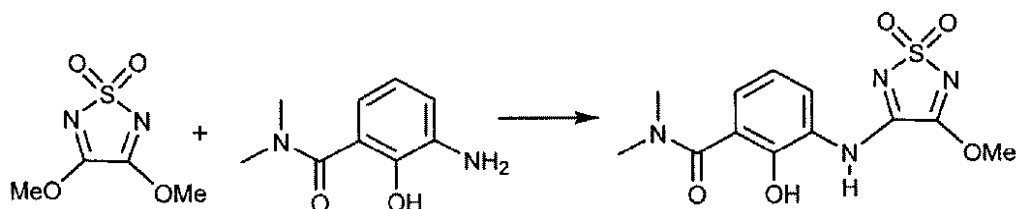
【0770】

(調製実施例 22)

【0771】



## 【化 3 0 5】



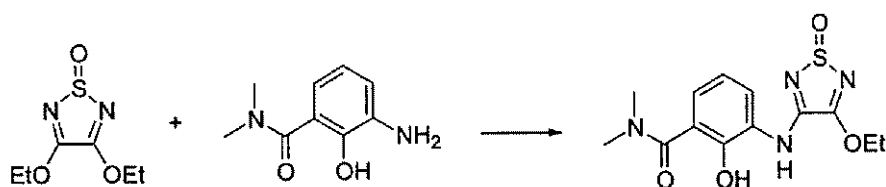
調製実施例 2 1 由来の化合物 ( 2 5 0 m g ) および調製実施例 3 由来の化合物 ( 2 5 2 m g ) を、MeOH ( 1 5 m l ) 中で合わせて一晚攪拌した。反応物を、減圧下で濃縮して組成物を使用した ( 4 5 0 m g , 9 9 % ,  $MH^+ = 327$  )。

## 【 0 7 7 2】

( 調製実施例 2 2 . 1 )

## 【 0 7 7 3】

## 【化 3 0 6】



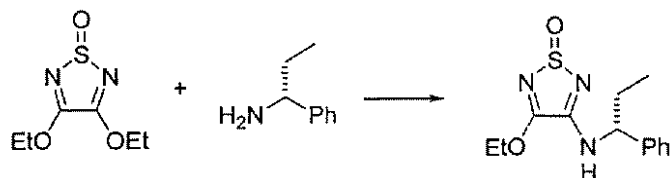
3 , 4 - ジメトキシ - 1 , 2 - 5 - チアジアゾール - 1 , 1 - オキシド ( 2 2 6 m g 、 1 . 4 m m o l ) ( 以下の公知の方法に従って調製される : J . A m . C h e m . S o c . , 1 9 8 2 , p . 1 3 7 5 を参照のこと。さらにこの開示は、本明細書中で参考として援用される ) を、メタノール ( 1 5 m l ) 中の 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド ( 2 5 2 m g , 1 . 4 m m o l ) に加えた。反応混合物を、一晚攪拌した。所望の生成物が沈殿して、濾過により回収した。半容積まで母液を濃縮して、沈殿した生成物の第 2 のバッチを得た。合わせたバッチは、その後の工程に使用するのに十分な純度を有する 2 9 3 m g ( 6 5 % 収率 ) の生成物を得た。  $MH^+ = 346.9$ 。

## 【 0 7 7 4】

( 調製実施例 2 2 . 2 )

## 【 0 7 7 5】

## 【化 3 0 7】



3 , 4 - ジメトキシ - 1 , 2 - 5 - チアジアゾール - 1 , 1 - オキシド ( 2 2 6 m g 、 1 . 4 m m o l ) ( 以下の公知方法に従って調製される : J . A m . C h e m . S o c . , 1 9 8 2 , p . 1 3 7 5 を参照のこと。さらに、この開示は、本明細書中で参考として援用される ) を、メタノール ( 1 5 m l ) 中の R - 2 - フェニルプロピルアミン ( 0 . 1 9 5 m l , 1 . 4 m m o l ) に加えた。反応混合物を、一晚攪拌した。溶媒のエバポレートにより、その後の工程の使用に十分な純度の非晶質固体 ( 3 9 0 m g 、 9 9 % ) を得た。  $MH^+ = 279.9$ 。

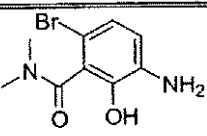
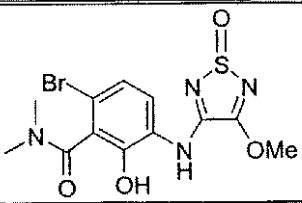
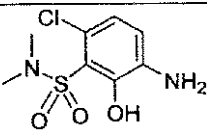
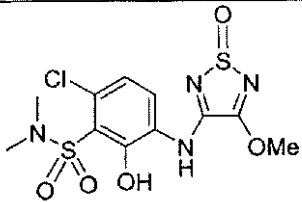
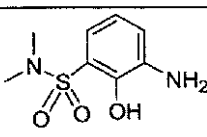
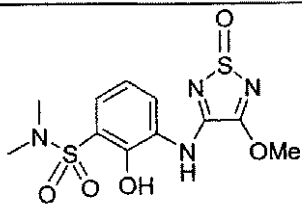
( 調製実施例 2 2 . 3 ~ 2 2 . 7 )

以下の表に示される市販のアミン ( または調製されたアミン ) を使用することを除いて、調製実施例 2 2 . 1 に記載の同様の手順に従って、以下のチアジアゾールオキシド中間体を得た。

## 【 0 7 7 6】

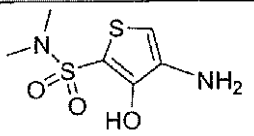
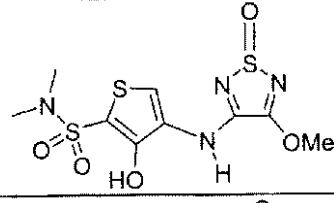
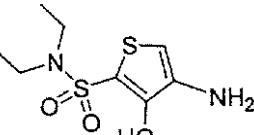
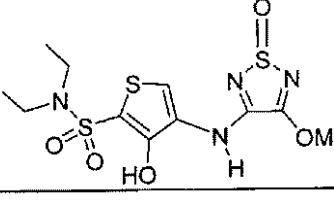


## 【化 3 0 8】

実施例	アミン	生成物
22.3		
22.4		
22.5		

## 【 0 7 7 7】

## 【化 3 0 9】

22.6		
22.7		

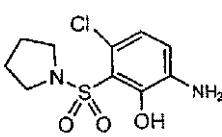
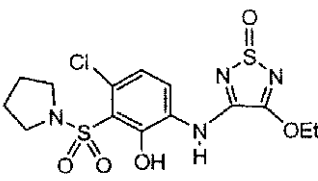
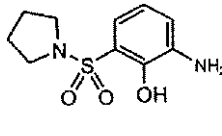
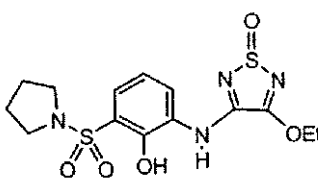
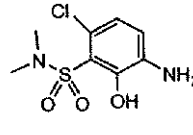
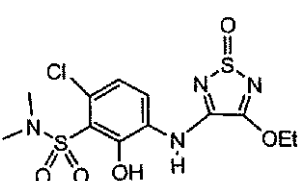
(調製実施例 22.8 ~ 22.38)

以下の表に示される市販のアミン（または調製されたアミン）を使用することを除いて、調製実施例 22.1 に記載の同様の手順に従って、以下のチアジアゾールオキシド中間体を得た。

## 【 0 7 7 8】



## 【化 3 1 0】

実施例	アミン	生成物
22.8		
22.9		
22.10		

## 【 0 7 7 9 】



【化 3 1 1】

22.16		
22.17		
22.19		
22.20		
22.21		
22.22		

【 0 7 8 0 】



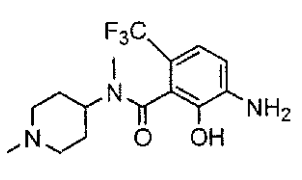
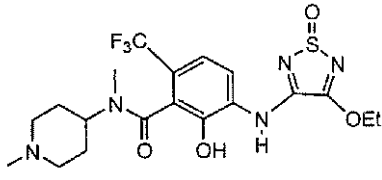
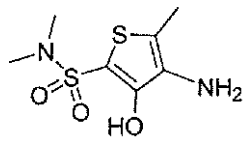
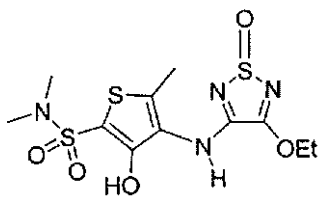
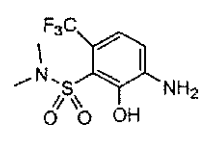
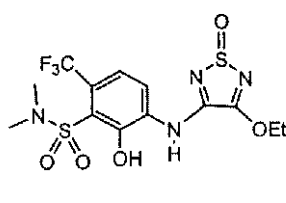
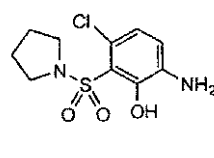
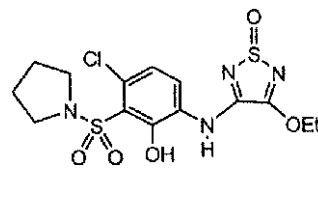
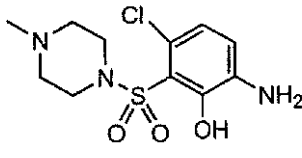
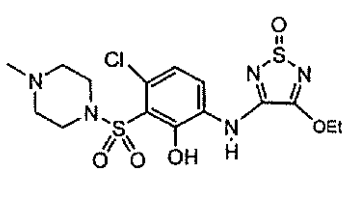
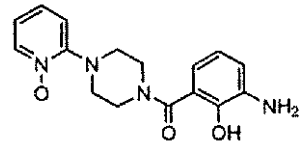
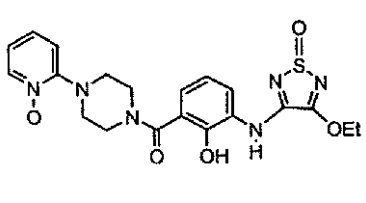
【化 3 1 2】

22.23		
22.24		
22.25		
22.26		
22.27		
22.28		

【 0 7 8 1 】



【化 3 1 3】

22.29		
22.30		
22.31		
22.32		
22.34		
22.36		

【 0 7 8 2 】



## 【化 3 1 4】

22.37		
22.38		

(調製実施例 22.39 ~ 22.51)

以下の表に示される市販のアミン（または調製されたアミン）を使用することを除いて、調製実施例 22.1 に記載の同様の手順に従って、以下のチアジアゾールオキシド中間体を得た。

## 【0783】

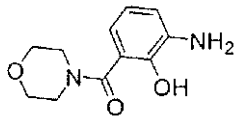
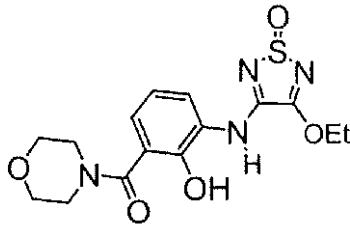
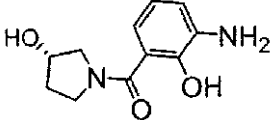
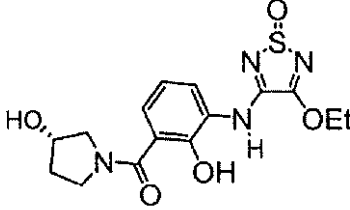
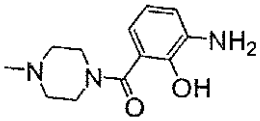
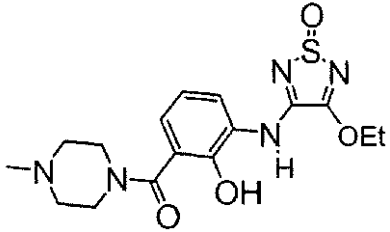
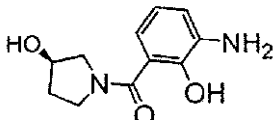
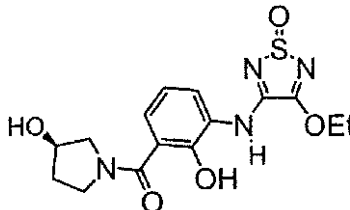
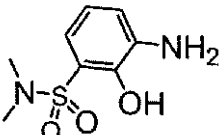
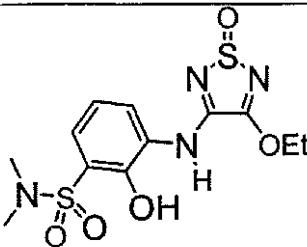
## 【化 3 1 5】

実施例	アミン	生成物
22.39		
22.40		

## 【0784】



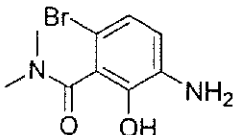
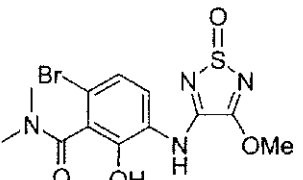
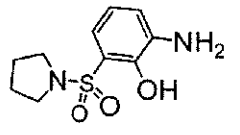
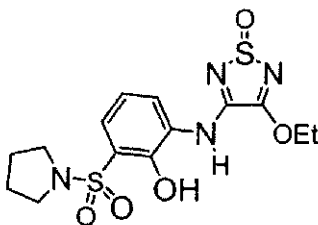
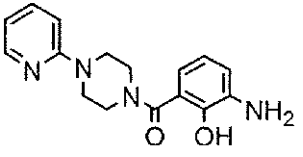
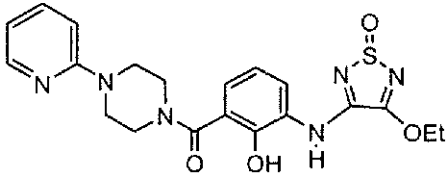
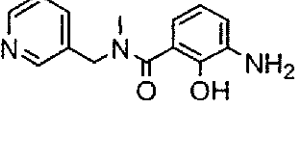
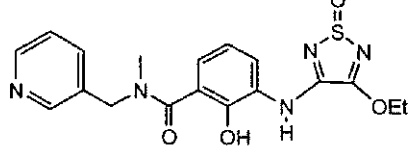
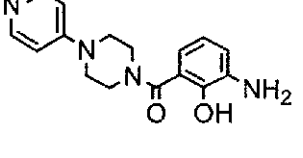
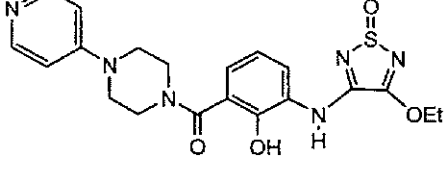
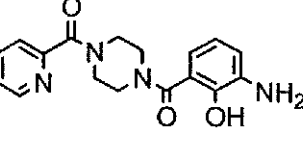
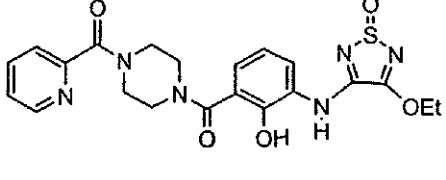
【化 3 1 6】

22.41		
22.42		
22.43		
22.44		
22.45		

【 0 7 8 5】



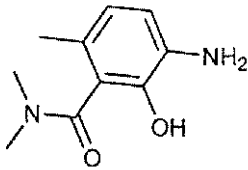
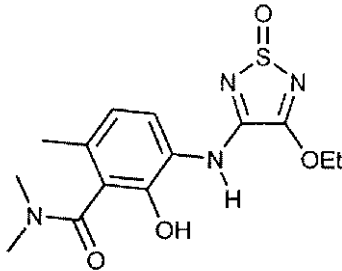
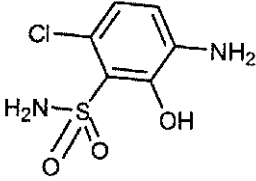
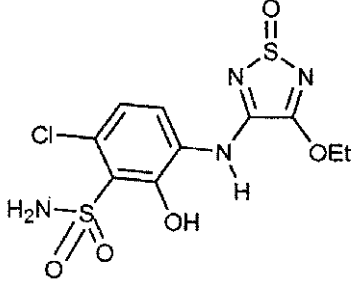
【化 3 1 7】

22.46		
22.47		
22.48		
22.49		
22.50		
22.51		

【 0 7 8 6 】



## 【化 3 1 8】

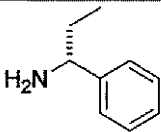
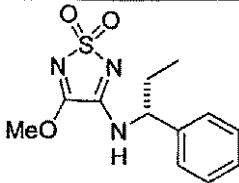
22.52		
22.53		

(調製実施例 23.1 ~ 23.9)

以下の表に示される市販のアミン(または調製されたアミン)を使用することを除いて、調製実施例 22 に記載の同様の手順に従って、以下のチアジアゾールジオキシド中間体を得た。

## 【0787】

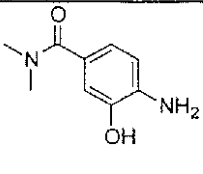
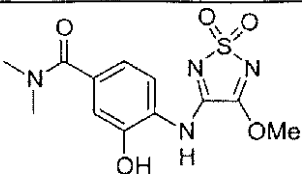
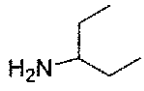
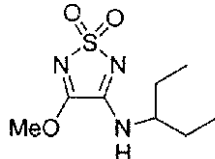
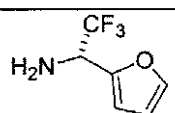
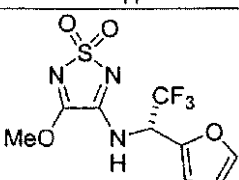
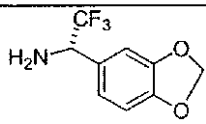
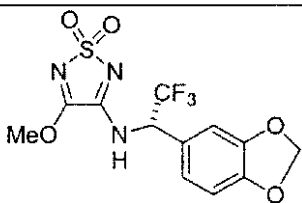
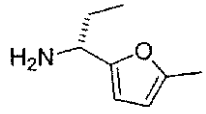
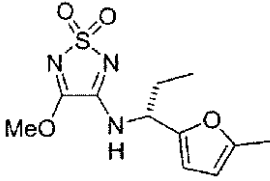
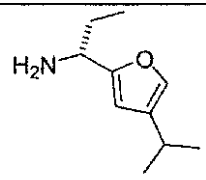
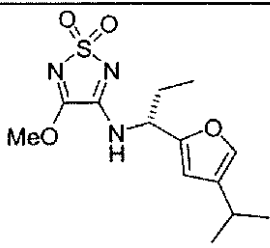
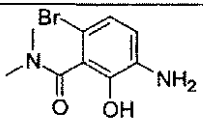
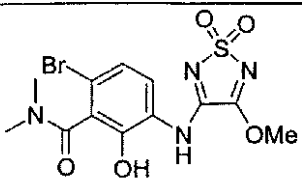
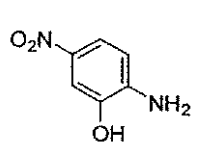
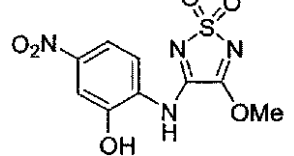
## 【化 3 1 9】

実施例	アミン	生成物	1. 収率 2. MH+
23.1			1. 99% 2. 281.8

## 【0788】



## 【化 3 2 0】

23.2			1. 99% 2. 327
23.3			1. 99% 2. 234.0
23.4			1. 99% 2. 観察されず
23.5			1. 99% 2. 観察されず
23.6			1. 99% 2. 観察されず
23.7			1. 99% 2. 観察されず
23.8			1. 99% 2. 404.9
23.9			1. 99% 2. 観察されず

(調製実施例 23.30 ~ 23.41)

以下の表に示される市販のアミン（または調製されたアミン）を使用することを除いて、調製実施例 22 に記載の同様の手順に従って、以下のチアジアゾールジオキシド中間体を得た。

## 【0789】



## 【化 3 2 1】

実施例	アミン	生成物
23.30		
23.33		
23.34		
23.35		
23.37		
23.38		
23.40		

## 【 0 7 9 0 】

## 【化 3 2 2】

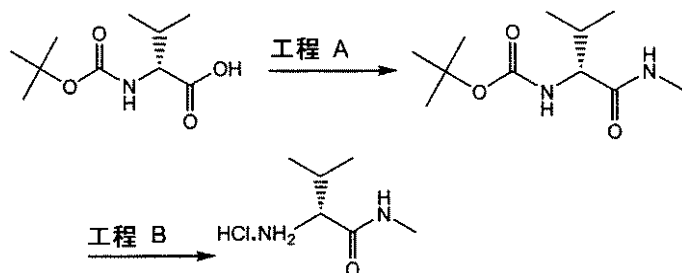
23.42		
-------	--	--

(調製実施例 2 4)

## 【 0 7 9 1 】



## 【化 3 2 3】



## ( 工 程 A )

室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) 中のN保護されたアミノ酸 (1.5 g、6.9 mmol) の溶液に、DIPEA (3.6 mL、20.7 mmol) およびPyBrop (3.4 g、6.9 mmol) を添加し、その後、MeNH<sub>2</sub> (6.9 mL、13.8 mmol、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 2.0 M) を添加した。生じた溶液を、室温で18時間 (TLC分析によりこの反応が完了したと見なされるまで) 攪拌した。生じた混合物を、10%クエン酸 (3×20 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub> (3×20 mL) およびブライン (3×20 mL) で順次洗浄した。有機層を、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (40 : 1) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.0 g (63% 収率) の固体を得た。

## 【 0 7 9 2】

## ( 工 程 B )

( 工 程 A から ) N保護されたアミド (1.0 g、4.35 mmol) を充填した丸底に、4H HCl / ジオキサン (10 mL) を添加し、その混合物を、室温にて2時間攪拌した。その混合物を、Et<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、減圧下で濃縮した。その粗生成物を、Et<sub>2</sub>O (2×20 mL) で処理し、減圧下で濃縮して、0.72 g (約100% 収率) の粗生成物をHCl塩として得た。この物質は、さらに精製も特徴付けもせずに取り得した。

## 【 0 7 9 3】

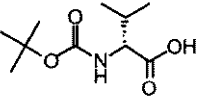
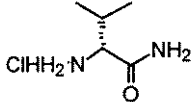
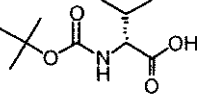
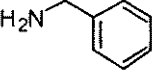
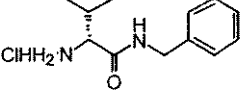
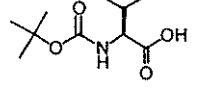
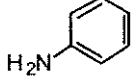
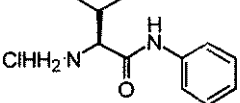
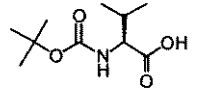
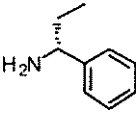
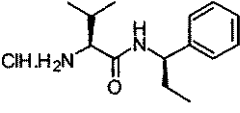
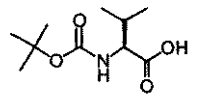
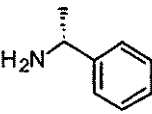
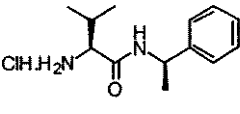
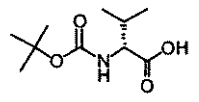
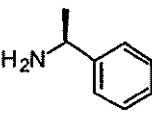
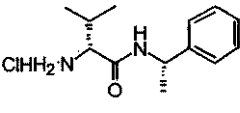
## ( 調製実施例 25 - 33 . 1 )

調製実施例 24 に示される手順に従うが、下記の表中の市販のN保護されたアミノ酸およびアミンを使用して、上記塩酸アミン生成物を、得た。

## 【 0 7 9 4】



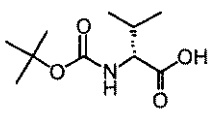
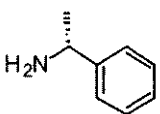
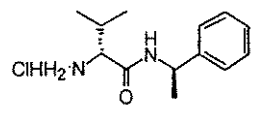
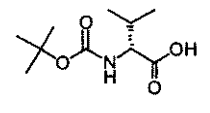
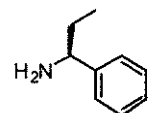
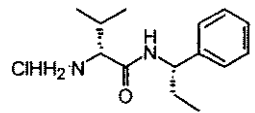
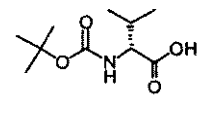
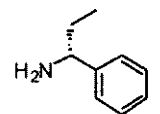
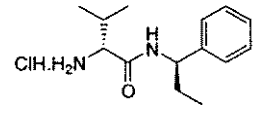
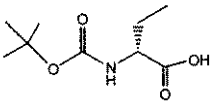
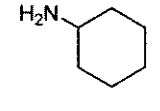
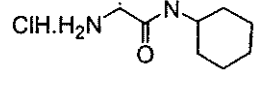
## 【化 3 2 4】

調製 実施 例	アミノ酸	アミン	生成物	収率 (%)
25		NH <sub>3</sub>		70
26				71
27				66
28				65
29				90
30				68

## 【 0 7 9 5 】



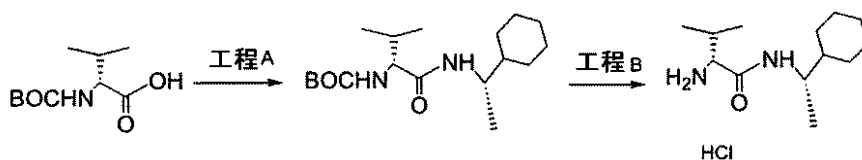
## 【化 3 2 5】

31				68
32				97
33				97
33.1				20

(調製実施例 3 3 . 2 )

【 0 7 9 6 】

【化 3 2 6】



( 工 程 A )

B O C - パリン ( 4 5 m g ) および P S - カルボジイミド ( 2 0 0 m g ) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 4 m l ) 中に懸濁した。この  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - アミン溶液 ( 0 . 1 3 8 N、1 m l ) を添加した後、その混合物を、一晚攪拌した。その溶液を濾過し、そしてその樹脂をより多くの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄し、その濾液を真空中で濃縮して、上記生成物を得た。この生成物を、工程 B において直接使用し続けた。

【 0 7 9 7 】

( 工 程 B )

工程 A からの粗物質を、4 N H C l / ジオキサン ( 2 . 5 m l ) 中に溶解して、2 時間攪拌した。その反応を真空中で濃縮して、所望される塩酸アミンを得た。この塩酸アミンを、次の工程で直接使用した。

【 0 7 9 8 】

( 調製実施例 3 3 . 3 ~ 3 3 . 4 7 )

調製実施例 3 3 . 2 に示される手順に従うが、下記の表中の市販の N 保護されたアミノ酸を使用して、下記の表の塩酸アミン生成物を、獲得し得る。

【 0 7 9 9 】



## 【化 3 2 7】

調製 実施 例	アミノ酸	アミン	生成物
33.3			HCl 
33.4			HCl 
33.5			HCl 
33.6			HCl 
33.7			HCl 
33.8			HCl 

## 【 0 8 0 0 】



【化 3 2 8】

33.9			
33.10			
33.11			
33.12			
33.13			
33.14			
33.15			
33.16			
33.17			

【 0 8 0 1】



【化 3 2 9】

33.18			
19			
33.20			
33.21			
33.22			
33.23			
33.24			
33.25			
33.26			

【 0 8 0 2 】



【化 3 3 0】

33.27			
33.28			
33.29			
33.30			
33.31			
33.32			
33.33			
33.34			
33.35			

【 0 8 0 3 】



【化 3 3 1】

33.36			
33.37			
33.38			
33.39			
33.40			
33.41			
33.42			
33.43			

【 0 8 0 4 】



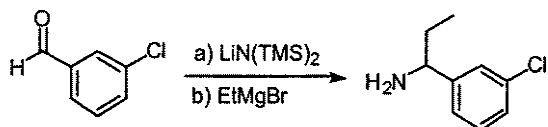
## 【化 3 3 2】

33.44			
33.45			
33.46			
33.47			

(調製実施例 3 4)

## 【0 8 0 5】

## 【化 3 3 3】



0 の THF (5 mL) 中の 3 - クロロベンズアルデヒド (2.0 g、14.2 mmol) の溶液に、LiN(TMS)<sub>2</sub> (17.0 mL、THF 中 1.0 M) を滴下し、生じた溶液を 20 分間攪拌した。EtMgBr (6.0 mL、Et<sub>2</sub>O 中 3.0 M) を滴下し、その混合物を 24 時間還流した。その混合物を室温まで冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) 水溶液中に注ぎ、その後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 容量) で抽出した。その有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。粗残渣を、3 M HCl (25 mL) で 30 分間攪拌し、その水層を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 mL) で抽出し、その有機層を捨てた。その水層を 0 まで冷却し、固体 NaOH ペレットを用いて、pH = 10 が達成されるまで処理した。その水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 mL) で抽出し、その有機層を合わせた。その有機層をブライン (1 × 25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして減圧下で濃縮して、1.6 g (66 % 収率) の上記粗アミンを油状物 (MH<sup>+</sup> 170) として得た。この物質は、> 90 % 純粋であることを決定し、この物質を、さらには精製せずに使用した。

## 【0 8 0 6】

(調製実施例 3 4 . 1)

## 【0 8 0 7】

## 【化 3 3 4】



アルデヒド (3.5 g) および濃 HCl (20 mL) を合わせ、40 にて一晩攪拌した。その反応混合物を、冷水中に注ぎ、エーテルで抽出し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、1.76 g の生成



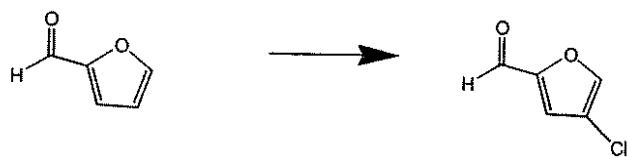
物 ( 5 5 % ) を得た。

【 0 8 0 8 】

( 調製実施例 3 4 . 2 )

【 0 8 0 9 】

【 化 3 3 5 】



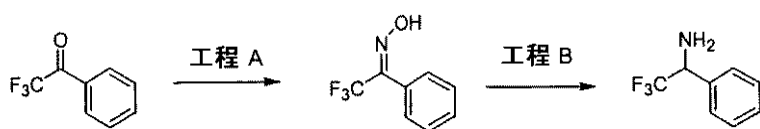
塩素を、10 の 100 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に泡立てた。上記アルデヒド ( 3 . 7 3 ml ) に、50 ml の  $\text{CHCl}_3$  を注ぎ、その後、0 まで冷却した。 $\text{AlCl}_3$  を少しずつ添加し、その後、上記塩素溶液を少しずつ添加し、室温で一晩攪拌した。その反応物を、150 ml の氷および 50 ml の 3 N  $\text{HCl}$  中に注ぎ、30 分間攪拌した。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、そして真空中で濃縮した。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル 40 / 1 ) を介して精製して、1 . 5 g の純粋生成物を得た。

【 0 8 1 0 】

( 調製実施例 3 4 . 3 )

【 0 8 1 1 】

【 化 3 3 6 】



( 工程 A )

上記ケトン ( 3 . 2 5 g ) を、調製実施例 8 8 . 2 の工程 B に示される手順に従って反応させて、上記オキシム ( 3 . 5 g 、 9 9 % ) を得た。

【 0 8 1 2 】

( 工程 B )

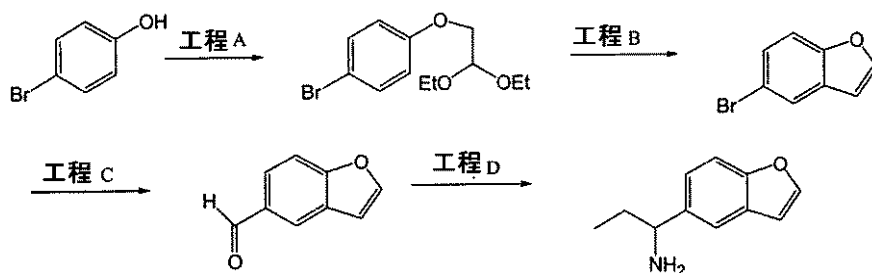
工程 A からの生成物 ( 1 . 2 g ) を、酢酸 ( 3 ml ) およびエタノール ( 40 ml ) 中の  $\text{Pd/C}$  ( 10 % 、 300 mg ) と、水素雰囲気下で一晩攪拌した。その反応混合物を、セライトを通して濾過し、その濾液を真空中で濃縮した。その粗物質をエーテル中に溶解し、2 N  $\text{NaOH}$  で洗浄し、有機層を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空中で濃縮して生成物 ( 960 mg 、 86 % ) を得た。

【 0 8 1 3 】

( 調製実施例 3 4 . 4 )

【 0 8 1 4 】

【 化 3 3 7 】



( 工程 A )

窒素雰囲気下の DMF ( 25 ml ) 中の  $\text{NaH}$  ( 1 . 45 g ) 懸濁物に、p - プロモフェノール ( 5 g ) を 0 にて添加した。20 分間攪拌した後、 $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})$



2 ( 5 . 3 m l ) を添加し、その反応を加熱して一晚還流した。その溶液を冷却し、氷水 ( 8 0 m l ) 中に注ぎ、エーテルで抽出した。そのエーテル層を、1 N N a O H およびブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、8 . 4 g の粗生成物 ( 1 0 0 % ) を得た。

【 0 8 1 5 】

( 工程 B )

ベンゼン ( 5 0 m l ) 中の工程 A からの生成物 ( 8 . 4 g ) に、ポリリン酸 ( 1 0 g ) を添加した。その混合物を、還流して4時間加熱した。その反応物を0 まで冷却し、氷水 ( 8 0 m l ) 中に注ぎ、そしてエーテルで抽出した。そのエーテル層を、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、4 . 9 g の粗生成物を得た ( 8 5 % ) 。

【 0 8 1 6 】

( 工程 C )

- 7 8 のエーテル ( 2 0 m l ) 中の工程 B からの生成物 ( 2 g ) に、t - B u L i を滴下した。2 0 分間攪拌した後、D M F ( 9 5 0 m g ) を滴下し、その混合物を、- 2 5 にて3時間攪拌し、その後、室温まで一晚加温した。飽和塩化アンモニウムを添加し、その溶液を、エーテルで抽出した。そのエーテル層をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、9 8 0 m g の粗生成物 ( 6 7 % ) を得た。

【 0 8 1 7 】

( 工程 D )

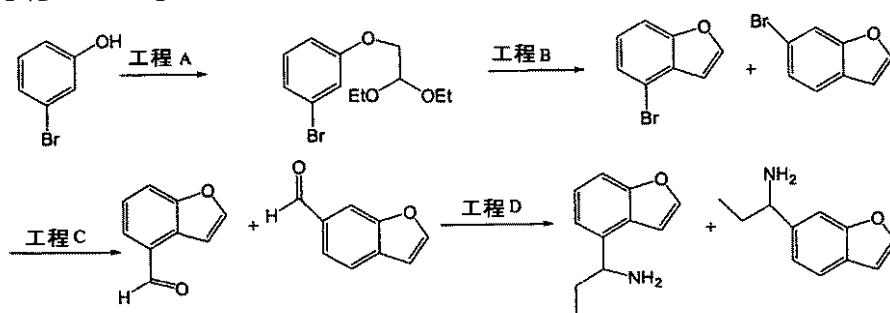
エーテル ( 1 0 m l ) 中のアルデヒド ( 4 0 0 g ) の溶液に、L i N ( T M S ) <sub>2</sub> ( T H F 中 1 M 、 3 . 3 m l ) を0 にて滴下した。その溶液を、0 にて3 0 分間攪拌し、E t M g B r ( T H F 中 3 M 、 1 . 8 3 m l ) を滴下した。その反応を一晚還流し、0 まで冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてエーテルで抽出した。そのエーテルを、3 N H C l ( 2 0 m l ) で攪拌し、その後、その水層を N a O H ペレットで塩基性化し、そしてエーテルで抽出した。そのエーテル層をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、2 2 0 m g の生成物 ( 4 6 % ) を得た。

【 0 8 1 8 】

( 調製実施例 3 4 . 5 )

【 0 8 1 9 】

【 化 3 3 8 】



調製実施例 3 4 . 4 の工程 A ~ D に示される手順に従うが、m - プロモフェノール ( 8 g ) を使用して、両方のアミンが形成された。それらのアミンを、調製プレートクロマトグラフィー ( 6 3 % ~ 6 5 % 、 M H + = 1 7 5 ) により分離した。

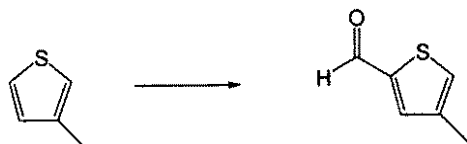
【 0 8 2 0 】

( 調製実施例 3 4 . 6 )

【 0 8 2 1 】



## 【化 3 3 9】



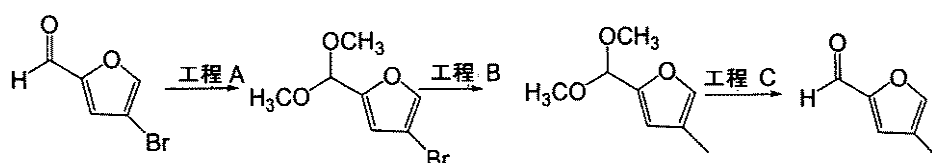
エーテル (50 ml) 中の 3 - メチル - チオフェン (5 g) の溶液に、 $n$  - BuLi (ヘキサン中 1.6 M、32 ml) の溶液を滴下した。その混合物を、室温で 1.5 時間攪拌した。その後、DMF (5.1 ml) を添加し、一晚攪拌した。その混合物を、飽和塩化アンモニウム中に注ぎ、エーテルで抽出した。そのエーテル層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、そして真空中で濃縮した。その粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 20 : 1) を介して精製して、5.27 g の油状物 (84 %) を得た。

## 【0822】

(調製実施例 34.7)

## 【0823】

## 【化 3 4 0】



## (工程 A)

MeOH (75 ml) 中の 4 - ブロモ - 2 - フラルデヒド (4 g) の溶液に、トリメチル - オルトホルメート (3.8 ml) を添加した。触媒量の  $p$  - トルエンスルホン酸 (195 mg) および上記混合物を過熱して 3.5 時間還流した。その反応物を冷却し、炭酸カリウムを添加した。その混合物を、シリカゲルパッドを通して濾過した。その濾液を真空中で濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に溶解し、そして濾過した。その濾液を、真空中で一晩濃縮して、4.03 g の生成物 (80 %) を得た。

## 【0824】

## (工程 B)

- 78 の THF (80 ml) 中の工程 A からの生成物 (2.02 g) の溶液に、 $n$  - BuLi 溶液 (ヘキサン中 2.5 M、4.4 ml) を滴下し、1.5 時間攪拌した。ヨードメタン (1.7 ml) の溶液を添加し、そして - 60 で 2.5 時間攪拌した。冷却浴を取り除き、飽和塩化アンモニウムを添加し、10 分間攪拌した。それらの層を分離させ、その有機層を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空中で濃縮して、1.34 g の粗生成物を得た。

## 【0825】

## (工程 C)

工程 B からの生成物 (1.43 g) を、アセトン (50 ml) 中に溶解し、触媒量の  $p$  - トルエンスルホン酸 (80 mg) で処理した。その混合物を加熱して 2 時間還流した。その反応物を冷却し、固体の炭酸カリウムを添加した。その混合物を、シリカゲルパッドを通して濾過し、その濾液を真空中で濃縮して、1.246 g の粗生成物を得た。

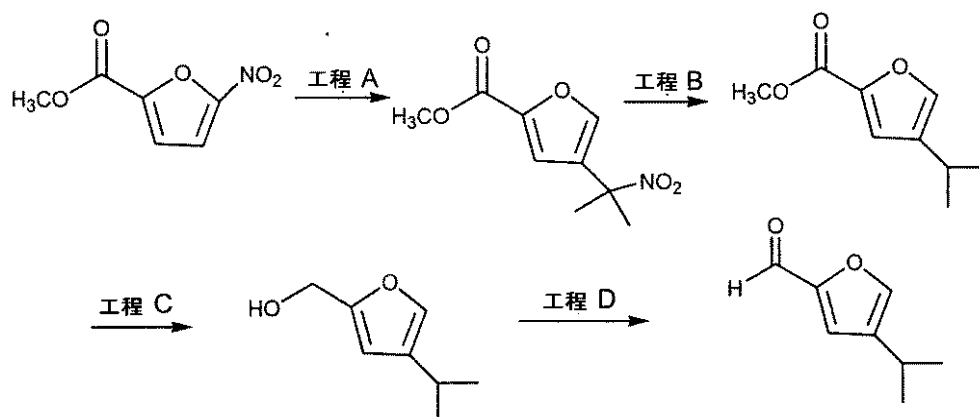
## 【0826】

(調製実施例 34.8)

## 【0827】



## 【化 3 4 1】



## ( 工程 A )

HMPA ( 20 ml ) 中のカリウム *t*-ブトキシド ( 2.5 g ) の攪拌溶液に、2 - ニトロプロパン ( 2 ml ) を滴下した。5 分間後、HMPA ( 8 ml ) 中のメチル - 5 - ニトロ - 2 - フロエート ( 3.2 g ) を、その混合物に添加して、16 時間攪拌した。水を添加し、その水性混合物を、EtOAc で抽出した。その EtOAc 層を、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その粗物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル 6 : 1 ) により精製して、3.6 g の生成物 ( 90 % ) を得た。

## 【 0 8 2 8 】

## ( 工程 B )

トルエン ( 16 ml ) 中の工程 A からの生成物 ( 3.6 g ) の溶液に、水素化トリブチルスズ ( 5.4 ml ) を添加し、その後、AIBN ( 555 mg ) を添加した。その混合物を、85 °C まで 3.5 時間加熱した。冷却した後、その混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル 7 : 1 ) により分離して、2.06 g の生成物 ( 73 % ) を得た。

## 【 0 8 2 9 】

## ( 工程 C )

0 の THF ( 60 ml ) 中工程 B からの生成物 ( 2.05 g ) の溶液に、LAH ( エーテル中 1 M、12.8 ml ) の溶液を添加した。その反応物を、室温にて 30 分間攪拌した。水および 1 M NaOH を、沈殿物が形成するまで添加し、EtOAc で希釈し、30 分間攪拌し、その後、セライトパッドを通して濾過した。その有機濾液を真空中で濃縮して、1.56 g の生成物 ( 93 % ) を得た。

## 【 0 8 3 0 】

## ( 工程 D )

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 ml ) 中の工程 C からの生成物 ( 2.15 g ) に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 45 ml ) 中の Dess - Martin 酸化剤 ( 7.26 g ) を添加し、30 分間攪拌した。その混合物を、エーテル ( 200 ml ) で希釈した。その有機層を、1 N NaOH、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、真空中で濃縮して、油状物および固体を得た。その物質を、エーテルで抽出し、そして濾過した。いくつかの固体がその濾液から結晶化した。それを再度濾過し、その濾液を、真空中で濃縮して、2.19 g の生成物を得た。

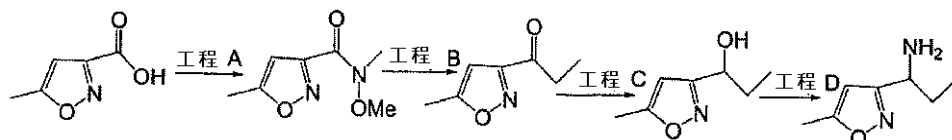
## 【 0 8 3 1 】

( 調製実施例 3 4 . 9 )

## 【 0 8 3 2 】



## 【化 3 4 2】



## (工程 A)

0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml) 中のカルボン酸 (5 g) の溶液に、 $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$  (11.5 g)、DEC (15.1 g)、 $\text{HOBt}$  (5.3 g) および NMM (43 ml) を添加し、14 時間攪拌した。この混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) で希釈し、そして有機層を 10%  $\text{HCl}$ 、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮して、5.74 g の粗生成物 (85%) を得た。

## 【0 8 3 3】

## (工程 B)

-78 のエーテル (5 ml) 中のヨードエタン (0.56 ml) 溶液に、 $t\text{-BuLi}$  の溶液 (ペンタン中、1.7 M、8.3 ml) を滴下した。この混合物を室温まで一時間温め、-78 の THF (12 ml) 中の工程 A からの生成物 (1 g) を入れた 100 ml 丸底フラスコに移した。この混合物を -78 で 1 時間、0 でさらに 2 時間攪拌した。1 M  $\text{HCl}$ 、続いて、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を滴下した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮して、620 mg の生成物 (76%) を得た。

## 【0 8 3 4】

## (工程 C)

0 の THF / MeOH (10 : 1) 中の工程 B からの生成物 (620 mg) の溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (250 mg) を一部で添加した。この混合物を一晩 0 で攪拌し、減圧下で濃縮して、粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に溶解し、1 N  $\text{NaOH}$  およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮して、510 mg の生成物を得た。

## 【0 8 3 5】

## (工程 D)

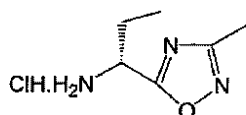
上記物質を、調製実施例 75、75 工程 B および C に記載される手順で反応させて、170 mg のアミン生成物 (28%) を得た。

## 【0 8 3 6】

## (調製実施例 34.10)

## 【0 8 3 7】

## 【化 3 4 3】



上記アミンを、特許 W096 / 22997 p 56 (この開示は、本明細書中において参考として援用される) に記載される手順と同様であるが、DCC カップリングにおいてベンジルグリシンの代わりにエチルグリシンを使用して、作製した。

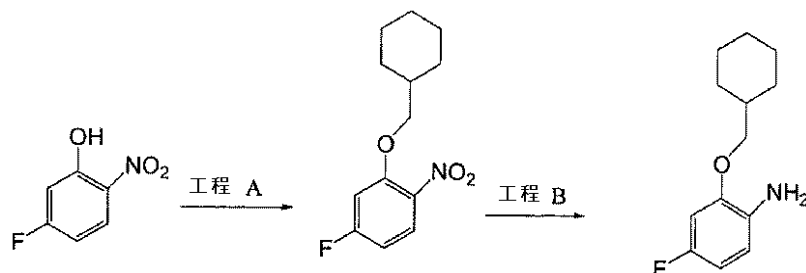
## 【0 8 3 8】

## (調製実施例 34.11)

## 【0 8 3 9】



## 【化 3 4 4】



## (工程 A)

THF (50 ml) 中のニトロ化合物 (3.14 g) およびシクロヘキシルメタノール (1.14 g) に、 $\text{PPH}_3$  (4.72 g) を添加し、0 に冷却した。ジイソプロピルアザジカルボキシレート (3.15 ml) を滴下し、一晩攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc、30 : 1) によって精製して、生成物 (3.3 g) を得、これを、次の工程において直接続けた。

## 【0840】

## (工程 B)

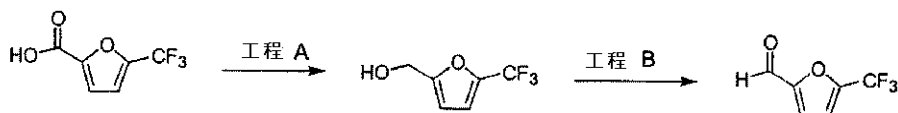
EtOH (50 ml) 中の工程 A からの生成物 (3.3 g) に、55 psi の水素雰囲気下で 10% Pd/C (1.7 g) を添加し、一晩攪拌した。反応物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮して、3.2 g の生成物を得た。

## 【0841】

## (調製実施例 34.12)

## 【0842】

## 【化 3 4 5】



## (工程 A)

エーテル (20 ml) 中の酸 (2 g) の溶液を、0 のエーテル (15 ml) 中の  $\text{LiAlH}_4$  (350 mg) の懸濁液に滴下した。この溶液を 3 時間還流させ、室温で一晩攪拌した。5% KOH を添加し、反応物を濾過し、エーテルで抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物 (1.46 g、79%、 $\text{MH}^+ = 166$ ) を得た。

## 【0843】

## (工程 B)

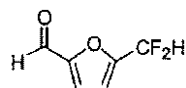
室温の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の上記由来のアルコール (1.46 g) の溶液に、Desse-Martin 試薬 (5.6 g) の一部ずつおよび一滴の水を添加し、室温で週末にわたって攪拌した。10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  を添加し、20 分間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮して、1.1 g の生成物 (76%) を得た。

## 【0844】

## (調製実施例 34.13)

## 【0845】

## 【化 3 4 6】



上記化合物を、EP 0 555 153 A1 (この開示は、本明細書中において参考として援用される) に記載される手順に従って調製した。



【 0 8 4 6 】

( 調 製 実 施 例 3 4 . 1 4 )

【 0 8 4 7 】

【 化 3 4 7 】



上記由来のアルデヒド ( 5 0 0 m g ) を、調製実施例 1 3 . 4、工程 A に記載される手順に従って反応させ、3 7 2 m g の生成物 ( 7 6 % ) を得た。

【 0 8 4 8 】

( 調 製 実 施 例 3 4 . 1 5 ~ 3 4 . 1 6 )

以下の表に示されるニトロアルカンを使用して、調製実施例 3 4 . 8 に記載される手順に従って、アルデヒドを調製した。

【 0 8 4 9 】

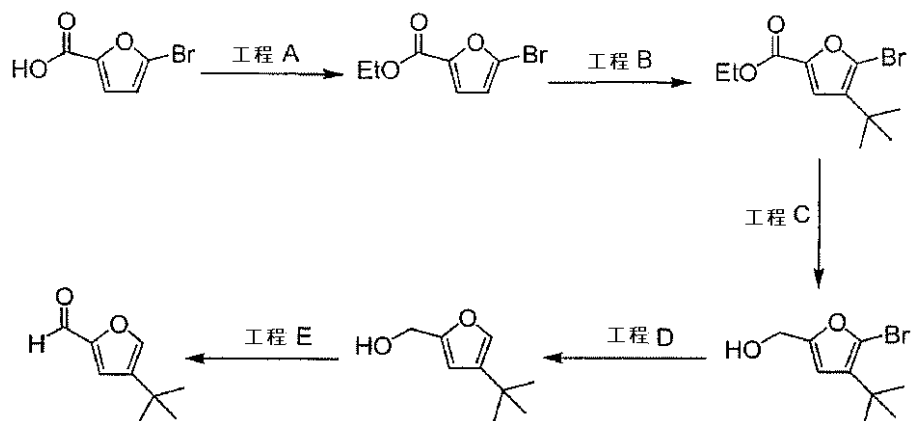
【 化 3 4 8 】

調製 実施例	ニトロアルカン	アルデヒド	収率 (%)
34.15			17
34.16			21

( 調 製 実 施 例 3 4 . 1 7 )

【 0 8 5 0 】

【 化 3 4 9 】



( 工 程 A )

室温の 2 2 5 m L の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 5 - ブロモ - 2 - フロ酸 ( f u r o i c a c i d ) ( 1 5 . 0 g、7 8 . 5 4 m m o l ) の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル、続いて、触媒量の N , N' - ジメチルホルムアミドを添加した。1 時間後、エタノール ( 2 0 m L ) を添加し、続いて、トリエチルアミン ( 2 2 m l ) を添加した。反応を 1 5 時間続けた。この混合物を減圧下で残渣に濃縮し、これを過剰容量のヘキサン、ヘキサン -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 : 1、v / v ) で抽出した。抽出物を濾過し、濾液を濃縮して、黄色油状物を得、



高減圧で乾燥し、 $17.2\text{ g}$  ( $93\%$ ) の所望のエステルを得た。

【0851】

(工程 B)

上記工程 A から得られたエステル生成物 ( $17.2\text{ g}$ 、 $73.18\text{ mmol}$ ) を、文献手順: J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 473-478 (この開示は、本明細書中において参考として援用される) を使用して、2-エチル-4-tertブチル-5-プロモ-フロエート ( $7.9\text{ g}$ 、 $37\%$ ) に変換した。

【0852】

(工程 C)

上記工程 B から得たエステル生成物 ( $7.9\text{ g}$ 、 $27.13\text{ mmol}$ ) を、調製実施例 34.8、工程 C に記載される手順を使用して、アルコール ( $6.32\text{ g}$ ) に還元した。

【0853】

(工程 D)

上記工程 C から得られた生成物 ( $6.32\text{ g}$ ) を、 $140\text{ mL}$  の THF に溶解し、 $-78$  の浴で冷却した。ヘキサン中の  $n$ -ブチルリチウムの  $2.5\text{ M}$  溶液 ( $22\text{ mL}$ 、 $55.0\text{ mmol}$ ) を、フラスコの側壁に沿って滴下した。15分後、 $\text{H}_2\text{O}$  (約  $70\text{ mL}$ ) を添加した。冷却浴を取り除き、この混合物をさらに1時間攪拌した。ブライン ( $50\text{ mL}$ ) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $300\text{ mL}$ ) を添加し、2つの層を分離し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $100\text{ mL}$ ) で抽出し、そして合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒をエバポレーションさせて、 $5.33\text{ g}$  (粗製) の脱プロモ生成物を赤みがかった褐色の油状物として得た。

【0854】

(工程 E)

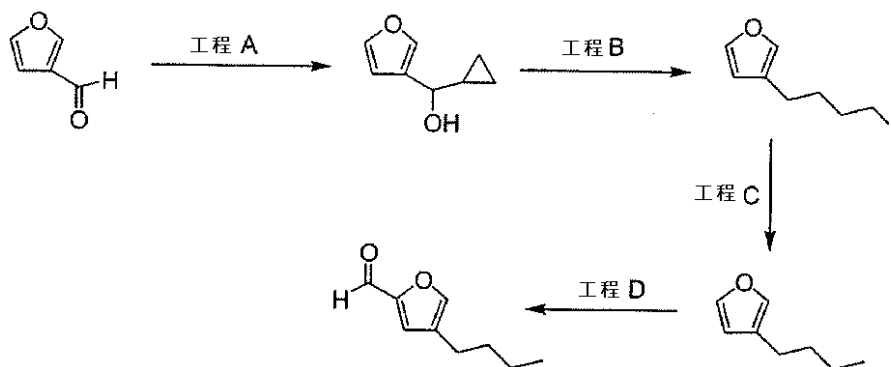
上記工程 D から得られたアルコール生成物 ( $5.33\text{ g}$ ) を、調製実施例 34.8、工程 D に記載される手順を使用して、対応するアルデヒド ( $3.06\text{ g}$ 、3つの工程にわたって  $74\%$ ) に酸化した。

【0855】

(調製実施例 34.18)

【0856】

【化350】



(工程 A)

$-78$  の  $120\text{ mL}$  のエーテル中のシクロプロピルプロミドの攪拌溶液 ( $4.0\text{ mL}$ 、 $50\text{ mmol}$ ) に、ペンタン中の  $t$ -ブチルリチウム  $1.7\text{ M}$  溶液 ( $44.5\text{ mL}$ 、 $75.7\text{ mmol}$ ) を滴下した。10分後、冷却浴を取り除き、1.5時間攪拌を続けた。この混合物を再び、 $-78$  浴で冷却し、そして3-フルアルデヒド (furaldehyde) ( $3.5\text{ mL}$ 、 $41.9\text{ mmol}$ ) を添加した。反応を1時間続け、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液でクエンチした。水性混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $100\text{ mL} \times 3$ ) で抽出した。有機抽出物を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、 $5.3\text{ g}$  ( $91\%$ ) のアルコール生成物を黄色油状物として得た。

【0857】



## (工程 B)

クロロトリメチルシラン (27.2 mL、214.2 mmol) を、100 mL のアセトニトリル中のヨウ化ナトリウム (32 g、213.5 mmol) の激しく攪拌した懸濁液に滴下した。5 分後、100 mL のアセトニトリル中の上記工程 A から得たアルコールの溶液 (4.93 g、35.68 mmol) を滴下した。攪拌を 5 分間続けた。H<sub>2</sub>O (100 mL) を添加し、層を分離し、そして水層をエーテル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒をエバポレーションし、暗褐色油状物を得、これを 5-in シリカゲルカラムを通して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - ヘキサン (1:3.5、v/v) で溶出して、濾過した。溶媒の除去によって、4.22 g (47%) のヨード生成物を淡黄色油状物として得た。

【0858】

## (工程 C)

上記工程 B からのヨード - 生成物 (2.2 g、8.8 mmol) を、60 mL のエーテルに溶解させ、-78 °C 浴中で攪拌した。ペンタン中の t - ブチルリチウムの 1.7 M 溶液 (10.4 mL、17.7 mmol) を、滴下した。20 分後、冷却浴を取り除いた。反応を 2.5 時間続け、H<sub>2</sub>O (20 mL) でクエンチした。水性混合物を一晩攪拌し、分離した。水層をエーテル (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そしてセライトパッドを通して濾過した。溶媒を除去し、1.10 g (100%) の 3 - ブチルフランを赤色がかった黄色油状物として得た。

【0859】

## (工程 D)

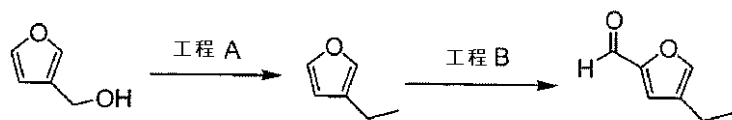
上記工程 C から得た 3 - ブチルフラン (1.1 g、8.8 mmol) を、60 mL のエーテル中に溶解させ、-78 °C の浴で攪拌した。ペンタン中の t - ブチルリチウムの 1.7 M 溶液 (6.0 mL、10.2 mmol) を、フラスコの側壁に沿って滴下した。この混合物を 3 時間、-78 °C ~ 0 °C で攪拌し、室温で 1 時間続けた。N, N' - ジメチルホルムアミド (1.1 mL、14.23 mmol) の溶液を添加した。反応を一晩続け、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチした。2つの層を分離し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、油状物に濃縮して、これを分取用 TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - ヘキサン = 1:1.5、v/v) によって精製して、0.48 g (36%) のアルデヒド (いつらかの 3 - ブチル - 2 - フルアルデヒドが混入する) を得た。

【0860】

(調製実施例 34.19)

【0861】

【化351】



## (工程 A)

3 - エチルフランを、文献手順 J. Org. Chem., 1983, 48, 1106 - 1107 (この開示は、本明細書中において参考として援用される) に従って 3 - ヒドロキシメチルフランから調製した。

【0862】

## (工程 B)

上記工程 A から得た 3 - エチルフランを、調製実施例 34.32、工程 D に記載される手順を使用して、4 - エチル - 2 - フルアルデヒドに変換した。

【0863】

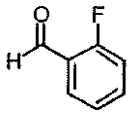
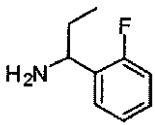
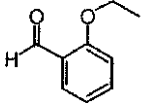
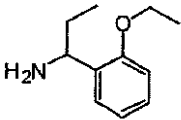
(調製実施例 35 ~ 51.20)



以下の表に列挙される市販のアルデヒドおよびグリニャール試薬を使用して、調製実施例 3 4 に記載される手順に従って、以下のアミン生成物を得た。

【 0 8 6 4 】

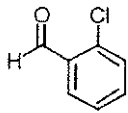
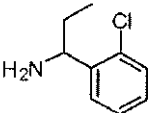
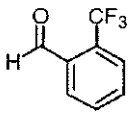
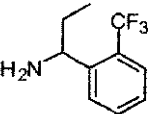
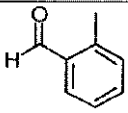
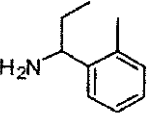
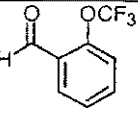
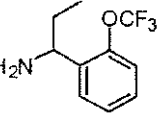
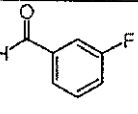
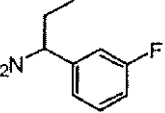
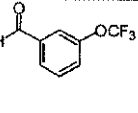
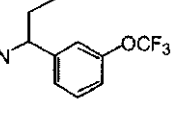
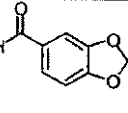
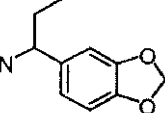
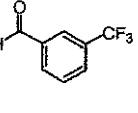
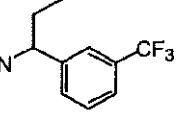
【 化 3 5 2 】

調製実施例	アルデヒド	グリニャール試薬	アミン	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
35		EtMgBr		1. 65% 2. 154
36		EtMgBr		1. 75% 2. 180

【 0 8 6 5 】



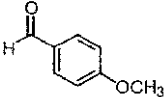
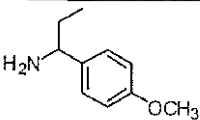
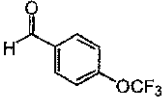
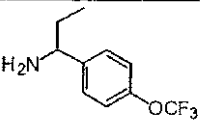
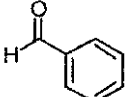
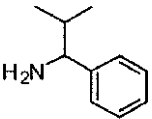
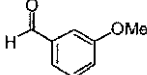
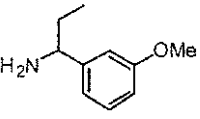
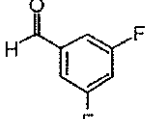
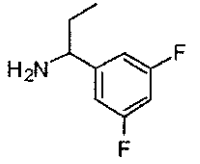
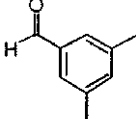
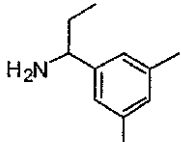
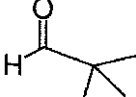
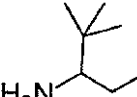
【化 3 5 3】

37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204

【 0 8 6 6 】



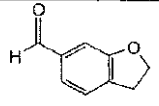
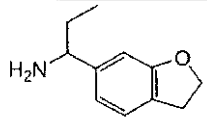
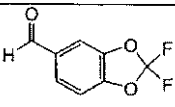
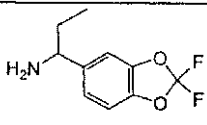
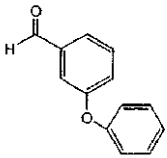
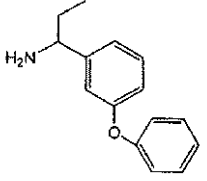
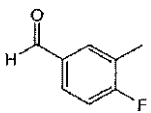
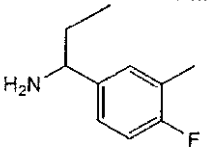
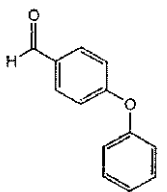
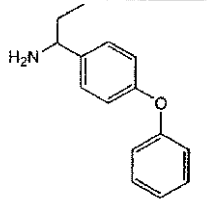
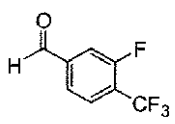
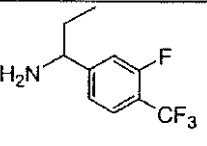
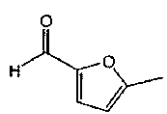

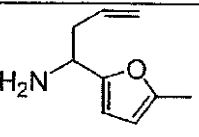
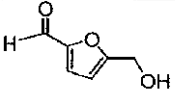
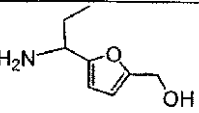
【化 3 5 4】

45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. $[M-NH_2]^+ = 149$
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172
50		EtMgBr		1. 78% 2. $[M-NH_2]^+ = 147$
51		EtLi		1. 10% 2. 116

【0 8 6 7】



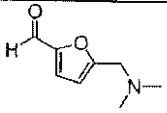
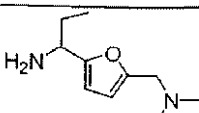
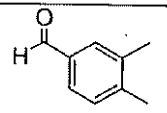
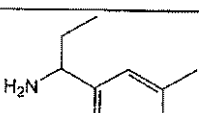
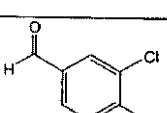
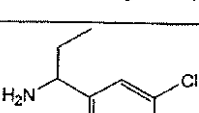
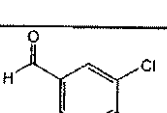
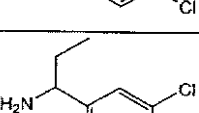
【化 3 5 5】

51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216
51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222
51.10		 MgBr		1. 95% 2. 152.1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138.1 MH <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> O

【 0 8 6 8 】



## 【化 3 5 6】

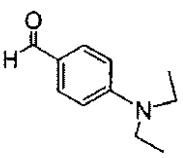
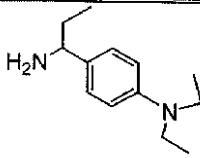
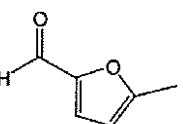
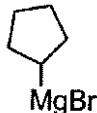
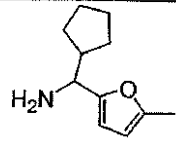
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184.1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188

(調製実施例 51.25 ~ 51.31)

以下の表に列挙される市販のアルデヒドおよびグリニャール試薬を使用して、調製実施例 34 に記載される手順に従って、以下のアミン生成物を得た。

## 【0869】

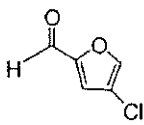
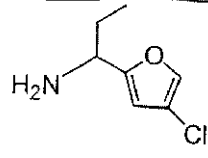
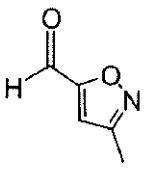
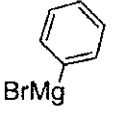
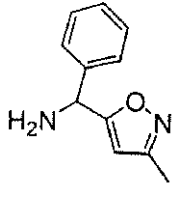
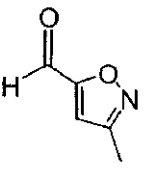
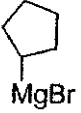
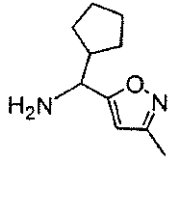
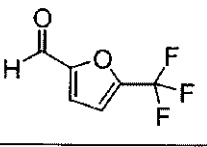
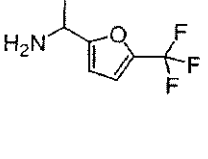
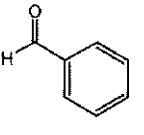
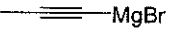
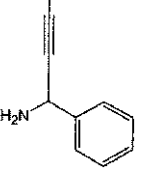
## 【化 3 5 7】

調製実施例	アルデヒド	グリニャール試薬	アミン	収率 (%)
51.25		EtMgBr		20
51.26		 MgBr		77

## 【0870】



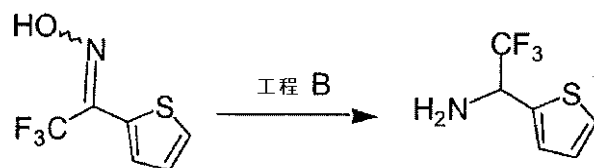
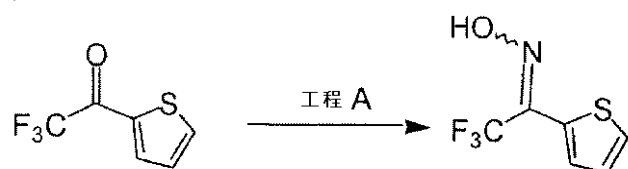
## 【化 3 5 8】

51.27	(34.2) 	EtMgBr		51
51.28	(78.1) 			56
51.29	(78.1) 			54
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80
51.31				10

## (調製実施例 5 2)

## 【0 8 7 1】

## 【化 3 5 9】



## (工程 A)

2-(トリフルロアセチル)チオフェン(2 mL、15.6 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.2 g、2 当量)、ジイソプロピルエチルアミン(5.5 mL、2 当量)および MeOH(50 mL)の混合物を、48~72 時間、還流して攪拌させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、10%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  で洗浄し、 $\text{Na}_2$



$\text{SO}_4$  (無水)で乾燥させた。濾過および濃縮によって、所望のオキシム (2.9 g、96%)を得、これを、さらに精製することなく、工程Bにおいて直接使用した。

【0872】

(工程B)

TFA (20 mL) 中の上記工程Aからの生成物の混合物に、Zn粉末 (3 g、3当量)を30分かけて一部ずつ添加し、室温で一晩攪拌した。固体を濾過し、この混合物を減圧下で減少させた。水性NaOH (2 M)を添加し、この混合物を数回、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、所望の生成物 (1.4 g、50%)を得た。

【0873】

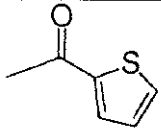
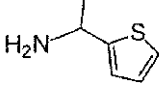
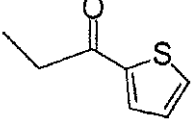
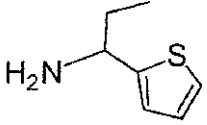
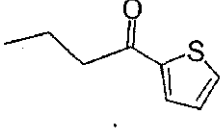
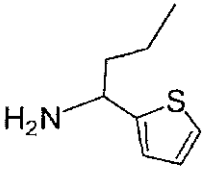
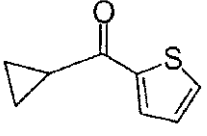
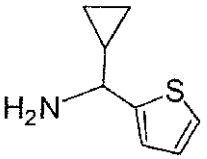
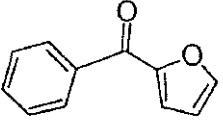
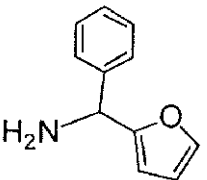
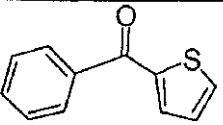
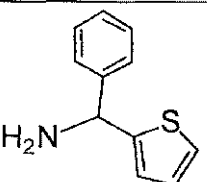
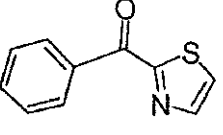
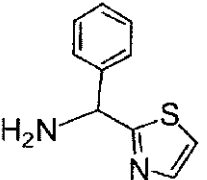
(調製実施例53~61)

以下の表に列挙される市販のケトンを使用して、調製実施例52に記載される手順に従って、以下のアミンを得た。

【0874】

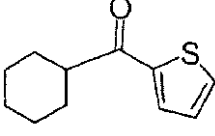
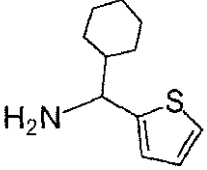
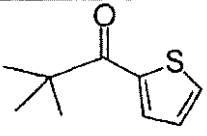
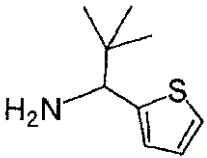


## 【化 3 6 0】

調製実施例	ケトン	アミン	1. 収率 (%) 2. MH <sup>+</sup>
53			1. 11 2. 128
54			1. 33 2. 142
55			1. 49 2. 156
56			1. 5 2. 154
57			1. 47 2. 174
58			1. 71 2. 190
59			1. 78 2. 191

## 【 0 8 7 5】

## 【化 3 6 1】

60			1. 80 2. 190
61			1. 9 2. 156



(調製実施例 6 2)

【0876】

【化362】



無水THF (10 mL) 中のL- - (2 - チエニル) グリシン (0.5 g) およびLiBH<sub>4</sub> (THF中、2 M、3.8 mL) の冷却 (0 ~ 5 ) 懸濁液に、ヨウ素 (0.8 g) のTHF (0.5 mL) 溶液をゆっくり添加した。室温で15分間攪拌した後、この混合物を一晩還流して攪拌した。室温に冷却後、MeOHを、ガスの発生がやむまで添加し、30分後、この混合物をエバポレートした。油状の残渣を20 mL KOH中で、4時間攪拌し、ブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。

【0877】

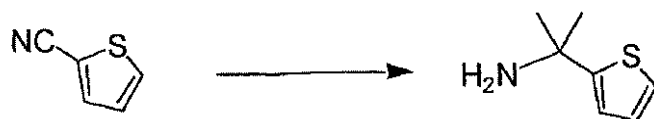
有機相を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の混合物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、シリカ) によって精製して、生成物 (0.3 g、63%、MH<sup>+</sup> = 144) を得た。

【0878】

(調製実施例 6 3)

【0879】

【化363】



CeCl<sub>3</sub> · 7H<sub>2</sub>Oを、22時間、140 ~ 150 で乾燥させた。この固体に、THF (80 mL、無水) を添加し、2時間攪拌後、懸濁液を - 78 に冷却し、これに、30分かけてメチルリチウムを添加した。さらに30分間攪拌後、無水THF (4.5 mL) 中に溶解した2 - チオフェンカルボニトリルを添加し、そして得られた混合物をさらに4.5時間、 - 78 で攪拌した。濃水性NH<sub>3</sub> (25 mL) を添加し、そしてこの混合物を室温に温め、そしてセライトを通して濾過した。濾液をジクロロメタンで抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の混合物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (5% MeOH、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、シリカ) によって精製して、所望の生成物 (1.2 g、62%) を得た。

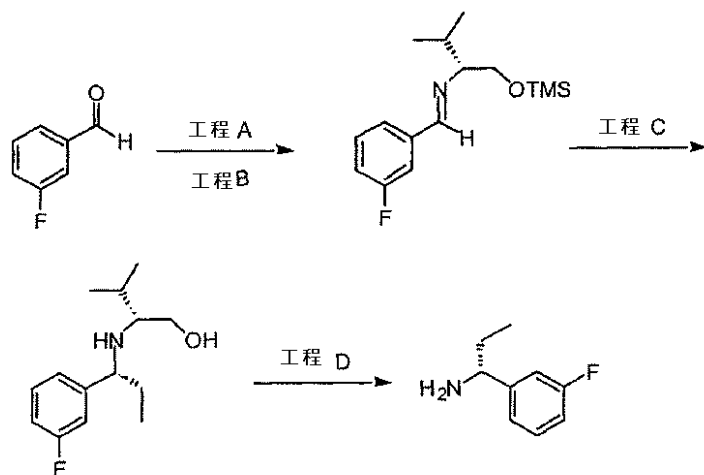
【0880】

(調製実施例 6 4)

【0881】



## 【化 3 6 4】



## (工程 A)

0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) 中の (D) - パリノール (4.16 g、40.3 mmol) の溶液に、 $\text{MgSO}_4$  (20 g) を添加し、続いて、3-フルオロベンズアルデヒド (5.0 g、40.3 mmol) を滴下した。不均質な溶液を 0 で 2 時間攪拌し、室温に温め、一晚攪拌した (14 時間)。この混合物を濾過し、そして乾燥剤を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、8.4 g (100%) の油状物を得、これをさらに精製することなしに、次の工程に使用した。

## 【0882】

## (工程 B)

室温の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) 中の工程 A からのイミン (8.4 g、40.2 mmol) の溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (6.2 mL、44.5 mmol) を添加し、続いて、 $\text{TMSCl}$  (5.7 mL、44.5 mmol) を滴下した。この混合物を 6 時間室温で攪拌し、このとき、形成された ppt を濾別し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 10 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、 $\text{Et}_2\text{O}$  / ヘキサン (1 : 1 / 150 mL) にとった。沈殿を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、10.1 g (89%) の保護イミンを油状物として得た。この物質をさらに精製することなく、次の工程に使用した。

## 【0883】

## (工程 C)

- 78 の  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) 中の  $\text{EtI}$  (4.0 g、25.6 mmol) の溶液に、 $t\text{-BuLi}$  (30.1 mL、51.2 mmol、ペンタン中 1.7 M) を添加し、この混合物を 10 分間攪拌した。この混合物を室温に温め、1 時間攪拌し、-40 に再冷却した。 $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) 中の工程 B からのイミン (6.0 g、21.4 mmol) の溶液を添加漏斗を介して滴下し、明るいオレンジ色の混合物を得た。この反応混合物を 1.5 時間 -40 で攪拌し、次いで、3 M  $\text{HCl}$  (50 mL) を添加し、この混合物を室温に温めた。水 (50 mL) を添加し、そして層を分離した。水層を  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 30 mL) で抽出し、そして有機層を合わせ、捨てた。水層を 0 に冷却し、注意深く、 $\text{pH} = 12$  が達成されるまで、固体  $\text{NaOH}$  ペレットで処理した。水層を  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた層をブライン (1 × 30 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濾過し、そして減少した圧力で濃縮して、4.8 g (94% 収率) のアミンを油状物として得た。この物質を、さらに精製することなく、次の工程に使用した。

## 【0884】

## (工程 D)

室温の  $\text{MeOH}$  (80 mL) 中の工程 C からのアミン (4.5 g、18.8 mmol) の溶液に、 $\text{MeNH}_2$  (25 mL、水中 40%) を添加し、続いて、 $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) 中の  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (14.0 g、61.4 mmol) の溶液を添加した。不均質な混合物を



1. 5 時間（反応が T L C によって完了するまで）攪拌し、そして沈殿物を濾別した。得られた濾液を水（50 mL）で希釈し、この混合物を E t<sub>2</sub> O（4 × 60 mL）で抽出した。合わせた有機層を約 30 mL の容積に濃縮し、3 M H C l（75 mL）を添加した。この混合物を一晩（室温で 12 時間）攪拌し、この後、この混合物を濃縮して揮発物を除いた。水層を E t<sub>2</sub> O（3 × 40 mL）で抽出し、そして有機層を捨てた。

水層を 0 に冷却し、p H 約 12 に到達するまで、固体 N a O H ペレットで注意深く処理した。水層を E t<sub>2</sub> O（3 × 60 mL）で抽出し、そして合わせた有機層を乾燥（M g S O<sub>4</sub>）した。有機層を減圧下で濃縮して、2.8 g（97%）の所望のアミンを油状物として得た [ M H<sup>+</sup> 154 ]。この化合物は、<sup>1</sup> H N M R によって > 85% 純粋であることが示され、引き続きカップリング工程において粗製で使用した。

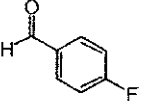
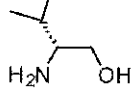
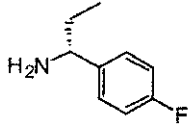
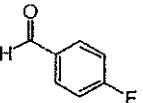
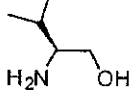
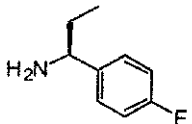
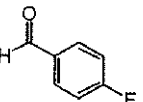
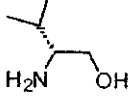

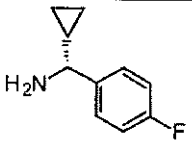
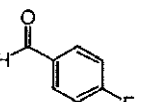
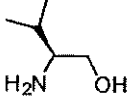

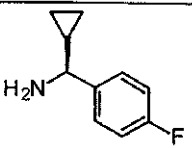
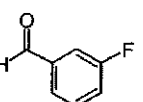
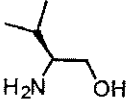
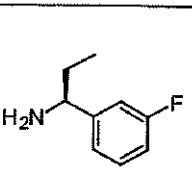
【0885】

（調製実施例 65 ~ 75 . 10 J）

以下の表の調製されたかまたは市販のアルデヒド、アミノアルコール、および有機リチウム試薬を使用して、調製実施例 64 に記載される手順に従って、以下の表の光学的に純粋なアミンを得た。

【0886】

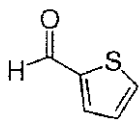
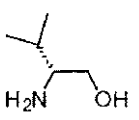
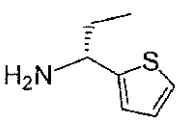
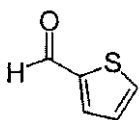
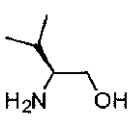
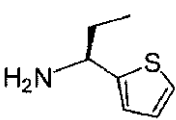
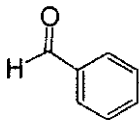
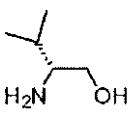

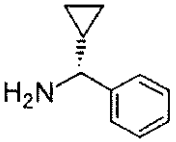
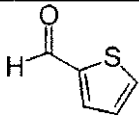
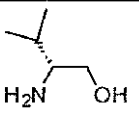
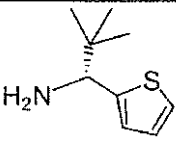
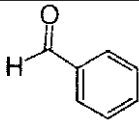
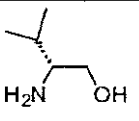
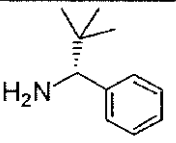
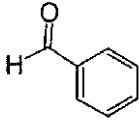
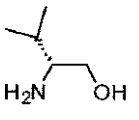

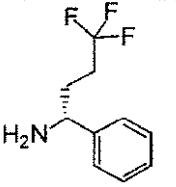
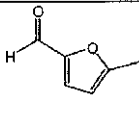
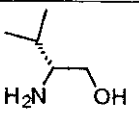
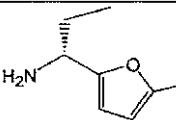
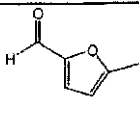
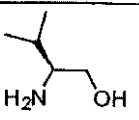
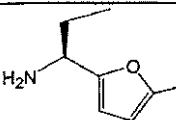
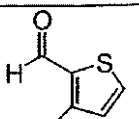
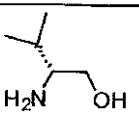
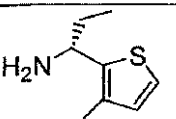
【化365】

調製実施例	アルデヒド	アミノ アルコール	有機 リチウム	生成物	1. 収率 (%) 2. M H <sup>+</sup>
65			EtLi		1. 62 2. 154
66			EtLi		1. 70 2. 154
67					1. 54 2. 166
68					1. 67 2. 166
69			EtLi		1. 67 2. 154

【0887】



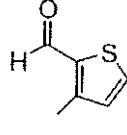
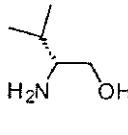
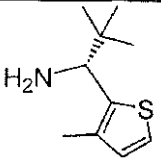
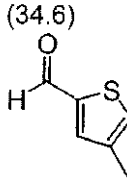
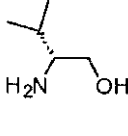
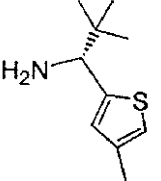
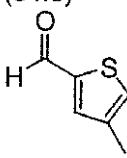
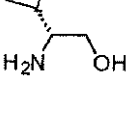
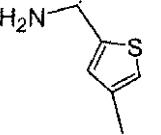
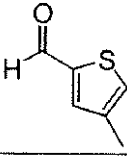
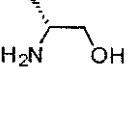
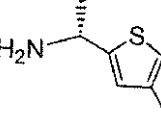
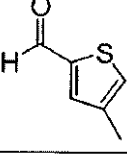
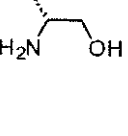

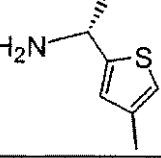
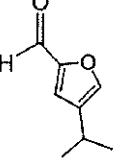
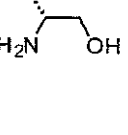
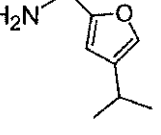
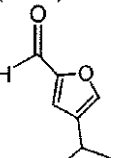
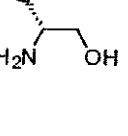
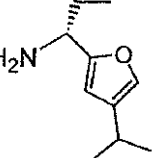
【化 3 6 6】

70			EtLi		1. 42 2. 142
71			EtLi		1. 36 2. 142
72					1. 62 2. 148
73			t-BuLi		1. 27 2. 256
74			t-BuLi		1. 15 2. 164
75					1. 7 2. 204
75.1			EtLi		1. 65 2. 123 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.2			EtLi		1. 62 2. 123 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.3			EtLi		1. 93 2. 139 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

【 0 8 8 8 】



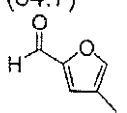
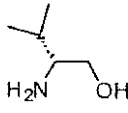

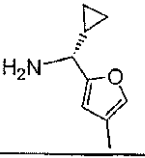
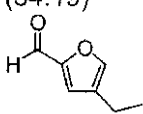
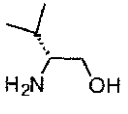
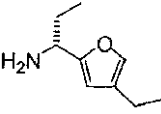
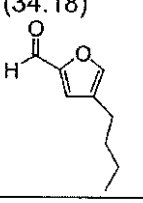
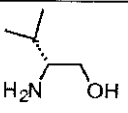
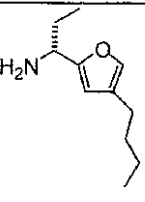
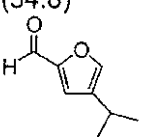
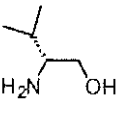
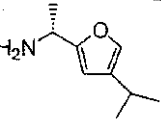
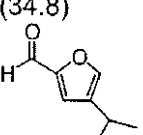
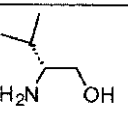
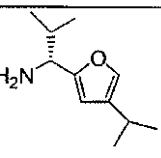
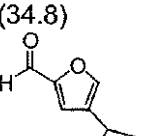
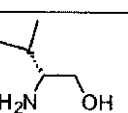

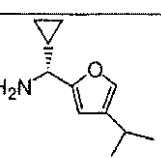
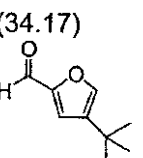
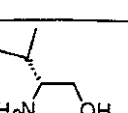
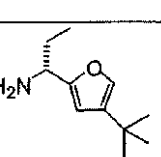
【化 3 6 7】

75.4			tBuLi		1. 50 2. 167 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.5	(34.6) 		tBuLi		1. 48 2. 167 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97 2. 139 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.7	(34.6) 		iPrLi		1. 87 2. 153 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.8	(34.6) 				1. 94 2. 151 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75 2. 151 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 30 2. 179 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

【 0 8 8 9 】



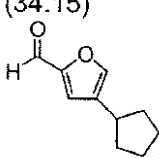
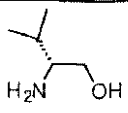
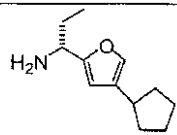
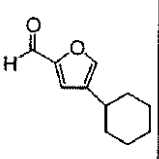
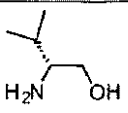
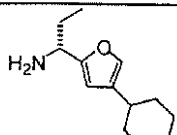
【化 3 6 8】

75.10A	(34.7) 				1. 61 2. 135 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.10B	(34.19) 		EtLi		1. 24 2. 154
75.10C	(34.18) 		EtLi		1. 32 2. 165 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.10D	(34.8) 		MeLi		1. 47 2. 137 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.10E	(34.8) 		iPrLi		1. 30 2. 165 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.10F	(34.8) 				1. 67 2. 163.0 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
75.10G	(34.17) 		EtLi		1. 24 2. 165 [M-NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

【 0 8 9 0 】



## 【化 3 6 9】

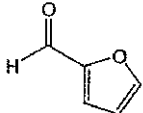
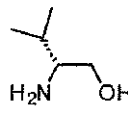

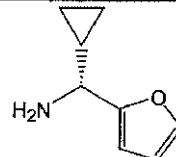
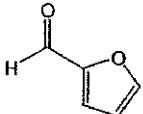
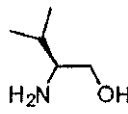

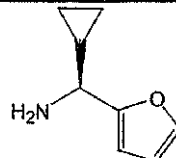
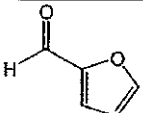
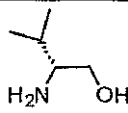
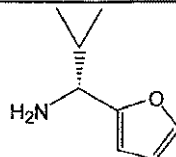
75.10H	(34.15) 		EtLi		1. 70 2. 194
75.10J	(34.16) 		EtLi		1. 54 2. 208

(調製実施例 75.11 ~ 75.59)

以下の表の調製されたかまたは市販のアルデヒド、アミノアルコール、および有機リチウム試薬を使用して、調製実施例 64 に記載される手順に従い粗製のアミンで行って、以下の表の光学的に純粋なアミンを得た。

## 【0891】

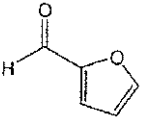
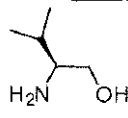
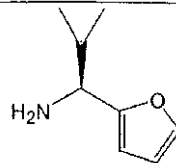
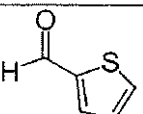
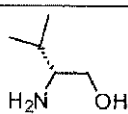
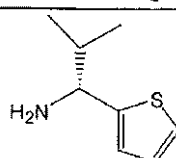
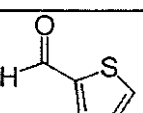
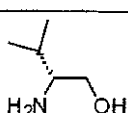

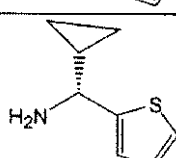
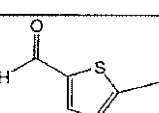
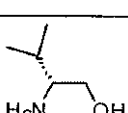
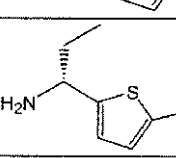
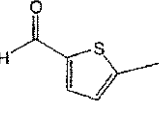
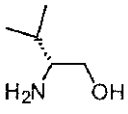

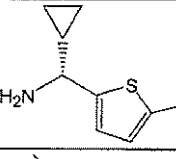
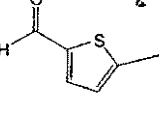
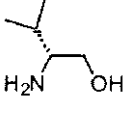
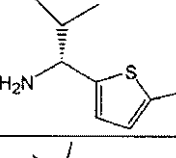
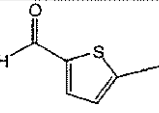
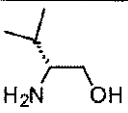
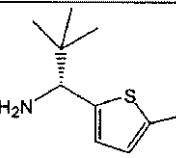
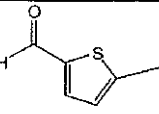
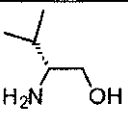
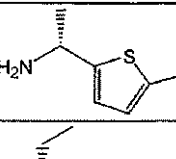
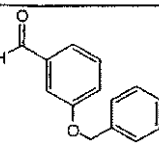
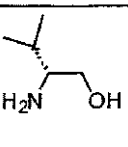
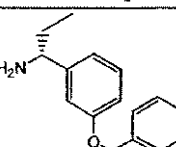
## 【化 3 7 0】

調製 実施例	アルデヒド	アミノ アルコール	有機 リチウム	生成物	収率 (%)
75.11					52
75.12					50
75.13			iPrLi		57

## 【0892】



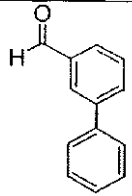
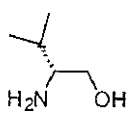
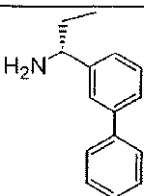
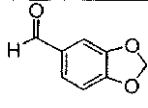
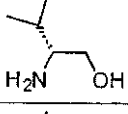
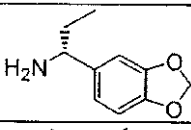
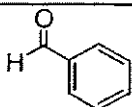
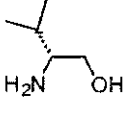
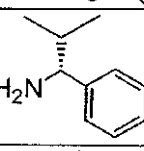
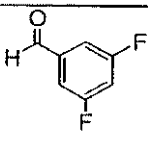
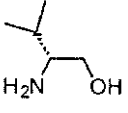
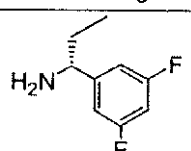
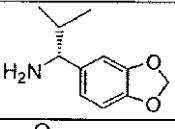
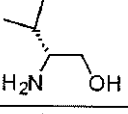
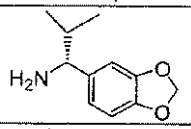
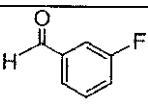
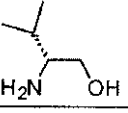
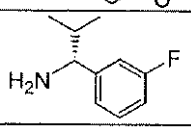
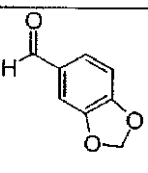
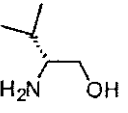

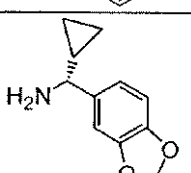
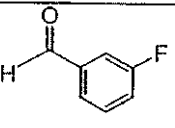
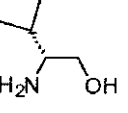

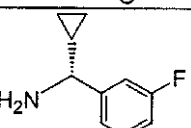
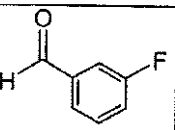
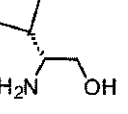
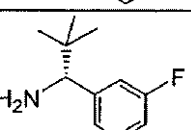
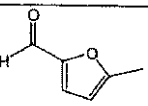
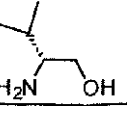
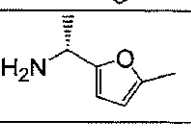
【化 3 7 1】

75.14			iPrLi		54
75.15			iPrLi		58
75.16					61
75.17			EtLi		72
75.18					68
75.19			iPrLi		77
75.20			t-BuLi		15
75.21			MeLi		50
75.22			EtLi		23

【 0 8 9 3 】



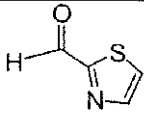
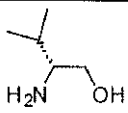
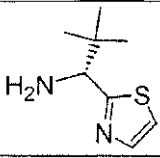
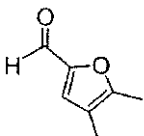
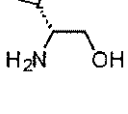
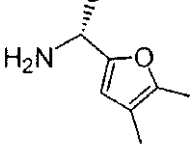
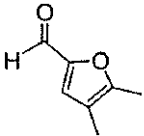
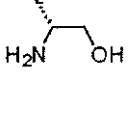
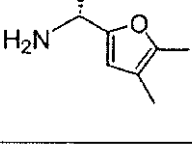
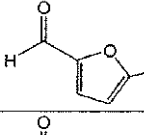
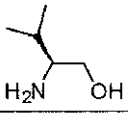
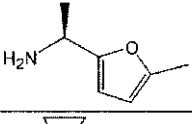
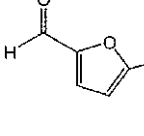
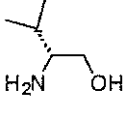

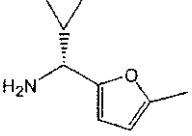
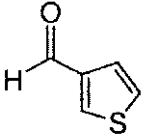
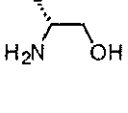
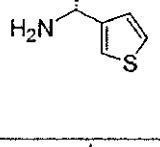
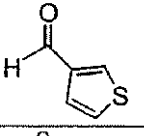
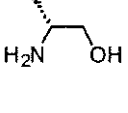
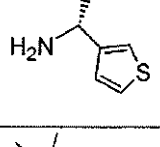
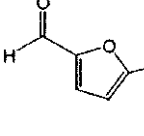
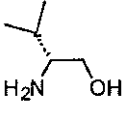
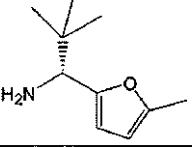
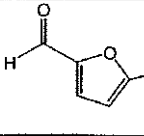
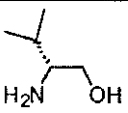
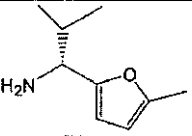
【化 3 7 2】

75.24			EtLi		20
75.27			EtLi		65
75.28			iPrLi		61
75.29			EtLi		90
75.30			iPrLi		62
75.31			iPrLi		43
75.32					50
75.33					50
75.34			tBuLi		51
75.35			MeLi		51

【 0 8 9 4 】



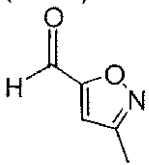
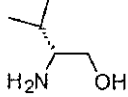
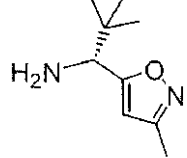
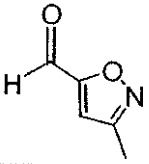
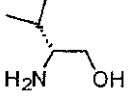
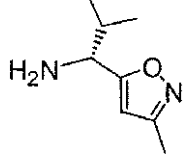
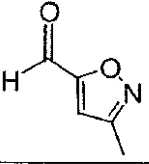
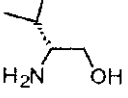

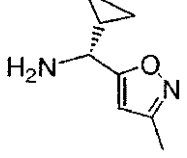
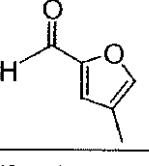
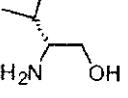
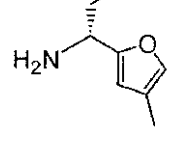
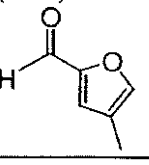
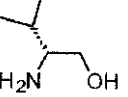
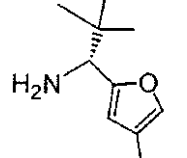
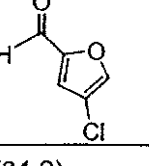
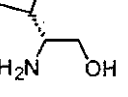
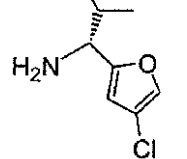
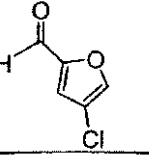
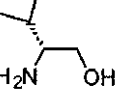
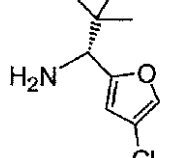
【化 3 7 3】

75.36			tBuLi		57
75.37			tBuLi		60
75.38			EtLi		73
75.39			MeLi		48
75.41					52
75.42			EtLi		40
75.43			tBuLi		20
75.44			t-BuLi		79
75.45			iPrLi		55

【 0 8 9 5】



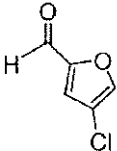
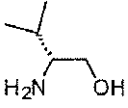
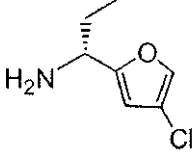
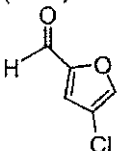
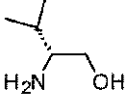

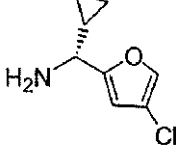
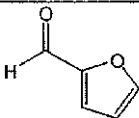
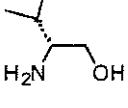
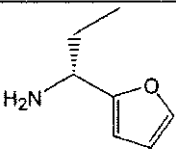
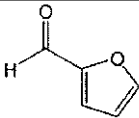
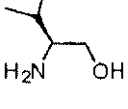
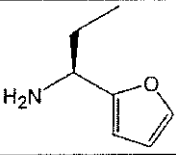
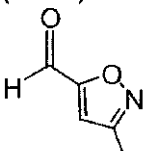
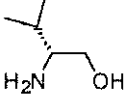
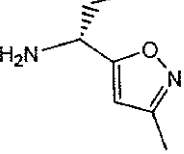
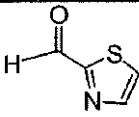
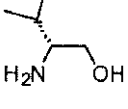
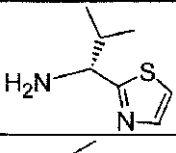
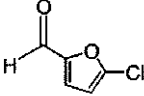
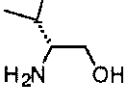
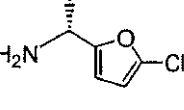
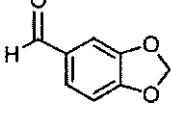
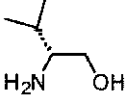
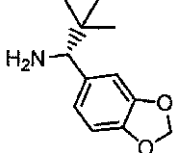
【化 3 7 4】

75.46	(75.57) 		tBuLi		39
75.47	(75.57) 		iPrLi		55
75.48	(75.57) 				34
75.49	(34.7) 		EtLi		61
75.50	(34.7) 		tBuLi		25
75.51	(34.2) 		iPrLi		33
75.52	(34.2) 		tBuLi		30

【 0 8 9 6 】



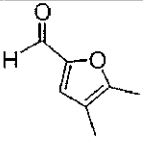
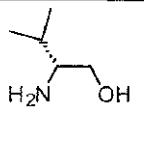
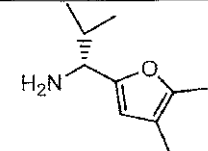
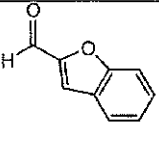
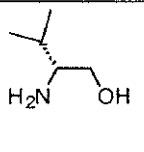
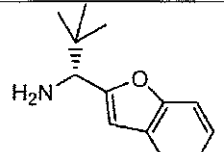
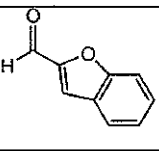
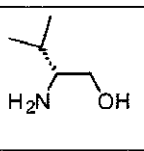
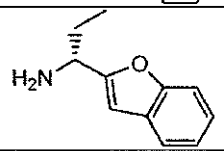
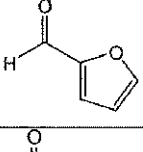
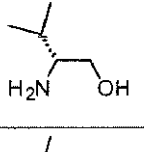
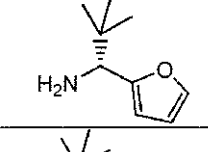
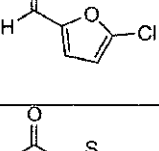
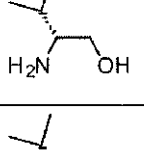
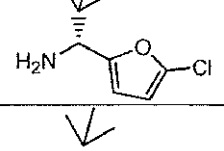
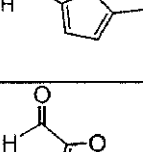
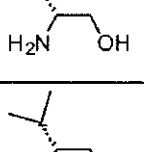
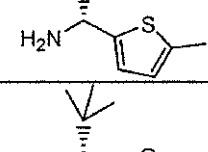
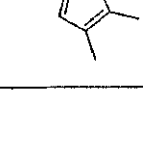
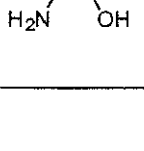
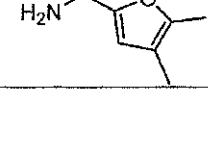
【化 3 7 5】

75.53	(34.2) 		EtLi		39
75.54	(34.2) 				38
75.55			EtLi		64
75.56			EtLi		46
75.57	(75.57) 		EtLi		62
75.58			iPrLi		24
75.59	(34.1) 		EtLi		70
75.60			t-BuLi		60

【 0 8 9 7 】



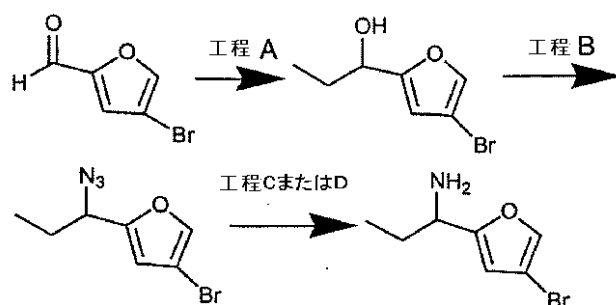
## 【化 3 7 6】

75.61			iPrLi		60
75.62			t-BuLi		57
75.63			EtLi		94
75.64			t-BuLi		46
75.65			t-BuLi		60
75.66			t-BuLi		15
75.67			t-BuLi		60

(調製実施例 7 5 . 7 5 )

## 【 0 8 9 8 】

## 【化 3 7 7】



(工程 A)

0 のエーテル (50 ml) 中のアルデヒド (2.5 g) の溶液に、EtMgBr (4.56 ml) を滴下した。この不均質な混合物を 2 時間 0 で攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム (25 ml)、氷および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) のビーカーに注いだ。二相混合物を 10 分間攪拌した後、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物 (2.41 g、95%) を得た。

## 【 0 8 9 9 】

(工程 B)

室温の上記工程 A からのアルコール (1 g) のトルエン溶液に、DPPA を添加した。



この混合物を 0 に冷却し、そして DBU を添加し、12 時間室温で攪拌した。層を分離し、そして有機層を水、1 N HCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。調製プレートクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc 20/1）によって精製して、生成物（840 mg、75%）を得た。

【0900】

（工程 C）

THF（7 ml）中の上記工程 B からのアジド（730 mg）の溶液に、PPh<sub>3</sub>（1 g）に添加した。不均質な溶液を 12 時間攪拌し、水（1.5 ml）を添加した。この混合物を一晩還流し、室温に冷却し、そして減圧下で濃縮した。エーテルおよび 1 N HCl をこの残渣に添加した。水層を 0 に冷却し、NaOH ペレットで塩基性化し、エーテルで抽出した。エーテル層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物（405 mg、62%）を得た。

【0901】

（工程 D）

- 10 の THF 中のアジドの溶液に、LiAlH<sub>4</sub> を一部ずつ添加した。不均質な溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで、4 時間還流させた。この溶液を 0 に冷却し、水、2 M NaOH およびエーテルをこの反応物に添加した。この混合物をセライトパッドを通して濾過した。濾液を 3 N HCl で処理した。水層を 0 に冷却し、NaOH ペレットで塩基性化し、エーテルで抽出した。エーテル層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物を得た。

【0902】

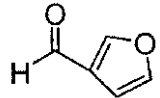
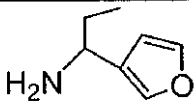
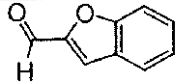
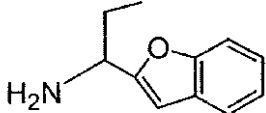
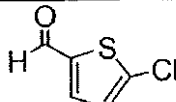
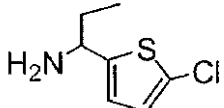
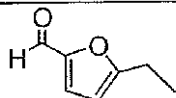
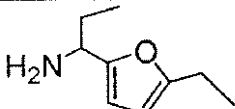
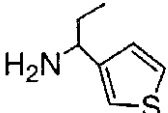
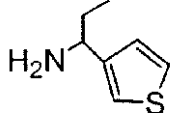
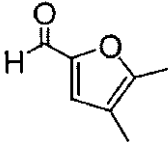
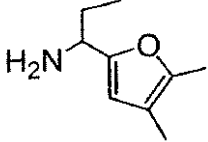
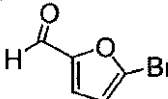
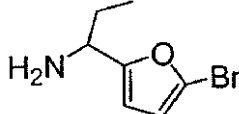
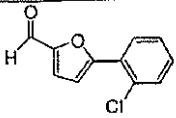
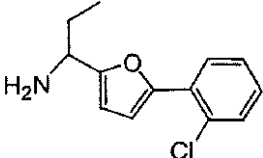
（調製実施例 75.76 ~ 75.90）

調製実施例 75.75 に記載される手順と類似の手順に従い、示される反応手順を使用して、以下のアミンを得た。

【0903】



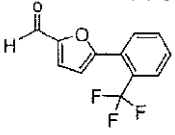
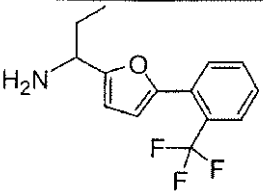
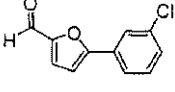
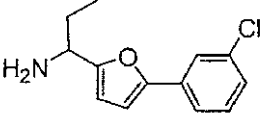
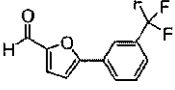
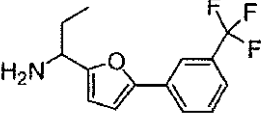
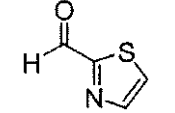
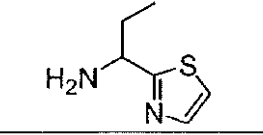
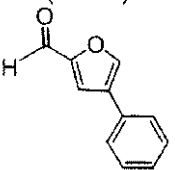
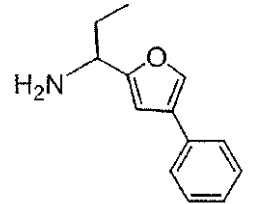
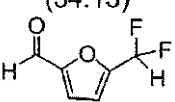
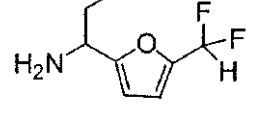
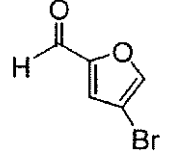
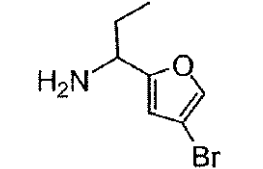
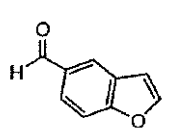
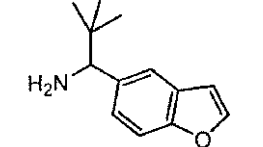
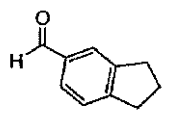
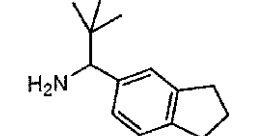
## 【化 3 7 8】

調製 実施例	アルデヒド	還元工程	生成物	% 収率
75.76		D		43
75.77		C		36
75.78		D		32
75.79		C		42
75.80		D		56
75.81		D		35
75.82		C		13
75.83		C		42

## 【 0 9 0 4 】



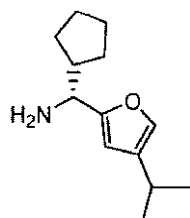
【化 3 7 9】

75.84		C		39
75.85		C		26
75.86		C		25
75.87		C		14
75.88	(34.14) 	C		49
75.89	(34.13) 	C		34
75.90		C		44
75.92		C		74
75.93		C		81

(調製実施例 75.200)

【0905】

【化 3 8 0】





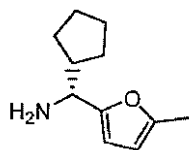
調製実施例 1004A に由来のアルデヒドおよびエチルリチウムの代わりのシクロペンチルリチウムを使用して、調製実施例 64 に記載される手順と類似の手順に従う場合、表題アルデヒドが、調製され得る。

【0906】

(調製実施例 75 . 201)

【0907】

【化 381】



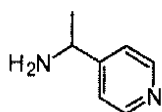
調製実施例 1004A に由来のアルデヒドの代わりに 5 - メチルフランアルデヒドを使用して、調製実施例 75 . 200 に記載される手順と類似の手順に従う場合、表題アルデヒドが、調製され得る。

【0908】

(調製実施例 76)

【0909】

【化 382】



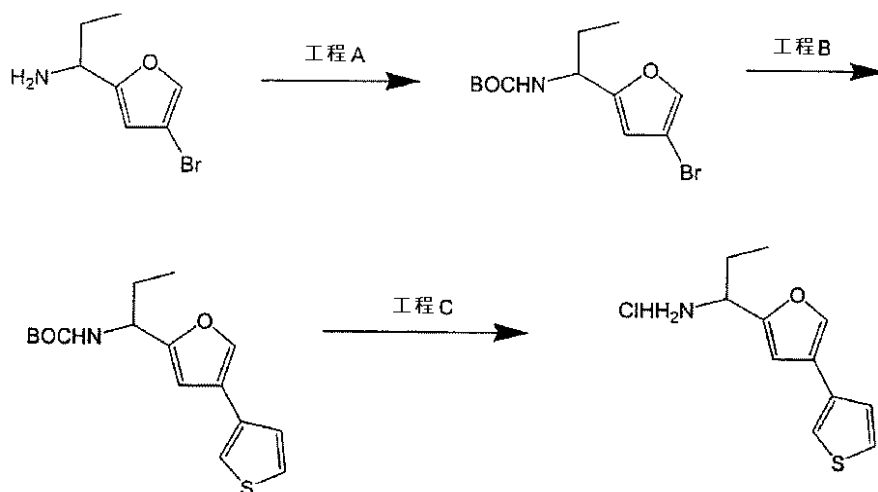
所望の化合物を、J . Med . Chem . 1996 , 39 , 3319 - 3323 (この開示は、本明細書中において参考として援用される) において先に記載される方法に従って調製した。

【0910】

(調製実施例 76 . 1)

【0911】

【化 383】



(工程 A)

0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中の調製実施例 75 . 90 からのアミン (2 . 22 g) の溶液に、TEA (3 . 03 ml)、続いて、 $\text{BOC}_2\text{O}$  (2 . 85 g) を添加した。不均質な混合物を室温で一晩攪拌した。10%クエン酸を反応物に添加し、そして層を分離した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、そして  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 10 : 1) によって精製し、2 . 7 g の油状物 (81



%)を得た。

【0912】

(工程B)

上記工程Aからの生成物(450mg)および3-チオフェンボロン酸(284mg)を使用して、調製実施例13.4、工程Aからの手順に従って、生成物を調製した(325mg、71%)。

【0913】

(工程C)

工程Bからの生成物(325g)に、ジオキサン(1.31ml)中有の4M HClを添加し、そして1時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中にとり、そして再び、減圧下で濃縮した。この手順を5回繰り返し、半固体を得た(89%)。

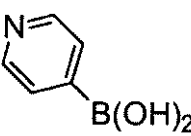
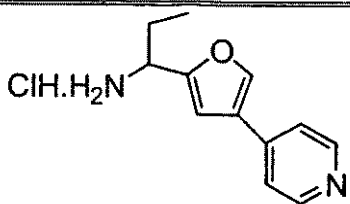
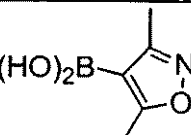
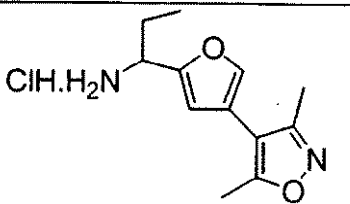
【0914】

(調製実施例76.2~76.3)

市販のボロン酸を用いること以外は調製実施例76.1に示される手順に従って、示したアミンを調製した。

【0915】

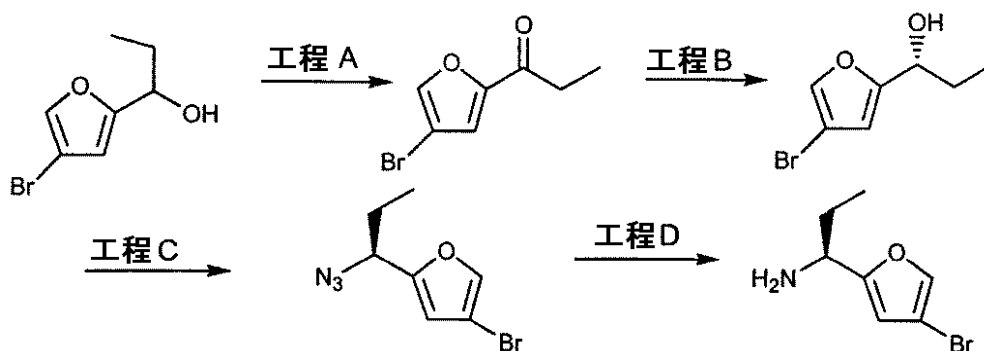
【化384】

調製実施例	ボロン酸	生成物	収率(%)
76.2			70
76.3			35

(調製実施例76.10)

【0916】

【化385】



(工程A)

調製実施例75.75の工程Aからの生成物(2.5g)を、調製実施例13.11の工程Bによって反応させて、ケトン(1.93g、78%)を得た。

【0917】



## ( 工 程 B )

0 の THF ( 5 m l ) 中の上記の工程 A からのケトン ( 5 0 0 m g ) の溶液に、S - 2 - メチル - C B S - オキサザボロリジン ( S - 2 - m e t h y l - C B S - o x a z a b o r o l i d i n e ) ( 0 . 9 8 m l ) を滴下し、続いて  $BH_3 \cdot Me_2S$  ( 1 . 4 8 m l ) を滴下した。この混合物を 0 で 2 時間拡販し、そして室温まで温め、そして一晩攪拌した。この混合物を 0 に冷却し、そして MeOH ( 1 0 m l ) で処理した。2 0 分間攪拌した後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣を  $CH_2Cl_2$  中に溶解し、そして 1 M HCl、飽和重炭酸ナトリウム水およびブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を分取プレートクロマトグラフィー ( Hex / EtOAc 4 : 1 ) によって精製して、6 5 0 m g のオイル ( 8 9 % ) を得た。

【 0 9 1 8 】

## ( 工 程 C )

上記の工程 B からのキラルアルコールを調製実施例 7 5 . 7 5 の工程 B によって反応させて、アジドを得た。

【 0 9 1 9 】

## ( 工 程 D )

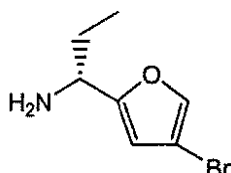
上記の工程 C からのアジドを調製実施例 7 5 . 7 5 の工程 C によって反応させて、アミン生成物を得た。

【 0 9 2 0 】

( 調製実施例 7 6 . 1 1 )

【 0 9 2 1 】

【 化 3 8 6 】



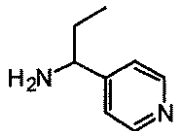
所望の化合物を、工程 B における R - 2 - メチルオキサザボロリジンを用いること以外は調製実施例 7 6 . 1 0 においての通り調製した。

【 0 9 2 2 】

( 調製実施例 7 7 )

【 0 9 2 3 】

【 化 3 8 7 】



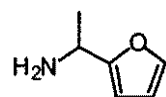
所望の化合物を、J . M e d . C h e m . 1 9 9 6 , 3 9 , 3 3 1 9 - 3 3 2 3 ( この開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される ) に以前に記載された方法に従って調製した。

【 0 9 2 4 】

( 調製実施例 7 8 )

【 0 9 2 5 】

【 化 3 8 8 】



所望の化合物を、C h e m . P h a r m . B u l l . 1 9 9 1 , 3 9 , 1 8 1 - 1 8 3 ( この開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される ) に以前に記載された方法に従って調製した。

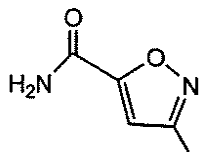


【 0 9 2 6 】

( 調 製 実 施 例 7 8 . 1 )

【 0 9 2 7 】

【 化 3 8 9 】



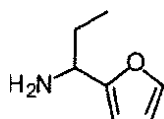
所望の化合物を、J . O r g a n o m e t a l l i c   C h e m . 1 9 9 8 , 5 6 7 , 3 1 - 3 7 ( この開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される ) に以前に記載された方法に従って調製した。

【 0 9 2 8 】

( 調 製 実 施 例 7 9 )

【 0 9 2 9 】

【 化 3 9 0 】



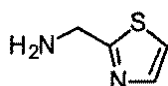
所望の化合物を、C h e m . P h a r m . B u l l . 1 9 9 1 , 3 9 , 1 8 1 - 1 8 3 ( この開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される ) に以前に記載された方法に従って調製した。

【 0 9 3 0 】

( 調 製 実 施 例 8 0 )

【 0 9 3 1 】

【 化 3 9 1 】



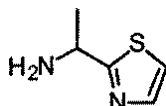
所望の化合物を、( a ) S y n t h e s i s   1 9 8 7 , 9 9 8 - 1 0 0 1 、( b ) S y n t h e s i s   1 9 9 6 , 6 4 1 - 6 4 6 、および ( c ) J . M e d . C h e m . 1 9 9 1 , 3 4 , 2 1 7 6 - 2 1 8 6 ( 各参考文献の開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される ) に以前に記載された方法に従って調製した。

【 0 9 3 2 】

( 調 製 実 施 例 8 1 )

【 0 9 3 3 】

【 化 3 9 2 】



所望の化合物を、( a ) S y n t h e s i s   1 9 8 7 , 9 9 8 - 1 0 0 1 、( b ) S y n t h e s i s   1 9 9 6 , 6 4 1 - 6 4 6 および ( c ) J . M e d . C h e m . 1 9 9 1 , 3 4 , 2 1 7 6 - 2 1 8 6 ( 各参考文献の開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される ) に以前に記載された方法に従って調製した。

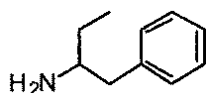
【 0 9 3 4 】

( 調 製 実 施 例 8 2 )

【 0 9 3 5 】



## 【化 3 9 3】



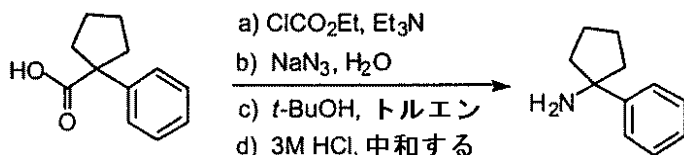
所望の化合物を、J. Med. Chem. 1988, 31, 2176 - 2186 (この開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される) に以前に記載された方法に従って調製した。

## 【0 9 3 6】

(調製実施例 8 3)

## 【0 9 3 7】

## 【化 3 9 4】



0 の  $H_2O$  / アセトン (1 : 10 / 12 mL 合計) 中のカルボン酸 (1.5 g、7.89 mmol) の溶液に、 $Et_3N$  (1.43 mL、10.3 mmol) を添加し、続いてクロロギ酸エチル (0.83 mL、8.68 mmol) を添加した。得られた混合物を 30 分間攪拌し、その後、 $H_2O$  (2 mL) 中の  $NaN_3$  (0.77 g、11.8 mmol) の溶液を滴下した。得られた不均質混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで冷たい水 (5 mL) および  $Et_2O$  (10 mL) を添加した。層を分離させ、そして水層を  $Et_2O$  (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、トルエン (20 mL) を添加し、そして有機層を乾燥 ( $MgSO_4$ ) させ、そして減圧下で濃縮して、体積を 20 mL にした。 $t-BuOH$  (5 mL) を添加し、そしてこの混合物を 12 時間還流した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして粗製残渣を 3M  $HCl$  (30 mL) 中に溶解し、そして還流しながら 12 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして  $Et_2O$  (3 × 15 mL) で抽出した。水層を 0 まで冷却し、そして pH が約 12 に達するまで固体  $NaOH$  ペレットを添加した。水層を  $Et_2O$  (3 × 30 mL) で抽出し、そして合わせた有機層を乾燥 ( $MgSO_4$ )、そして減圧下で濃縮して、0.78 g (61% の収率) のオイル [ $MH^+ 162$ ] を得た。この物質を、さらなる精製を行わずに用いた。

## 【0 9 3 8】

(調製実施例 8 4)

## 【0 9 3 9】

## 【化 3 9 5】



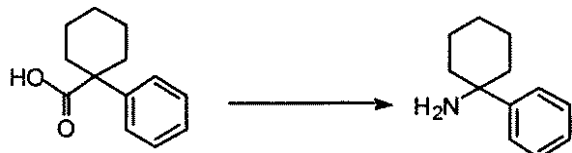
対応するシクロプロピルアナログを、調製実施例 8 3 において概説した手順に従って調製した。

## 【0 9 4 0】

(調製実施例 8 5)

## 【0 9 4 1】

## 【化 3 9 6】



対応するシクロヘキシルアナログを、調製実施例 8 3 に概説した手順に従って調製した。



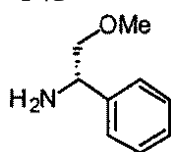
。

【0942】

(調製実施例86)

【0943】

【化397】



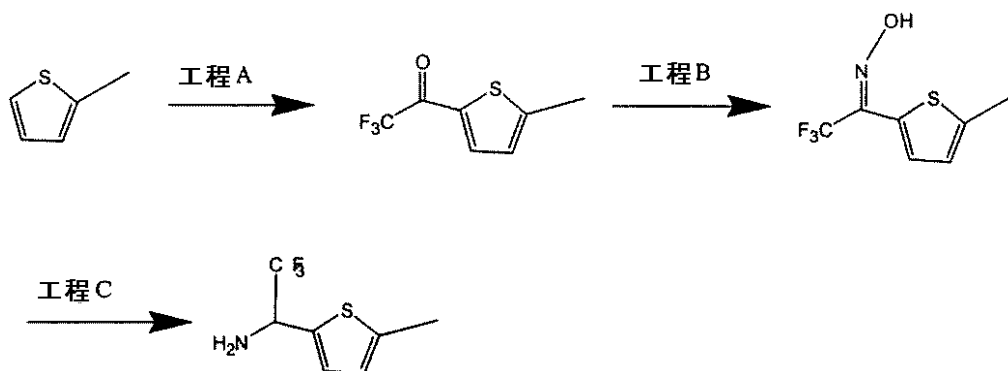
所望の化合物を、J. Org. Chem. 1978, 43, 892 - 898 (この開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される) に以前に記載された方法に従って調製した。

【0944】

(調製実施例88.2)

【0945】

【化398】



(工程A)

2-メチルチオフェン(3g)をTHF中に溶解し、そして-40℃に冷却した。N-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M、12.24ml)を滴下し、-40℃で30分間攪拌した。CuBr·(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S(6.29g)を添加し、そして-25℃まで温め、ここでトリフルオロ酢酸無水物(4.32ml)を添加した。反応物を-15℃で週末にかけて攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、4.59gのオイル(78%)を得た。

【0946】

(工程B)

工程Aからの生成物(4.58g)、塩化ヒドロキシルアミン(3g)、酢酸ナトリウム(4.4g)、EtOH(75ml)およびH<sub>2</sub>O(7.5ml)を合わせて、75℃で一晩加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、1N HClに溶解し、エーテルで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濾過して、4.58gの生成物(93%、MH<sup>+</sup> = 210)を得た。

【0947】

(工程C)

上記の工程Bからの生成物(4.59g)をTFA(40ml)中に溶解し、そして0℃まで冷却した。Zn粉末(4.2g)を少しずつ添加し、そして反応物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、1N NaOH中に溶解し、エーテルで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濾過して、3.43gの生成物(80%)を得た。

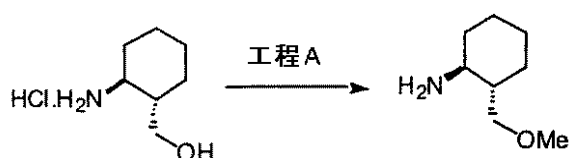
【0948】

(調製実施例89)



【 0 9 4 9 】

【 化 3 9 9 】



室温のTHF (15 mL) 中のKH (0.45 g、11.3 mmol) の溶液に、アミン塩酸塩 (0.85 g、5.1 mmol) を少しずつ添加して、不均質反応混合物を得た。この混合物を一晩 (12 h) 静置し、そしてMeI (0.32 mL、5.1 mmol) を滴下した。この混合物を6時間攪拌し、その後、この混合物を、冷ブライン (125 mL) 中に注意深く注いだ。この混合物をEt<sub>2</sub>O (3 × 25 mL) で抽出し、そして有機層を合わせた。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、オイルとして粗生成物を得た。この物質を、さらなる精製も特徴付けもせずに、粗生成物で結合工程で実施した。

【 0 9 5 0 】

(調製実施例 89.1)

【 0 9 5 1 】

【 化 4 0 0 】



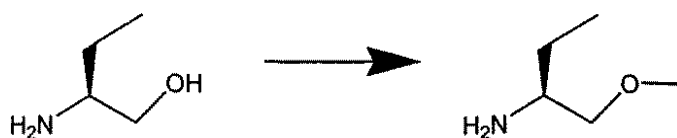
室温のTHF (20 mL) 中のKH (1.1 g) の溶液に、(R)-2-アミノ-1-ブタノール (48 mL) を滴下して、不均質混合物を得た。この混合物を一晩 (18 時間) 静置し、次いでMeI (1.59 mL) を滴下した。この混合物を4時間攪拌し、その後、ブラインを添加した。エーテルで抽出し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、1.75 g のオイルを得た。

【 0 9 5 2 】

(調製実施例 89.2)

【 0 9 5 3 】

【 化 4 0 1 】



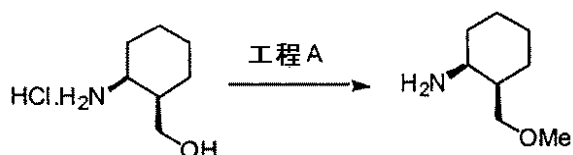
室温のTHF (20 mL) 中のKH (1.1 g) の溶液に、(S)-2-アミノ-1-ブタノール (48 mL) を滴下して、不均質混合物を得た。この混合物を一晩 (18 時間) 静置し、次いでMeI (1.59 mL) を滴下した。この混合物を4時間攪拌し、その後、ブラインを添加した。エーテルで抽出し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、1.75 g のオイルを得た。

【 0 9 5 4 】

(調製実施例 90)

【 0 9 5 5 】

【 化 4 0 2 】





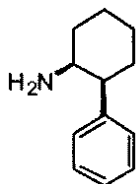
対応するシスアナログを、調製実施例 89 に記載される手順を利用して、類似の様式で調製した。この物質をまた、さらなる精製を行わずに用いた。

【0956】

(調製実施例 91)

【0957】

【化403】



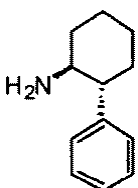
所望の化合物を、J. Org. Chem. 1987, 52, 4437-4444 (この開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される) に以前に記載された方法に従って調製した。

【0958】

(調製実施例 92)

【0959】

【化404】



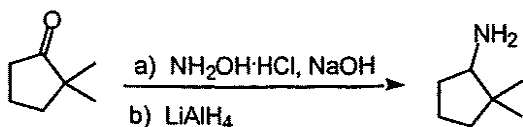
所望の化合物を、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1962, 35, 11-16 (この開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される) に以前に記載された方法に従って調製した。

【0960】

(調製実施例 93)

【0961】

【化405】



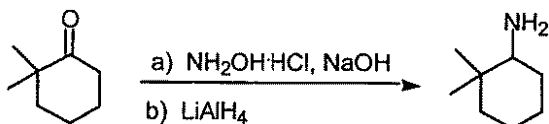
所望のアミンを、対応するケトンから、(a) Synthesis 1987, 998-1001、(b) Synthesis 1996, 641-646 および (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 (各々の開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される) に以前に記載された標準的方法に従って調製した。

【0962】

(調製実施例 94)

【0963】

【化406】



所望のアミンを、対応するケトンから、(a) Synthesis 1987, 998-1001、(b) Synthesis 1996, 641-646 および (c) J. M



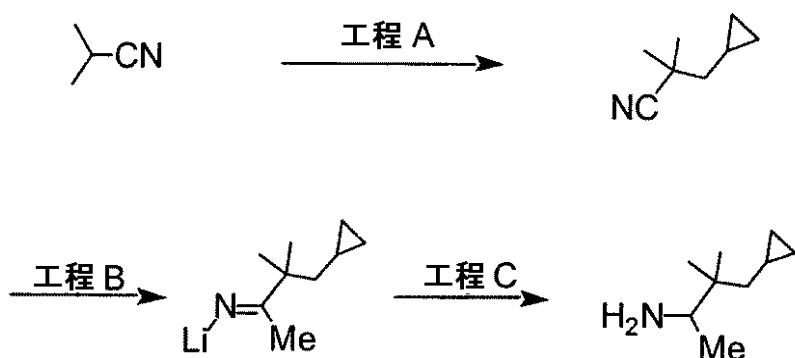
ed. Chem. 1991, 34, 2176-2186 (各々の開示は、ここでこれを参照することにより、本明細書中に参考として援用される)に以前に記載された標準的方法に従って調製した。

【0964】

(調製実施例95)

【0965】

【化407】



(工程A)

ヘキサメチルジシリルアジ化リチウム(34 mL、THF中1 M)を、イソブチロニトリル(2.8 mL)中の-78のTHF(20 mL)溶液に滴下した。40分後、シクロプロピル-メチルプロミド(5 g)を添加し、そしてこの混合物を25まで温め、25にて一晩攪拌した。0まで冷却した後、1 M HCl(水溶液)を添加し、そしてこの混合物をジエチルエーテルで抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で抽出し、減圧下で0にて濃縮して、所望の生成物(4.5 g)を得た。

【0966】

(工程B)

メチルリチウム(17 mL、Et<sub>2</sub>O中1.4 M)を、0のEt<sub>2</sub>O(無水)中の、上記の工程Aからの生成物(1.5 g)に添加した。この混合物を、0~25にて一晩攪拌し、次いで3 M HCl(水溶液)で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、0にて減圧下で濃縮し、そして工程Cにおいて直接用いた。

【0967】

(工程C)

上記の工程Bからの生成物を、0のイソプロパノール(50 mL)中のNaBH<sub>4</sub>(1.4 g)のスラリーに添加し、次いで、この混合物を、還流にて8時間攪拌し、そして室温で48時間攪拌した。水を添加し、そして混合物を30分間攪拌し、次いでジエチルエーテルで抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、そして3 M HClで抽出した。有機相を捨て、そして水相をNaOH(水溶液)で塩基性にし、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の化合物(0.5 g)を得た。

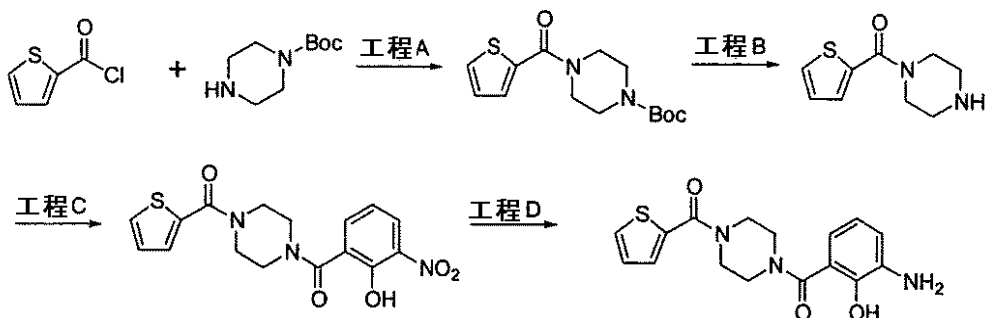
【0968】

(調製実施例96)

【0969】



## 【化 4 0 8】



## (工程 A)

2 - チオフェンカルボニルクロリド (2.0 mL、18.7 mmol) を、100 mL のジクロロメタン中に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (4.1 mL、23.4 mmol) および Boc - ピペラジン (3.66 g、19.7 mmol) の添加後、この混合物を室温で 4 時間攪拌した。得られた混合物を水 (500 mL) 中に入れ、そして 3 N HCl で酸性にして pH を約 1 にした。ジクロロメタン (2 × 100 mL) での抽出および硫酸ナトリウムでの乾燥によって、十分に純粋な生成物が得られた。この生成物を、さらなる精製を行わずに、次の工程において用いた。

【0970】

【化 4 0 8 A】

 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) 1.60 (s, 9H), 3.29 (dd, 4H), 3.69

(dd, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

## (工程 B)

工程 A からの粗製物質を、トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (75 mL、4 / 1) 中に溶解した。2 時間の攪拌後、この反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム (400 mL) 中に注いだ。ジクロロメタン (2 × 100 mL) での抽出および硫酸ナトリウムでの乾燥によって、十分に純粋な生成物を得た。この生成物を、さらなる精製を行わずに、工程 C において用いた。

【0971】

【化 4 0 8 B】

 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) 2.81 (dd, 4H), 3.63

(dd, 4H), 7.21 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.82 (d, 1H).

## (工程 C)

工程 B からの粗製物質 (3.50 g、17.8 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (18.7 mL、107 mmol)、3 - ニトロサリチル酸 (3.3 g、18.0 mmol)、および PyBrOP (10.4 g、22.3 mmol) の添加後、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、1 N 水酸化ナトリウム (200 mL) 中に注いだ。ジクロロメタン (2 × 200 mL) での抽出によって、全ての PyBrOP 副生成物が除去された。水相を 3 N HCl で酸性にし、続いてジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。この酸性抽出物の含めた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そして最終的にカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) によって精製して、所望の生成物 (2.31 g、3 工程全体で 34 %) を得た。

【0972】

【化 4 0 8 C】

 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) 3.30-

3.90 (m, 8H), 7.10-8.20 (m, E/Z 異性体に起因する二重シグナル, 6H), 10.82 (s, 1H).



## ( 工程 D )

工程 C からのニトロ化合物 ( 2 . 3 g、6 . 4 mmol ) をメタノール ( 50 mL ) 中に溶解し、10% Pd/C とともに水素ガス下で一晩攪拌した。この反応混合物を、Celite を通して濾過し、そしてメタノールで徹底的に洗浄した。最終的に、この濾液を減圧下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー ( ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1 ) によって精製して、所望の生成物 ( 1 . 78 g、84% ) を得た。

【 0973 】

【 化 408D 】

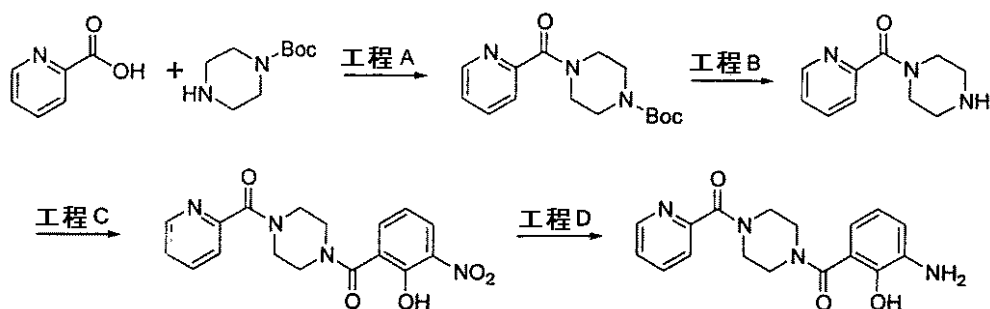
<sup>1</sup>H

NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3.30-3.90 (m, 8H), 7.22 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.85 (bs, 1H).

## ( 調製実施例 97 )

【 0974 】

【 化 409 】



## ( 工程 A )

ピコリン酸 ( 3 . 0 g、24 . 3 mmol ) を SOCl<sub>2</sub> ( 15 mL ) 中に懸濁した。ジメチルホルムアミド ( 5 滴 ) の添加後、この反応混合物を 4 時間攪拌した。溶媒のエバポレーションによって、対応する酸塩化物を HCl 塩として得た。さらなる精製を行うことなく、この固体を 120 mL ジクロロメタン中に懸濁した。ジイソプロピルエチルアミン ( 12 . 7 mL、73 mmol ) および Boc - ピペラジン ( 4 . 8 g、25 . 5 mmol ) の添加後、この反応物を室温にて一晩攪拌した。得られた混合物を水 ( 500 mL ) 中に入れ、そしてジクロロメタン ( 2 × 100 mL ) で抽出した。硫酸ナトリウムでの乾燥によって、十分に純粋な生成物が得られた。この生成物を、さらなる精製を行わずに、工程 B において用いた。

【 0975 】

【 化 409A 】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1.63 (s, 9H), 3.21

(dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H).

## ( 工程 B )

工程 A からの粗製物質を、トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン ( 75 mL、4 / 1 ) 中に溶解した。2日間攪拌した後、反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム ( 400 mL ) 中に注いだ。ジクロロメタン ( 2 × 100 mL ) での抽出および硫酸ナトリウムでの乾燥によって、十分に純粋な生成物を得た。この生成物を、さらなる精製を行わずに、工程 C において用いた。

【 0976 】



【化 4 0 9 B】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) 2.77 (dd, 2H), 2.83 (dd, 1H), 3.38 (dd, 2H), 3.64 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H).

(工程 C)

工程 B からの粗製物質 (1.35 g、7.06 mmol) を、ジクロロメタン (50 mL) 中に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (3.7 mL、21.2 mmol)、3-ニトロサリチル酸 (1.36 g、7.41 mmol)、および PyBrOP (3.62 g、7.77 mmol) の添加後、得られた混合物を室温にて一晩攪拌し、その後、1 N 水酸化ナトリウム (300 mL) 中に注いだ。ジクロロメタン (2 × 100 mL) での抽出によって、あらゆる PyBrOP 生成物を除去した。水相を 3 N HCl で酸性化した。飽和炭酸ナトリウム溶液を用いてほぼ中性にする pH の調整によって、所望の化合物が溶液から析出した。続いて、水相をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。中性抽出物の合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そして最終的にカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) によって精製して、所望の生成物 (1.35 g、3 工程全体で 16%) を得た。

【0977】

【化 4 0 9 C】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) 3.30-3.95 (m, 8H), 7.22 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 10.82 (s, 1H).

(工程 D)

工程 C からのニトロ化合物 (1.35 g、3.79 mmol) をメタノール (60 mL) 中に溶解し、そして 10% Pd/C とともに水素ガス下で攪拌した。この反応混合物を、Celite を通して濾過し、メタノールで徹底的に洗浄した。最後に、濾液を減圧下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) によって精製して、所望の生成物 (1.10 g、89%) を得た。

【0978】

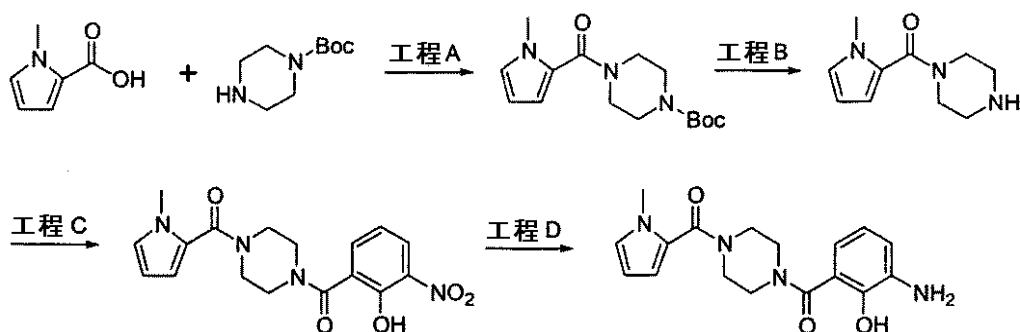
【化 4 0 9 D】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) 3.50-3.85 (m, 8H), 6.47 (dd 1H), 6.74 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H).

(調製実施例 98)

【0979】

【化 4 1 0】



(工程 A)

1-メチル-2-ピロールカルボン酸 (2.5 g、20.0 mmol) を、ジクロロメタン (50 mL) 中に溶解した。PyBrOP (16.3 g、35.0 mmol)、ジイ



ソブプロピルエチルアミン (14.0 mL、73.0 mmol) および Boc-ピペラジン (5.5 g、30.0 mmol) の添加後、この反応物を室温で一晩攪拌し、その後、1 N 水酸化ナトリウム (200 mL) 中に注いだ。ジクロロメタン (2 × 100 mL) での抽出によって、全ての PyBrOP 副生成物を除去した。水相を 3 N HCl で酸性化した。飽和炭酸ナトリウム溶液を用いた、ほぼ中性への pH の調整によって、所望の化合物が沈澱した。続いて、水相をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。中性抽出物の合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去によって、十分に純粋な生成物が得られた。この生成物を、さらなる精製を行うことなく、工程 B において用いた。

【0980】

【化410A】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO) 1.59 (s,

9H) 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

(工程 B)

工程 A からの粗製物質を、トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (75 mL、4 / 1) 中に溶解した。3 時間攪拌した後、この反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム (400 mL) 中に注いだ。ジクロロメタン (3 × 100 mL) での抽出および硫酸ナトリウムでの乾燥によって、十分に純粋な生成物が得られた。この生成物を、さらなる精製を行うことなく、工程 C において用いた。

【0981】

【化410B】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO) 2.79 (dd, 4H), 3.62

(dd, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.96 (d, 1H).

(工程 C)

工程 B からの粗製物質 (3.15 g、16.3 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (8.5 mL、49.0 mmol)、3-ニトロサリチル酸 (3.13 g、17.1 mmol)、および PyBrOP (9.1 g、19.6 mmol) の添加後、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、1 N 水酸化ナトリウム (400 mL) 中に注いだ。ジクロロメタン (2 × 100 mL) での抽出によって、全ての PyBrOP 生成物が除去された。次いで、溶液の色が橙色から黄色に変化するまで、水相を 3 N HCl で注意深く酸性にし、そして所望の化合物が、溶液から析出した。続いて、水相をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。酸性抽出物の合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、所望の生成物を得た。

【0982】

【化410C】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,

$d_6$ -DMSO) 3.35-3.85 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.13 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.01 (s, 1H),

7.22 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.83 (s, 2H).

(工程 D)

工程 C からの粗製ニトロ化合物をメタノール (60 mL) 中に懸濁し、そして 10 % Pd/C とともに水素ガス下で一晩攪拌した。この反応混合物を、Celite を通して濾過し、メタノールで徹底的に洗浄した。この濾液を減圧下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) によって精製して、所望の生成物 (2.61 g、4 工程について 40 %) を得た。

【0983】



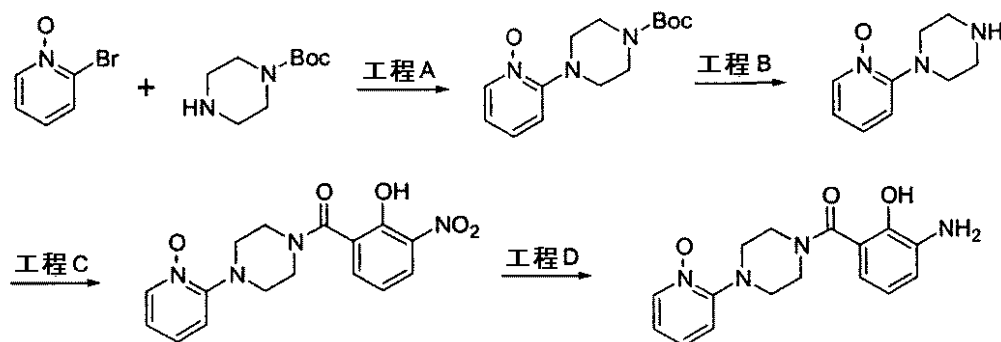
【化 4 1 0 D】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO) 3.45-4.80 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.17 (dd, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.01 (d, 1H).

(調製実施例 99)

【0984】

【化 4 1 1】



(工程 A)

2 - プロモピリジン N - オキシド塩酸塩 (1.13 g、5.37 mmol) および Boc - ピペラジン (1.50 g、8.06 mmol) を、ピリジン (10 mL) 中で一晩、80 °C まで加熱した。この反応混合物を水 (300 mL) 中に入れ、次いでジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相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 (ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) によって最終的に精製して、所望の生成物 (500 mg、33%) を得た。

【0985】

【化 4 1 1 A】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d$ -CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (s, 9H), 3.46 (dd, 4H), 3.78 (dd, 4H), 6.99 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).

(工程 B)

所望の生成物 (500 mg、1.79 mmol) を、4 N HCl / ジオキサン (15 mL) とともに 30 分間攪拌した。溶媒のエバポレーションによって、粗製アミン (465 mg) を複数の HCl 塩として得た。この HCl 塩を、さらなる精製を行わずに、工程 C において用いた。

【0986】

【化 4 1 1 B】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO) 3.38 (m, 4H), 4.81 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H).

(工程 C)

工程 B からの粗製物質 (370 mg、1.48 mmol) を、ジクロロメタン (20 mL) 中に懸濁した。ジイソプロピルエチルアミン (2.6 mL、14.8 mmol)、3 - ニトロサリチル酸 (406 mg、2.22 mmol)、および PyBrOP (1.21 g、2.59 mmol) の添加後、この混合物を室温で一晩攪拌し、その後、1 N 水酸化ナトリウム (50 mL) 中に注いだ。ジクロロメタン (2 × 50 mL) での抽出によって、全ての PyBrOP 生成物が除去された。次いで、水相を 3 N HCl で注意深く酸性 (pH 約 4 ~ 5) にし、そしてジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。この酸性抽出物の合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) によって精製して、所望の生成物 (330 mg、65%) を得た。



【0987】

LCMS 計算値：344.1、実測値：(M+1)<sup>+</sup> 345.1。

【0988】

(工程D)

ヒドロ亜硫酸ナトリウム(1.05g)を水(3.0mL)中に溶解して、1.5Nの溶液を得た。ジオキサン(3.0mL)の添加に続いて、濃水酸化ナトリウム(0.60mL、1.0N濃度となる)を添加した。ニトロ化合物(100mg、0.29mmol)の添加後、この反応混合物を0.5時間攪拌した。続いて、溶媒を除去し、そして残渣をジクロロメタン/メタノール(10/1)中に懸濁した。Celiteを通した濾過によって、大部分の塩を除去した。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=5/1)による最終精製によって、所望の生成物(68mg、75%)を得た。

【0989】

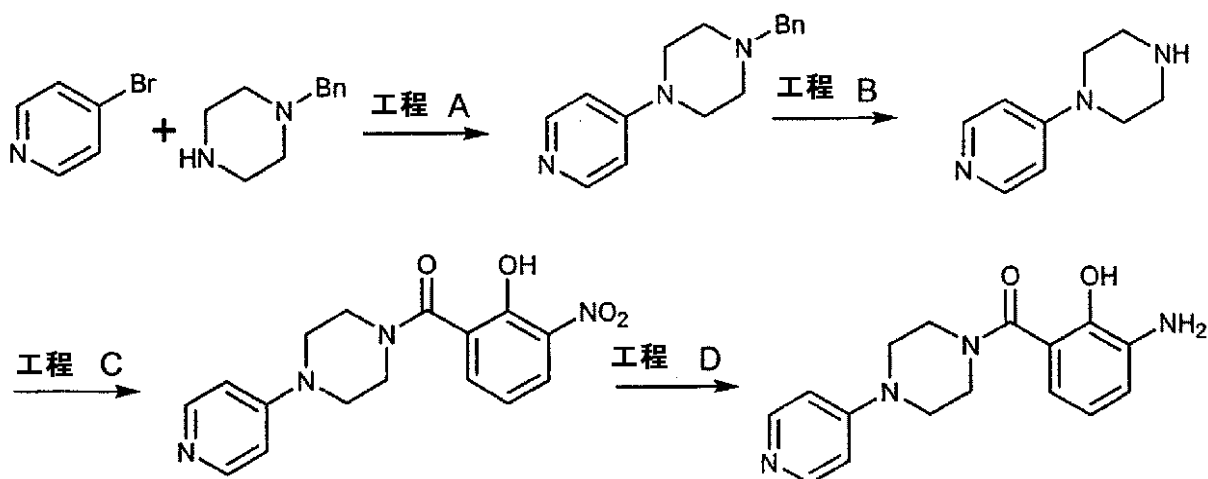
LCMS 計算値：314.14、実測値：(M+1)<sup>+</sup> 315.1。

【0990】

(調製実施例100)

【0991】

【化412】



(工程A)

4-プロモピリジンハイドロクロリド(3.0g, 15.4mmol)を、水(15mL)に溶解した。N-ベンジルピペリジン(14.8mL, 85.0mmol)および500mg硫酸銅を添加した後、この反応混合物を140℃で一晩加熱した。得られた生成物をエーテル(5×75mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/NH<sub>4</sub>OH=10/1/0.1)による最終精製により、所望の生成物(2.16g, 55%)を得た。

【0992】

【化412A】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d-CDCl<sub>3</sub>) 2.68

(dd, 4H), 3.45 (dd, 4H), 6.76 (d, 2H), 7.40 (m, 5H), 8.38 (d, 2H).

(工程B)

工程Aからのベンジルアミン(2.16g, 8.54mmol)、蟻酸アンモニウム(2.71g, 43.0mmol)およびPd(C)(10%, 1.0g)を、メタノール(50mL)に懸濁し、3時間にわたって還流した。パラジウムを濾過し、この濾液を濃縮した。十分に純粋な生成物を、さらなる精製をすることなく、工程Cにおいて使用した。

【0993】



## 【化 4 1 2 B】

<sup>1</sup>H NMR

(300MHz, d-CDCl<sub>3</sub>) 2.48 (bs, 1H), 3.13 (dd, 4H), 3.41 (dd, 4H), 7.78 (d, 2H), 8.39 (d, 2H).

## (工程 C)

工程 B からの粗物質 (1.15 g, 7.06 mmol) を、ジクロロメタン (50 mL) に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (4.7 mL, 42.4 mmol)、3-ニトロサリチル酸 (1.94 g, 10.6 mmol)、および PyBrOP (5.78 g, 12.3 mmol) を添加した後、1 N 水酸化ナトリウム (300 mL) に入れる前に、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。ジクロロメタン (2 × 100 mL) での抽出により、全ての PyBrOP 生成物を除去した。水相を、3 N HCl で pH 約 5 ~ 6 まで注意深く酸性化し、ジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。中性抽出の合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH<sub>4</sub>OH = 10 / 1 / 0.1) による最終精製により、所望の生成物 (850 mg, 工程 2 に対して 37%) を得た。

## 【0994】

## (工程 D)

工程 C からのニトロ化合物 (850 mg, 2.59 mmol) を、メタノール (40 mL) に溶解し、水素ガス雰囲気下で一晩、10% Pd/C とともに攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、メタノールで十分に洗浄した。最後に、この濾液を真空下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / NH<sub>4</sub>OH = 10 / 1 / 0.1) による精製により、所望の生成物 (650 g, 84%) を得た。

## 【0995】

## 【化 4 1 2 C】

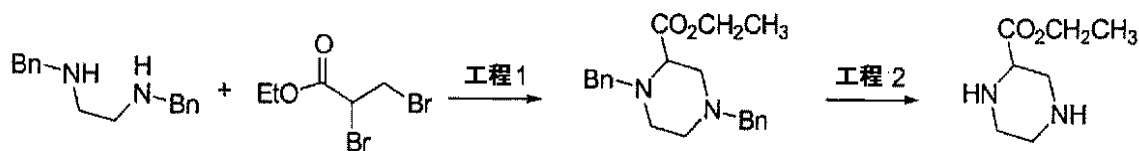
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-

DMSO) 3.40-3.75 (bm, 8H), 6.49 (dd, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 8.28 (d, 2H).

## (調製実施例 101)

## 【0996】

## 【化 4 1 3】



## (工程 1)

N, N' - ジベンジル - エタン - 1, 2 - ジアミン (20 mL, 0.0813 mol)、トリエチルアミン (22.66 mL, 0.1626 mol) およびベンゼン (100 mL) を、丸底フラスコ中であわせた。ベンゼン (50 mL) 中 2, 3 - ジブromo - プロピオン酸エチルエステル (11.82 mL, 0.0813 mol) の溶液を滴下した。この溶液を一晩還流し、TLC (20% 酢酸エチル / ヘキサン) によりモニタリングした。この反応を、室温まで冷却し、次いで濾過してベンゼンで洗浄した。この濾液を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル / ヘキサン) により精製した。この生成物を油状物 (25.42 g, 0.0752 mol, 92%) として単離した。MS: 計算値: 338.20, 実測値: 339.2

## 【0997】



【化 4 1 3 A】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.23 (t, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.27 (m, 10H).

(工程 2)

Parrrシェイカー容器において、エステル (25.43 g, 0.075 mol) およびメタノール (125 mL) をあわせた。この容器をアルゴンでパージし、パラジウム触媒 (炭素について 5%, 2.5 g) を添加した。この系を水素の雰囲気下で一晩振盪した。TLC (20% 酢酸エチル/ヘキサン) は、この反応が完了したことを示した。この反応混合物を、セライトのパッドにより濾過し、メタノールで洗浄した。この濾液を濃縮し、この生成物を、固体 (11.7 g, 0.074 mol, 98%) として単離した。

【0998】

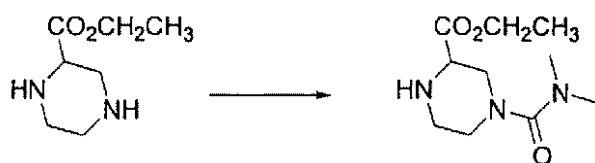
【化 4 1 3 B】

MS: 計算値 : 158.11, 実測値 : 159.2  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (t, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H).

(調製実施例 102)

【0999】

【化 4 1 4】



ピペラジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (3.11 g, 0.0197 mol)、ジイソプロピルエチルアミン (5.15 mL, 0.0296 mol) および塩化メチレン (200 mL) を、丸底フラスコ中であわせた。室温で攪拌しながら、塩化メチレン (20 mL) 中、N, N - ジメチルカルバモイルクロリド (1.81 mL, 0.0197 mol) の溶液を滴下した。この反応物を、1 時間にわたって攪拌した。この時間の後、反応物を濃縮し、さらなる精製をせずに、次の工程を実施した。(99% 収率)。

【1000】

【化 4 1 4 A】

MS: 計算値 : 229.14, 実測値 : 230.1

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.30 (t, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.10 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.21 (q, 2H).


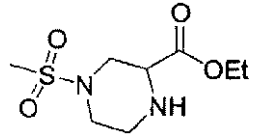
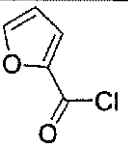
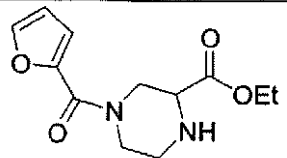
(調製実施例 103 ~ 104)

調製実施例 102 に記載した手順の後、以下の表に列挙した生成物を、示される市販のクロリドおよび調製実施例 101 からのピペラジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを用いて調製した。

【1001】



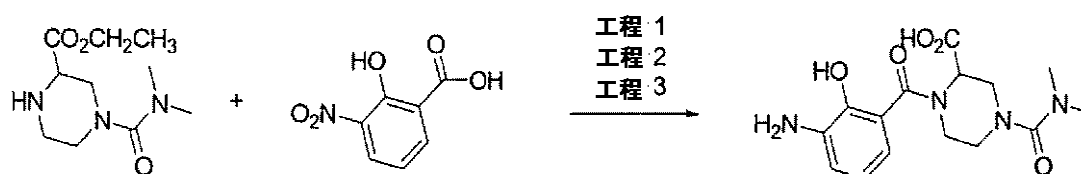
## 【化 4 1 5】

実施例	クロリド	生成物	1. 収率 (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
103			1. 99 2. 237.1
104			1. 62 2. 253.1

(調製実施例 105)

【1002】

【化 4 1 6】



(工程 1)

3 - ニトロサリチル酸 (3.61 g, 0.0197 g)、DCC (2.03 g, 0.0099 mol) および酢酸エチル (130 mL) を、丸底フラスコ中であわせ、15 分間攪拌した。4 - ジメチルカルバモイル - ピペラジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (4.51 g, 0.0197 g) を添加し、そして反応を72 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を濃縮し、次いでジクロロメタンに溶解した。有機相を0.1 N 水酸化ナトリウムで1 回洗浄した。水相を、ジクロロメタンで1 回、逆抽出した。水相を酸性化し、そして酢酸エチルで3 回洗浄した。この水相を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (5 % メタノール / DCM) により精製した。

【1003】

【化 4 1 6 A】

MS: 計算値 : 394.15, 実測値 : 395.0

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.32 (t, 3H), 2.86 (m, 7H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 4.24 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 10.86 (bs, 1H).

(工程 2)

4 - ジメチルカルバモイル - 1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - ベンゾイル - ピペラジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (0.80 g, 0.002 mol) およびメタノール (50 mL) を、丸底フラスコ中であわせた。この系をアルゴンでパージした。この溶液に、炭素 (約 100 mg) 上、5 % パラジウムを添加した。このフラスコを水素でパージし、一晩にわたって攪拌した。この反応物を、セライトのパッドにより濾過し、メタノールで洗浄した。メタノールを濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (6 % メタノール / DCM) により精製した。単離した生成物 (0.74 g, 0.002 mol, 100 % )。

【1004】



## 【化 4 1 6 B】

MS: 計算値 : 364.17, 実測値 : 365.1

 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (t, 3H), 2.85 (m, 8H), 3.18 (1H), 3.45 (m, 3H), 4.19 (m, 3H), 3.90 (m, 3H)

## ( 工程 3 )

1 - ( 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - ベンゾイル ) - 4 - ジメチルカルバモイル - ピペラジン - 2 - カルボン酸エチルエステル ( 0 . 7 4 g , 0 . 0 0 2 m o l ) を、ジオキサン ( 1 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) の溶液に懸濁した。水酸化リチウム ( 0 . 2 6 g , 0 . 0 0 6 1 m o l ) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。この溶液を、3 N H C l を用いて pH = 6 に酸性化し、次いでブタノールで抽出した。抽出物をあわせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。

## 【 1 0 0 5 】

## 【化 4 1 6 C】

MS: 計算値 : 336.14, 実測値 : 337.1

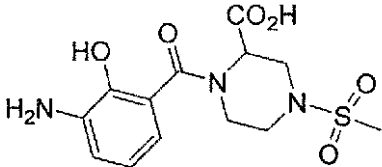
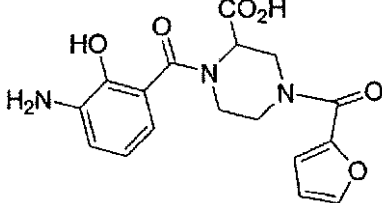
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 2.86 (m, 7H), 3.23 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.23 (m, 1H).

## ( 調製実施例 1 0 6 ~ 1 0 7 )

実施例 1 0 5 に記載される手順に従って、以下の表に列挙した生成物を、示された調製実施例からのアミンおよび 3 - ニトロサリチル酸を用いて調製した。

## 【 1 0 0 6 】

## 【化 4 1 7】

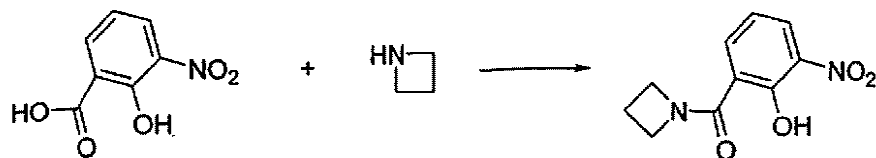
実施例	アニリン	生成物	1. 収率 (%) 2. $(M+1)^+$ 3. 注釈
106	103		1. 91 2. 観察されず 3. 工程 2 に おいて使用した Raneyニッケル
107	104		1. 24 2. 360.0 3. 工程 1 に ついて使用され たDCM中 PyBrop/DIEA

## ( 調製実施例 1 0 8 )

## 【 1 0 0 7 】



## 【化 4 1 8】



## ( 工程 A )

3 - ニトロサリチル酸 ( 1 . 0 g , 5 . 5 m m o l ) を、酢酸エチル ( 2 0 m L ) に溶解した。1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( 0 . 5 6 8 g , 2 . 8 m m o l ) を添加し、そしてこの混合物を、約 1 0 分間攪拌し、0 °C まで冷却した。この間に、沈殿物が形成された。アゼチジン ( 0 . 3 9 m L , 5 . 8 m m o l ) を添加し、反応物を一晩にわたって攪拌し、室温まで温めた。この時間の後、この反応物を 0 °C まで冷却し、濾過した。収集した固体を、冷却した酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー ( 8 0 % E t O A c / H e x ) により精製し、生成物 ( 4 7 6 m g , 3 9 . 0 % ) を得た。

## 【 1 0 0 8 】

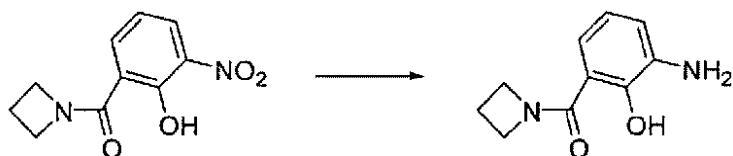
## 【化 4 1 8 A】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 2.40(m, 2H), 4.38(m, 4H), 6.97(m, 1H), 7.62(d, 1H), 8.12(d, 1H), 12.88(m, 1H) ppm.

## ( 工程 B )

## 【 1 0 0 9 】

## 【化 4 1 9】



調製実施例 3 2 工程 A からのニトロ化合物 ( 0 . 4 8 g , 2 . 1 m m o l ) を、メタノール ( 2 5 m L ) に溶解し、そして水素ガス雰囲気下で、一晩にわたって 1 0 % Pd / C とともに攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、この濾液を真空下で濃縮し、生成物 ( 3 4 4 m g , 9 0 % ) を得た。

## 【 1 0 1 0 】

## 【化 4 1 9 A】

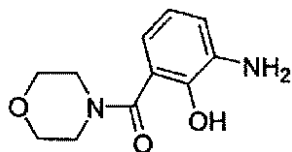
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ 2.52(m, 2H), 4.57(bs, 4H), 6.75(m, 1H), 6.90(m, 2H), 12.71(bs, 1H) ppm.

## ( 調製実施例 1 0 9 )

## 【 1 0 1 1 】

## 【化 4 2 0】



上記の調製実施例 1 0 8 と本質的に同じ様式において、モルホリノ - アミン生成物を得た。

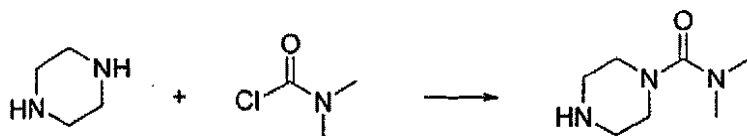
## 【 1 0 1 2 】

## ( 調製実施例 1 1 0 )

## 【 1 0 1 3 】



## 【化 4 2 1】



ピペラジン (4.9 g, 0.057 mol) を、ジクロロメタン (100 mL) に溶解した。N, N'-ジメチルカルバモイルクロリド (1.0 mL, 0.011 mol) を、室温でこの溶液に滴下した。反応物を 1 時間にわたって攪拌した。この時間の後、1 N 水酸化カリウム (200 mL) を添加した。この層を分配し、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。有機画分を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。さらなる精製をせずに、濾過および濃縮により生成物を油状物として (1.16 g, 13%) 得た。

## 【1014】

## 【化 4 2 1 A】

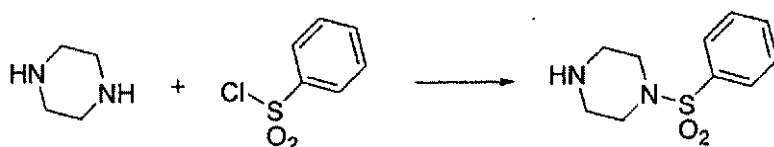
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.95 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.86 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

MS: 計算値 : 157.12, 実測値: 158.1.

## (調製実施例 111)

## 【1015】

## 【化 4 2 2】



ピペラジン (4.9 g, 0.057 mol) を、1 N HCl (100 mL) に溶解した。アセトニトリル (25 mL) 中、フェニルスルホニルクロリド (1.45 mL, 0.011 mol) の溶液を、室温でこの溶液に滴下した。この反応物を 30 分間にわたって攪拌した。この時間の後、この反応物を、酢酸エチルで 2 回抽出した。次いで、この溶液を 1 N 水酸化カリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで 3 回抽出した。ジクロロメタン画分を合わせ、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。さらなる精製をせずに、濾過および濃縮により生成物を固体 (1.22 g, 9.4%) として得た。

## 【1016】

## 【化 4 2 2 A】

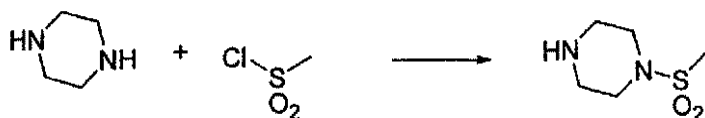
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 2.94 (m, 8H), 7.56 (m, 3H), 7.76 (m, 2H).

MS: 計算値 : 226.08, 実測値: 227.1.

## (調製実施例 112)

## 【1017】

## 【化 4 2 3】



ピペラジン (4.9 g, 0.057 mol) を、ジクロロメタン (100 mL) に溶解した。メタンスルホニルクロリド (0.85 mL, 0.011 mol) を、室温でこの溶液に滴下した。反応物を 30 分間にわたって攪拌した。この時間の後、1 N 水酸化カリウム (200 mL) を添加した。層を分配し、そして水相をジクロロメタンで 3 回抽出した。有機画分を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。さらなる精製をせずに、濾過



および濃縮により生成物を固体 ( 1 . 0 7 g , 1 1 % ) として得た。

【 1 0 1 8 】

【 化 4 2 3 A 】

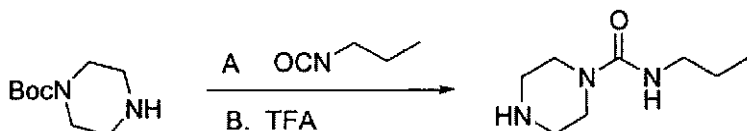
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.75 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

MS: 計算値 : 164.06, 実測値: 165.1.

( 調製実施例 1 1 3 )

【 1 0 1 9 】

【 化 4 2 4 】



( 工程 A )

Boc - ピペラジン ( 3 . 0 g , 0 . 0 1 6 1 m o l ) をジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) に溶解した。プロピルイソシアネート ( 1 . 5 1 m L , 0 . 0 1 6 1 m o l ) を室温でこの溶液に添加した。反応物を一晩攪拌した。この時間の後、この反応物を 1 N 水酸化カリウム ( 2 0 0 m L ) で希釈し、そしてジクロロメタンで 6 回抽出した。有機画分を合わせ、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過および濃縮により、生成物を固体として得た。

【 1 0 2 0 】

( 工程 B )

上記工程 A の生成物を、30 % トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン溶液に溶解し、そして一晩にわたって攪拌した。この時間の後、1 N 水酸化カリウム溶液 ( 2 0 0 m L ) を、反応物に添加した。水層をジクロロメタンで計 6 回抽出した。有機画分を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および濃縮により、生成物 ( 1 . 3 7 g , 5 0 % ) を得た。

【 1 0 2 1 】

【 化 4 2 4 A 】

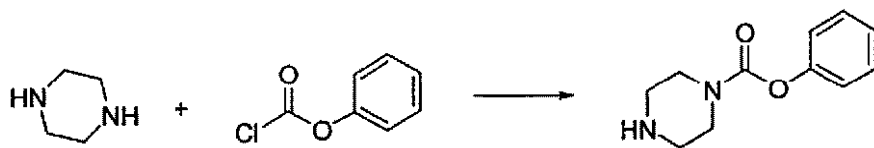
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 0.92 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H).

MS: 計算値 : 171.14, 実測値: 172.0.

( 調製実施例 1 1 4 )

【 1 0 2 2 】

【 化 4 2 5 】



ピペラジン ( 4 . 9 g , 0 . 0 5 6 9 m o l ) を、1 N H C l ( 7 0 m L ) に溶解した。アセトニトリル ( 2 5 m L ) 中、フェニルクロロホルメート ( 1 . 4 3 m L , 0 . 0 1 1 4 m o l ) の溶液を、室温でこの溶液に滴下した。反応物を 3 0 分間にわたって攪拌した。この時間の後、この反応物を酢酸エチルで 2 回抽出した。次いで、この溶液を 1 N 水酸化カリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで 3 回抽出した。ジクロロメタン画分を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させた。さらなる精製をせずに、濾過および濃縮により生



成物を固体 ( 2 . 1 2 g , 1 8 % ) として得た。

【 1 0 2 3 】

【 化 4 2 5 A 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.78 (s, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 7.11 (2H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (m, 2H).

MS: 計算値 : 206.24, 実測値: 207.1.

( 調製実施例 1 1 5 ~ 1 1 7 )

実施例 1 1 2 に記載した手順に従って、以下の表に列挙した生成物を、示された市販のクロロホルレートおよびピペラジンをを用いて調製した。

【 1 0 2 4 】

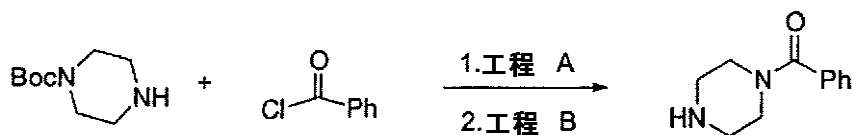
【 化 4 2 6 】

実施例	クロロホルレート	生成物	1. 収率 (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
115			1. 54 2. 144.9
116			1. 17 2. 173.0
117			1. 69 2. 173.0

( 調製実施例 1 1 8 )

【 1 0 2 5 】

【 化 4 2 7 】



( 工程 A )

Boc - ピペラジン ( 3 . 0 1 g , 0 . 0 1 6 1 m o l ) を、ジイソプロピルエチルアミン ( 5 . 6 1 m L , 0 . 0 3 2 2 m o l ) とともにジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) に溶解した。ベンゾイルクロリド ( 1 . 8 7 m L , 0 . 0 1 6 1 m o l ) を、室温でこの溶液に滴下した。この反応液を数時間攪拌した。この時間の後、反応物を濃縮し、そして生成物をカラムクロマトグラフィー ( 1 0 % MeOH / DCM ) により精製した。Boc - 保護生成物を、固体 ( 5 . 2 1 g ) として単離した。

【 1 0 2 6 】



【化 4 2 7 A】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.47 (s, 9H), 3.45 (m, 8H), 7.41 (m, 5H).

MS: 計算値 : 290.16, 実測値: 290.8.

(工程 B)

上記工程 A からの生成物を、50%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン溶液に溶解し、そして一晩攪拌した。この時間の後、反応物を 1 N 水酸化カリウム (200 mL) で希釈し、有機層を分配した。次いで、水層をジクロロメタンで 6 回抽出した。有機画分を、合わせ、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過および濃縮により、生成物 (2.93 g) を得た。

【1027】

【化 4 2 7 B】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.92 (s, 1H), 2.87 (m, 4H), 3.52 (m, 4H),

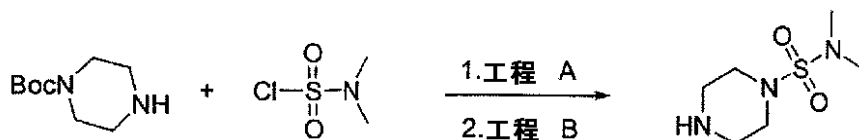
7.39 (s, 5H).

MS: 計算値 : 190.11, 実測値: 191.1.

(調製実施例 119)

【1028】

【化 4 2 8】



(工程 A)

Boc-ピペラジン (3.0 g, 0.0161 mol) を、ジイソプロピルエチルアミン (3.1 mL, 0.0177 mol) とともに、ジクロロメタン (100 mL) に溶解した。N, N'-ジメチルスルファモイルクロリド (1.73 mL, 0.0161 mol) を、室温でこの溶液に滴下した。この反応物を数時間にわたって攪拌した。この時間の後、反応物を水 (100 mL) で希釈した。この層を分配し、そして水層をジクロロメタンで 6 回抽出した。有機画分を合わせ、そして硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過および濃縮により、さらなる精製をせずに、生成物を固体 (4.53 g) として得た。

【1029】

【化 4 2 8 A】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.47 (s, 9H), 2.84 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.48 (m, 4H).MS: 計算値 : 293.14, 実測値: 194.1 (M-Boc)<sup>+</sup>.

(工程 B)

上記工程 A からの生成物を、30%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン溶液に溶解し、そして一晩攪拌した。この時間の後、この反応物を水で希釈し、そして 1 N 水酸化カリウムを用いて水層をわずかに塩基性にした。この水層をジクロロメタンで計 7 回抽出した。有機画分を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過および濃縮により生成物 (2.96 g) を得た。

【1030】



【化 4 2 8 B】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 2.03 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.92 (m, 4H), 3.23 (m, 4H).

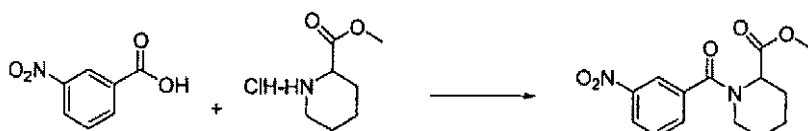
MS: 計算値 : 193.09, 実測値: 194.1.

(調製実施例 1 2 0)

(工程 A)

【1 0 3 1】

【化 4 2 9】



上記の調製実施例 1 0 5、工程 1 と本質的に同じ様式において、3 - ニトロサリチル酸の代わりに 3 - ニトロ安息香酸を用いて、メチルエステルを調製した。

【1 0 3 2】

(工程 B)

【1 0 3 3】

【化 4 3 0】



上記工程 A からのメチルエステル (1.79 g, 6.1 mmol) を、室温でジオキサン / 水 (20 mL / 15 mL) に溶解した。水酸化リチウム (0.258 g, 6.2 mmol) をこの溶液に添加した。2、3 時間後、より多くの水酸化リチウムを添加し (0.128 g, 3.0 mmol)、そして反応物をさらに攪拌した。この時間の後、反応物を濃縮し、次いで水に取り上げた。この溶液をエーテルで 2 回抽出した。次いで、水相を酸性化し、酢酸エチルで 3 回抽出した。次いで、有機画分を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (95% EtOAc / Hex, 0.05% HOAc) により単離し、生成物 (1.66 g, 98%) を得た。

【1 0 3 4】

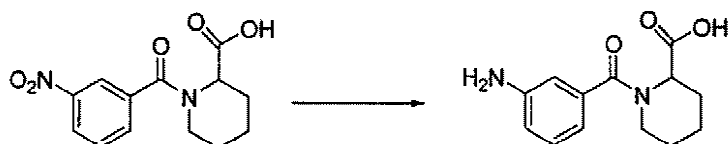
【化 4 3 0 A】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.49(m, 2H), 1.68(m, 1H), 1.82(m, 2H), 2.44(m, 1H) 3.32(m, 1H), 3.58(m, 1H), 5.57(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.80(m, 1H), 8.32(m, 2H), 10.04(bs, 1Hppm).

(工程 C)

【1 0 3 5】

【化 4 3 1】



このニトロ化合物を、過剰なメタノール (20 mL) に溶解し、アルゴンのブランケットによってカバーした。炭素上の 5% パラジウムを添加し (触媒)、そして水素バルーン



をフラスコに取り付けた。この系の雰囲気、減圧下でパージし、そして水素で置換した。この工程を、計3回繰り返した。次いで、この反応物を、水素下で一晩攪拌した。この時間の後、バルーンを取り外し、この溶液をセライトを通して濾過し、次いでメタノールで数回リンスした。濾液を濃縮し、そして真空ラインで乾燥させ、所望のアニン生成物 (1.33 g, 90%) を得た。

【1036】

【化431A】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.40(m, 2H), 1.50(m, 1H), 1.68(m, 2H), 2.33(m, 1H) 3.18(m, 1H), 3.62(m, 1H), 5.39(m, 1H), 6.12(bs, 2H), 6.75(m, 2H), 7.12(m, 1H)ppm.

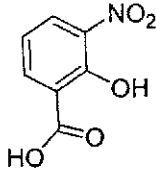
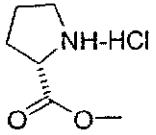
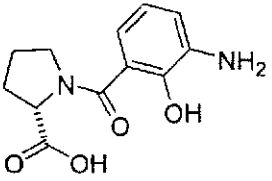
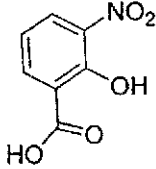
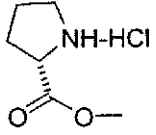
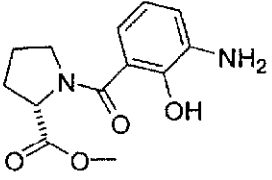
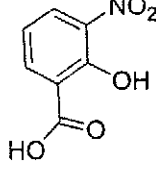
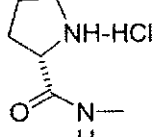
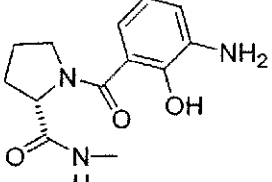
質量分析, 計算値 : 248, 実測値 : 249.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

(調製実施例121~123)

市販のアミンおよび示した安息香酸を用いること以外、調製実施例120に記載の手順に従って、以下の表の中間生成物を得た。

【1037】

【化432】

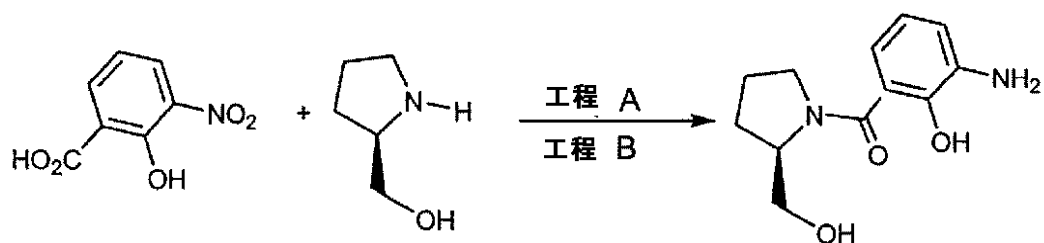
実施例	カルボン酸	アミン	生成物	1. 収率 (%) 2. ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup> 3. 注釈
121				1. 21 2. 251.0
122				1. 21 2. 265.0 3. 工程Bをスキップ
123				1. 15 2. 264.0 3. 工程Bをスキップ

(調製実施例124)

【1038】



## 【化 4 3 3】



## ( 工程 A )

3 - ニトロサリチル酸 ( 5 0 0 m g , 2 . 7 m m o l )、1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( D C C ) ( 5 6 3 m g ) および酢酸エチル ( 1 0 m L ) をあわせ、1 0 分間攪拌した。( R ) - ( - ) - 2 - ピロリジンメタノール ( 0 . 2 7 m L ) を添加し、そして得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。固体を濾過して取り除き、濾液を、濃縮させて直接精製するか、または 1 N N a O H で洗浄した。水相を酸性化し、E t O A c で抽出した。得られた有機相を、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。調製プレートクロマトグラフィー ( シリカゲル、A c O H で飽和した 5 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) による残渣の精製によって、所望の化合物 ( 3 3 8 m g , 4 6 % , M H <sup>+</sup> = 2 6 7 ) を得た。

## 【 1 0 3 9 】

## ( 工程 B )

上記工程 A からの生成物を、水素雰囲気下で一晩、1 0 % P d / C とともに攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、この濾液を真空下で濃縮し、そして得られた残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、N H <sub>4</sub> O H で飽和した 4 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) により精製して、生成物 ( 1 2 9 m g , 4 3 % , M H <sup>+</sup> = 2 3 7 ) を得た。

## 【 1 0 4 0 】

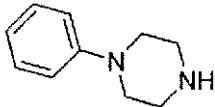
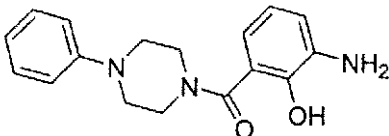
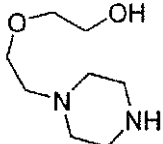
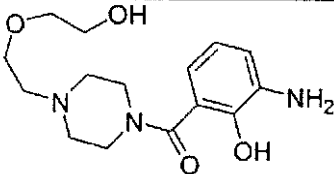
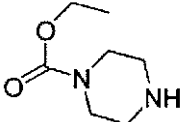
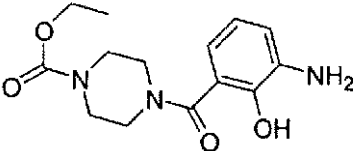
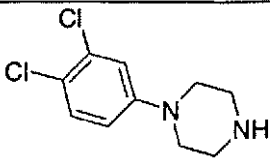
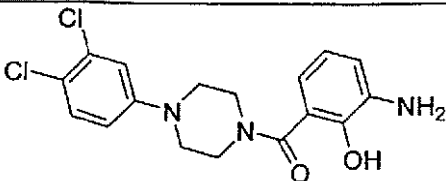
## ( 調製実施例 1 2 5 ~ 1 4 5 )

市販のアミンまたは示した調製実施例からのアミンおよび 3 - ニトロサリチル酸を用いること以外、調製実施例 1 2 4 に記載の手順に従って、以下の表の生成物を得た。

## 【 1 0 4 1 】



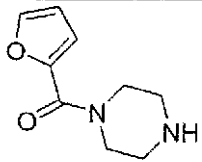
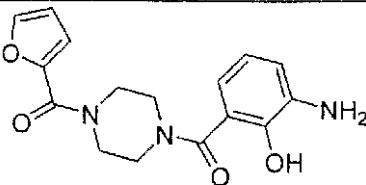
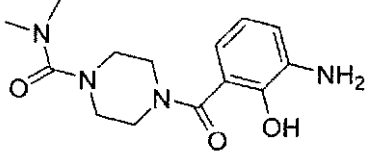
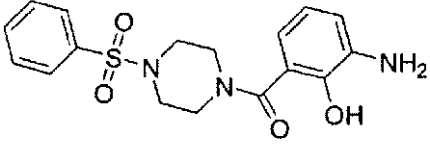
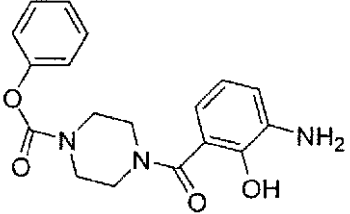
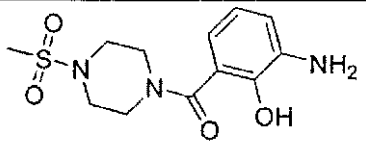
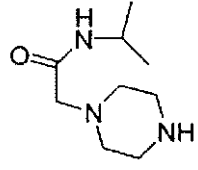
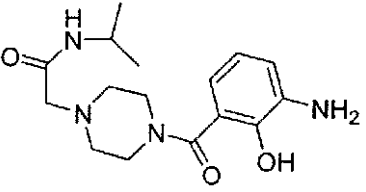
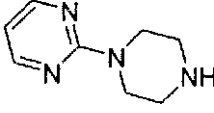
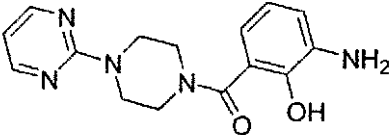
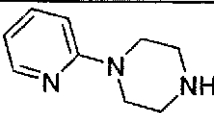
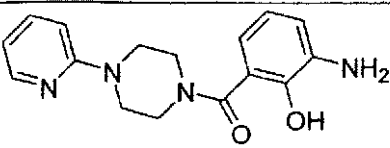
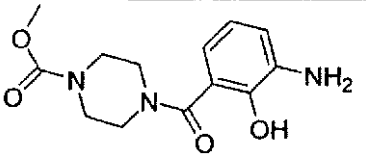
## 【化 4 3 4】

実施例	アミン 市販／調製実施例製	生成物	1. 収率 (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
125			1. 37 2. 298.1
126			1. 31 2. 310.1
127			1. 68 2. 294.1
128			1. 54 2. 365.9

## 【 1 0 4 2 】



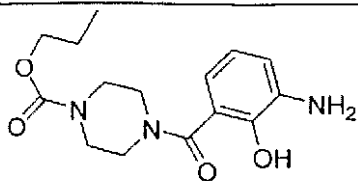
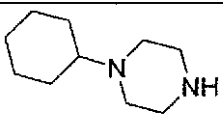
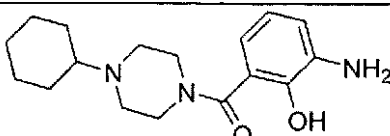
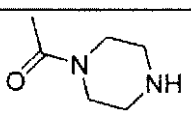
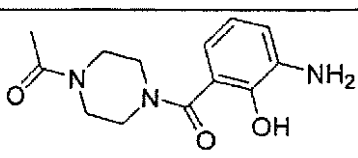
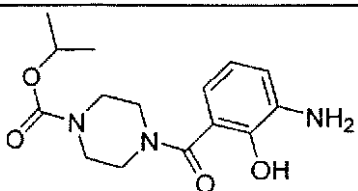
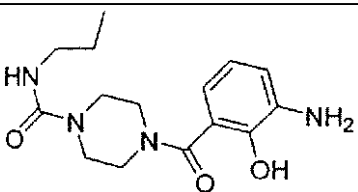
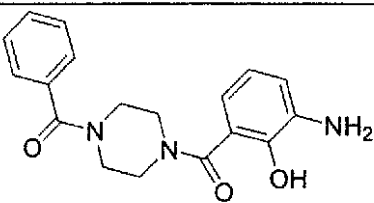
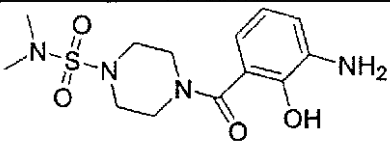

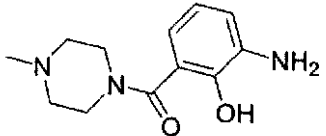
## 【化 4 3 5】

129			1. 45 2. 316.1
130	110		1. 59 2. 293.1
131	111		1. 32 2. 362.0
132	114		1. 36 2. 342.0
133	112		1. 65 2. 300.0
134			1. 48 2. 321.1
135			1. 50 2. 300.1
136			1. 56 2. 299.2
137	115		1. 79 2. 280.1

## 【 1 0 4 3 】



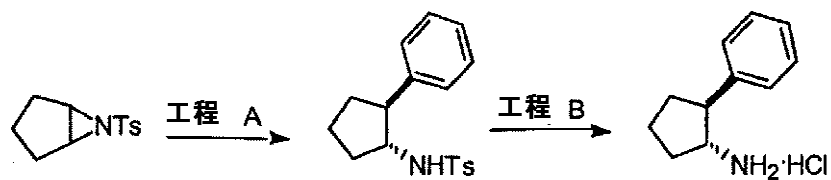
## 【化 4 3 6】

138	116		1. 64 2. 307.1
139			1. 73 2. 304.2
140			1. 34 2. 264.0
141	117		1. 40 2. 307.1
142	113		1. 91 2. 307.1
143	118		1. 9.0 2. 326.0
144	119		1. 42 2. 329.0
145			1. 6.5 2. 236.1

(調製実施例 1 4 6)

## 【1 0 4 4】

## 【化 4 3 7】





## (工程 A)

THF (5 mL) 中、トシルアジリジン (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6844-6845、この開示は、本明細書中に参考として援用される) (0.5 g, 2.1 mmol) および  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  (55 mg, 0.21 mmol) の溶液に、0 にて、THF (8 mL) で希釈した  $\text{PhMgBr}$  (3.5 mL, THF 中、3.0 M) を、20 分間にわたって滴下した。得られた溶液を、次第に室温まで温め、12 時間攪拌した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) を添加し、そして混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (1 × 10 mL)、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、そして減圧下で濃縮した。粗残渣を分離によって精製した。ヘキサン/ $\text{EtOAc}$  (4:1) での TLC 溶出により、0.57 g (86% 収率) の固体を得た。精製したトシルアミンを次の工程に直接用いた。

## 【1045】

## (工程 B)

$\text{NH}_3$  (20 mL) 中、トシルアミン (0.55 g, 1.75 mmol) の溶液に、-78 で、ナトリウム (0.40 g, 17.4 mmol) を添加した。混合物を固体  $\text{NH}_4\text{Cl}$  で処理するとすぐに、得られた溶液を -78 にて2時間攪拌し、そして室温まで温めた。一旦、 $\text{NH}_3$  を沸騰させて取り除き、混合物を水 (10 mL) と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) との間で分配した。層を分配し、水性層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 10 mL) で抽出した。有機層をあわせ、乾燥させ ( $\text{NaSO}_4$ )、そして減圧下で約 20 mL まで濃縮した。ジオキサン (5 mL) 中、4 N  $\text{HCl}$  を添加し、混合物を5分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗残渣を  $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$  から再結晶化し、0.30 g (87% 収率) の固体を得た。

## 【1046】


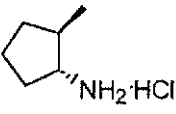
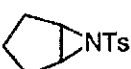
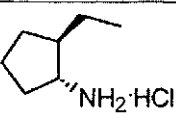

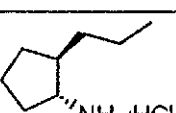

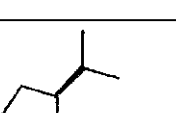
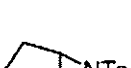
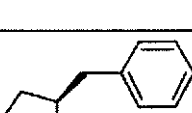

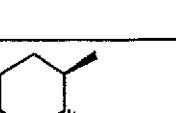

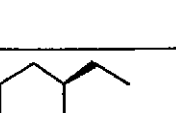

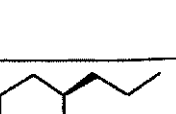
## (調製実施例 147 ~ 156 . 10)

必須のトシルアジリジンおよび以下の表に列挙したグリニャール試薬を用いること以外、調製実施例 146 に記載の手順に従って、以下のラセミアミンハイドロクロリド生成物を得た。

## 【1047】



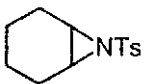
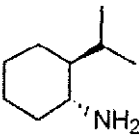
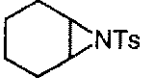
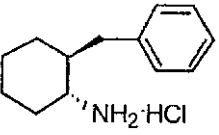

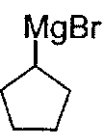
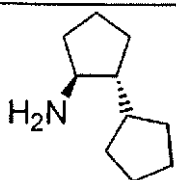
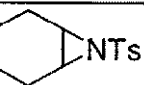
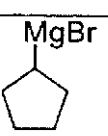
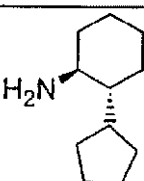

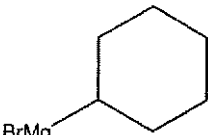
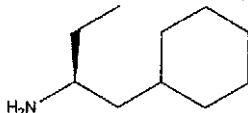
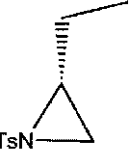
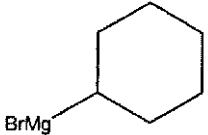
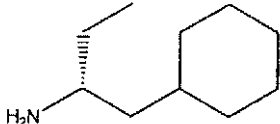
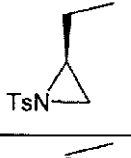
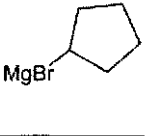
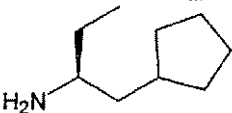
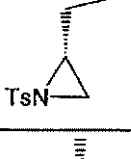
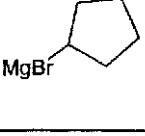
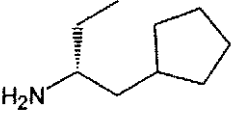
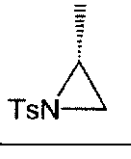
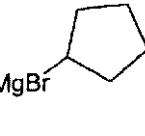
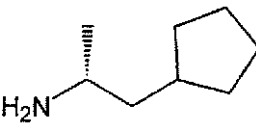
## 【化 4 3 8】

調製 実施例	トシルアジリジ ン	グリニャール試薬	アミン ハイドロクロリド	収率 (%)
147		MeMgBr		19
148		EtMgBr		56
149		<i>n</i> -PrMgBr		70
150		<i>i</i> -PrMgCl		41
151		BnMgCl		61
152		MeMgBr		61
153		EtMgBr		66
154		<i>n</i> -PrMgBr		80

## 【 1 0 4 8 】



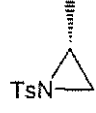
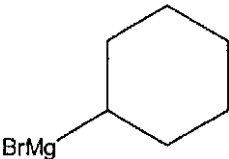
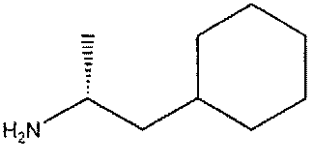

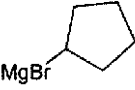
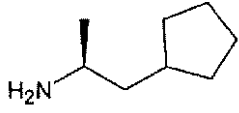

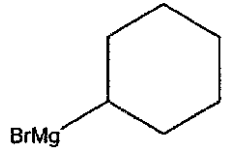
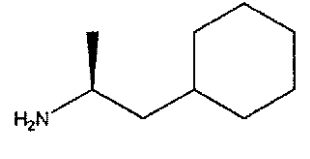
【化 4 3 9】

155		$i\text{-PrMgBr}$		27
156		$\text{BnMgCl}$		79
156.1				52
156.2				49
156.3				61
156.4				57
156.5				64
156.6				64
156.7				45

【 1 0 4 9 】



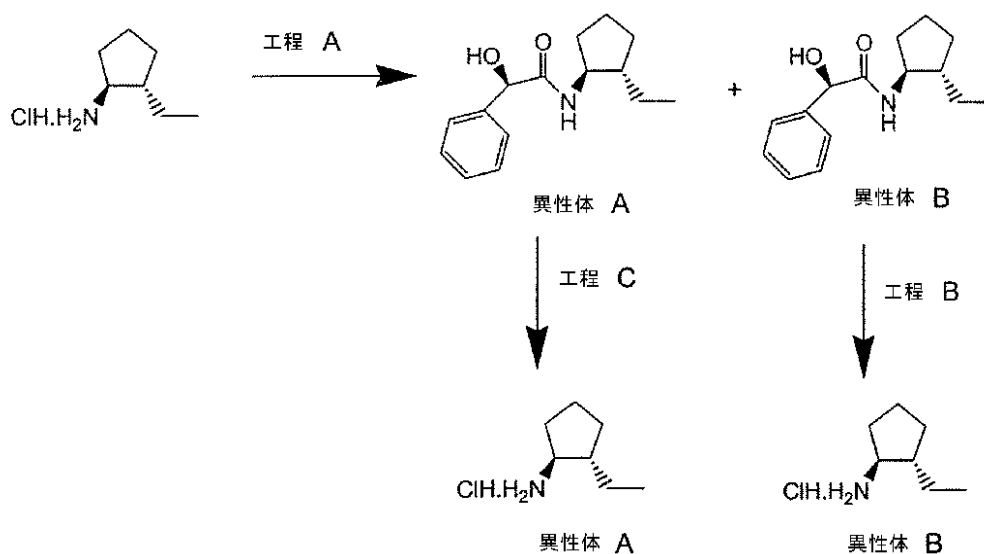
## 【化 4 4 0】

156.8				23
156.9				40
156.10				15

(調製実施例 156.11)

## 【1050】

## 【化 4 4 1】



(工程 A)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中の調製実施例 148 由来のアミン (118 mg) の溶液に、トリエチルアミン (120 μl)、R-マンデル酸 (164 mg)、DCC (213 mg) および DMAP (8.8 mg) を添加し、40 時間攪拌した。この混合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。この粗製物を、分取用プレートクロマトグラフィー (Hex / EtOAc 4 : 1) により精製して、両方の異性体 (A、86 mg、45%) (B、90 mg、48%) を得た。

## 【1051】

(工程 B)

ジオキサン (5 ml) 中の上記由来の異性体 B (90 mg) に、6 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml) を加えた。この反応物を、80 °C まで 1 週間にわたって加熱した。2 M NaOH を添加してこの反応物を塩基性にし、エーテルで抽出した。エーテル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をジオキサン中の 4 N HCl 中で 30 分間攪拌し、真空中で濃縮し、そして EtOH / エーテル中で再結晶して、55 mg の生成物 (98%) を得た。

## 【1052】



(工程 C)

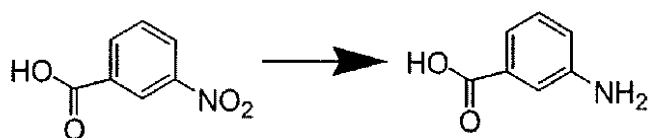
異性体 A (86 mg) を、上記の工程 B に記載の手順に従って反応させて、アミン塩を得た。

【1053】

(調製実施例 156 . 12)

【1054】

【化 442】



上記のニトロ化合物を、調製実施例 2、工程 B に従って還元した。

【1055】

(調製実施例 156 . 13)

【1056】

【化 443】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) 中の 1, 2 - フェニレンジアミン (1.5 mg) の溶液に、0 にて、TEA (2.91 ml) を加え、その後、MeSO<sub>2</sub>Cl (1.07 ml) を滴下した。この混合物を、室温まで温め、一晚攪拌した。1 M HCl を加え、そしてこの層を分離した。水層を、NaOH で pH = 11 に調整し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。その後、塩基性にした水層を、3 N HCl を用いて中性化し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、1.8 g の生成物 (71%) を得た。

【1057】

(調製実施例 156 . 14)

【1058】

【化 444】



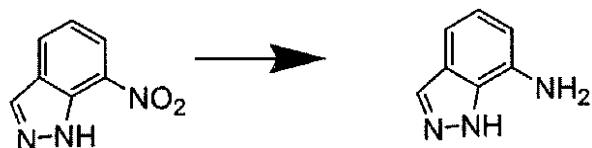
上記の化合物を、PhSO<sub>2</sub>Cl を使用することを除いて、調製実施例 156 . 13 に記載の手順を使用して、調製した。

【1059】

(調製実施例 156 . 15)

【1060】

【化 445】



このニトロ化合物を、調製実施例 2、工程 B に記載の手順と同様の手順に従って、還元した。

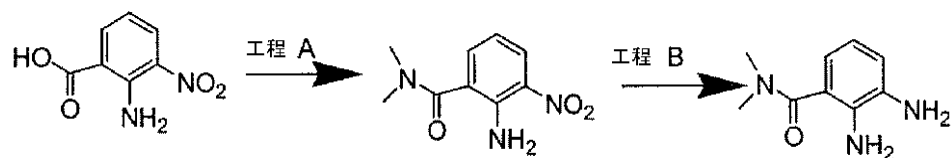
【1061】

(調製実施例 156 . 16)



【 1 0 6 2 】

【 化 4 4 6 】



( 工 程 A )

上記 ( J . M e d . C h e m . 1 9 9 6 、 3 4 、 4 6 5 4 、 この開示内容は、本明細書中で参考として援用される ) の公知の酸 ( 4 1 0 m g ) を、調製実施例 2 、工程 A に記載の手順に従って反応させて、380 mg の油 ( 8 0 % ) を得た。

【 1 0 6 3 】

( 工 程 B )

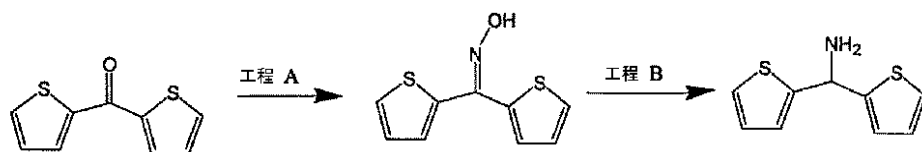
上記に由来するアミド ( 2 0 0 m g ) を、調製実施例 2 、工程 B に記載の手順に従って反応させて、170 mg の油 ( 1 0 0 % ) を得た。

【 1 0 6 4 】

( 調 製 実 施 例 1 5 6 . 1 7 )

【 1 0 6 5 】

【 化 4 4 7 】



( 工 程 A )

E t O H / 水 ( 3 : 1 、 4 m l ) 中のケトン ( 5 0 0 m g ) の溶液に、室温にて、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 1 4 m g ) を加え、その後、NaOHを加えて、不均質混合物を得た。反応が完了しなかったので、さらに当量のヒドロキシルアミン塩酸塩を加え、一晚還流した。この反応物を 0 まで冷却し、3 N H C l で処理し、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、500 mg の生成物 ( 9 2 % ) を得た。

【 1 0 6 6 】

( 工 程 B )

T H F ( 5 m l ) 中のオキシム ( 3 0 0 m g ) の溶液に、0 にて、L i A l H<sub>4</sub> ( 2 6 6 m g ) を分割して加えた。この不均質混合物を、室温で 1 4 時間攪拌し、その後、8 時間還流した。この溶液を、0 まで冷却し、そしてこの反応物に水、2 M N a O H 、水およびエーテルを加えた。この混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を、3 N H C l で処理した。水層を、0 まで冷却し、NaOHペレットで塩基性化し、そしてエーテルで抽出した。このエーテル層を、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、生成物 ( 1 4 3 m g 、 6 9 % ) を得た。

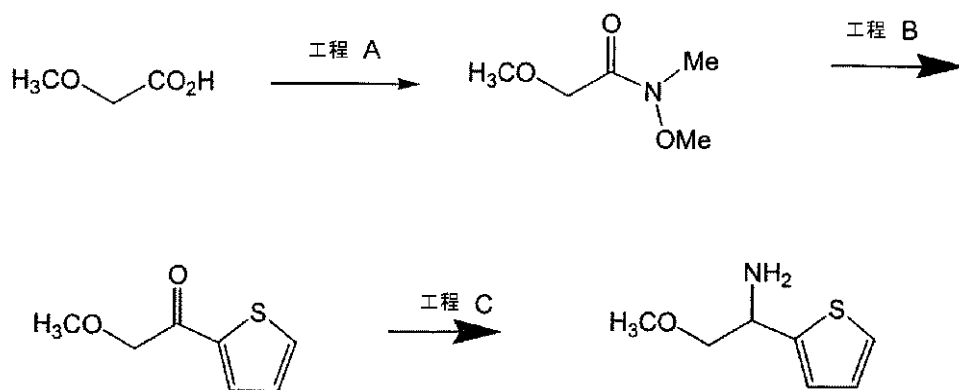
【 1 0 6 7 】

( 調 製 実 施 例 1 5 6 . 1 8 )

【 1 0 6 8 】



## 【化 4 4 8】



## (工程 A)

氷水浴中で冷却した  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL) 中のメトキシ酢酸 (14 mL) を、DMF (0.9 mL) およびオキサリルクロリド (21 mL) で処理した。室温で一晩攪拌した後、この混合物を、真空中で濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL) に再溶解させた。N-メチル-N-メトキシアミン (20 g) を加え、そしてこの混合物を、室温で一晩攪拌した。濾過および真空中での濃縮によって、所望のアミド (21 g、89%) を得た。

## 【1069】

## (工程 B)

THF (5 mL) 中の上記アミド (260 mg) の溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  にて、2-チエニルリチウム (THF 中の 1 M、2.15 mL) を加えた。この溶液を、 $-78^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌し、そしてさらに 2 時間の間  $-20^\circ\text{C}$  まで温めた。この反応を、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、250 mg の生成物 (82%) を得た。

## 【1070】

## (工程 C)

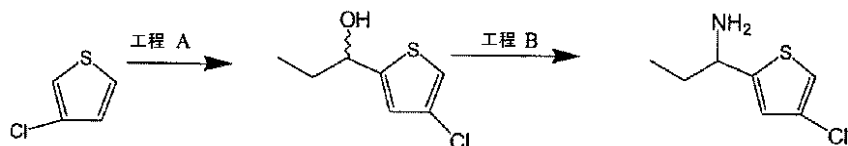
上記に由来するケトン (250 mg) を、調製実施例 156.17、工程 A および B に記載の手順に従って反応させて、176 mg のアミン (79%) を得た。

## 【1071】

## (調製実施例 156.19)

## 【1072】

## 【化 4 4 9】



## (工程 A)

エーテル (20 mL) 中の 3-クロロチオフエン (1.16 mL) の溶液に、 $-10^\circ\text{C}$  にて、 $n\text{-BuLi}$  (ヘキサン中の 2.5 M、5 mL) を加えた。溶液を  $-10^\circ\text{C}$  で 20 分間攪拌した後、エーテル (20 mL) 中のプロピオンアルデヒド (0.82 mL) を滴下し、そして室温までゆっくりと温めた。この反応を、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、1.37 g の生成物 (62%) を得た。

## 【1073】

## (工程 B)

上記工程 A に由来するアルコールを、調整実施例 75.75、工程 B および C に記載の手順に従って反応させて、アミンを得た。

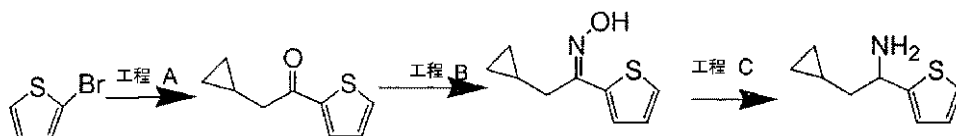
## 【1074】



(調製実施例 156.20)

【1075】

【化450】



(工程 A)

THF (15 ml) 中の金属マグネシウム (360 mg) の溶液に、0 にて、THF (10 ml) 中の 2 - ブロモチオフェン (1.45 ml) を 20 分間にわたって滴下した。この溶液を、3 時間の間室温まで温め、エーテル (30 ml) 中のシクロプロピルアセトニトリル (1 g) をシリンジで滴下する際に 0 まで再冷却し、そして室温まで温め、一晚攪拌した。3 M HCl を加え、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。この水層を、NaOH ペレットで塩基性化し、エーテルで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、625 mg の生成物 (68%) を得た。

【1076】

(工程 B)

このケトンを、調製実施例 156.17、工程 A に記載の手順に従って反応させて、オキシムを得た。

【1077】

(工程 C)

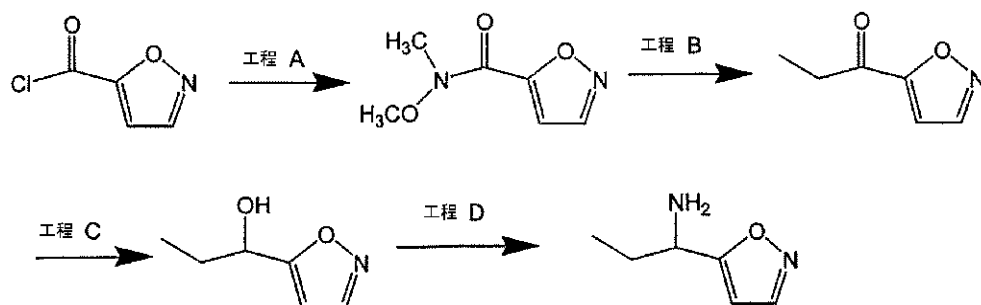
上記に由来するオキシムを、調製実施例 156.17、工程 B に記載の手順に従って反応させて、アミンを得た。

【1078】

(調製実施例 156.21)

【1079】

【化451】



(工程 A)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の  $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3 \cdot \text{HCl}$  (780 mg) および酸クロリド (1 g) の溶液に、0 にて、乾燥ピリジン (1.35 ml) を添加して、不均質混合物を得た。この溶液を室温まで温め、一晚攪拌した。1 M HCl を、この反応物に加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、1 g の生成物 (85%) を得た。

【1080】

(工程 B)

エーテル (5 ml) 中の EtI (614  $\mu\text{l}$ ) の溶液に、-78 にて、t-BuLi (ペンテート中の 1.7 M、9 ml) を滴下した。この混合物を、1 時間の間室温まで温め、THF (4 ml) 中の工程 A 由来のアミド (1 g) を加える際に -78 まで冷却し、そして 2 時間の間 0 まで温めた。1 M HCl を、この反応物に加え、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、500 mg の生成物 (63%) を得た。



## 【 1 0 8 1 】

( 工 程 C )

THF / 水 ( 1 0 : 1 、 2 0 m l ) 中のケトン ( 8 0 0 m g ) の溶液に、0 にて、水酸化ホウ素ナトリウム ( 3 6 3 m g ) を分割して加えた。この溶液を、0 で2時間攪拌した。この混合物を、真空中で濃縮し、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させ、1 N NaOH およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、5 6 0 m g の生成物 ( 6 9 % ) を得た。

## 【 1 0 8 2 】

( 工 程 D )

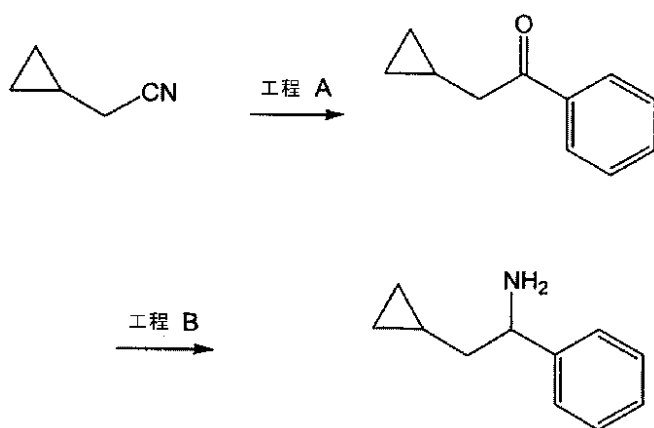
上記に由来するアルコールを、調製実施例 7 5 . 7 5 、工程 B および C に記載の手順に従って反応させて、アミン ( 1 7 6 m g 、 5 9 % ) を得た。

## 【 1 0 8 3 】

( 調 製 実 施 例 1 5 6 . 2 2 )

## 【 1 0 8 4 】

## 【 化 4 5 2 】



( 工 程 A )

$\text{Et}_2\text{O}$  ( 5 0 m L ) 中のシクロプロピルアセトニトリル ( 1 2 m m o l ) を、0 にて、 $\text{PhMgBr}$  ( 1 4 m m o l ) で処理し、そしてこの混合物を、0 で2時間攪拌し、その後、室温で一晩攪拌した。塩酸 ( 3 M ) を加え、そしてさらに12時間攪拌した後、この混合物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、所望のケトン ( 1 . 3 4 g 、 7 0 % ) を得た。

## 【 1 0 8 5 】

( 工 程 B )

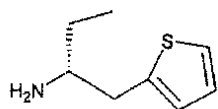
調製実施例 1 5 6 . 2 0 、工程 B および C に従って、アミンを調製した。

## 【 1 0 8 6 】

( 調 製 実 施 例 1 5 6 . 2 3 )

## 【 1 0 8 7 】

## 【 化 4 5 3 】



上記のアミンを、W O 9 8 / 1 1 0 6 4 ( その開示内容は、本明細書中で参考として援用される ) に記載の手順を使用して、調製した。

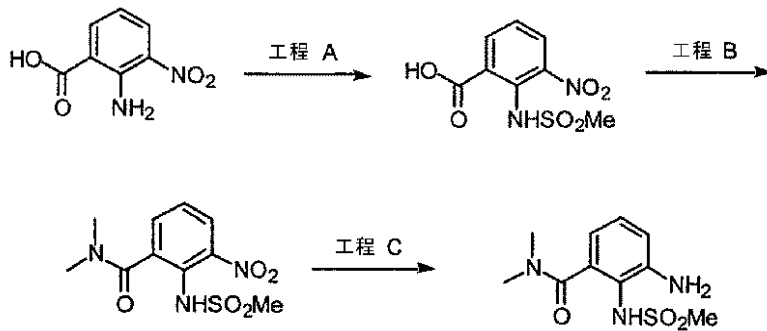
## 【 1 0 8 8 】

( 調 製 実 施 例 1 5 7 )

## 【 1 0 8 9 】



## 【化 4 5 4】



## (工程 A)

公知のカルボン酸 (J. Med. Chem. 1996、39、4654 - 4666、その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) を用いて、調製実施例 112 に概説した条件に供することによって、生成物を調製し得る。

## 【1090】

## (工程 B)

ジメチルアミンおよび工程 A 由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 A で使用した手順と同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

## 【1091】

## (工程 C)

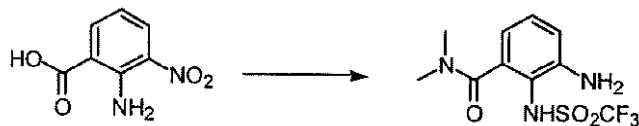
上記の工程 B 由来の化合物を使用することを除いて、調製実施例 2、工程 B で使用した手順と同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

## 【1092】

## (調製実施例 158)

## 【1093】

## 【化 4 5 5】



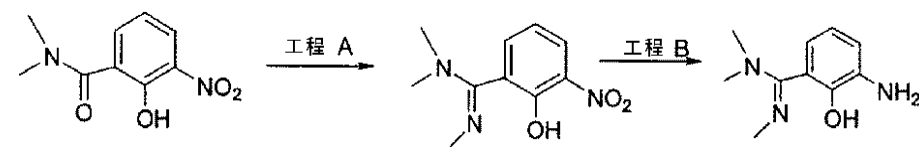
上記工程 A においてトリフルオロメチルスルホニルクロリドを使用することを除いて、調製実施例 157、工程 A ~ C で使用した手順と同様の手順に従って、生成物を調製し得る。

## 【1094】

## (調製実施例 500.1)

## 【1095】

## 【化 4 5 6】



## (工程 A)

Tetrahedron Lett., 2000、41(11)、1677 - 1680 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) における手順と同様の手順に従って、調製実施例 13.3、工程 A 由来のニトロアミドを使用することによって、アミジン構造物を調製し得る。

## 【1096】

## (工程 B)



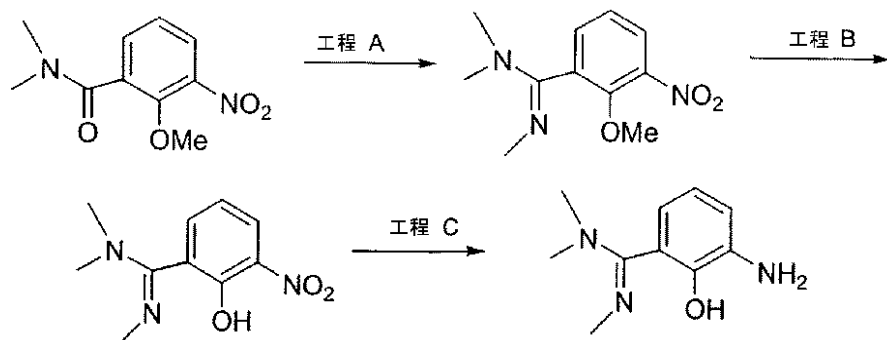
工程 A 由来の生成物、および調製実施例 2、工程 B に記載の手順を使用することによって、所望のアミンアミジンを得た。

【1097】

(代替的調製実施例 500.2)

【1098】

【化457】



(工程 A)

当該分野で公知の手順に従って、調製実施例 13.3 工程 B 由来のニトロアミドを、 $\text{POCl}_3$  そして連続的に  $\text{MeNH}_2$  で処理することによって、所望の化合物を得る。

【1099】

(工程 B)

調製実施例 13.3、工程 E に記載の手順に従って、工程 A 由来の生成物を処理することによって、所望の化合物を得た。

【1100】

(工程 C)

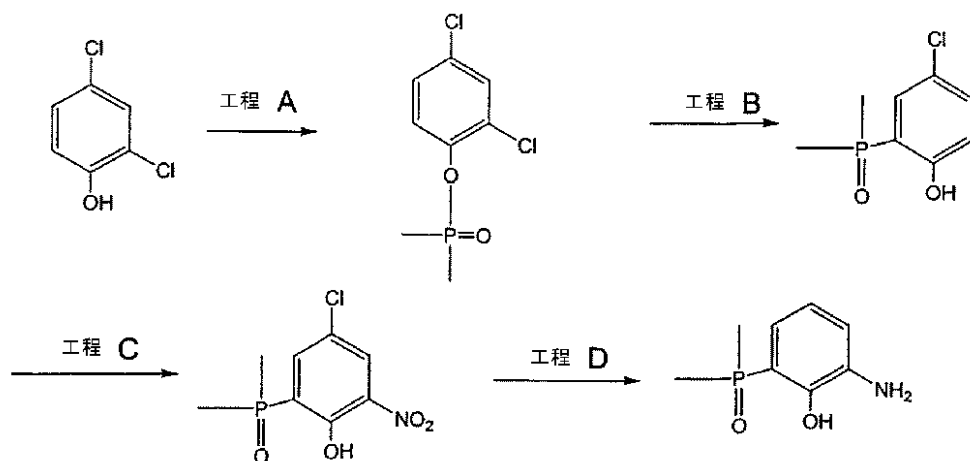
工程 B 由来の生成物および調製実施例 2、工程 B に記載の手順を使用することによって、所望の化合物を得る。

【1101】

(調製実施例 500.3)

【1102】

【化458】



(工程 A)

2,4-ジクロロフェノールおよびジメチルホスフィンクロリドを使用することを除いて、Z h . O b s h c h . K h i m . , 27、1957、754、757 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) に記載される手順と同様の手順に従って、所望の化合物を得る。

【1103】

(工程 B)



J. Organomet. Chem. ; 317, 1986, 11-22 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) に記載される手順を同様の手順に従って、所望の化合物を得る。

【1104】

(工程 C)

J. Amer. Chem. Soc. , 77, 1955, 6221 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) に記載される手順を同様の手順に従って、所望の化合物を得る。

【1105】

(工程 D)

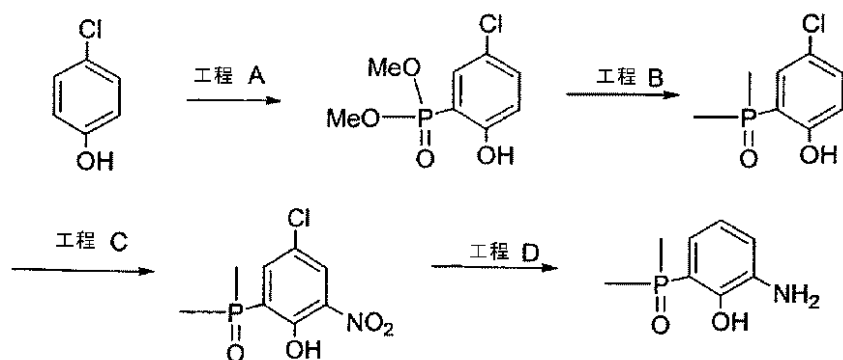
J. Med. Chem. , 27, 1984, 654-659 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) に記載される手順を同様の手順に従って、所望の化合物を得る。

【1106】

(代替的調製実施例 500.4)

【1107】

【化 459】



(工程 A)

4-クロロフェノールを使用することを除いて、Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem, ; EN; 61, 12, 1991, 119-129 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) に記載される手順を同様の手順に従って、所望の化合物を得る。

【1108】

(工程 B)

MeMgBrを使用することを除いて、Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem, ; EN; 61, 12, 1991, 119-129 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) に記載される手順を同様の手順を使用することによって、所望の化合物を得る。

【1109】

(工程 C)

J. Amer. Chem. Soc. , 77, 1955, 6221 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) に記載される手順を同様の手順を使用することによって、所望の化合物を得る。

【1110】

(工程 D)

J. Med. Chem. , 27, 1984, 654-659 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) に記載される手順を同様の手順を使用することによって、所望の化合物を得る。

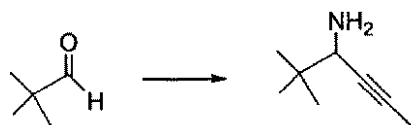
【1111】

(調製実施例 500.5)



【 1 1 1 2 】

【 化 4 6 0 】



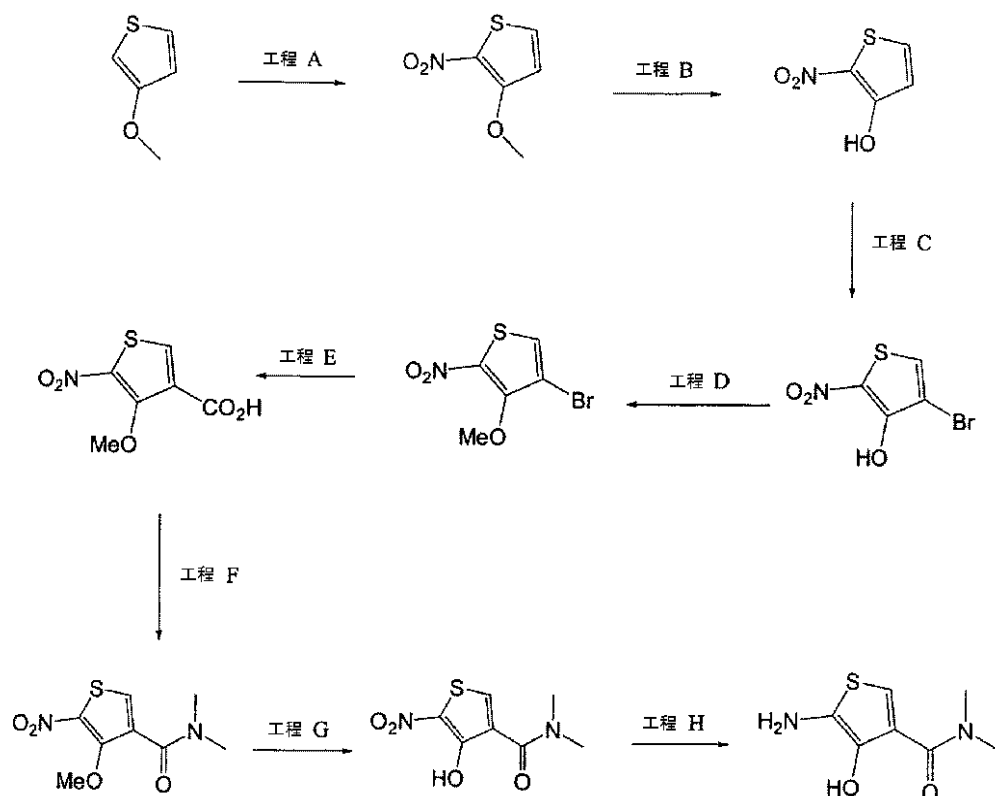
$\text{CH}_3\text{CCMgBr}$ を使用することを除いて、J. Org. Chem. 1998、63、2824 - 2828（その開示内容は、本明細書中で参考として援用される）に記載される手順を同様の手順を使用することによって、所望の化合物を得る。

【 1 1 1 3 】

(調製実施例500.6)

【 1 1 1 4 】

【 化 4 6 1 】



(工程 A)

3 - メトキシチオフエンを使用して、調製実施例 13 . 1、工程 B に記載の手順に従うことによって、所望の生成物を得た。

【 1 1 1 5 】

(工程 B)

工程 A 由来の生成物を使用し、調製実施例 13 . 19、工程 E に記載の手順に従って、所望の化合物を得た。

【 1 1 1 6 】

(工程 C)

工程 B 由来の生成物を使用し、調製実施例 13 . 29、工程 D に記載の手順に従って、所望の化合物を得た。

【 1 1 1 7 】

(工程 D)

工程 C 由来の生成物を使用し、調製実施例 13 . 3、工程 B に記載の手順に従って、所望の化合物を得た。

【 1 1 1 8 】



## ( 工 程 E )

T H F 中、 - 7 8 ° にて、工程 D 由来の生成物を、 $n - B u L i$  で処理し、そして得られたアニオンを、標準的な刊行物の手順に従って  $C O_2$  でクエンチし、酸性水溶液の混合によって所望の化合物を得る。

【 1 1 1 9 】

## ( 工 程 F )

工程 E 由来の生成物および調製実施例 1 3 . 1 9、工程 C に記載の手順を使用することによって、所望の化合物を得る。

【 1 1 2 0 】

## ( 工 程 G )

工程 F 由来の生成物を使用し、そして調製実施例 1 3 . 1 9、工程 E に記載の手順に従って、所望の化合物を得る。

【 1 1 2 1 】

## ( 工 程 H )

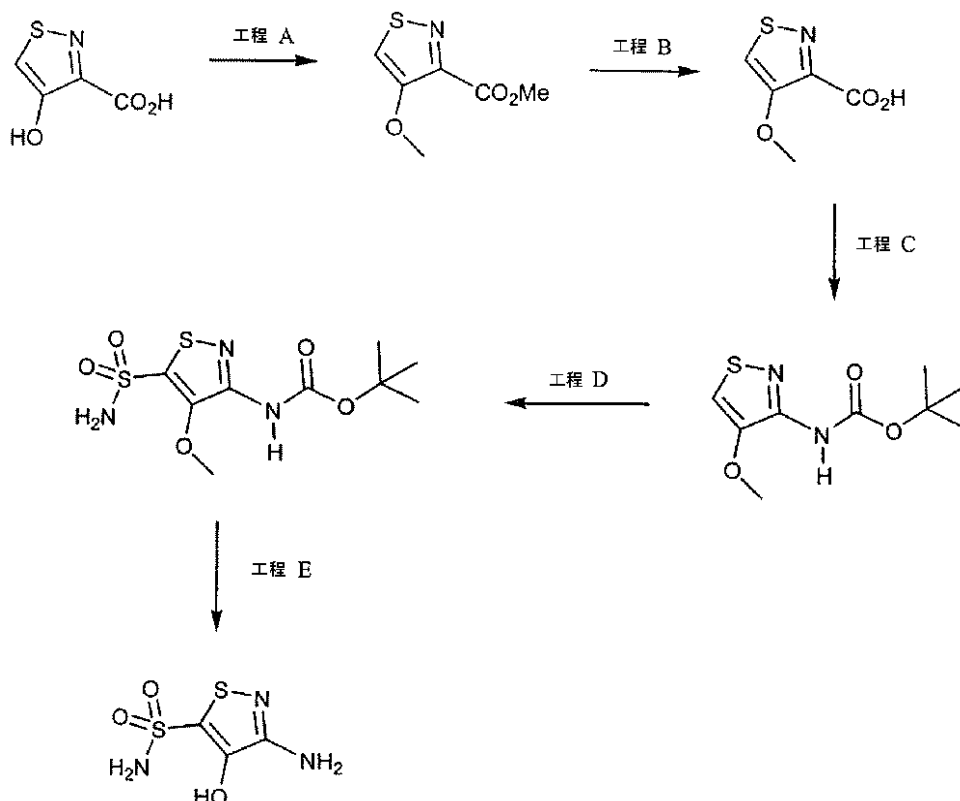
工程 G 由来の生成物を使用し、そして調製実施例 2、工程 B に記載の手順に従って、所望の化合物を得る。

【 1 1 2 2 】

( 調 整 実 施 例 5 0 0 . 7 )

【 1 1 2 3 】

【 化 4 6 2 】



## ( 工 程 A )

B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 6 ( 9 )、1 9 9 6、1 0 4 3 ( その開示内容は、本明細書中で参考として援用される ) に由来するヒドロキシ酸を使用することを除いて、調製実施例 1 3 . 3、工程 B で使用した手順と同様の手順を使用した場合、所望の化合物を得る。

【 1 1 2 4 】

## ( 工 程 B )

上記工程 A 由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例 1 3 . 1 9、工程 B で使用した手順と同様の手順を使用した場合、所望の化合物を得る。



## 【 1 1 2 5 】

## ( 工 程 C )

上記工程 B 由来の生成物および t - ブタノールを使用することを除いて、Synth. Commun. 1980、10、p. 107 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) で使用される手順と同様の手順を使用した場合、所望の化合物を得る。

## 【 1 1 2 6 】

## ( 工 程 D )

上記工程 C 由来の生成物を使用することを除いて、Synthesis, 1986, 1031 (その開示内容は、本明細書中で参考として援用される) で使用される手順と同様の手順を使用した場合、所望のスルホンアミド化合物を得る。

## 【 1 1 2 7 】

## ( 工 程 E )

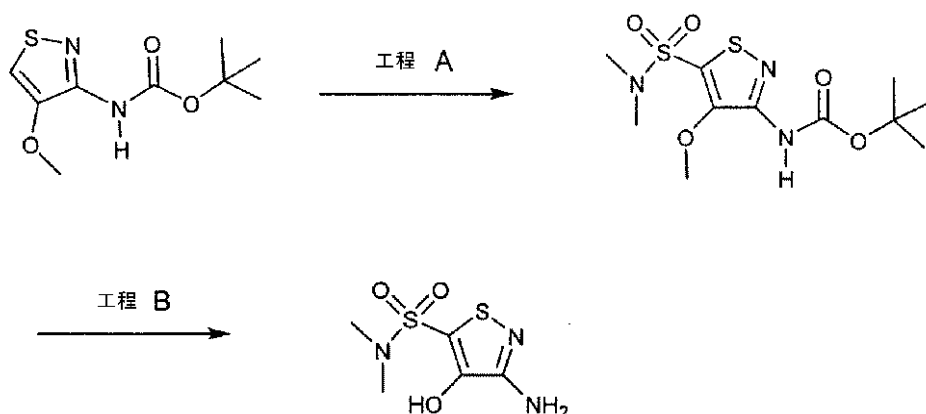
上記工程 D 由来の生成物を使用することを除いて、調製実施例 13、19、工程 E で使用される手順と同様の手順を使用した場合、所望の化合物を得る。

## 【 1 1 2 8 】

## ( 調 製 実 施 例 5 0 0 . 8 )

## 【 1 1 2 9 】

## 【 化 4 6 3 】



## ( 工 程 A )

実施例 1125 の工程 C に由来する生成物を、THF 中の BuLi (2.2 eq.) で処理し、その後、この反応混合物を N, N - ジメチルスルファモイルクロリド (1.1 eq.) でクエンチした場合に、得る。

## 【 1 1 3 0 】

## ( 工 程 B )

上記工程 A の生成物を使用し、調製実施例 500.7 の工程 E に従った場合に、表題の化合物を得る。

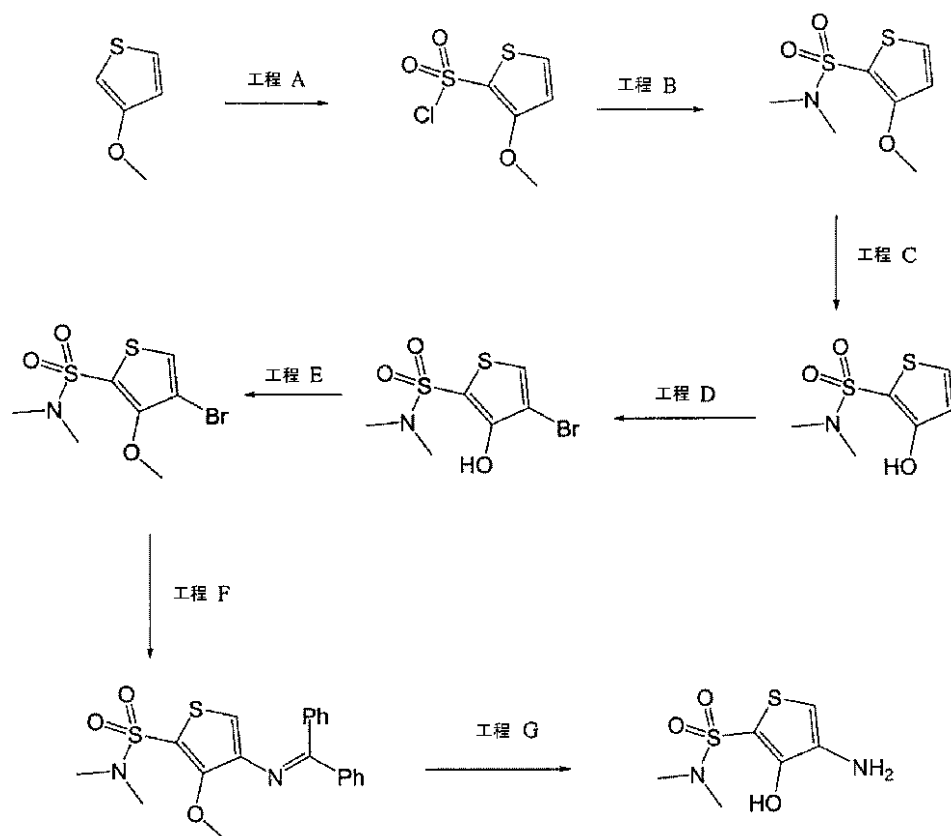
## 【 1 1 3 1 】

## ( 調 製 実 施 例 5 0 0 . 9 )

## 【 1 1 3 2 】



## 【化 4 6 4】



## ( 工 程 A )

ジクロロメタン ( 175 mL ) 中の 3 - メトキシチオフエン ( 3 g ) の溶液に、 - 78 にて、クロロスルホン酸 ( 8.5 mL ) を滴下した。この混合物を、 - 78 で 15 分間攪拌し、そして室温で 1.5 時間攪拌した。その後、この混合物を、砕いた氷に慎重に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。この抽出物を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、1 インチ ( 1 - in ) のシリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を、真空中で濃縮して、所望の化合物 ( 4.2 g ) を得た。

## 【 1 1 3 3 】

## ( 工 程 B )

上記の工程 A 由来の生成物 ( 4.5 g ) を、ジクロロメタン ( 140 mL ) に溶解させ、トリエチルアミン ( 8.8 mL ) を加え、その後、THF ( 2 M、21 mL ) 中のジエチルアミンを加えた。得られ混合物を、室温で一晩攪拌した。この混合物を、ブライン、飽和重炭酸塩 ( 水溶液 ) そして再びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、1 インチのシリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を、真空中で濃縮して、所望の化合物 ( 4.4 g ) を得た。

## 【 1 1 3 4 】

## ( 工 程 C )

上記の工程 B 由来の生成物 ( 4.3 g ) を、ジクロロメタン ( 125 mL ) に溶解させ、 - 78 の浴中で冷却した。三臭化ホウ素 ( ジクロロメタン中の 1.0 M、24.3 mL ) を加えた。この混合物を、温度を - 78 から 10 までゆっくりと上昇させながら、4 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加え、この 2 層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層および抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮して、3.96 g の所望のヒドロキシ化合物を得た。

## 【 1 1 3 5 】

## ( 工 程 D )

上記の工程 C 由来の生成物 ( 3.96 g ) を、125 mL のジクロロメタンに溶解させ、そして炭酸カリウム ( 6.6 g ) を加え、その後、臭素 ( 2 mL ) を加えた。この混合



物を、室温で5時間攪拌し、100 mLの $H_2O$ でクエンチした。この水性混合物を、0.5 N 塩化水素水溶液を用いてpH約5に調整し、ジクロロメタンで抽出した。この抽出物を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてセライトパッドを通して濾過した。濾液を、真空中で濃縮して、所望のプロモ化合物(4.2 g)を得た。

【1136】

(工程E)

工程D由来の生成物(4.2 g)を、100 mLのアセトンに溶解させ、そして炭酸カリウム(10 g)を加え、その後ヨウ化メタン(9 mL)を加えた。この混合物を、加熱して還流し、3.5時間継続した。室温まで冷却した後、この混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を、真空中で濃縮して濃褐色の残渣を得、これを、ジクロロメタン-ヘキサン(1:1、v/v)を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、2.7 gの所望の生成物を得た。

【1137】

(工程F)

工程E由来の生成物(2.7 g)を、調製実施例13.19、工程Dの手順と同様の手順に従って、所望のイミン化合物(3 g)に変換した。

【1138】

(工程G)

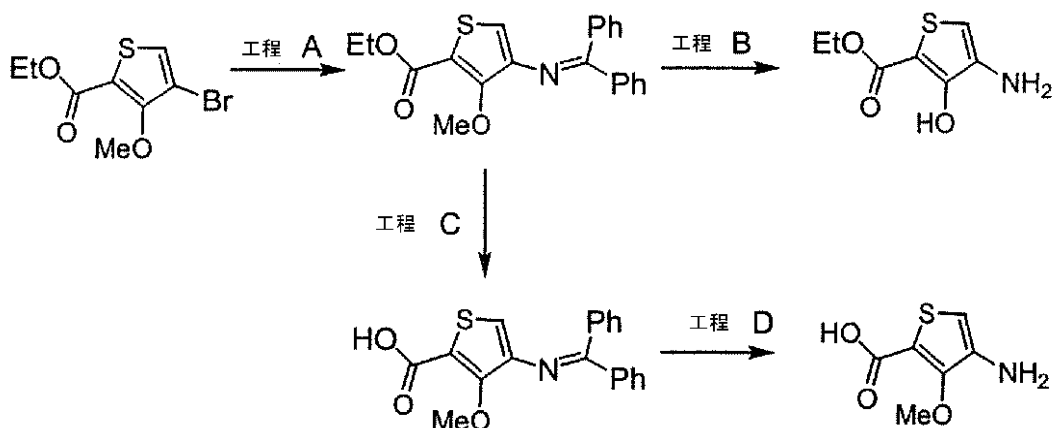
工程F由来のイミン生成物(3 g)を、80 mLのジクロロメタンに溶解させ、そして-78℃で冷却した。三臭化ホウ素(ジクロロメタン中の1.0 M、9.2 mL)の溶液を滴下した。この混合物を、-78℃から5℃で4.25時間攪拌した。 $H_2O$ (50 mL)を加え、そしてこれらの層を分離した。水層を、ジクロロメタンで抽出した。有機層と抽出物とを合わせ、ブラインで洗浄し、そして濃縮して、油状の残渣を得た。この残渣を、80 mLのメタノールに溶解させ、酢酸ナトリウム(1.5 g)およびヒドロキシアミンヒドロクロリド(0.95 g)と共に、室温で2時間攪拌した。この混合物を、水酸化ナトリウム(1.0 M水溶液、50 mL)とエーテル(100 mL)との水性混合物に注だ。この2層を分離した。水層を、エーテルで3回洗浄した。合わせたエーテル洗浄物を $H_2O$ で1回再抽出した。この水層を合わせ、ジクロロメタンで1回洗浄し、3.0 Mおよび0.5 M 塩化水素水溶液を用いてpH約6に調整し、そしてジクロロメタンで抽出した。この有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空中で濃縮して、1.2 gの所望のアミン化合物を得た。

【1139】

(調製実施例600)

【1140】

【化465】



(工程A)

調製実施例13.19工程Dに記載される手順に従って、そのイミンを、既知のプロモエステル(1.0 g)から調製して、1.1 g(79%)を黄色固体として得た。



【 1 1 4 1 】

( 工 程 B )

工程 A の生成物 ( 0 . 6 g ) を、調製実施例 1 3 . 1 9 工程 E に記載される手順に従って反応させて、そのアミン生成物 0 . 1 9 g ( 6 4 % ) を得た。

【 1 1 4 2 】

( 工 程 C )

工程 B の生成物 ( 1 . 0 g ) を、調製実施例 1 3 . 1 9 工程 B に記載される手順に従って反応させて、その酸を黄色固体 0 . 9 g ( 9 4 % ) として得た。

【 1 1 4 3 】

( 工 程 D )

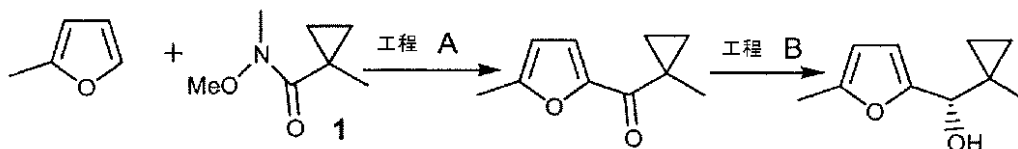
工程 C の生成物 ( 0 . 3 5 g ) を、調製実施例 1 3 . 1 9 工程 E に記載される手順に従って反応させて、そのアミノ酸を黄色固体 0 . 1 6 7 g ( 9 3 % ) として得た。

【 1 1 4 4 】

( 調 製 実 施 例 6 0 1 )

【 1 1 4 5 】

【 化 4 6 6 】



( 工 程 A )

2 - メチルフラン ( 1 . 7 2 g ) のエーテル溶液に、 - 7 8 にて BuLi ( 8 . 3 8 mL ) を添加し、30 分間、室温で攪拌した。その反応混合物を、再び - 7 8 に冷却し、シクロプロピルアミド 1 でクエンチし、- 7 8 で 2 時間攪拌し、室温までゆっくりと加温した。その反応混合物を、室温で 3 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液を添加してクエンチした。その混合物を、分離漏斗にとり、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の濾過および除去により、粗製ケトンを得、これを、カラムクロマトグラフィーを使用することにより精製して、そのケトン 3 . 0 g ( 8 7 % ) を淡黄色油状物として得た。

【 1 1 4 6 】

( 工 程 B )

上記工程 A からのケトン ( 1 . 0 g ) の THF ( 5 . 0 mL ) 溶液 ( 0 ) に、R - メチルオキサゾボロリジン ( トルエン中 1 . 2 M l 、 1 M ) を滴下し、続いて、硫化ジメチルと錯体化したボラン ( THF 中 1 . 8 5 mL 、 2 M ) の溶液を添加した。その反応混合物を、0 で 3 0 分間攪拌し、次いで、室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を 0 に冷却し、MeOH を注意深く添加した。

【 1 1 4 7 】

その混合物を、20 分間攪拌し、減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで抽出し、水、1 M HCl ( 1 0 mL ) 、飽和炭酸水素ナトリウム ( 1 0 . 0 mL ) 水、およびブラインで洗浄した。その有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、粗製アルコールを得、これを、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、その純粋アルコール 0 . 9 1 g ( 9 1 % ) を黄色油状物として得た。

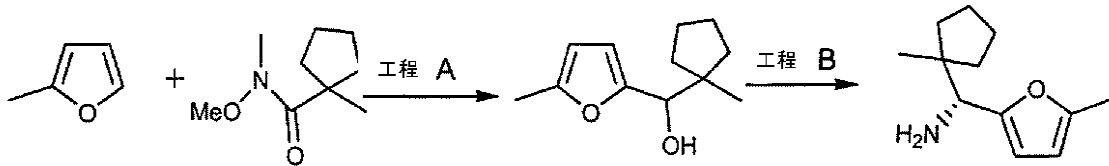
【 1 1 4 8 】

( 調 製 実 施 例 6 0 1 . A )

【 1 1 4 9 】



## 【化 4 6 7】



## (工程 A)

調製実施例 6 0 1 に記載される手順に従うが、(標準的な手順に従って調製された)シクロプロピルアミドの代わりに、シクロペンチルアミドを使用すれば、所望のアルコールが得られる。

## 【1 1 5 0】

## (工程 B)

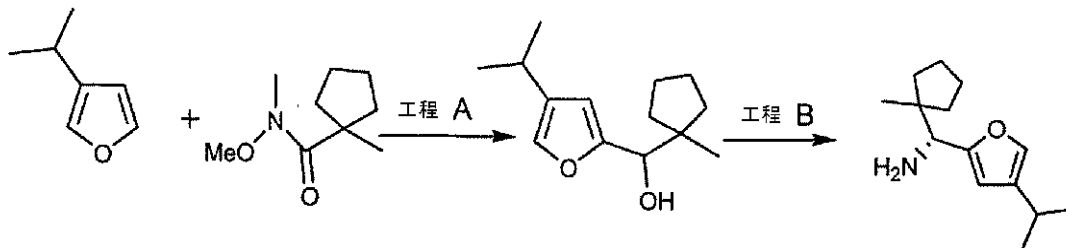
調製実施例 1 3 . 2 5 に記載される手順に従うが、代わりに上記の工程 A からのアルコールを使用すれば、標題アミンが得られる。

## 【1 1 5 1】

## (調製実施例 6 0 1 . B)

## 【1 1 5 2】

## 【化 4 6 8】



## (工程 A)

調製実施例 6 0 1 . A に記載される手順に従うが、5 - メチルフランの代わりに 4 - イソプロピルフランを使用すれば、所望のアルコールが得られる。

## 【1 1 5 3】

## (工程 B)

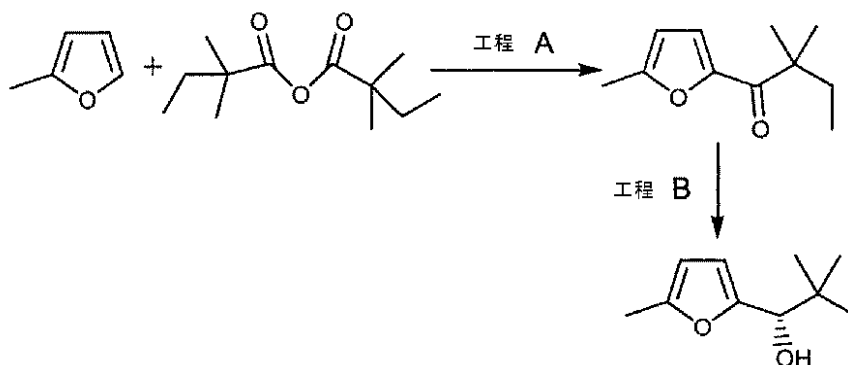
調製実施例 1 3 . 2 5 に記載される手順に従うが、上記工程 A からのアルコールを代わりに使用すれば、所望の標題アミンが得られる。

## 【1 1 5 4】

## (調製実施例 6 0 2 )

## 【1 1 5 5】

## 【化 4 6 9】



## (工程 A)

2 - メチルフラン ( 1 . 0 g ) と無水物 ( 2 . 6 g ) との等モル量混合物を、 $\text{SnCl}_4$  ( 0 . 0 5 m L ) と混合し、100 で 3 時間加熱した。その反応混合物を冷却した後、水 ( 1 0 m L ) を添加し、続いて、その反応混合物がアルカリ性になるまで、飽和炭酸



ナトリウム溶液を添加した。その反応混合物をエーテルで数回抽出し、その合わせたエーテル層を、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の濾過および除去により、粗製ケトンが得られ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーを使用することにより精製して、そのケトン 0.9 g (43%) を黄色油状物として得た。

【1156】

(工程 B)

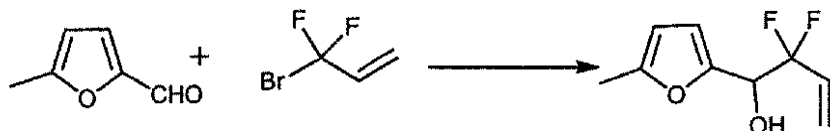
標題アルコールを、調製実施例 601 に記載される類似の手順に従って得た。

【1157】

(調製実施例 603)

【1158】

【化 470】



5 - メチルフラン - 2 - アルデヒド (1.0 g) および 3 - ブロモ - 3,3 - ジフルオロプロペン (2.24 g) の DMF (30 mL) 溶液に、インジウム粉末 (1.66 g) およびヨウ化リチウム (50.0 mg) を添加した。その反応混合物を一晩攪拌し、水で希釈し、エーテルで抽出した。そのエーテル層を水、ブラインで洗浄し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、その純粋アルコール 2.8 g (92%) を得た。

【1159】

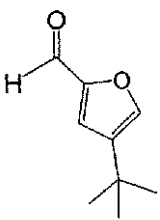
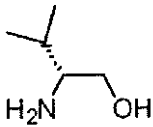
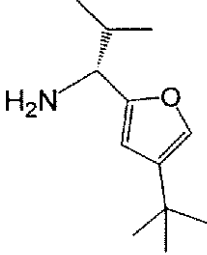
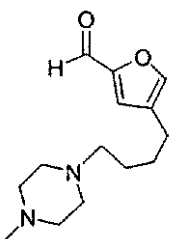
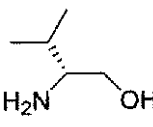
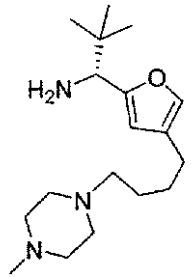
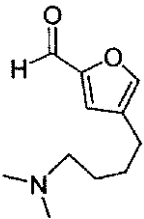
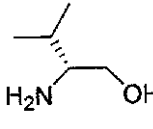
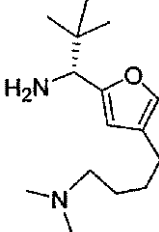
(調製実施例 603 A および 603 D)

以下の表中のアルデヒド、アミノアルコールおよび有機リチウムを使用して、調製実施例 64 の手順に従えば、以下の表中の光学的に純粋なアミン生成物が得られる。

【1160】

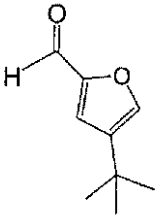
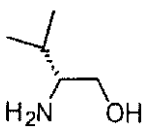
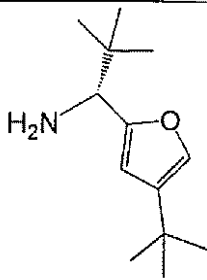


## 【化 4 7 1】

調製 実施例	アルデヒド	アミノアルコール	有機リチウム	生成物
603A	 (調製実施例1004B を参照のこと)		iPrLi	
603B			tBuLi	
603C			tBuLi	

## 【 1 1 6 1 】

## 【化 4 7 2】

603D	 (調製実施例 1004B を参照のこと)		tBuLi	
------	--	---	-------	---

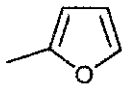
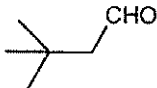
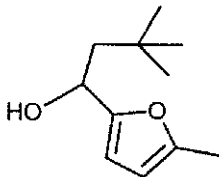
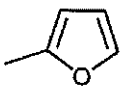
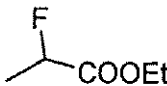
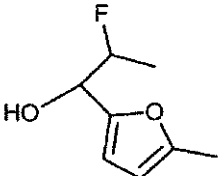

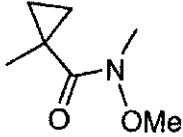
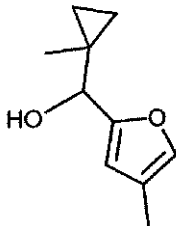
(調製実施例 604 ~ 611)

調製実施例 13、25 または 601 に記載される類似の手順に従って、以下のアルコールを調製した。

## 【 1 1 6 2 】



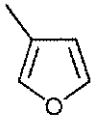
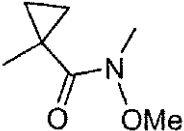
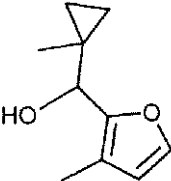
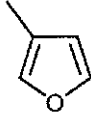
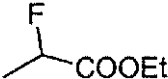
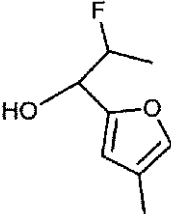
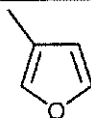
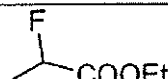
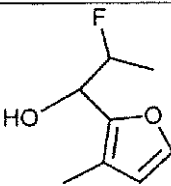
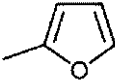
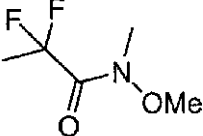
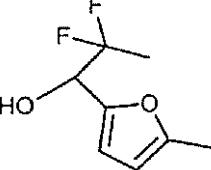
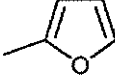
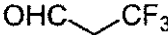
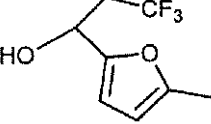
## 【化 4 7 3】

調製 実施例	フラン	求電子剤	アルコール	収率
604				86%
605				69%
606				84%

## 【 1 1 6 3 】



## 【化 4 7 4】

607				82%
608				60%
609				65%
610				82%
611				89%

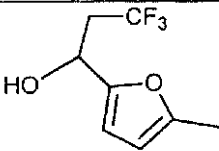
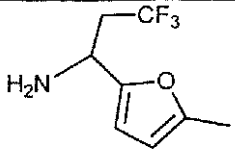
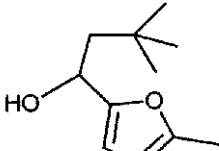
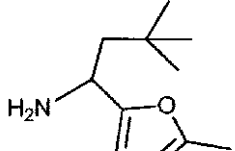
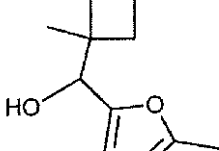
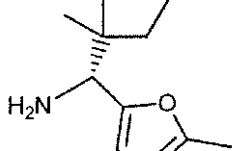
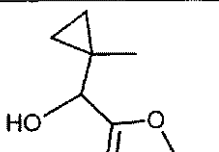
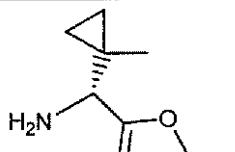
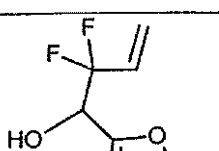
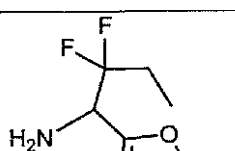
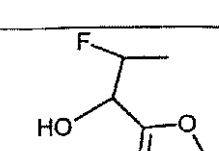
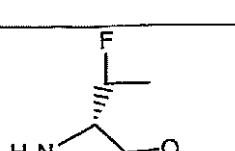
(調製実施例 620 ~ 631)

調製実施例 13 . 25 に記載される手順に類似の手順に従って、以下のアミンを、その対応するアルコールから調製した。

## 【1164】



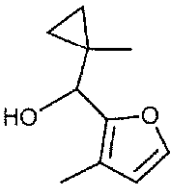
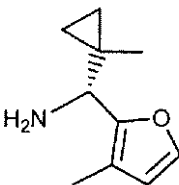
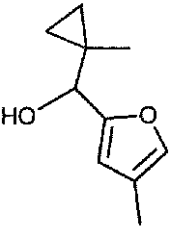
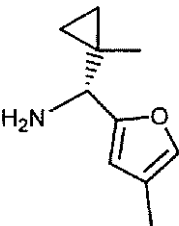
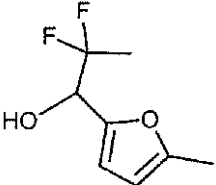
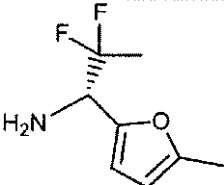
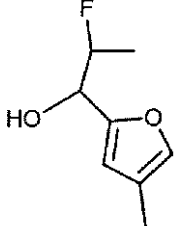
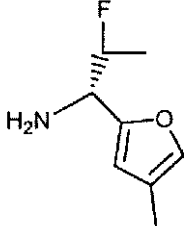
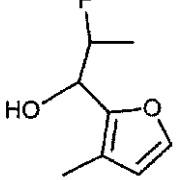
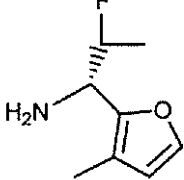
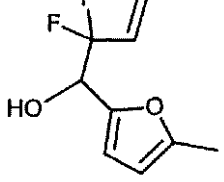
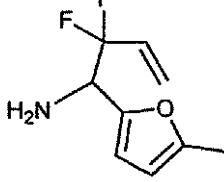
【化 4 7 5】

調製実施例	アルコール	アミン	% 収率
620			28
621			58
622			69
623			81
624			82
625			45

【 1 1 6 5 】



【化 4 7 6】

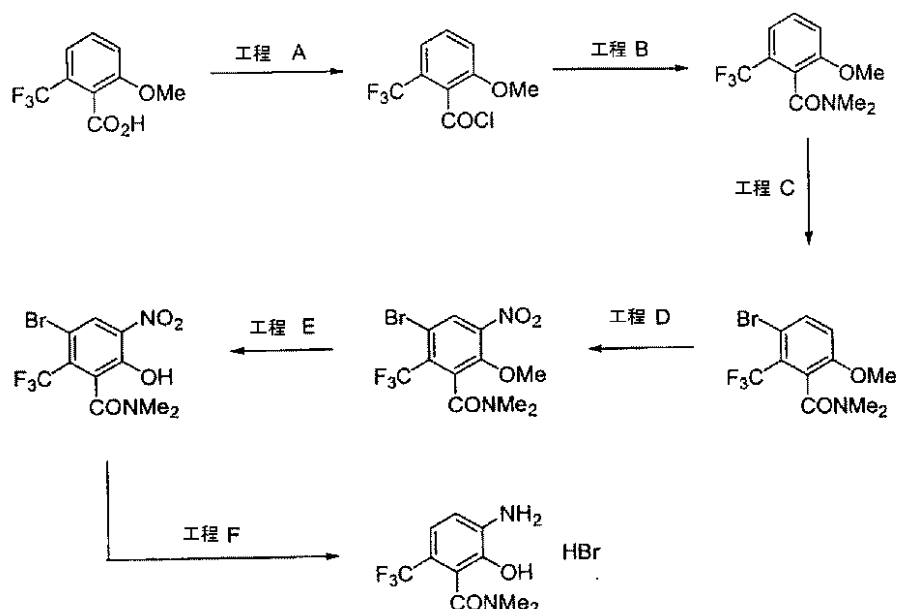
626			57
627			58
628			54
629			53
630			50
631			82%

(調製実施例 1001)

【1166】



## 【化 4 7 7】



## (工程 A)

塩化オキサリル (3 mL、34.27 mmol) を、室温で攪拌しながら、2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1.5 g、6.81 mmol) (公知の方法 (EP 0 897 904 B1 を参照のこと) に従って調製した)、N, N - ジメチルホルムアミド (0.3 mL)、およびジクロロメタン (40 mL) の混合物に滴下した。その反応混合物を、一晩攪拌した。溶媒および過剰な塩化オキサリルのエバポレーション、ならびに減圧下での乾燥により、2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリドを固体として得、これを精製することなく使用した。

## 【1167】

## (工程 B)

上記工程 A からの 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (約 6.81 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (42 mg、0.34 mmol)、トリエチルアミン (2.8 mL、20.09 mmol)、およびテトラヒドロフラン中の 2 M ジメチルアミン溶液 (7 mL、14 mmol)、ならびにジクロロメタン (30 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら滴下した。その有機層を分離し、1 N HCl 溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して (酢酸エチル : ヘキサン、3 : 1 v/v)、その生成物を白色固体 (1.24 g、2 工程で 74%) として得た。

## 【1168】

## (工程 C)

上記工程 B からのアミド (1.8 g、7.28 mmol)、四塩化炭素 (25 mL)、および鉄粉末 (305 mg、5.46 mmol) からのアミドの混合物を、0 °C に冷却した。臭素 (0.94 mL、18.34 mmol) を攪拌しながら滴下した。添加後、その混合物を、室温にて 1 時間、50 °C にて 3 時間攪拌した。その混合物を、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、冷 10% NaHSO<sub>3</sub> 溶液にゆっくりと注いだ。室温で 0.5 時間攪拌後、その有機層を分離および濃縮して、その生成物を白色固体 (2.26 g、95%) として得た。

## 【1169】

## (工程 D)

濃硫酸 (10 mL) を、上記工程 C からのプロミド (600 mg、1.84 mmol) を充填したフラスコに、0 °C で攪拌しながら滴下した。次いで、硝酸 (0.2 mL、4.76 mmol) と濃硫酸 (0.3 mL) との混合物を、滴下した。添加後、その混合物を、室温で 3 時間攪拌した。その混合物を、氷水に添加し、15% NaOH 溶液で pH 7



に中和し、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を濃縮して、その生成物を白色固体（621 mg、91%）として得た。mp 92、m/e 371（MH<sup>+</sup>）。

【1170】

（工程 E）

上記工程 D からの化合物（1.2 g、3.23 mmol）のジクロロメタン（50 mL）溶液を、-75 に冷却した。ジクロロメタン（7.5 mL、7.5 mmol）中の 1 M BBr<sub>3</sub> 溶液を攪拌しながら滴下した。その混合物を、-75 で 2 時間攪拌した。その混合物を、氷水に添加した。室温で 0.5 時間攪拌した後、その混合物を、ジクロロメタンで抽出した。その有機物を濃縮し、その残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して（ジクロロメタン - メタノール、9 : 1 v/v）、その生成物を黄色固体（1.05 g、91%）として得た。m/e 357（MH<sup>+</sup>）。

【1171】

（工程 F）

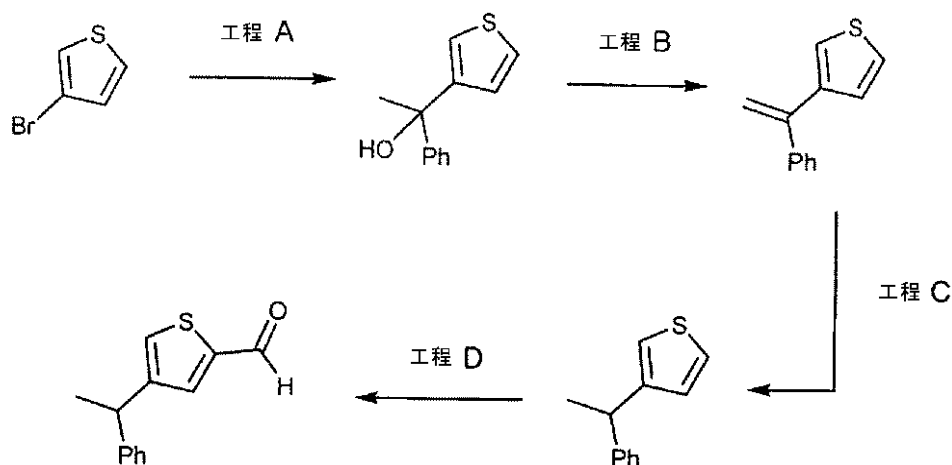
上記工程 E からの化合物（1.08 g、3.02 mmol）、メタノール（30 mL）、および 10% Pd - C（250 mg）の混合物を、50 psi にて室温で 6 時間、水素付加に供した。その混合物を、セライトの層を通して濾過した。その濾液を濃縮して、標題化合物を淡黄色固体（930 mg、96%）として得た。mp 132、m/e 249。

【1172】

（調製実施例 1002）

【1173】

【化 478】



（工程 A）

3 - ブロモチオフェン（3.8 mL）の冷却した（-70）エーテル（45 mL 乾燥）溶液に、BuLi（ヘキサン中 1.6 M を 30 mL）に滴下し、その混合物を、-70 で 20 分間攪拌した。エーテル（6 mL）中のアセトフェノン（4.6 mL）を、-70 で攪拌しながら滴下した。3 時間後、その混合物を、室温に加温し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl（水溶液）を添加し、その混合物を、エーテルで抽出した。その有機相を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、減圧下で濃縮して、標題化合物を得、これを、さらに精製することなく工程 B において使用した。

【1174】

（工程 B）

上記工程 A からの粗製生成物を、シュウ酸（0.375 g）とともに、減圧下で 3 時間 70 にて攪拌し、次いで、室温に冷却し、エーテルで抽出した。その有機相を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、減圧下で濃縮して、その生成物を淡黄色液体として得た。（5.7 g、工程 A ~ B について 78%）。

【1175】



## (工程 C)

ジクロロメタン (30 mL) で希釈し、トリエチルシラン (6 mL) を含む上記工程 B からの生成物 (4.2 g) に、ジクロロメタン (7.5 mL) 中の TFA (3 mL) を添加した。室温で 10 分間攪拌した後、その混合物を、減圧下で濃縮して、その生成物を無色の液体 (4.61 g、80%) として得た。

【1176】

## (工程 D)

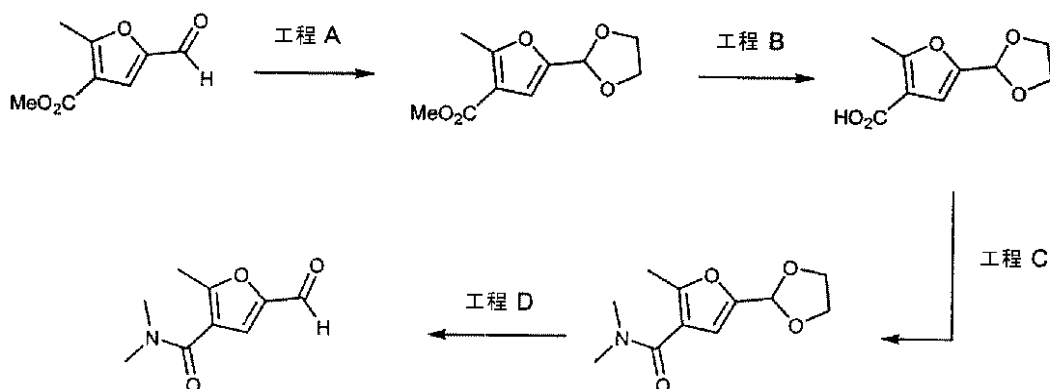
上記工程 C からのチオフェン生成物 (1.5 g) のエーテル (3.5 mL 乾燥) 溶液に、BuLi (2.5 M を 3.2 mL) を添加し、その混合物を、還流下で 15 分間加熱し、室温に冷却し、エーテル (3.5 mL) 中の DMF (0.8 mL) を滴下した。30 分攪拌後、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) を添加し、その混合物を、エーテルで抽出した。その有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮して、標題化合物 (1.71 g、98%) を得た。

【1177】

(調製実施例 1003)

【1178】

【化 479】



## (工程 A)

アルデヒド (0.50 g) を、エチレングリコール (1 mL)、ベンゼン (40 mL) および pTSA-水和物 (30 mg) と合わせ、還流下で 20 時間攪拌した。室温に冷却し、EtOAc および飽和  $\text{NaHCO}_3$  (水) 溶液を添加し、有機相を分離し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (EtOAc - Hex, 1:4)、無色の液体 (60 mg) を得る。

【1179】

## (工程 B)

上記工程 A からの生成物 (0.607 g) を、1N NaOH (水溶液) とともに 45 で一晩攪拌し、次いで、室温に冷却し、3N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮すると、固体 (5.0 g) が得られた。

【1180】

## (工程 C)

上記工程 B からの生成物および TMF 中のジメチルアミン (2 M) を使用すること以外は、調製実施例 1 に使用される手順と同様の手順に従って、その生成物を得た (1.21 g 粗製)。

【1181】

## (工程 D)

上記工程 C からの生成物を THF 中に溶解し、0.3N HCl (水溶液) とともに攪拌し、室温で 4 時間攪拌した。減圧下で濃縮して、淡黄色の油状物 (1.1 g、67%) を得た。

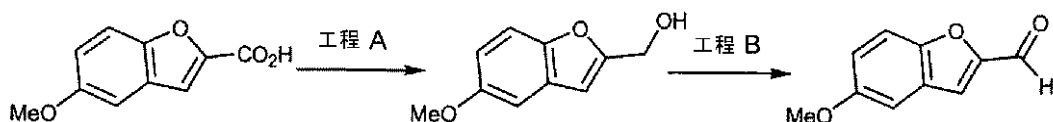
【1182】



(調製実施例 1004)

【1183】

【化480】



(工程 A)

メトキシベンゾフラン - 2 - カルボン酸 (1 g) の冷却 (-78) 溶液に、DIBAL (30 mL、THF 中 1 M) を添加した。20 分攪拌した後、その混合物を、室温に加熱し、4 時間攪拌し、次いで、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) (35 mL) に注いだ。RT にて 20 分間攪拌した後、6 M  $\text{HCl}$  (水溶液) を添加し、その混合物を、EtOAc で抽出し、その有機相を乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (EtOAc - ヘキサン、3 : 7)、そのアルコールを固体 (0.4 g、97%) として得た。

【1184】

(工程 B)

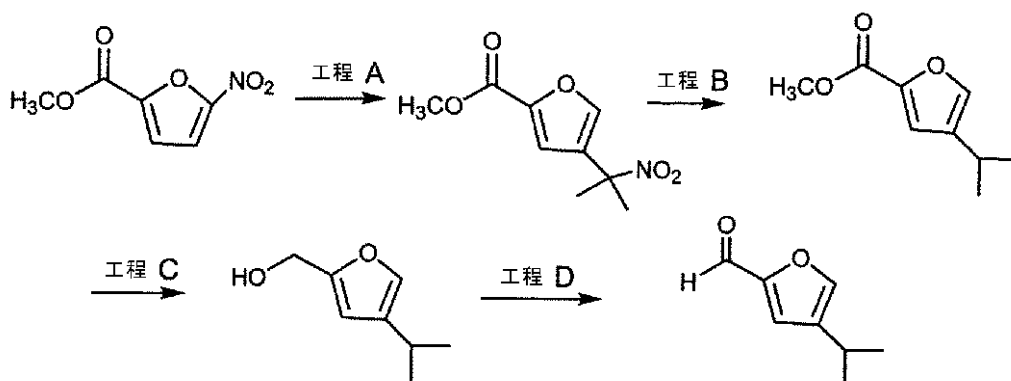
上記工程 A からの生成物 (0.9 g)、EtOAc (50 mL) および  $\text{MnO}_2$  (5.2 g) の混合物を、室温で 22 時間攪拌し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮した。その固体を EtOAc (50 mL) 中に溶解し、 $\text{MnO}_2$  (5.2 g) を添加し、その混合物をさらに 4 時間攪拌した。濾過し、濃縮し、シリカゲルで精製して (EtOAc : ヘキサン、1 : 3)、標題化合物を固体 (0.60 g、67%) として得た。

【1185】

(調製実施例 1004A)

【1186】

【化481】



(工程 A)

HMPA (20 mL) 中のカリウム *t*-ブトキシド (2.5 g) の攪拌溶液に、2 - ニトロプロパン (2 mL) を滴下した。5 分後、メチル - 5 - ニトロ - 2 - フロエート (3.2 g) の HMPA (8 mL) 溶液を、その混合物に添加し、16 時間攪拌した。水を添加し、その水性混合物を、EtOAc で抽出した。その EtOAc 層を水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (Hex / EtOAc、6 : 1)、3.6 g の生成物 (90%) を得た。

【1187】

(工程 B)

工程 A からの生成物 (3.6 g) のトルエン (16 mL) 溶液に、水素化トリブチルスズ (5.4 mL)、続いて AIBN (555 mg) を添加した。その混合物を 85 で 3.5 時間加熱した。冷却後、その混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより



分離して (Hex / EtOAc、7 : 1)、2.06 g の生成物 (73%) を得た。

【1188】

(工程 C)

工程 B からの生成物 (2.05 g) の THF (60 ml) 溶液に、0 にて、LAH (エーテル中 1 M、12.8 ml) の溶液を添加した。その反応系を室温で 30 分攪拌した。水および 1 M NaOH を、沈澱物が形成されるまで添加し、EtOAc で希釈し、30 分間攪拌し、次いでセライトのパッドを通して濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、1.56 g の生成物 (93%) を得た。

【1189】

(工程 D)

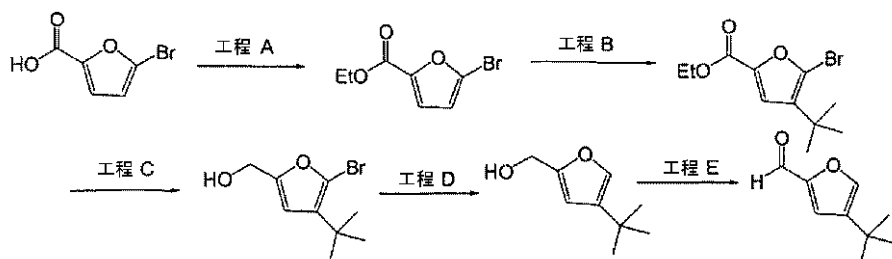
工程 C からの生成物 (2.15 g) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 ml) 中の Dess - Martin 酸化剤 (7.26 g) を添加し、30 分間攪拌した。その混合物を、エーテル (200 ml) で希釈した。その有機層を、1 N NaOH、水およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で除去して、油状物および固体を得た。その物質を、エーテルで抽出し、濾過した。いくらかの固体がその濾液から晶出し、それを再び濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、2.19 g の生成物を得た。

【1190】

(調製実施例 1004 B)

【1191】

【化 482】



(工程 A)

5 - プロモ - 2 - フロン酸 (15 g) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (275 ml) 懸濁液に、室温で、塩化オキサリル (6.9 ml)、続いて触媒量の N, N' - ジメチルホルムアミド (0.3 ml) を添加した。その混合物を、1 時間攪拌し、それに対して EtOH (20 ml) および TEA (22 ml) を添加し、次いで、一晚攪拌したままにした。その混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサンおよびヘキサン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。その抽出物を減圧下で濃縮して、油状物 (17.2 g、93%) を得た。

【1192】

(工程 B)

工程 A からの生成物 (17.2 g)、三塩化アルミニウム (19.52 g) および二硫化炭素 (150 ml) を、フラスコ中で合わせた。n - オクタデシルブロミド (24.4 g) の二硫化炭素 (50 ml) 溶液を、45 分間にわたって滴下した。その反応系を 2.5 時間攪拌し、それに対して、300 ml の砕いた氷および水を添加した。その層を分離し、その有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。その有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その粗製物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、3 : 1)、7.91 g の生成物 (37%) を得た。

【1193】

(工程 C)

工程 B (7.9 g) からの生成物の THF (140 ml) 溶液に、-10 で、LAH (THF 中 1 M、28.5 ml) の溶液を添加した。その溶液を、2.5 時間 15 で攪拌した。水および 1 M NaOH を、その混合物に注意深く添加し、続いて、EtOAc



を添加し、1.5時間攪拌したままにした。その反応物をシリカパッドで濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、6.48 gの粗製生成物(100%)を得た。

【1194】

(工程D)

工程Cからの生成物(6.32 g)をTHF(140 ml)中に溶解し、-78℃に冷却した。t-BuLi(ヘキサン中2.5 M、22 ml)の溶液を滴下し、15分間攪拌したままにした。次いで、過剰量の水(70 ml)を添加し、その反応系をさらに1時間攪拌したままにした。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 ml)およびブライン(50 ml)を添加し、その層を分離した。その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、5.33 gの粗製生成物を得た。

【1195】

(工程E)

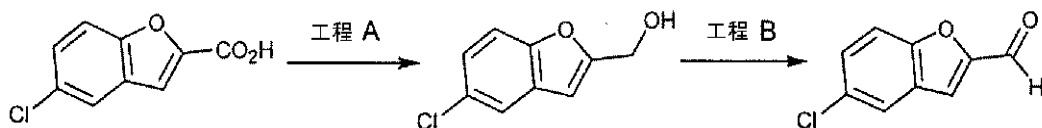
工程Dからの生成物(5.33 g)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 ml)溶液に、Dess-MartinペルヨージナンのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15重量%、12.6 g)溶液を添加した。その混合物を1.5時間攪拌し、次いで、エーテル(400 ml)で希釈し、1 N NaOH、水およびブラインで洗浄した。その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、硫酸マグネシウム/シリカパッドで濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(hex/EtOAc、50:1、25:1)、3.06 gの油状物(74%)を得た。

【1196】

(調製実施例1005)

【1197】

【化483】



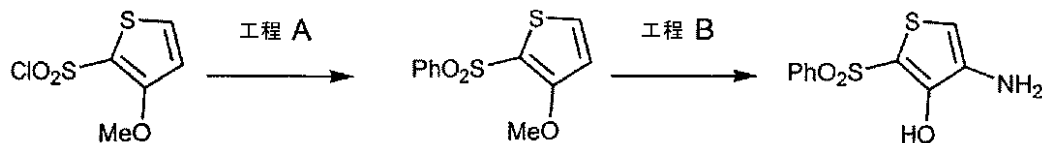
5-クロロベンゾフラン-2-カルボン酸(1.5 g)を使用すること以外は、調製実施例1004の記載される手順と類似の手順に従って、その標題化合物を得た(固体、0.31 g、24%)。

【1198】

(調製実施例1006)

【1199】

【化484】



(工程A)

調製実施例13.29工程Aからのスルホニルクロリド(1.5 g)を、AlCl<sub>3</sub>およびベンゼンとともに20℃で15分攪拌した。NaOHで処理し、Et<sub>2</sub>Oで抽出し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して(シリカ、ヘキサン-EtOAc、5:2)、フェニルスルホン(1.5 g、84%、MH<sup>+</sup> = 255)を得た。

【1200】

(工程B)

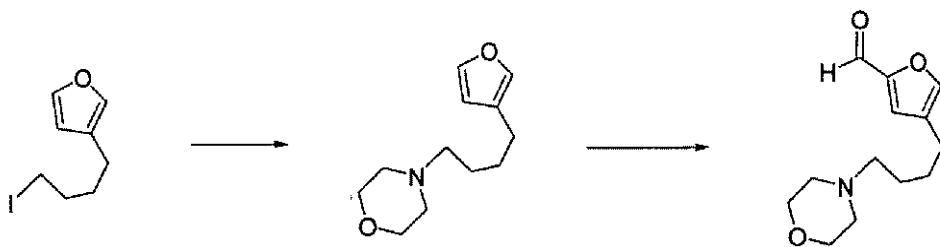
上記工程Aからのスルホンを使用すること以外は、調製実施例13.29工程C~Gにおいて使用される手順と類似の手順に従って、標題化合物を調製した(0.04 g、27%、MH<sup>+</sup> = 256)。

【1201】

(調製実施例1030)



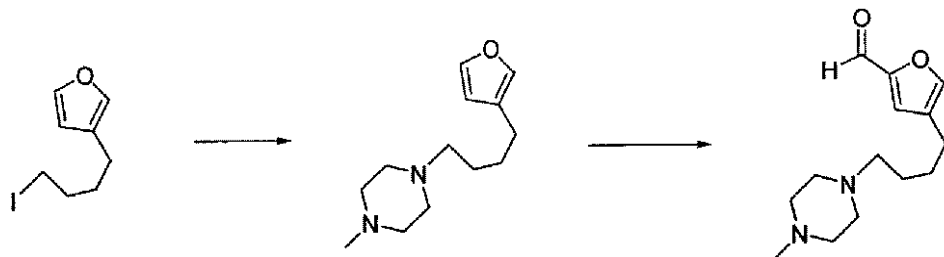
【化 4 8 5】



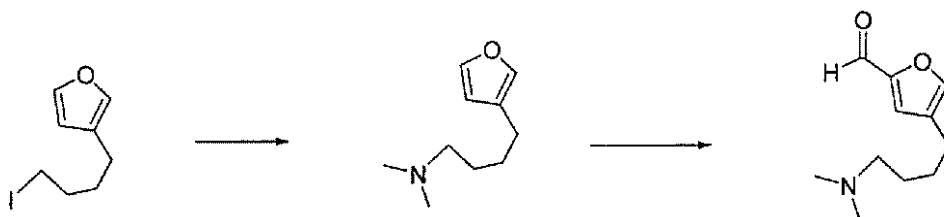
調製実施例 34.18 工程 B からの生成物 (2 g、8 mmol) を、50 mL のアセトン中、モルホリン (0.9 mL、10.29 mmol) および  $K_2CO_3$  (2.2 g、15.9 mmol) とともに室温で攪拌して、そのモルホリノブチルフラン誘導体 (1.22 g、73%) を得た。

上記工程 A からの生成物 ( 1 . 2 g ) を使用すること以外は、調製実施例 3 4 . 1 8 工程 D における手順と類似の手順に従って、標題アルデヒドを調製した ( 0 . 9 g 、 6 6 % 、 1 : 0 . 7 の位置異性体混合物 ) 。

【化 4 8 6】



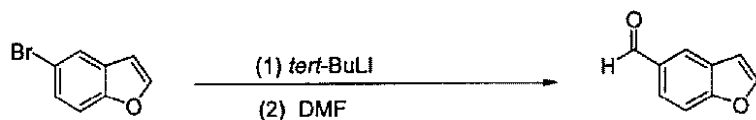
【化 4 8 7】



【 1 2 0 9 】



## 【化 4 8 8】



5 - ブロモベンゾフラン ( 9 5 0 m g 、 4 . 8 2 m m o l ) の無水エーテル ( 1 2 m L ) 溶液を、 - 7 8 に冷却した。ペンタン ( 6 m l 、 1 0 . 2 m m o l ) 中の 1 . 7 M *tert* - B u L i 溶液を、アルゴン下で滴下した。添加後、その混合物を、 - 7 8 で 2 0 分間攪拌し、続いて、DMF ( 0 . 8 m L ) とエーテル ( 1 m L ) の混合物を添加した。その混合物を、室温に加熱し、0 . 5 時間攪拌した。酢酸エチルを添加した。その混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に注いだ。その有機層を分離し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して ( 酢酸エチル - ヘキサン、1 : 5 v / v ) 、標題化合物を淡黄色固体 ( 4 9 0 m g 、 7 0 % ) として得た。

## 【 1 2 1 0 】

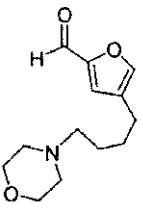
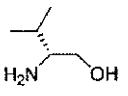
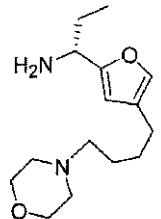
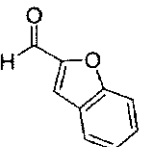
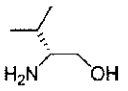
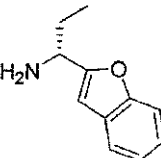
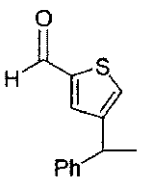
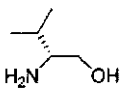
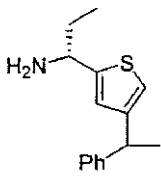
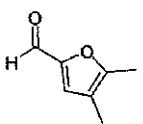
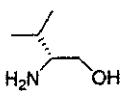
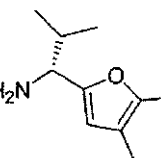
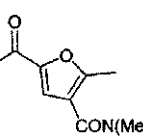
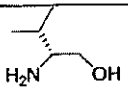
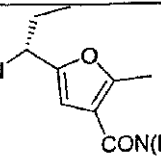
( 調製実施例 1 0 4 0 ~ 1 0 5 4 )

以下の表における市販の ( または調製された ) アルデヒド、アミノアルコール、および有機リチウム試薬を使用すること以外は、調製実施例 6 4 に記載される手順に従って、以下の表におけるその光学的に純粋なアミン生成物を得た。

## 【 1 2 1 1 】



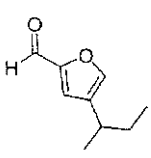
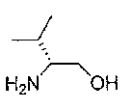
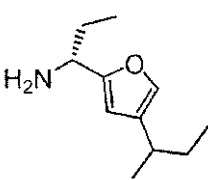
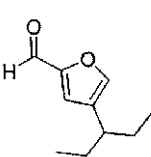
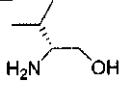
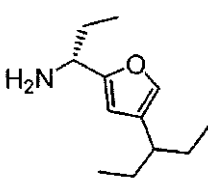
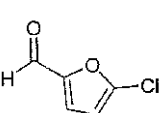
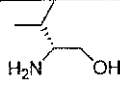
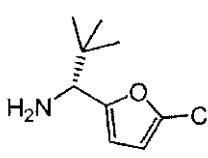
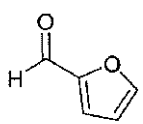
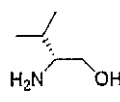
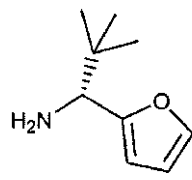
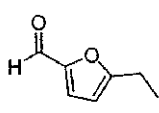
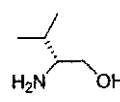
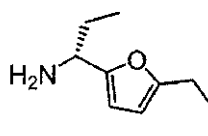
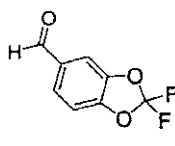
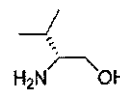
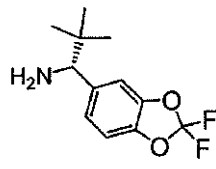
## 【化 4 8 9】

調製 実施例	アルデヒド	アミノ アルコール	有機 リチウム	生成物	1. 収率 (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
1040			EtLi		1. 24% 2. 267
1041			EtLi		1. 94% 2. 176 (m/e)
1042			EtLi		1. 67% 2. 229 (M-16)
1043			i-PrLi		1. 60% 2. 151 [M-16]
1044			EtLi		1. 74% 2. 194 (M-16)

## 【 1 2 1 2 】

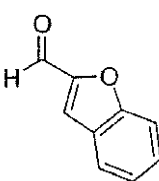
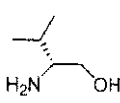
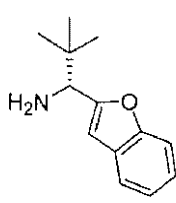


【化 4 9 0】

1045			EtLi		1. 33% 2. 165 [M-NH2] <sup>+</sup>
1046			EtLi		1. 31 2. 179 [M-NH2] <sup>+</sup>
1047			t-BuLi		1. 31% 2. 188
1048			t-BuLi		1. 10% 2. 154
1049			EtLi		1. 73% 2. 137 [M-NH2] <sup>+</sup>
1051			t-BuLi		1. 17%

【 1 2 1 3 】

【化 4 9 1】

1054			t-BuLi		1. 79% 2. 151 (M-16)
------	---	---	--------	---	----------------------------

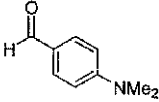
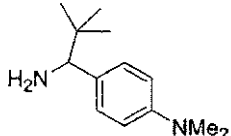
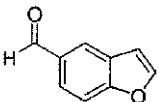
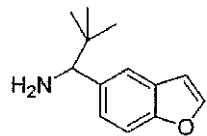
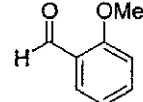
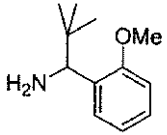
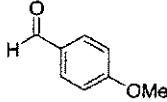
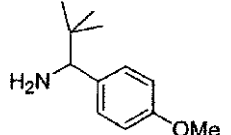


(調製実施例 1100 ~ 1126)

以下の表に列挙した市販のアルデヒドおよびグリニャール / 有機リチウム試薬を使用したことを除いて、上記の調製実施例 34 に記載の手順に従って、アミン生成物を得た。

【1214】

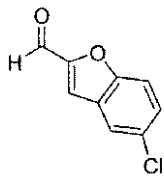
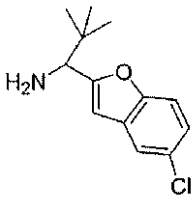
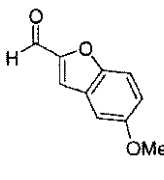
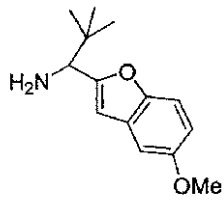
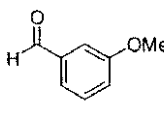
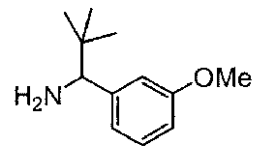
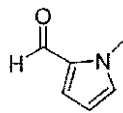
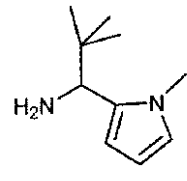
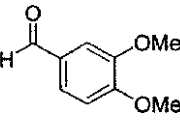
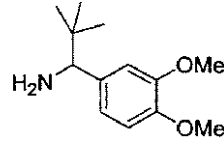
【化492】

調製 実施例	アルデヒド	有機金属試薬	生成物	1. 収率(%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
1100		t-BuLi		1. 83% 2. 190 (M-16)
1101		t-BuLi		1. 46% 2. 204
1102		t-BuLi		1. 48% 2. 194
1103		t-BuLi		1. 51% 2. 194

【1215】



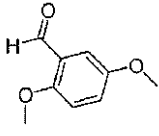
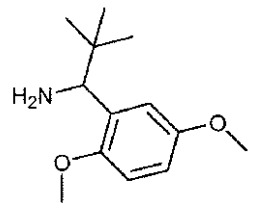
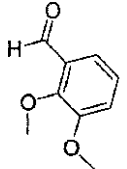
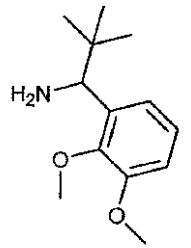
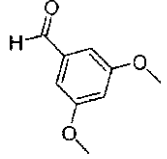
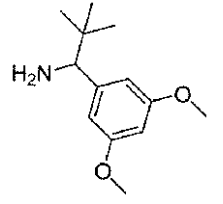
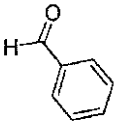
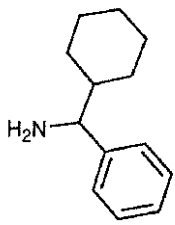
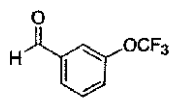
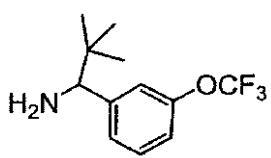
【化 4 9 3】

1104		t-BuLi		1. 12% 2. 238
1105		t-BuLi		1. 39% 2. 234
1106		t-BuLi		1. 44% 2. 194 (m/e)
1107		t-BuLi		1. 57% 2. 150 (M-16)
1108		t-BuLi		1. 31% 2. 224

【 1 2 1 6 】



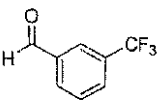
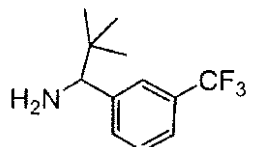
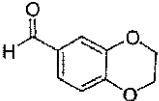
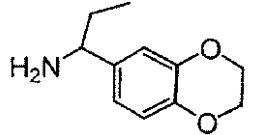
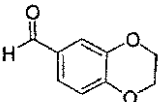
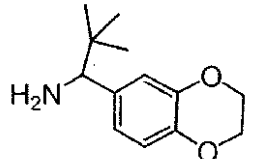
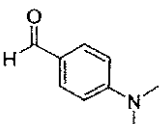
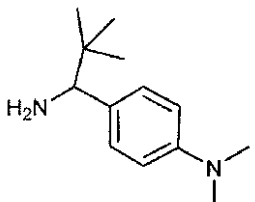
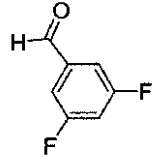
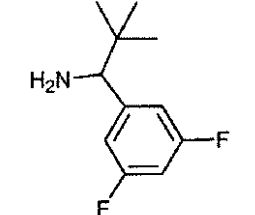
【化 4 9 4】

1109		t-BuLi		1. 11% 2. 224
1110		t-BuLi		1. 57% 2. 224
1111		t-BuLi		1. 21% 2. 224
1112		c-Pentyl-Li		1. 58% 2. 190
1113		t-BuLi		1. 20% 2. 248

【 1 2 1 7 】



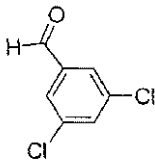
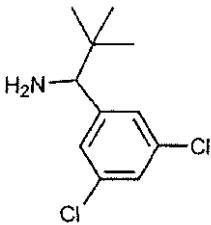
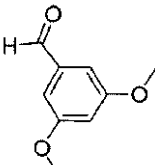
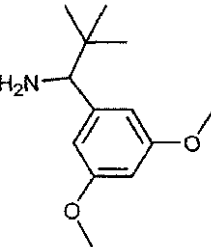
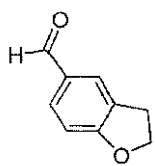
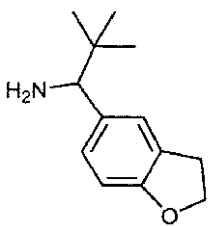
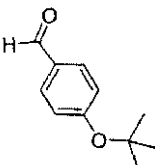
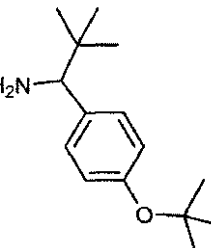
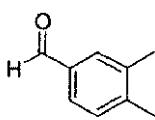
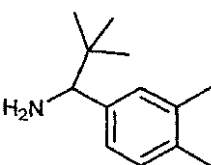
【化 4 9 5】

1114		t-BuLi		1. 24% 2. 232
1115		EtLi		1. 32% 2. 177 (M-NH <sub>2</sub> )
1116		t-BuLi		1. 26% 2. 205 (M-NH <sub>2</sub> )
1117		t-BuLi		1. 50% 2. 190 (M-NH <sub>2</sub> )
1118		t-BuLi		1. 29% 2. 200

【 1 2 1 8 】



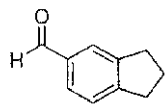
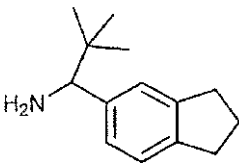
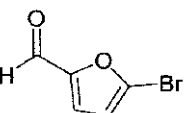
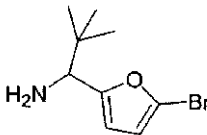
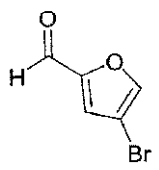
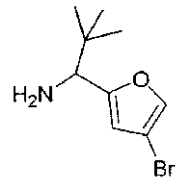
## 【化 4 9 6】

1119		t-BuLi		1. 28% 2. 232
1120		t-BuLi		1. 76% 2. 224
1121		t-BuLi		1. 40% 2. 206
1122		t-BuLi		1. 38% 2. 236
1123		t-BuLi		1. 70% 2. 192

## 【 1 2 1 9 】



## 【化 4 9 7】

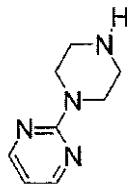
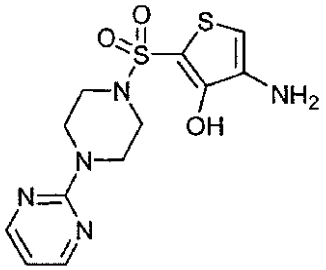
1124		t-BuLi		1. 81% 2. 204
1125		t-BuLi		33%
1126		t-BuLi		50%

(調製実施例 1200A ~ 1203A)

市販のアミンを使用したことを除いて、上記の調製実施例 13. 29 に記載の手順に従って、以下の表に列挙したヒドロキシアミノチオフエン生成物を得た。

## 【1220】

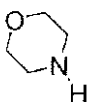
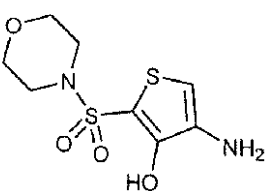

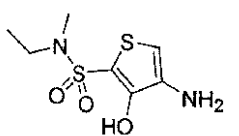

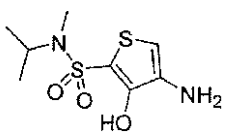
## 【化 4 9 8】

調製 実施例	アミン	生成物	1. 収率 (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
1200A			1. 3% 2. 342

## 【1221】



## 【化 4 9 9】

1201A			1. 41% 2. 265
1202A			1. 17% 2. 237
1203A			1. 1%

(調製実施例 1 3 0 0)

【1 2 2 2】

【化 5 0 0】



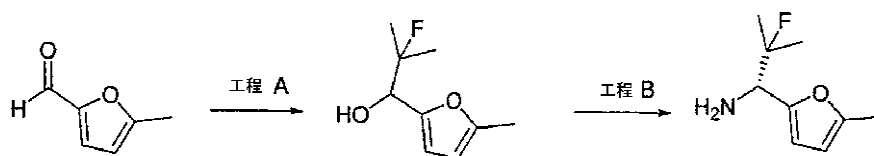
調製実施例 1 3 . 3 2 由来の表題の化合物 ( 0 . 3 5 g ) を、濃硫酸 ( 3 m L ) で 6 時間処理し、次いで、氷上に注ぎ、NaOH で pH を 4 に調製した。EtOAc で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で有機相を乾燥させ、表題の化合物 ( 1 5 9 m g 、 6 4 % 、 M H <sup>+</sup> = 2 2 3 ) を得た。

【1 2 2 3】

(調製実施例 1 3 0 1)

【1 2 2 4】

【化 5 0 1】



(工程 A)

市販のフルオロイソプロピルエステルを使用することを除いては、調製実施例 6 0 5 に示した手順の後、アルコール生成物を得た ( 1 . 2 g 、 8 4 % 、 M - O H = 1 5 5 ) 。

【1 2 2 5】

(工程 B)

上記工程 A 由来のアルコールを使用することを除いては、調製実施例 6 2 5 に示した手順の後、アミン生成物を得た ( 3 5 0 m g 、 3 5 % 、 M - N H 2 = 1 5 5 ) 。

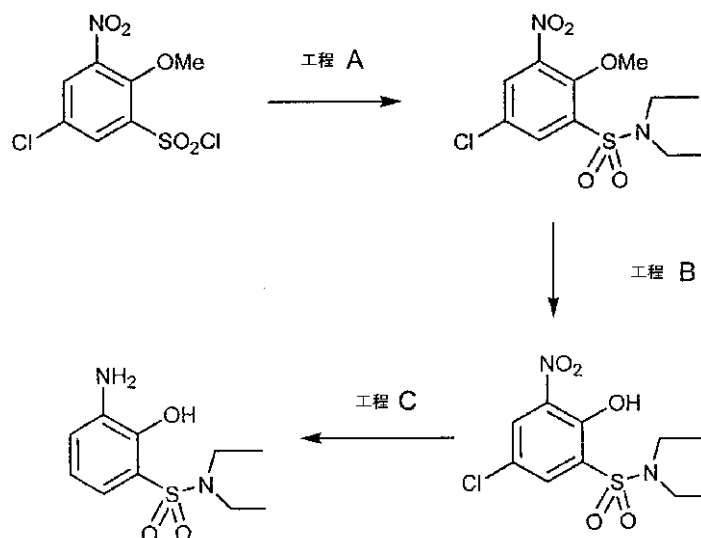
【1 2 2 6】

(調製実施例 1 3 0 2)

【1 2 2 7】



## 【化 5 0 2】



## ( 工程 A )

市販のアリール塩化スルホニル ( 0 . 1 5 g ) およびジエチルアミン ( 2 . 2 当量 ) を使用することを除いては、調製実施例 1 3 . 2 9 工程 B に使用される手順と類似の手順の後、ジメチルスルホンアミドを得た ( 0 . 1 2 g 、 7 1 % 、  $MH^+ = 323$  ) 。

## 【 1 2 2 8 】

## ( 工程 B )

上記工程 A 由来の生成物 ( 0 . 1 2 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 3 . 2 9 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、フェノールを得た ( 0 . 1 1 2 g 、 9 8 % ) 。

## 【 1 2 2 9 】

## ( 工程 C )

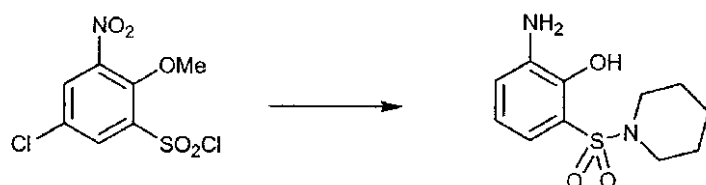
上記工程 B 由来の生成物 ( 0 . 1 1 2 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 0 . 5 5 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 0 . 1 g 、 9 9 % 、  $MH^+ = 245$  ) 。

## 【 1 2 3 0 】

## ( 調製実施例 1 3 0 3 )

## 【 1 2 3 1 】

## 【化 5 0 3】



ジエチルアミンの代わりに工程 A のピペリジン ( 0 . 0 7 8 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 3 0 2 工程 A - C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 0 . 0 7 0 g 、 3 5 % 、  $MH^+ = 257$  ) 。

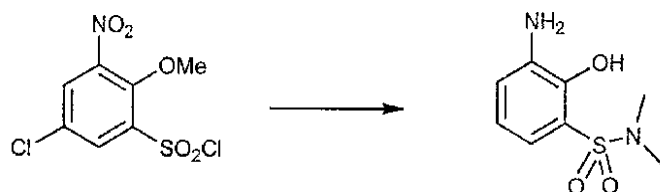
## 【 1 2 3 2 】

## ( 調製実施例 1 3 0 4 )

## 【 1 2 3 3 】



## 【化 5 0 4】



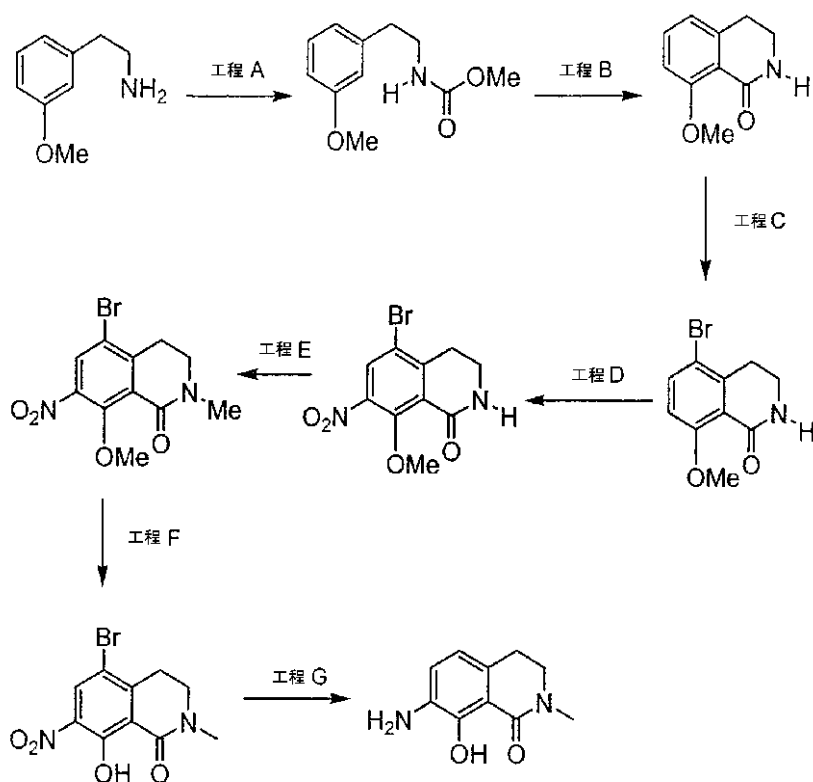
ジエチルアミンの代わりに工程 A のジメチルアミン (THF 中 2 M) を使用することを除いては、調製実施例 1302 工程 A - C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た (1.92 g、72%、 $MH^+ = 217$ )。

## 【1234】

(調製実施例 1305)

## 【1235】

## 【化 5 0 5】



## (工程 A)

示したフェネチルアミン (4.99 g) を使用することを除いては、調製実施例 1302 工程 A に使用される手順と類似の手順の後、生成物を得た (5.96 g、86%、 $MH^+ = 210$ )。

## 【1236】

## (工程 B)

上記工程 A 由来の化合物 (5.0 g) を、30 g の PPA に 150 で添加し、生じる混合物を 20 分間攪拌し、その後氷上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を  $MsO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH、95 : 5) により精製し、生成物 (0.5 g、9%) を得た。

## 【1237】

## (工程 C)

上記工程 B 由来の化合物 (0.14 g) を使用することを除いては、調製実施例 1303 工程 D に使用される手順と類似の手順の後、生成物を得た (0.18 g、87%、 $MH^+ = 256$ )。



## 【 1 2 3 8 】

( 工 程 D )

上記工程 C 由来の化合物 ( 0 . 1 8 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 1 工程 B に使用される手順と類似の手順の後、生成物を得た ( 0 . 1 7 g )。

## 【 1 2 3 9 】

( 工 程 E )

上記工程 D 由来の化合物 ( 0 . 1 7 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 3 . 3 工程 B に使用される手順と類似の手順の後、生成物を得た ( 0 . 1 7 g 、 9 5 % 、  $MH^+ = 315$  )。

## 【 1 2 4 0 】

( 工 程 F )

上記工程 E 由来の生成物 ( 0 . 1 7 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 3 . 2 9 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、ニトロフェノールを得た ( 0 . 1 6 5 g 、 9 9 % 、  $MH^+ = 303$  )。

## 【 1 2 4 1 】

( 工 程 G )

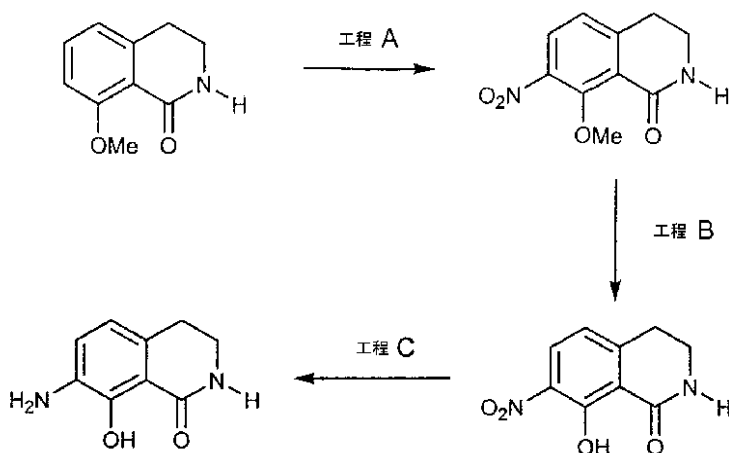
上記工程 F 由来の生成物 ( 0 . 1 6 5 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 0 . 5 5 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 0 . 1 2 8 g 、 8 6 % 、  $MH^+ = 193$  )。

## 【 1 2 4 2 】

( 調 製 実 施 例 1 3 0 6 )

## 【 1 2 4 3 】

## 【 化 5 0 6 】



( 工 程 A )

ラクタム ( 0 . 1 7 9 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 1 工程 B に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 0 . 2 5 g 、 2 5 % )。

## 【 1 2 4 4 】

( 工 程 B )

上記工程 A 由来の生成物 ( 0 . 0 5 5 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 3 . 2 9 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、フェノールを得た ( 0 . 0 4 5 g 、 9 9 % )。

## 【 1 2 4 5 】

( 工 程 C )

上記工程 B 由来の生成物 ( 0 . 0 4 5 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 0 . 5 5 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 0 . 0 2 2 g 、 5 7 % 、  $MH^+ = 179$  )。

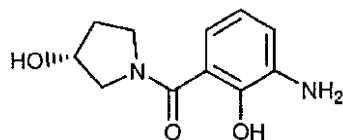
## 【 1 2 4 6 】



(調製実施例 1307)

【1247】

【化507】



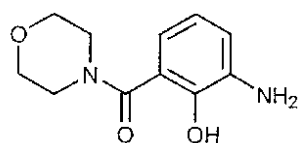
3 - (R) ヒドロキシピロリジン HCl (1.36 g) を使用することを除いては、調製実施例 2 に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た (2.25 g、89%)。

【1248】

(調製実施例 1308)

【1249】

【化508】



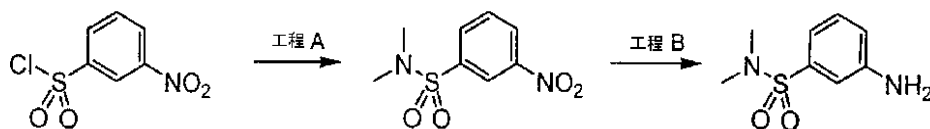
モルホリンを使用することを除いては、調製実施例 2 に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た (3.79 g)。

【1250】

(調製実施例 1309)

【1251】

【化509】



(工程 A)

市販のニトロフェニル塩化スルホニルおよびジエチルアミン (2.2 当量) を使用することを除いては、調製実施例 13.29 工程 B に使用される手順と類似の手順の後、ジメチルスルホンアミドを得た (90%、 $MH^+ = 231$ )。

【1252】

(工程 B)

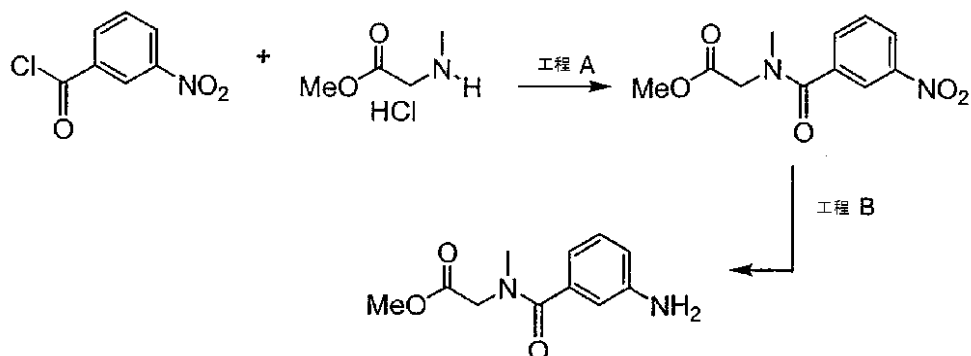
上記工程 A 由来の生成物を使用することを除いては、調製実施例 10.55 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た (45%、 $MH^+ = 201$ )。

【1253】

(調製実施例 1310)

【1254】

【化510】





## ( 工 程 A )

市販のニトロ塩化ベンゾイルおよび示した市販のアミンを使用することを除いては、調製実施例 13 . 29 工程 B に使用される手順と類似の手順の後、ベンズアミドを得た ( 13 %、 $MH^+ = 253$  )。

【 1 2 5 5 】

## ( 工 程 B )

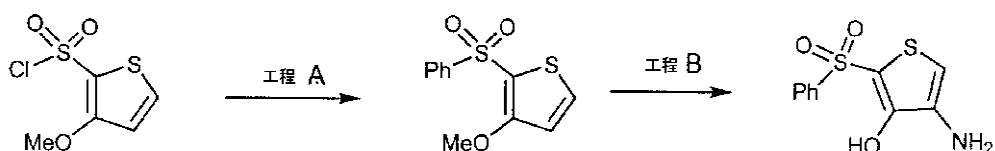
上記工程 A 由来の生成物を使用することを除いては、調製実施例 10 . 55 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 94 %、 $MH^+ = 223$  )。

【 1 2 5 6 】

( 調製実施例 13 11 )

【 1 2 5 7 】

【 化 5 1 1 】



## ( 工 程 A )

メトキシチオフエン塩化スルホニル ( 1 . 5 g ) のベンゼン ( 20 mL ) 溶液に、 $AlCl_3$  ( 2 . 0 g ) を室温で添加した。15 分後、この混合物を 0 . 1 N  $HCl$  ( 水溶液 ) に攪拌しながら添加し、次いで、 $Et_2O$  で抽出した。有機相をブライン ( b r i n g ) で洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン :  $EtOAc$ 、5 : 2 ) により精製し、表題の化合物 ( 1 . 5 g、84 % ) を得た。

【 1 2 5 8 】

## ( 工 程 B )

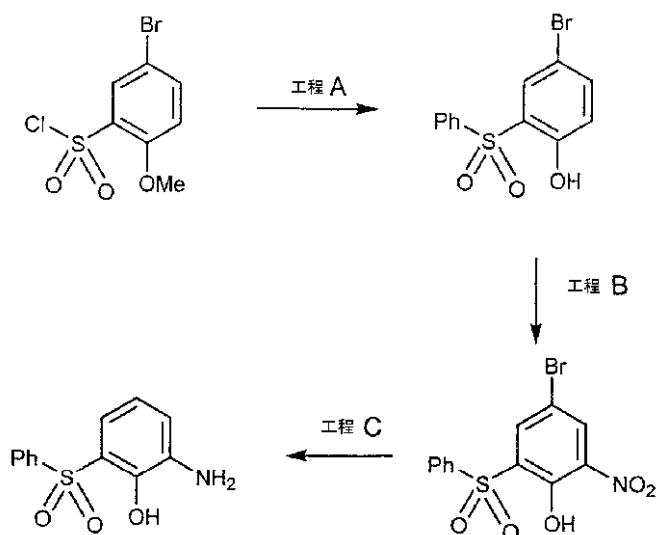
上記工程 A 由来の生成物を使用することを除いては、調製実施例 13 . 29 工程 C - G に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 3 %、 $MH^+ = 380$  )。

【 1 2 5 9 】

( 調製実施例 13 12 )

【 1 2 6 0 】

【 化 5 1 2 】



## ( 工 程 A )

市販の塩化スルホニルを使用することを除いては、調製実施例 13 11 工程 A に使用される手順と類似の手順の後、ジフェニルスルホンを得た ( 880 mg、80 % )。



## 【 1 2 6 1 】

## ( 工 程 B )

上記工程 A 由来の生成物を使用することを除いては、調製実施例 1 1 工程 B に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 0 . 9 0 g 、 9 7 % ) 。

## 【 1 2 6 2 】

## ( 工 程 C )

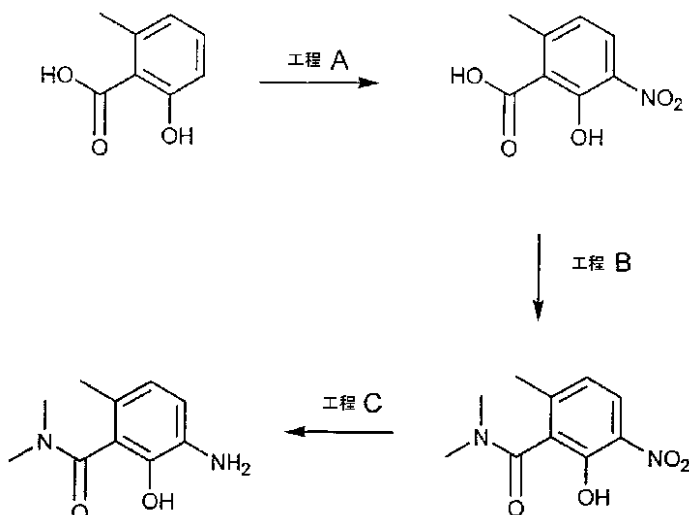
上記工程 B 由来の生成物 ( 0 . 1 6 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 0 . 5 5 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 0 . 1 0 6 g 、 9 5 % ) 。

## 【 1 2 6 3 】

## ( 調 製 実 施 例 1 3 1 3 )

## 【 1 2 6 4 】

## 【 化 5 1 3 】



## ( 工 程 A )

市販のフェノール ( 2 g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 3 1 1 工程 A に使用される手順と類似の手順の後、ニトロ酸を得た ( 約 1 3 m m o l ) 。

## 【 1 2 6 5 】

## ( 工 程 B )

塩化オキサリル ( 3 . 5 m L ) および二滴の D M F を、ジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) に溶解した上記工程 A 由来の生成物 ( 約 1 3 m m o l ) に添加した。室温で一晩攪拌後、この混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン ( 5 0 m L ) で希釈し、0 °C まで冷却した。T H F ( 2 N を 2 0 m L ) 中のジメチルアミンおよび T E A ( 8 m L ) を添加した。3 時間の攪拌後、この混合物を減圧下で濃縮し、N a O H 水溶液 ( 1 M ) を添加し、その後、この混合物を、ジクロロメタンを用いて抽出した。水相の p H を、6 N H C l ( 水溶液 ) を使用して、p H = 2 に調製し、その後、ジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインを使用して洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮し、そして、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 7 0 0 m L ジクロロメタン / 2 0 m L M e O H / 1 m L A c O H ) により精製し、表題の化合物を得た ( 8 0 0 m g 、 2 工程で、2 7 % ) 。

## 【 1 2 6 6 】

## ( 工 程 C )

上記工程 B の生成物 ( 7 8 0 m g ) を使用することを除いては、調製実施例 1 0 . 5 5 工程 C に使用される手順と類似の手順の後、表題の化合物を得た ( 0 . 4 6 g 、 6 8 % ) 。

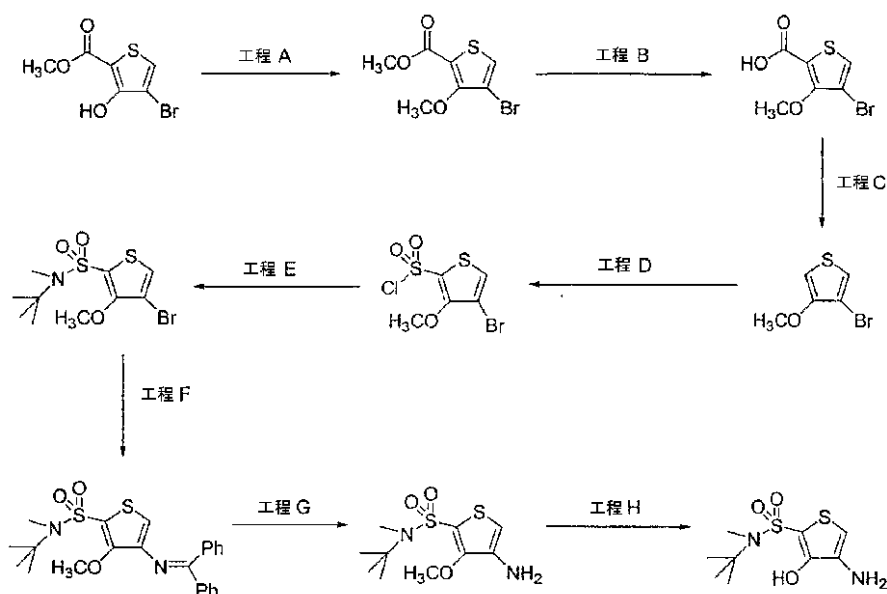
## 【 1 2 6 7 】

## ( 調 製 実 施 例 1 3 1 4 )



【 1 2 6 8 】

【 化 5 1 4 】



( 工 程 A )

メチル - 4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 2 - チオフェンカルボキシレート ( 20 g、84.36 mmol ) を、400 mL のアセトン中に溶解させた。炭酸カリウム ( 58 g、420.3 mmol ) を添加後、ヨードメタン ( 45 mL、424 mmol ) を添加した。生じる混合物を還流して 4.5 時間加熱した。冷却後、この混合物を、薄いセライトパッドを通してろ過し、ジクロロメタンを用いてリンスした。ろ液を、減圧下で濃縮し、22.5 g のメチル - 4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - チオフェンカルボキシレートを得た ( 粗製、100%、 $MH^+ = 251.0$  )。

【 1 2 6 9 】

( 工 程 B )

上記工程 A 由来の生成物 ( 22.5 g、84.36 mmol ) を、60 mL のテトラヒドロフラン中に溶解し、125 mL の 1.0 M NaOH 水溶液を添加した。この混合物を室温で 4 日間攪拌し、次いで、エーテルで洗浄し ( 60 mL  $\times$  2 )、1.0 M HCl 水溶液を使用して pH 約 2 に酸性化した。酸性化後、固体を沈殿させ、ろ過により回収した。その固体を、ジクロロメタン - 酢酸エチル ( 約 4 : 1、v/v ) 中に溶解させた。その有機溶液を、 $H_2O$  およびブラインを用いて洗浄し、 $Na_2SO_4$  を用いて乾燥させ、その後減圧下で濃縮して淡黄色固体を得て、さらに、高減圧下で乾燥させ、17.95 g の 4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - チオフェンカルボン酸を得た ( 90%、 $MH^+ = 237.0$  )。

【 1 2 7 0 】

( 工 程 C )

上記工程 B から入手できるカルボン酸 ( 3.26 g、13.75 mmol ) を、30 mL の濃硫酸で処理した。この混合物を、一口 ( one - neck ) 丸底フラスコ中に密閉し、65 で 4.5 時間加熱した。室温まで冷却後、この混合物を 200 mL の破碎した氷中に注ぎ、ジクロロメタンを用いて抽出した ( 100 mL  $\times$  3 )。有機抽出物を合わせ、 $H_2O$  ( 50 mL  $\times$  2 )、飽和  $NaHCO_3$  ( 50 mL  $\times$  3 )、およびブライン ( 50 mL ) で首尾よく洗浄した。有機溶液を、 $Na_2SO_4$  を用いて乾燥させ、減圧下で濃縮し、暗褐色の油を得、これを、ヘキサン - ジクロロメタン ( 3 : 1、v/v ) を溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー ( biotage、 $SiO_2$  カラム ) により精製した。溶媒の除去により、1.83 g の 3 - ブロモ - 4 - メトキシチオフェン ( 69% ) を淡黄色の油として生じた。

【 1 2 7 1 】



## (工程 D)

30 mL のジクロロメタン中の上記工程 C で調製した 3 - プロモ - 4 - メトキシチオフエン (550 mg、2.85 mmol) の攪拌溶液に、- 78 で、クロロスルホン酸 (0.48 mL、7.21 mmol) を、フラスコの内壁に沿って滴下した。この混合物を、- 78 で 10 分間攪拌し、続いて室温で 1 時間攪拌し、1 インチの (1 - in) シリカゲルパッドを通してろ過し、ジクロロメタンでリンスした。このろ液を減圧下で濃縮し、270 mg の 4 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - チオフエン塩化スルホニル (33%) を淡黄色の油として得た。

## 【1272】

## (工程 E)

15 mL のジクロロメタン中の上記工程 D で調製したチオフエン塩化スルホニル (270 mg、0.926 mmol) の攪拌溶液に、室温で、トリエチルアミンを添加し、その後 N - メチル - tert ブチルアミン (0.25 mL、2.094 mmol) を添加した。20 時間後、この混合物を、50 mL のジクロロメタンで希釈し、その後、H<sub>2</sub>O およびブラインを用いて洗浄した。この有機溶液を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、油状の残留物まで濃縮し、これを分離 TLC (ジクロロメタンを溶離液として) により精製し、73 mg の表題のプロモスルホンアミド (23%) をほぼ無色の油として得た。

## 【1273】

## (工程 F)

一口丸底フラスコを、プロモスルホンプロモ (73 mg、0.2133 mmol、上記工程 E 由来)、酢酸パラジウム (5 mg、0.0223 mmol)、バイナップ (binap) (0.03212 mmol)、炭酸セシウム (139 mg、0.4266 mmol) およびベンゾフェノニミン (0.06 mL、0.358 mmol) で満たした。この混合物を、掃除機 (house vacuum) により排出し、そして窒素を再充填した。3 mL の無水トルエンを添加した。この混合物を再度排出し、窒素を再充填し、2.5 日間還流して加熱した。室温まで冷却後、ジクロロメタン (50 mL) を添加し、この混合物をセライトパッドを通してろ過し、ジクロロメタンを用いてリンスした。ろ液を減圧下で濃縮し、205 mg (粗製、MH<sup>+</sup> = 443.1) の所望のイミン生成物を、暗褐色の油として入手し、次の工程に、精製せずに使用した。

## 【1274】

## (工程 G)

上記工程 F 由来のイミン (205 mg、粗製、0.2133 mmol) を、5 mL のメタノール中に溶解し、酢酸ナトリウム (81 mg、0.9873 mmol) を添加し、その後、塩酸ヒドロキシルアミン (68 mg、0.98 mmol) を添加した。この混合物を、室温で 6.5 時間攪拌し、10 mL の 1.0 M NaOH 水溶液の添加によりクエンチした。この水性混合物を、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。この抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> により乾燥し、減圧下で濃縮して、暗黄色の油を得、これを分離 TLC (ジクロロメタン - メタノール = 100 : 1、v/v) により精製し、34 mg (二工程終了して 57%、MH<sup>+</sup> = 279.0) のメトキシチオフেনスルホンアミドアミンを、淡黄色の油として得、凝固した状態にした。

## 【1275】

## (工程 H)

3 mL の無水 N, N' - ジメチルホルムアミド (DMF) 中の水素化ナトリウム (60%、45 mg、1.13 mmol) の攪拌懸濁液に、エタンチオール (0.1 mL、1.34 mmol) を滴下した。10 分後、この混合物は、透明溶液に変化し、そして、1 mL のこの溶液をシリンジ中にとり、1 mL の DMF 中のメトキシチオフেনスルホンアミドアミンの攪拌溶液に滴下した。この混合物を 95 まで加熱し、3.5 時間継続した。冷却後、この混合物を、20 mL の 1.0 M NaOH 水溶液中に注いだ。この水性混合物をジクロロメタン (30 mL × 3) で洗浄した。有機性洗浄液を合わせ、1.0 M NaOH 水溶液 (15 mL) および H<sub>2</sub>O (15 mL) で再抽出した。水相および水性抽出



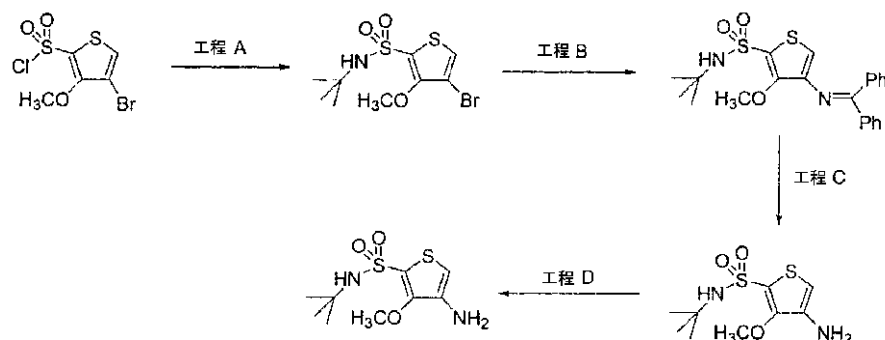
物を合わせ、1.0 M HCl 水溶液を使用して pH 約 6 に調整し、その後、ジクロロメタン (75 mL × 3) で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して暗黄色の油を得た。この油を酢酸エチル (50 mL) 中に溶解し、H<sub>2</sub>O (10 mL × 2) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機溶液を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、36 mg (100%、MH<sup>+</sup> = 265.0) のヒドロキシチオフェンスルホンアミドアミンを黄色の油として生じさせた。

【1276】

(調製実施例 1315)

【1277】

【化515】



(工程 A)

調製実施例 1314 工程 E に記載される手順の後、4-プロモ-3-メトキシ-2-チオフェン-塩化スルホニル (190 mg、0.65 mmol、調製実施例 1314、工程 D より入手可能) を、10 mL のジクロロメタン中のトリエチルアミン (0.28 mL、2.0 mmol) および tert-ブチルアミン (0.15 mL、1.43 mmol) の処理により、表題の tert-ブチルスルホンアミド (56 mg、26%、MH<sup>+</sup> = 328.1) に変換した。

【1278】

(工程 B)

工程 A から入手可能である tert-ブチルスルホンアミド (98 mg、0.3 mmol) を、調製実施例 1314 の工程 F に記載される手順を使用することにより、イミン生成物 (296 mg、粗製、MH<sup>+</sup> = 429.1) に変換した。

【1279】

(工程 C)

イミン生成物 (296 mg、粗製、約 0.3 mmol) を、調製実施例 1314 の工程 G に記載される手順を使用することにより、所望のチオフェンアミン (23 mg、二工程終了して 30%、MH<sup>+</sup> = 265.0) に変換した。

【1280】

(工程 D)

上記工程 C から利用可能であるチオフェンアミンを使用すること以外は、調製実施例 1314 の工程 H に示される手順を適用する場合、表題のヒドロキシチオフェンスルホンアミドアミンを得る。

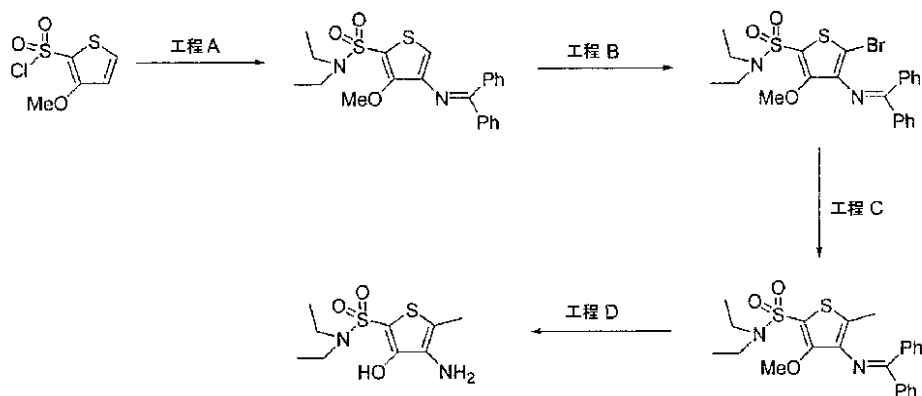
【1281】

(調製実施例 1316)

【1282】



## 【化 5 1 6】



## ( 工程 A )

ジエチルアミンを使用すること以外は、調製実施例 13 . 29 の工程 B ~ F に示される手順の後、3 - メトキシ - 2 - チオフェン塩化スルホニル ( 調製実施例 13 . 29 、工程 A から入手可能 ) を表題のジエチルスルホンアミドチオフェンイミン (  $MH^+ = 429$  . 1 ) に変換した。

## 【 1 2 8 3 】

## ( 工程 B )

上記工程 A から入手可能であるチオフェンイミン ( 1 . 5 g 、 3 . 5 mmol ) を、30 mL の  $CH_2Cl_2$  中に溶解し、炭酸カリウム ( 1 . 2 g 、 8 . 70 mmol ) を添加し、その後、臭素 ( 0 . 32 mL 、 6 . 25 mmol ) を滴下した。2 日間の攪拌後、 $H_2O$  を添加した。二つの相を分離した。水相を  $CH_2Cl_2$  ( 50 mL  $\times$  2 ) で抽出した。有機相を合わせ、10%  $Na_2SO_3$  水溶液 ( 40 mL  $\times$  2 ) およびブライン ( 40 mL ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、暗褐色の油を得た。この油を、分離 TLC ( 溶離液として  $CH_2Cl_2$  ) により分離し、0 . 96 g ( 54% ) の所望のプロモイミンを、鮮黄色の油として得た (  $M^+ = 507$  、  $M + 2 = 509$  ) 。

## 【 1 2 8 4 】

## ( 工程 C )

上記工程 B から入手可能であるプロモイミン ( 0 . 95 g 、 1 . 87 mmol ) を 15 mL の無水 THF 中に溶解させ、 $-78^\circ C$  浴で冷却し、その後、2 . 5 M の *n* - ブチルリチウムのヘキサン溶液 ( 1 . 2 mL 、 3 . 0 mmol ) を、フラスコの側壁に沿って滴下することにより処理した。30 分後、ヨードメタン ( 0 . 35 mL 、 5 . 62 mmol ) を滴下した。反応を 5 時間継続し、この間、冷却バスをゆっくりと 0  $^\circ C$  まで温めた。この混合物を  $H_2O$  ( 25 mL ) によりクエンチし、 $CH_2Cl_2$  ( 50 mL  $\times$  2 ) で抽出した。有機抽出物を、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、その後、減圧下で濃縮し、0 . 93 g ( 粗製、 $>100\%$  ) の所望のメチル化イミンを暗黄色の油として得た (  $MH^+ = 443$  . 1 ) 。

## 【 1 2 8 5 】

## ( 工程 D )

上記工程 C で調製した粗製メチルイミン ( 0 . 93 g ) を、調製実施例 13 . 29 の工程 G に記載される手順を使用することにより、メチルヒドロキシルアミン ( 0 . 21 g 、 41% 、  $MH^+ = 265$  . 0 ) に変換した。

## 【 1 2 8 6 】

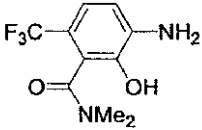
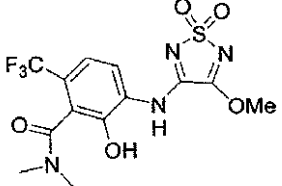
## ( 調製実施例 1203 ~ 1234 )

以下の表に示した市販のアミンまたは調製実施例に由来する調製アミンを使用することを除いて、調製実施例 22 に記載の手順と類似の手順に従って、以下のチアジアゾールジオキシド中間体を得た。

## 【 1 2 8 7 】



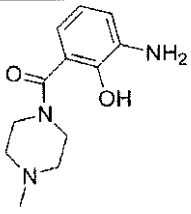
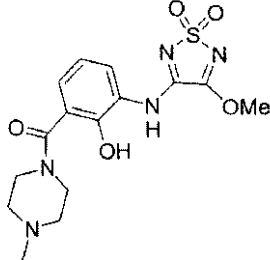
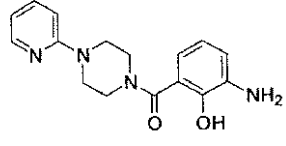
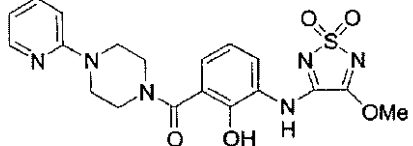
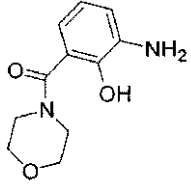
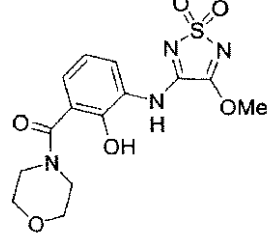
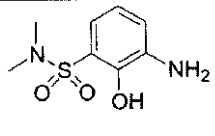
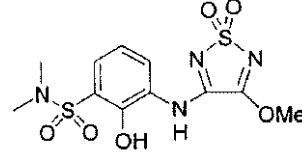
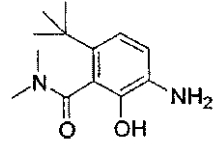
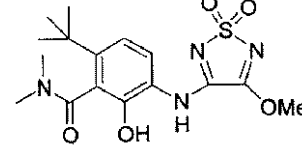
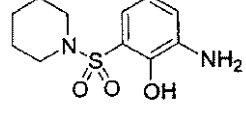
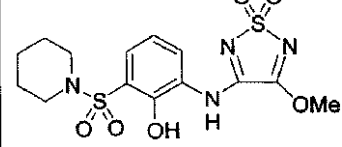
## 【化 5 1 7】

調製 実施例	アミン／アニリン	生成物	1. 収率 (%)
			2. (M+1) <sup>+</sup>
1203			1. 99% 2. 395.0

## 【 1 2 8 8 】



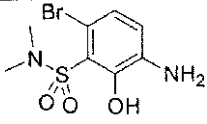
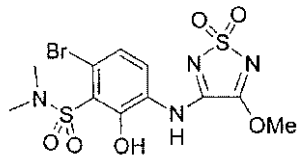
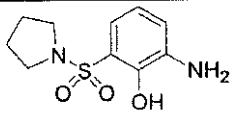
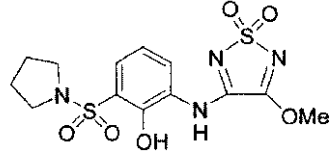
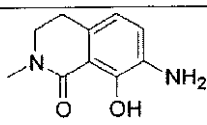
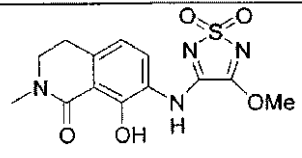
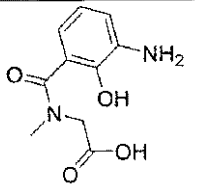
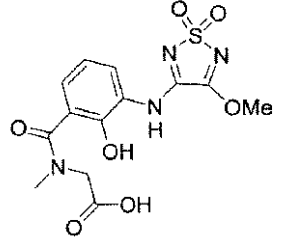
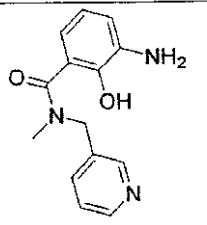
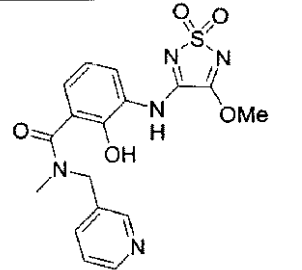
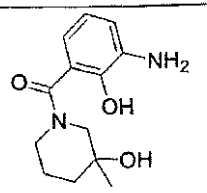
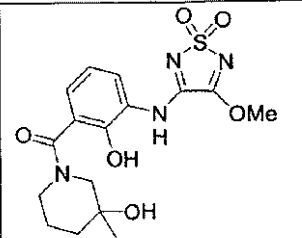
【化 5 1 8】

1205			1. 33% 2. 382.1
1206			1. 71% 2. 445.1
1207			1. 85% 2. 369.1
1209			1. 69% 2. 363.0
1210			1. 92% 2. 405.0 (M+Na)
1211			1. 45% 2. 403.0

【 1 2 8 9】



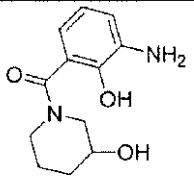
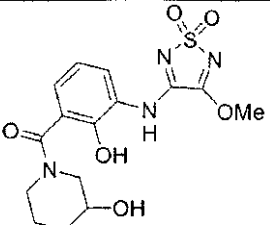
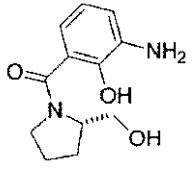
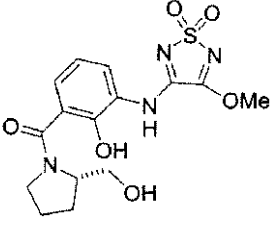
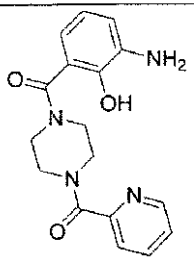
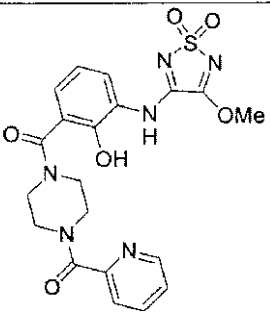
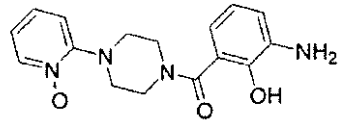
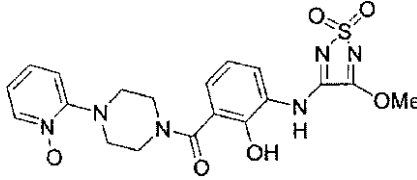
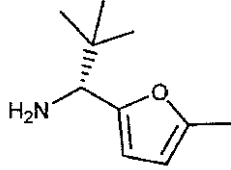
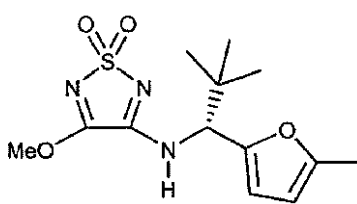
【化 5 1 9】

1212			1. 85% 2. 442.8
1216			1. 50% 2. 389.0
1217			1. 67% 2. 339.0
1218			1. 87% 2. 370.9
1219			1. 70% 2. 404.0
1220			1. 83% 2. 419.0

【 1 2 9 0】



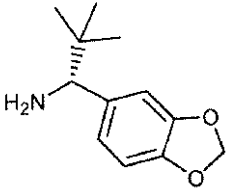
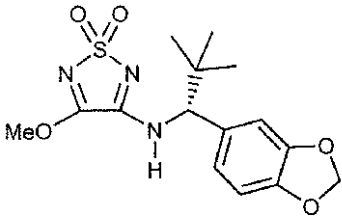
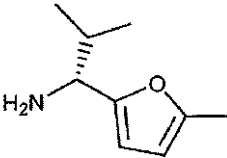
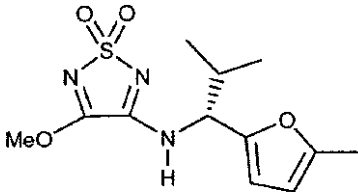
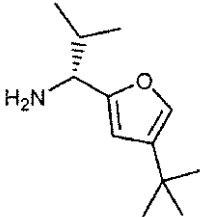
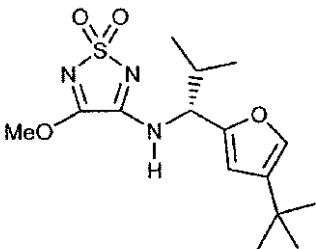
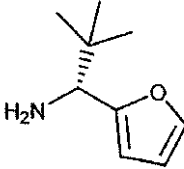
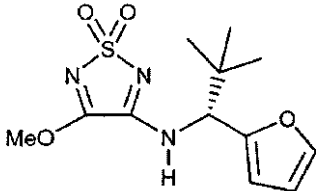
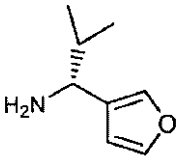
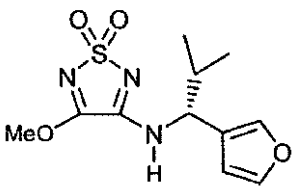
【化 5 2 0】

1221			1. 99% 2. 383.1
1222			1. 99% 2. 405.0
1223			1. 69% 2. 473.0
1224			1. 99% 2. 461.0
1225			1. 99% 2. 314

【 1 2 9 1】



【化 5 2 1】

1226			1. 99% 2. 354
1227			1. 92% 2. 300
1228			1. 99% 2. 342
1229			1. 99% 2. 300
1230			1. 99% 2. 286

【 1 2 9 2 】



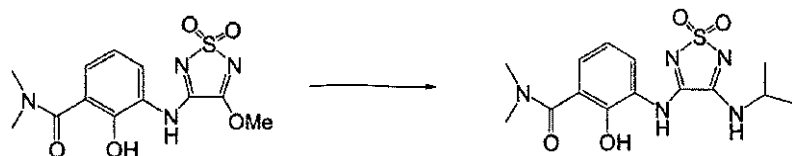
## 【化 5 2 2】

1231			1. 99% 2. 300
1232			粗精製物を使用した
1233			1. 92% 2. 396
1234			粗精製物を使用した

## ( 実施例 1 )

## 【 1 2 9 3 】

## 【化 5 2 3】



調製実施例 2 2 に由来するチアジアゾール中間体 ( 6 5 m g 、 0 . 2 m m o l ) 、 イソプロピルアミン ( 1 7 μ l 、 0 . 2 m m o l ) および D I E A ( 1 0 0 μ l ) を、 M e O H ( 2 m l ) で混合し、そして室温で一晩攪拌した。この反応物を、液体クロマトグラフィーによって精製して、生成物 ( 2 2 m g 、 3 1 % 、 M H + = 3 1 % ) を得た。

## 【 1 2 9 4 】

## ( 実施例 2 ~ 7 1 )

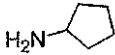
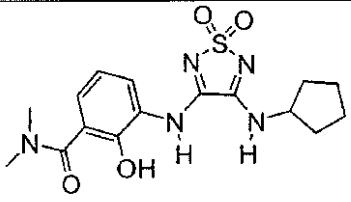
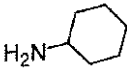
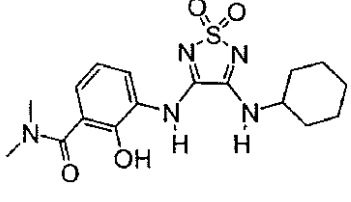
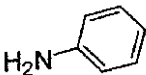
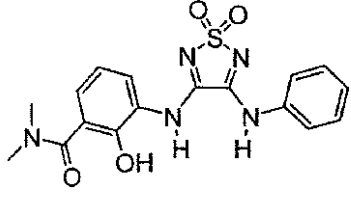
以下の表に示した市販のアミン ( または調製アミン ) および調製実施例に由来するチアジアゾールジオキシド中間体を使用したこと、ならびに反応混合物を還流まで室温で攪拌



したことを除いて、実施例 1 に記載の手順と類似の手順に従って、以下のチアジアゾール生成物を得た。

【 1 2 9 5 】

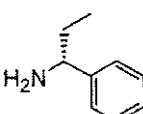
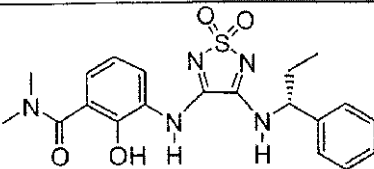
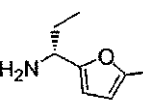
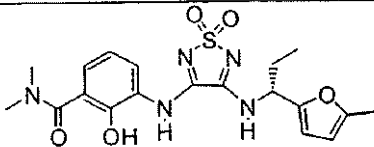
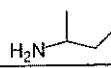
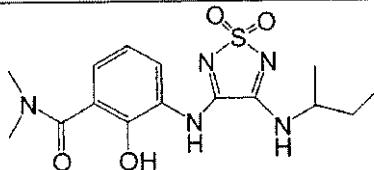
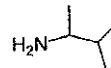
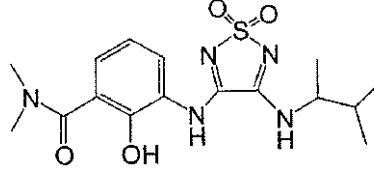
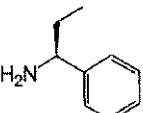
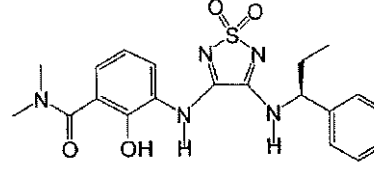
【 化 5 2 4 】

実施例	調製実施例の チアジアゾール 中間体 およびアミン	生成物	1. 収率 2. MH+
2	22  および 		1. 43 2. 379.9
3	22  および 		1. 54 2. 393.9
4	22  および 		1. 18 2. 387.9

【 1 2 9 6 】



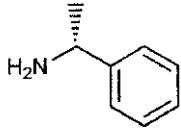
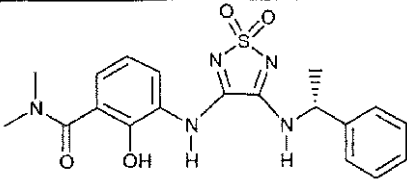
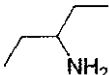
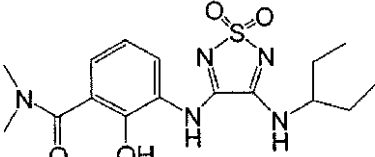
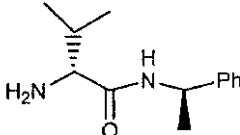
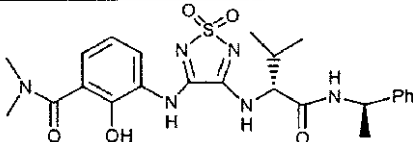
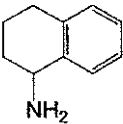
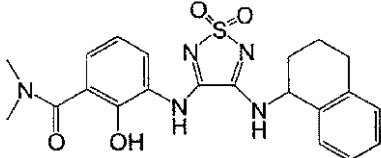
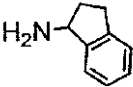
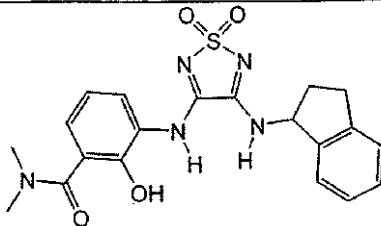
【化 5 2 5】

5	22 および 		1. 55 2. 430
6	22 および 		1. 58 2. 433.8
7	22 および 		1. 14 2. 367.9
8	22 および 		1. 34 2. 381.9
9	22 および 		1. 43 2. 429.8

【 1 2 9 7 】



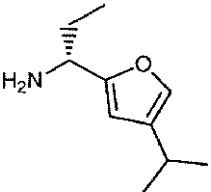
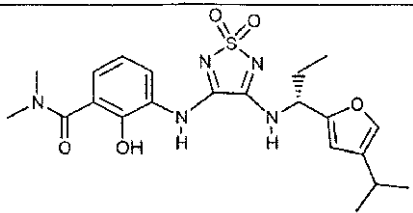
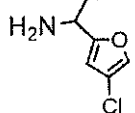
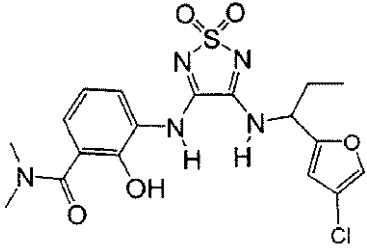
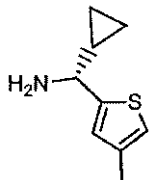
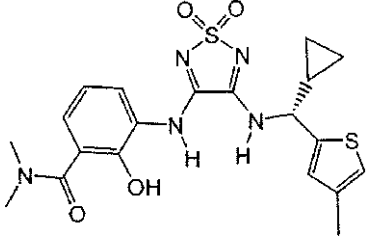
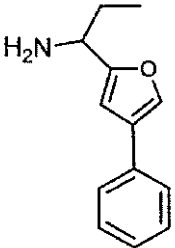
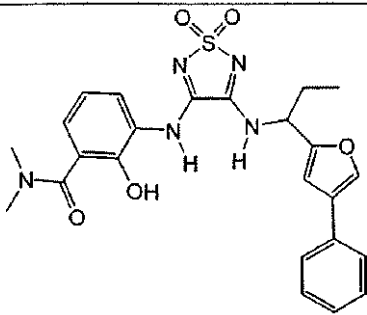
【化 5 2 6】

10	22 および 		1. 47 2. 415.8
11	22 および 		1. 32% 2. 381.9
12	22 および 		1. 27 2. 514.9
13	22 および 		1. 24 2. 441.8
14	22 および 		1. 42 2. 427.9

【 1 2 9 8 】



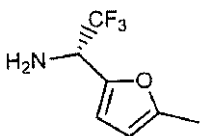
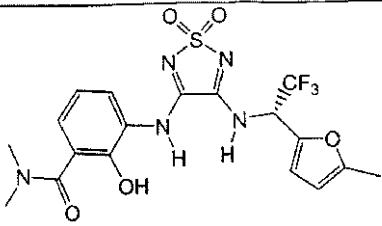
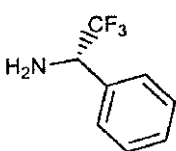
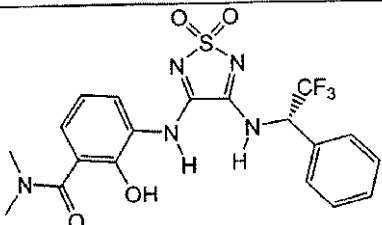
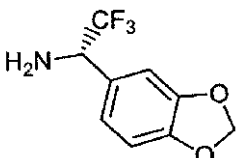
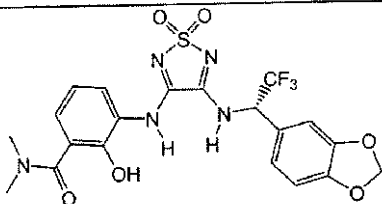
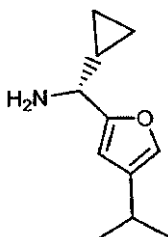
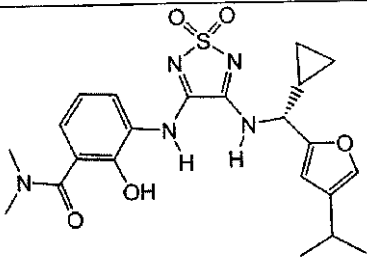
【化 5 2 7】

15	22 <b>および</b> 		1. 33 2. 461.7
16	22 <b>および</b> 		1. 12 2. 453.7
17	22 <b>および</b> 		1. 29 2. 461.4
18	22 <b>および</b> 		1. 44 2. 495.7

【 1 2 9 9 】



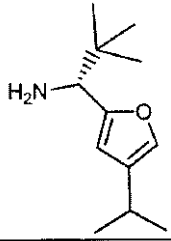
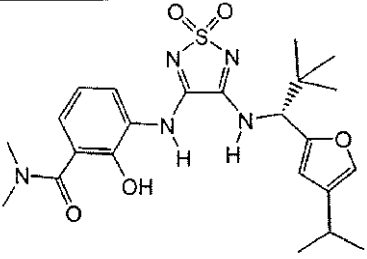
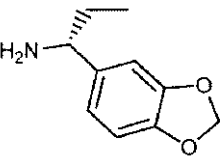
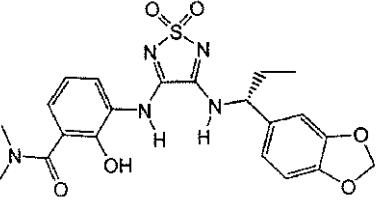
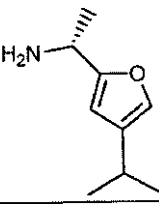
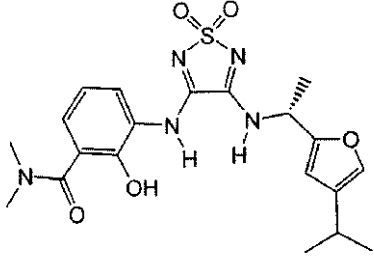
【化 5 2 8】

19	22 および 		1. 40 2. 473.8
20	22 および 		1. 34 2. 469.9
21	22 および 		1. 31 2. 513.8
22	22 および 		1. 30 2. 496.0 (M+Na) <sup>+</sup>

【 1 3 0 0 】



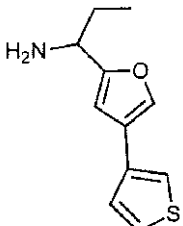
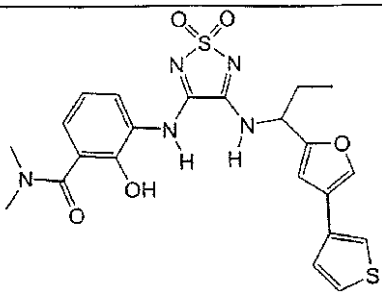
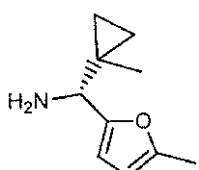
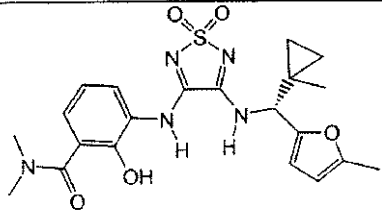
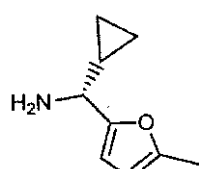
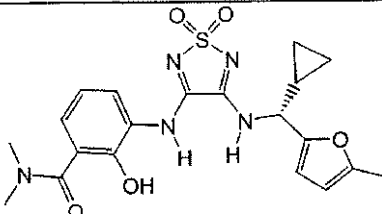
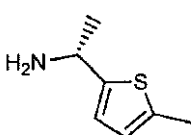
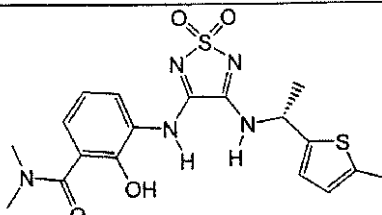
【化 5 2 9】

23	22 および 		1. 23 2. 489.9
24	22 および 		1. 55 2. 473.8
25	22 および 		1. 4 2. 447.8

【 1 3 0 1 】



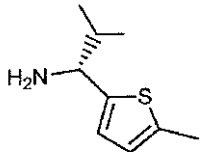
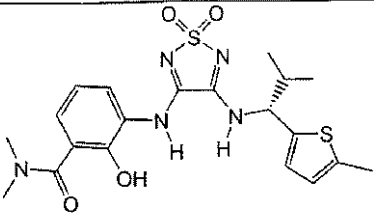
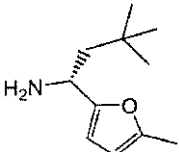
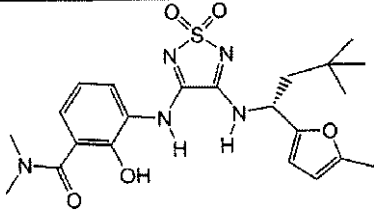
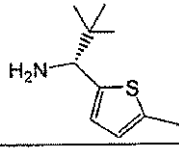
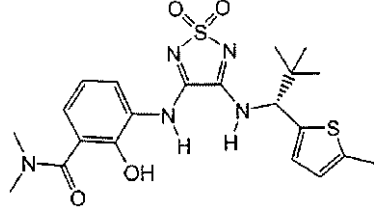
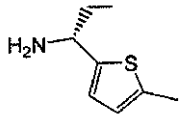
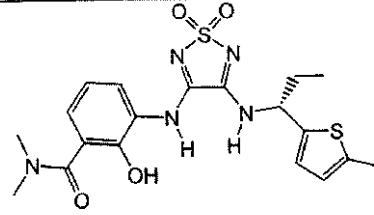
【化 5 3 0】

26	22 <b>および</b> 		1. 8 2. 501.8
27	22 <b>および</b> 		1. 18 2. 482.0 (M+Na) <sup>+</sup>
28	22 <b>および</b> 		1. 42 2. 467.9 (M+Na) <sup>+</sup>
29	22 <b>および</b> 		1. 24% 2. 435.8

【 1 3 0 2 】



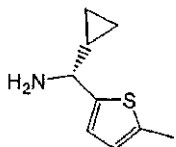
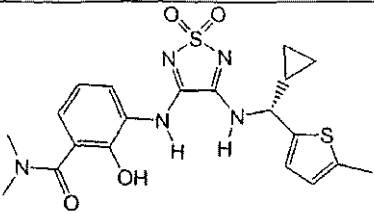
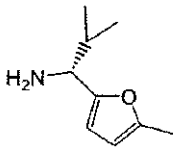
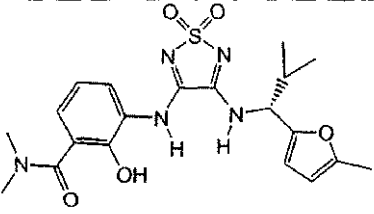
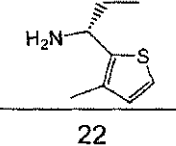
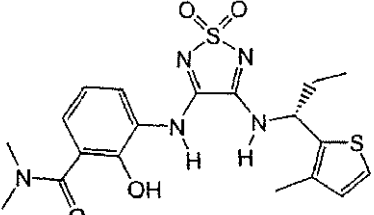
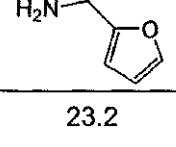
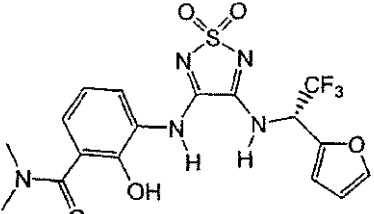
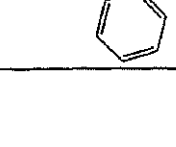
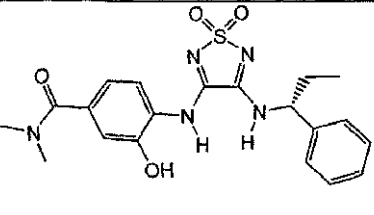
【化 5 3 1】

30	22 および 		1. 51 2. 463.8
31	22 および 		1. 52 2. 475.8
32	22 および 		1. 32 2. 477.8
33	22 および 		1. 58 2. 449.7

【 1 3 0 3 】



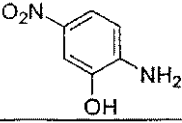
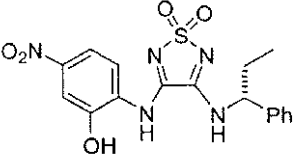
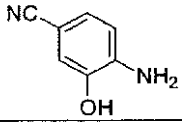
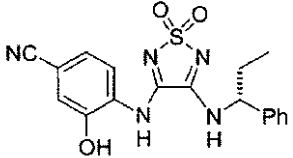
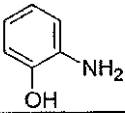
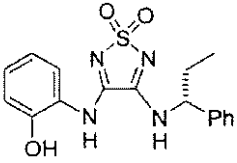
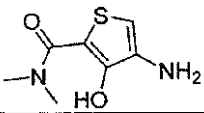
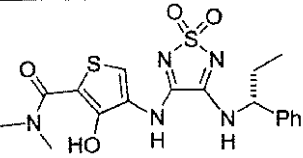
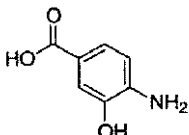
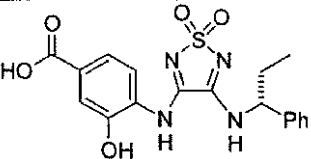
【化 5 3 2】

34	22 および 		1. 50 2. 483.9 (M+Na) <sup>+</sup>
35	22 および 		1. 33 2. 447.8
36	22 および 		1. 53 2. 449.8
37	22 および 		1. 15 2. 459.8
38	23.2 および 		1. 34 2. 430.0

【 1 3 0 4 】



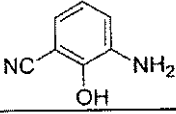
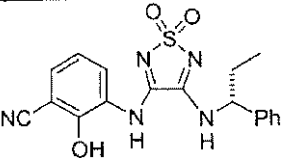
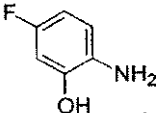
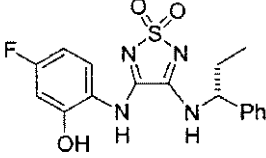
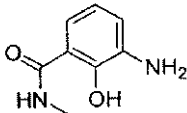
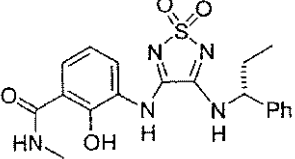
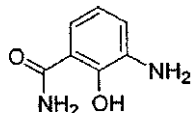
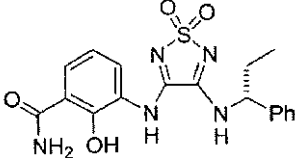
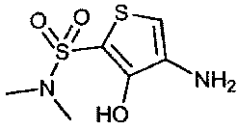
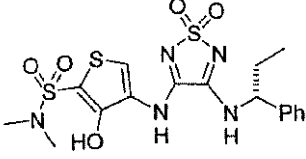
【化 5 3 3】

39	23.1 および 		1. 13 2. 403.8
40	23.1 および 		1. 28 2. 383.8
41	23.1 および 		1. 42 2. 358.8
42	23.1 および 		1. 19 2. 435.8
43	23.1 および 		1. 34 2. 402.8

【 1 3 0 5 】



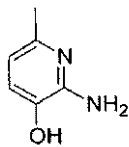
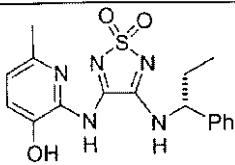
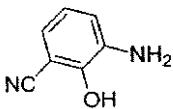
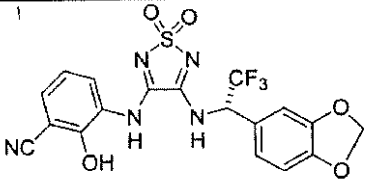
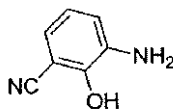
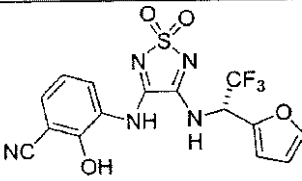
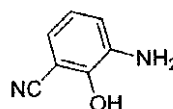
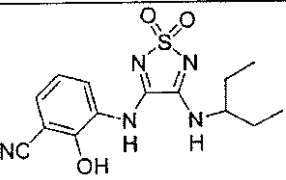
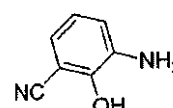
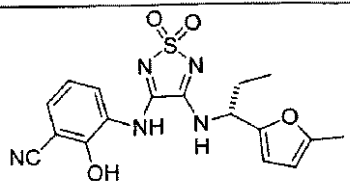
【化 5 3 4】

44	23.1 および 		1. 23 2. 383.8
45	23.1 および 		1. 30 2. 376.8
46	23.1 および 		1. 35 2. 415.8
47	23.1 および 		1. 25 2. 401.8
48	23.1 および 		1. 13 2. 471.7

【 1 3 0 6 】



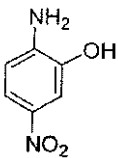
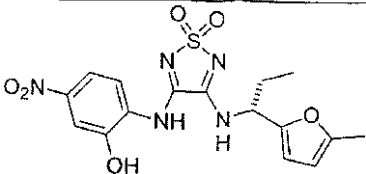
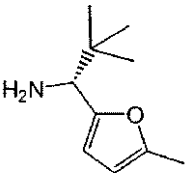
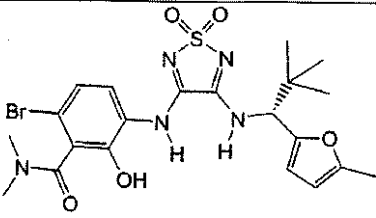
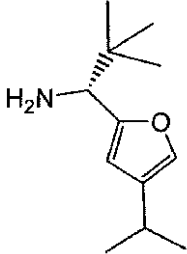
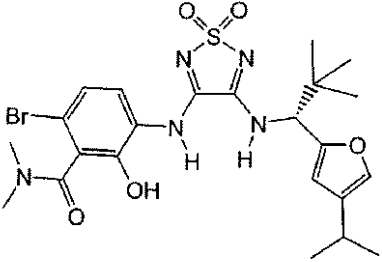
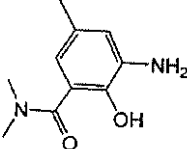
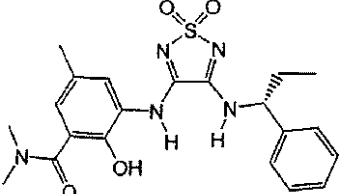
【化 5 3 5】

49	23.1 および 		1. 10 2. 373.9
50	23.5 および 		1. 15 2. 467.7
51	23.4 および 		1. 21 2. 413.8
52	23.3 および 		1. 16 2. 336.9
53	23.6 および 		1. 29 2. 774.6 (ダイマー)

【 1 3 0 7 】



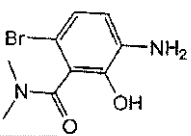
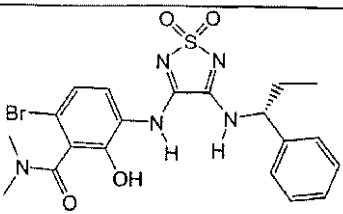
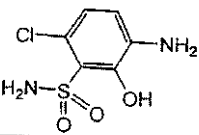
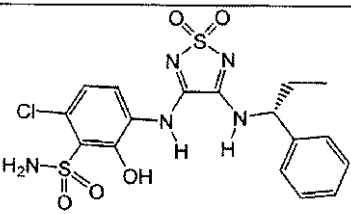
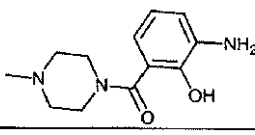
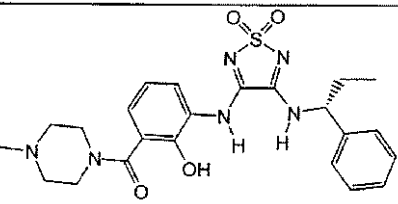
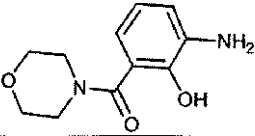
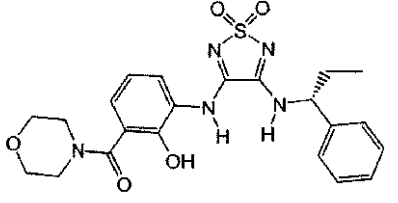
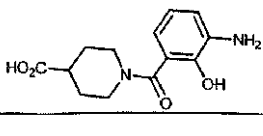
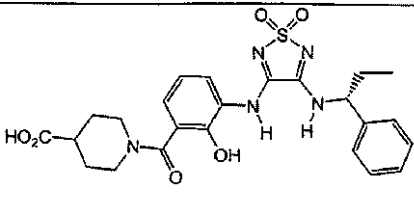
【化 5 3 6】

54	23.6 および 		1. 20 2. 814.4 (ダイマー)
55	23.8 および 		1. 1 2. 539.9
56	23.8 および 		1. 9 2. 567.9
57	23.1 および 		1. 11 2. 443.9

【 1 3 0 8 】



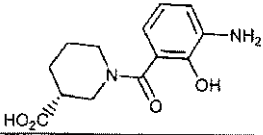
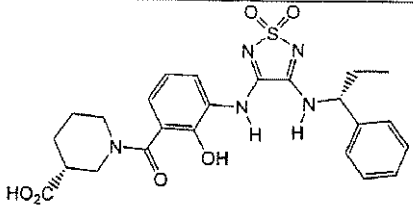
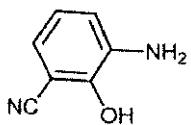
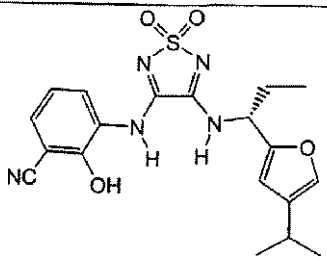
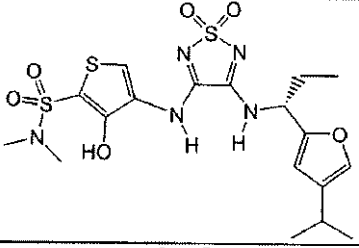
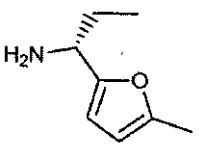
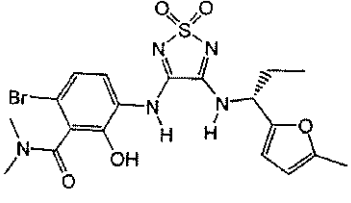
## 【化 5 3 7】

58	23.1 および 		1. 14 2. 509.8
59	23.1 および 		1. 15 2. 471.7
60	23.1 および 		1. 41 2. 485.0
61	23.1 および 		1. 33 2. 471.9
62	23.1 および 		1. 21 2. 514.0

## 【 1 3 0 9 】



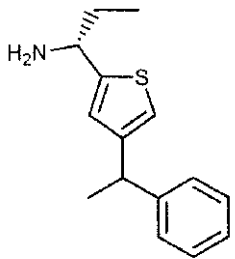
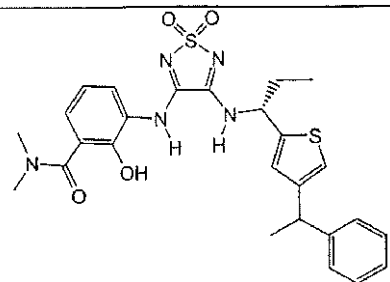
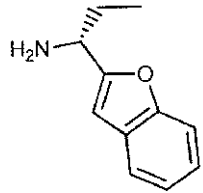
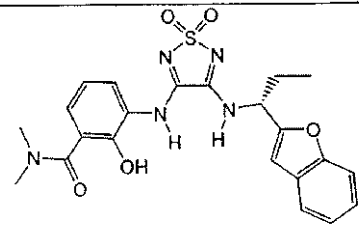
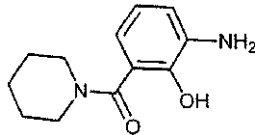
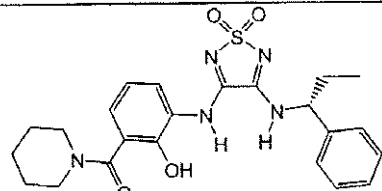
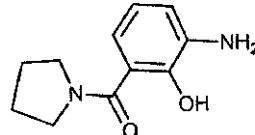
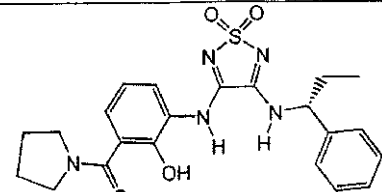
【化 5 3 8】

63	23.1 および 		1. 11 2. 513.9
64	23.7 および 		1. 34 2. 415.7
65	23.7 および 13.29		1. 31 2. 503.7
66	23.8 および 		1. 22 2. 511.7

【 1 3 1 0 】



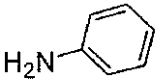
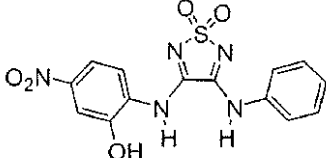
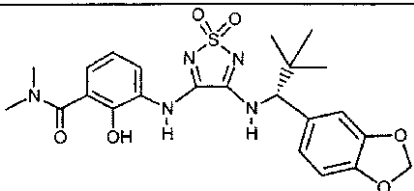
【化 5 3 9】

67	22 および 		1. 33 2. 539.8
68	22 および 		1. 24 2. 469.9
69	23.1 および 		1. 12 2. 470.0
70	23.1 および 		1. 20 2. 456.0

【 1 3 1 1 】



## 【化 5 4 0】

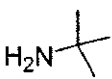
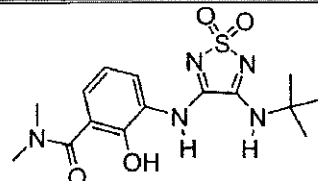
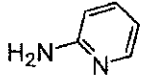
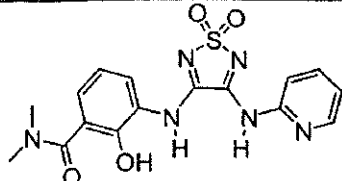
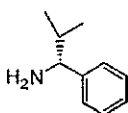
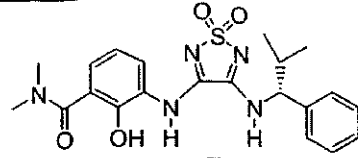
71	23.9 <b>および</b> 		1. 8 2. 361.9
72	22 <b>および</b> 75.60		1. 48 2. 502.1

( 実施例 1 0 0 ~ 1 8 8 )

市販のアミン（または調製したアミン）および以下の表に示した調製実施例に由来するチアジアゾールジオキシド中間体を使用し、そして反応混合物を室温で還流まで攪拌したことを除いて、実施例 2 に記載の手順と同様の手順を使用した場合に、以下の表に示したチアジアゾールジオキシド中間体を得られた。

## 【 1 3 1 2 】

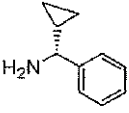
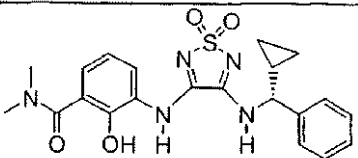
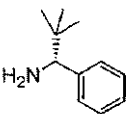
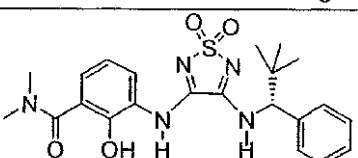
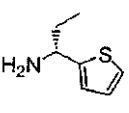
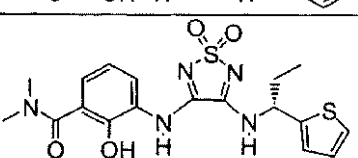
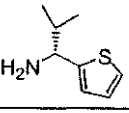
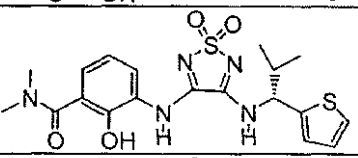
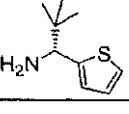
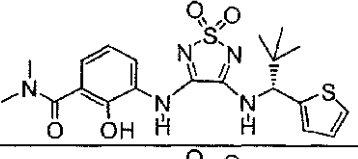
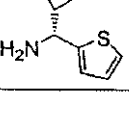
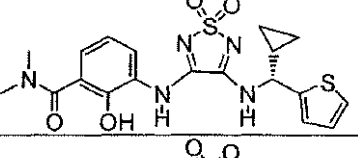
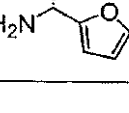
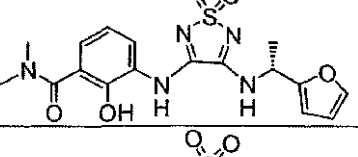
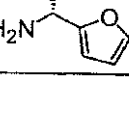
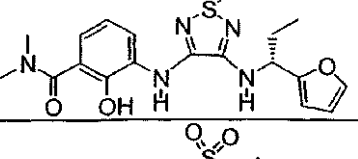
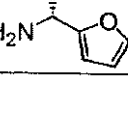
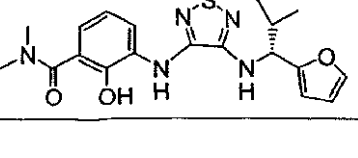
## 【化 5 4 1】

実施例	調製実施例の チアジアゾール ジオキシド 中間体	アミン	生成物
100	22		
101	22		
103	22		

## 【 1 3 1 3 】



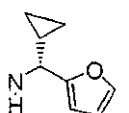
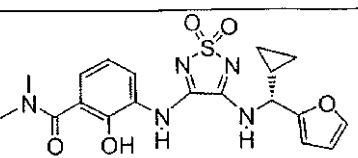
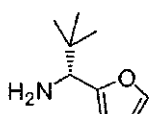
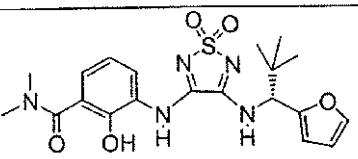
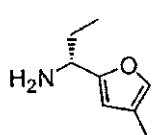
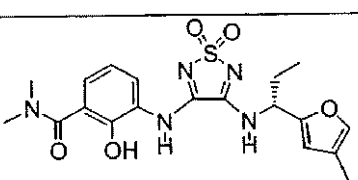
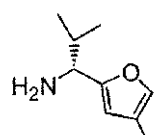
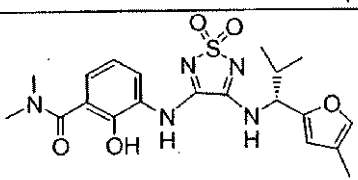
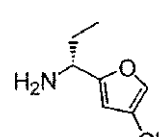
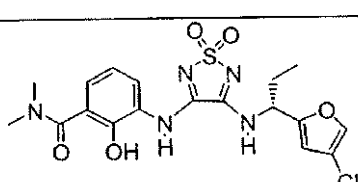
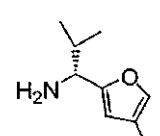
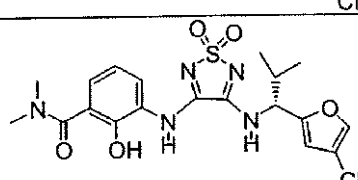
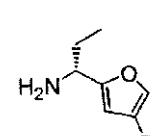
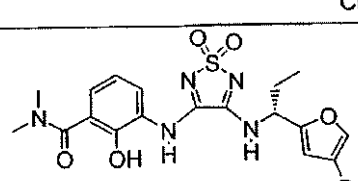
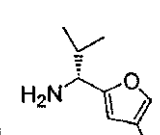
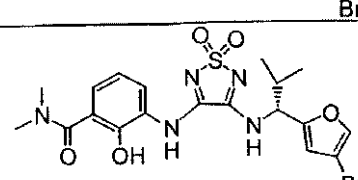
【化 5 4 2】

104	22		
105	22		
106	22		
107	22		
108	22		
109	22		
110	22		
111	22		
112	22		

【 1 3 1 4 】



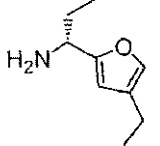
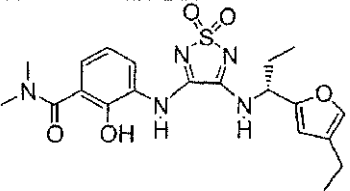
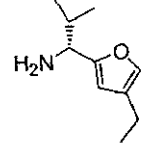
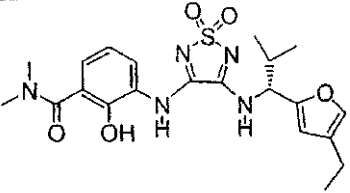
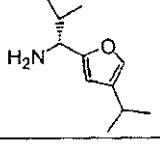
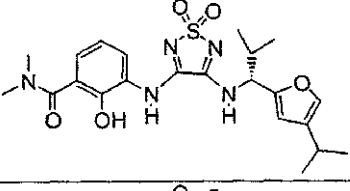
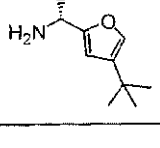
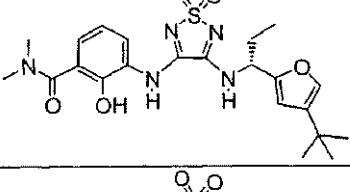
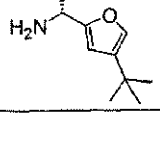
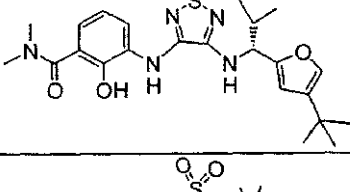
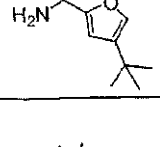
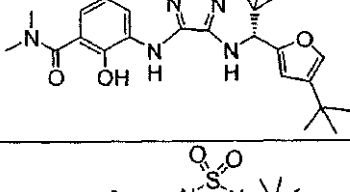
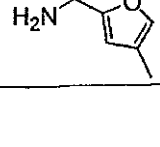
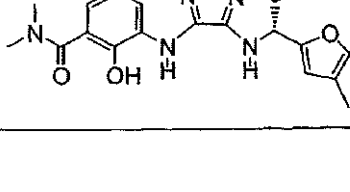
【化 5 4 3】

113	22		
114	22		
115	22		
116	22		
117	22		
118	22		
119	22		
120	22		

【 1 3 1 5 】



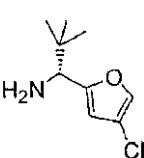
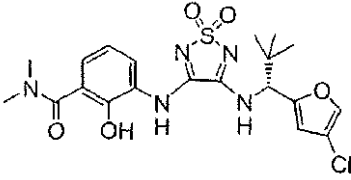
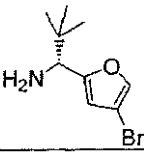
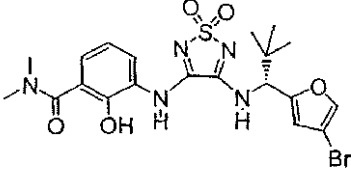
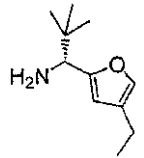
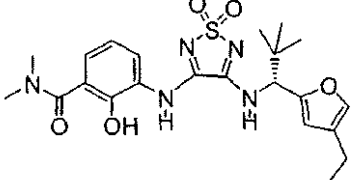
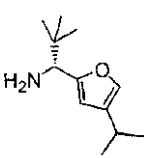
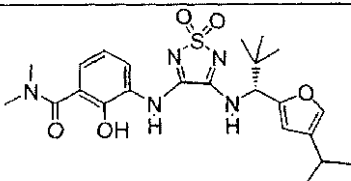
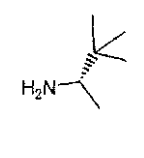
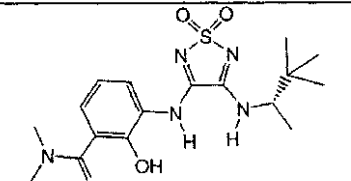
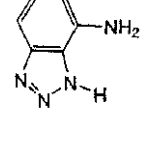
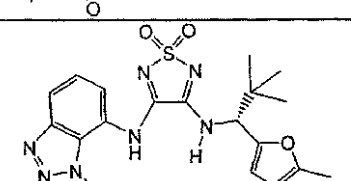
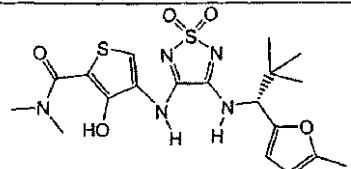
【化 5 4 4】

121	22		
122	22		
123	22		
124	22		
125	22		
126	22		
127	22		

【 1 3 1 6 】



【化 5 4 5】

128	22		
129	22		
130	22		
131	22		
132	22		
134	23.32		
135	23.32	13.19	

【 1 3 1 7 】



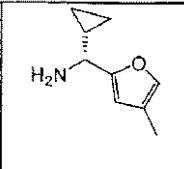
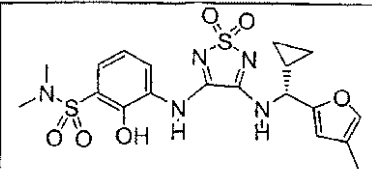
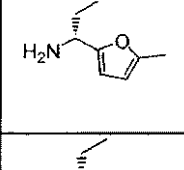
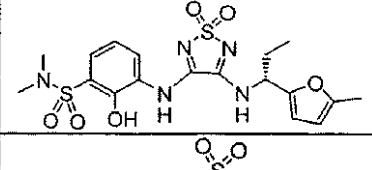
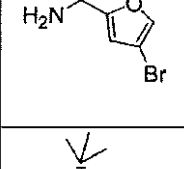
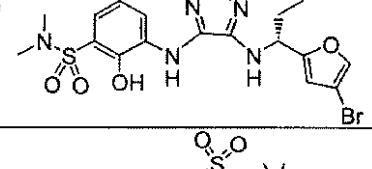
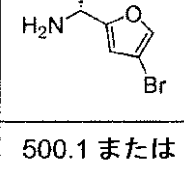
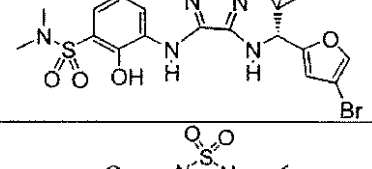
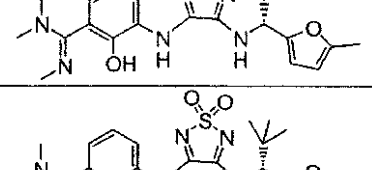
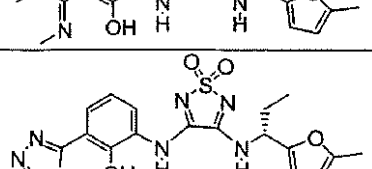
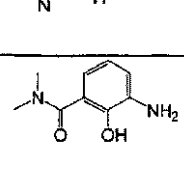
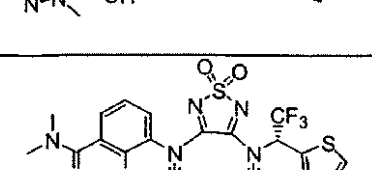
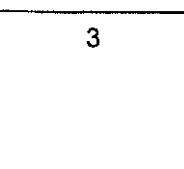
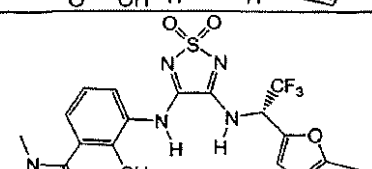
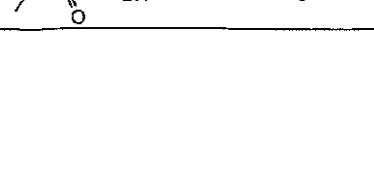
【化 5 4 6】

136	23.6	13.19	
137	23.31	13.19	
138	23.6	13.29	
139	23.39		
140	23.39		
141	23.39		
142	23.39		
143	23.39		

【 1 3 1 8 】



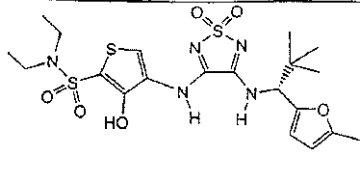
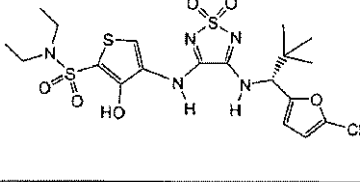
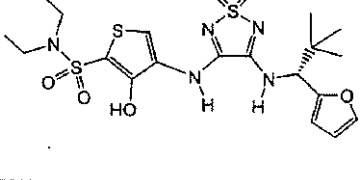
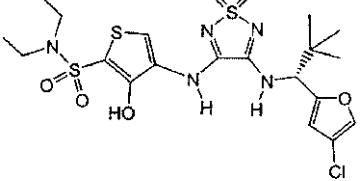
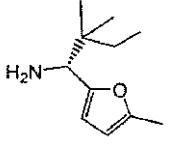
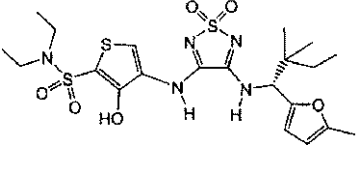
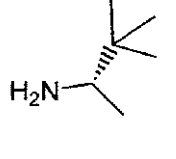
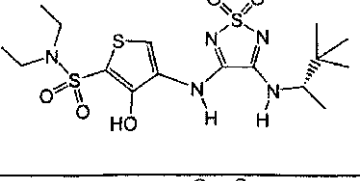
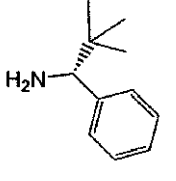
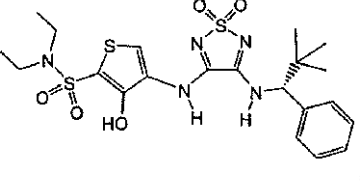
【化 5 4 7】

144	23.39		
145	23.39		
146	23.39		
147	23.39		
148	23.6	500.1 または 500.2	
149	23.32	500.1 または 500.2	
150	23.6		
151	23.38		
152	23.37	3	

【 1 3 1 9 】



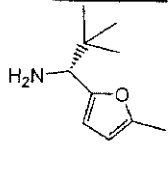
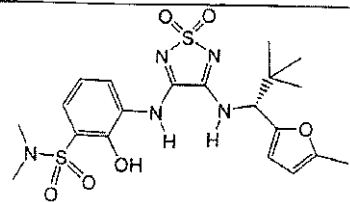
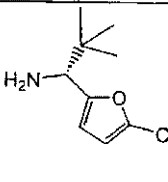
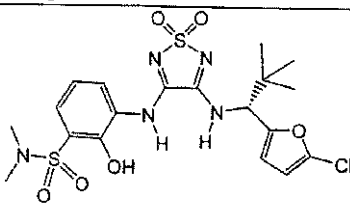
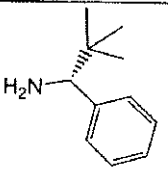
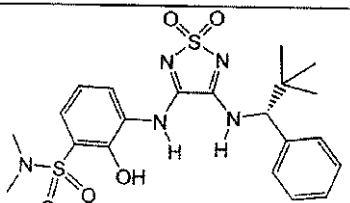
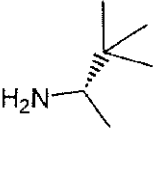
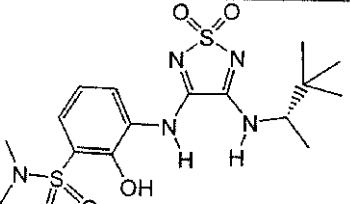
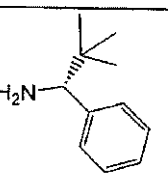
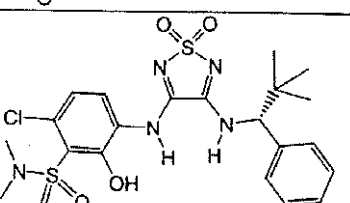
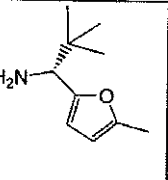
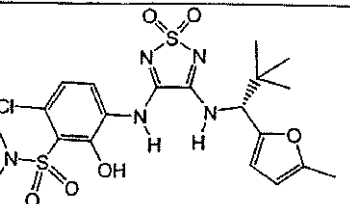
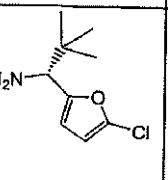
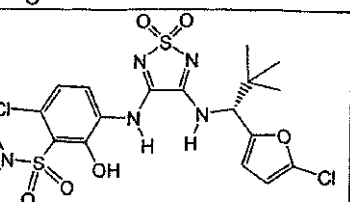
【化 5 4 8】

153	23.32	13.32-A	
154	23.33	13.32-A	
155	23.31	13.32-A	
156	23.34	13.32-A	
157	23.40		
158	23.40		
159	23.40		

【 1 3 2 0 】



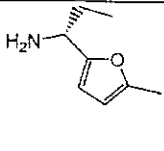
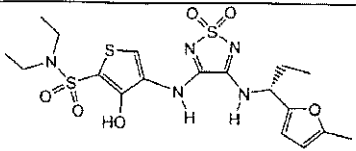
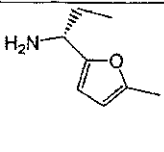
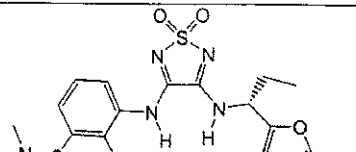
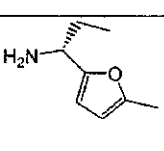
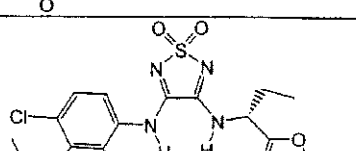
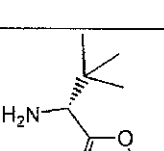
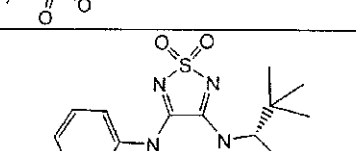
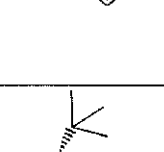
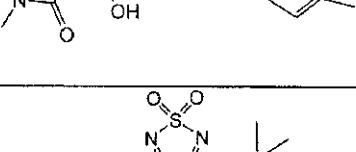
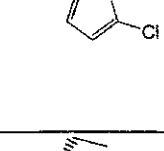
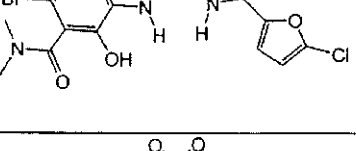
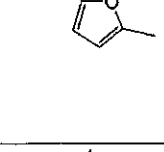
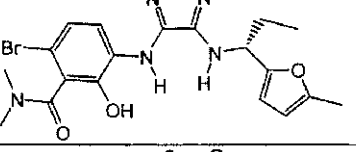
【化 5 4 9】

160	23.41		
161	23.41		
162	23.41		
163	23.41		
164	23.42		
165	23.42		
166	23.42		

【 1 3 2 1 】



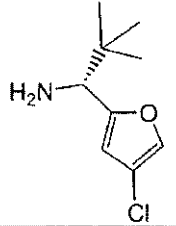
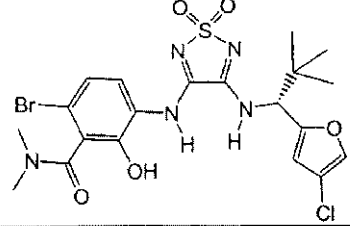
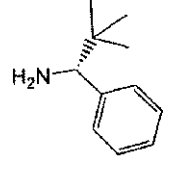
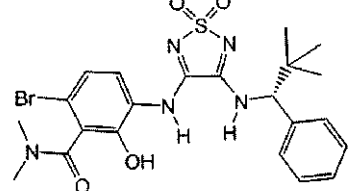
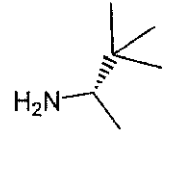
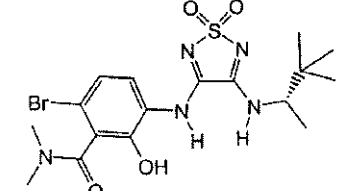
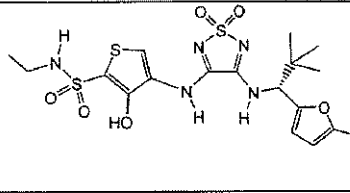
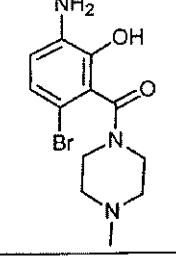
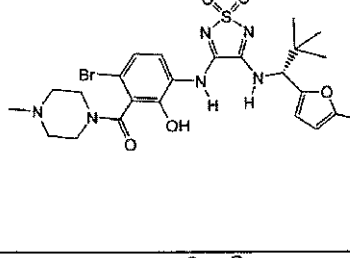
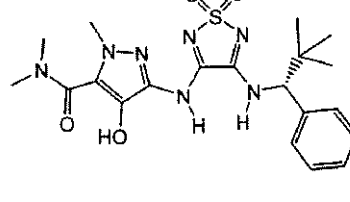
【化 5 5 0】

167	23.40		
168	23.41		
169	23.42		
170	22		
171	23.8		
172	23.8		
173	23.8		

【 1 3 2 2 】



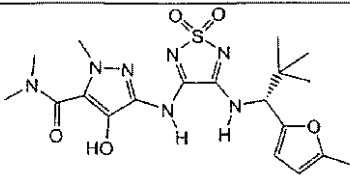
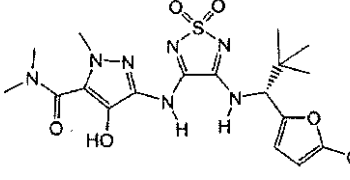
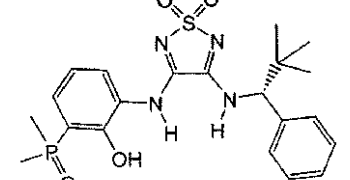
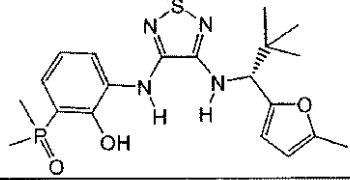
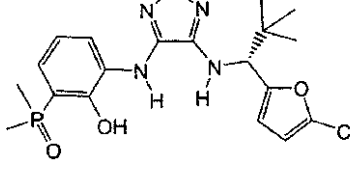
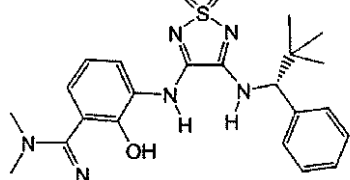
【化 5 5 1】

174	23.8		
175	23.8		
176	23.8		
177	23.32	13.32-A	
178	23.32		
179	23.30	15	

【 1 3 2 3 】



【化 5 5 2】

180	23.32	15	
181	23.33	15	
182	23.30	500.3 または 500.4	
183	23.32	500.3 または 500.4	
184	23.33	500.3 または 500.4	
185	23.30	500.1 または 500.2	

【 1 3 2 4 】



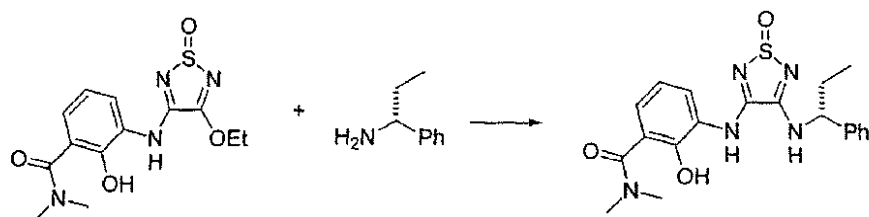
## 【化 5 5 3】

186	23.32	500.1 または 500.2	
187	23.33	500.1 または 500.2	
188	23.32	13.71	

( 実施例 2 0 0 )

【 1 3 2 5 】

【 化 5 5 4 】



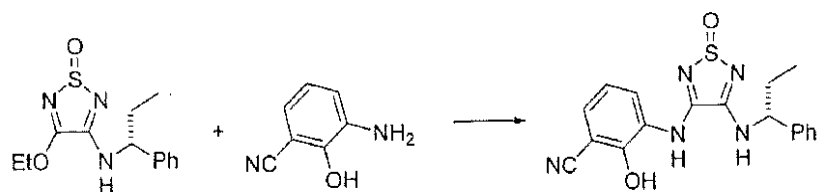
調製実施例 2 2 . 1 に由来するチアジアゾールジオキシド ( 5 5 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を、メタノール中 ( 2 m l ) の R - 2 - フェニルプロピルアミン ( 0 . 0 2 4 m l 、 0 . 1 7 m m o l ) に、ジイソプロピルアミン ( 1 0 0 μ L ) と共に添加した。この反応混合物を、1 0 0 W にて 4 時間レンジ加熱し、その後、H P L C によって精製した。所望の画分の濃縮によって、純粋な生成物 ( 1 2 . 4 m g 、 1 8 % ) を得た。M H <sup>+</sup> = 4 1 3 . 9 。

【 1 3 2 6 】

( 実施例 2 0 1 )

【 1 3 2 7 】

【 化 5 5 5 】



調製実施例 2 2 . 2 に由来するチアジアゾールオキシド ( 5 6 m g 、 0 . 2 m m o l ) を、メタノール ( 2 m l ) 中の 2 - アミノ - 6 - シアノフェニル ( 2 7 m g 、 0 . 2 m m o l ) と共に添加した。この反応混合物を、1 0 0 W にて 4 時間レンジ加熱し、その後、H P L C によって精製した。所望の画分の濃縮によって、純粋な生成物 ( 1 2 . 4 m g 、 1 8 % ) を得た。M H <sup>+</sup> = 4 1 3 . 9 。



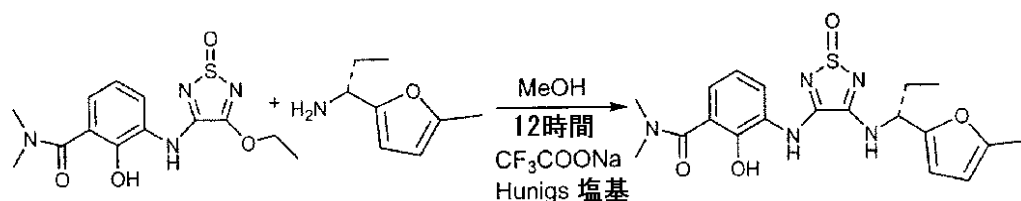
1) に、ジイソプロピルアミン (100  $\mu$ L) と共に添加した。この反応混合物を、100 W にて 24 時間レンジ加熱し、その後、HPLC によって精製した。所望の画分の濃縮によって、純粋な生成物 (11 mg、15%) を得た。MH<sup>+</sup> = 367.9。

【1328】

(実施例 201A)

【1329】

【化556】



メタノール (2 mL) 中の調製実施例 22.1 に由来するチアジアゾールモノオキシド中間体 (100 mg、0.3086 mmol)、および調製実施例 75.1 に由来するフリールアミン (43 mg、0.3086 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸ナトリウム (84 mg、0.6172 mmol) を加え、その後、ジイソプロピルエチルアミン (80 mg、0.6172 mmol) を滴下した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、そして生成物を、ジクロロメタン-メタノール (20:1) を使用する分取用薄層クロマトグラフィーによって精製して、化合物を白色固体として得た。(収率: 98 mg、74%、m.p = 140)。

【1330】

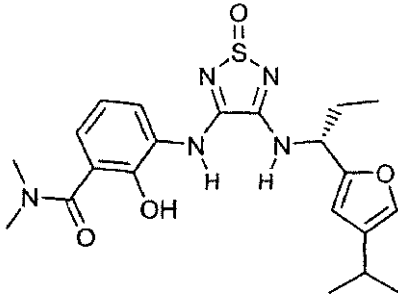
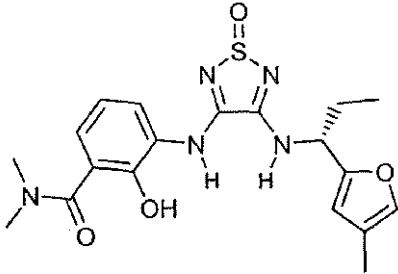
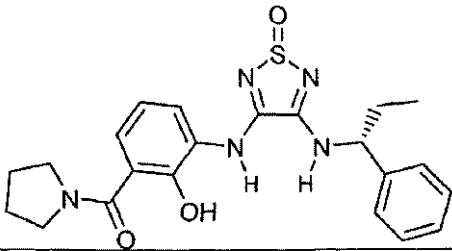
(実施例 201.1 ~ 201.9)

以下の表に示される調製実施例に由来するアミンおよびチアジアゾールオキシド中間体を使用することを除いて、実施例 201 に記載の手順と同様の手順に従って、以下の表に示されるチアジアゾールオキシド生成物を調製した。

【1331】



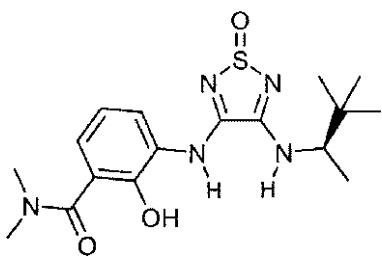
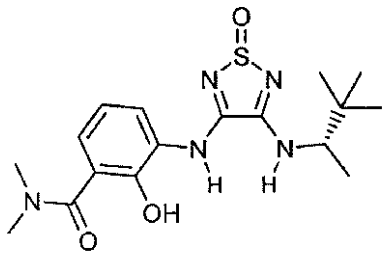
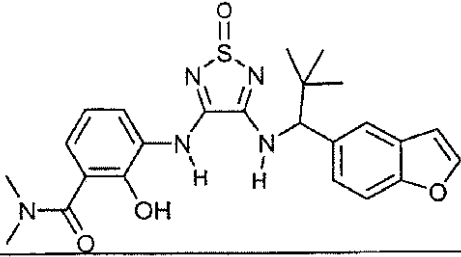
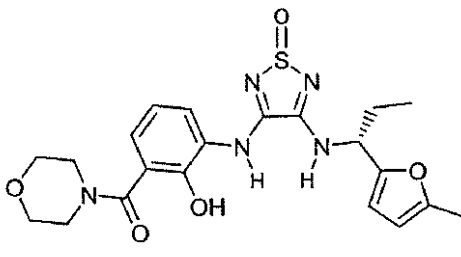
【化 5 5 7】

実施例	調製実施例 (チアジア ゾールオキ シド中間体 )	調製実施 例 (アミン)	生成物	1. 収率 2. mp (°C) 3. MH <sup>+</sup>
201.1	22.1	75.9		1. 9% 2. 110 3. 446
201.2	22.1	75.49		1. 6% 2. 107 3. 418
201.3	23.9	64.1		1. 32% 2. 156 3. 440

【 1 3 3 2 】



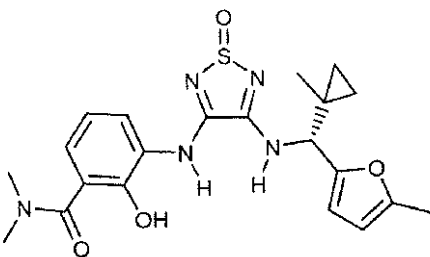
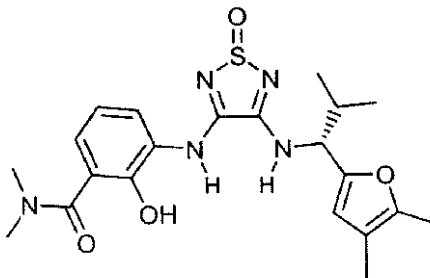
【化 5 5 8】

201.4	22.1	64.4		1.50% 2. 171 3. 380
201.5	22.1	64.3		1.49% 2. 171 3. 380
201.6	22.1	75.92		1.25% 2. 102 3. 482
201.7	23.3	75.1		1.9% 2. 145 3. 460

【 1 3 3 3 】



## 【化 5 5 9】

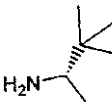
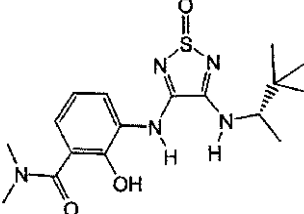
201.8	22.1	623		1.31% 2.60 3.444
201.9	22.1	75.61		1.37% 2.172 3.446

( 実施例 2 0 2 ~ 2 4 5 )

市販のアミン（または調製したアミン）および以下の表に示される調製実施例に由来するチアジアゾールオキシドを使用し、反応混合物を室温で還流まで攪拌することを除いて、実施例 2 0 1 A に記載の手順と同様の手順に従った場合に、以下の表に示されるチアジアゾールオキシド生成物が得られた。

【 1 3 3 4 】

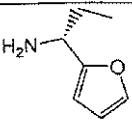
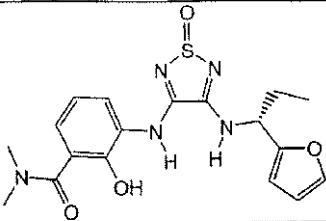
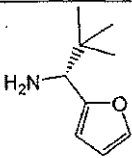
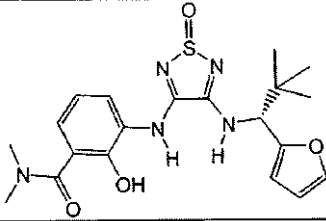
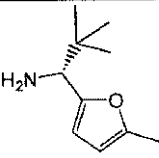
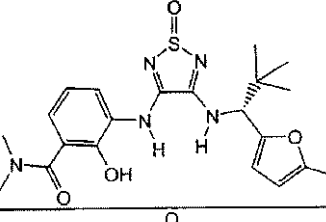
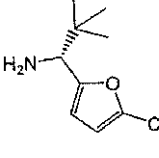
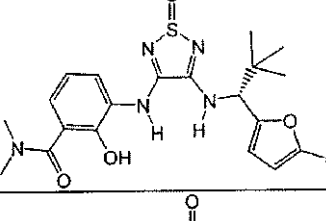
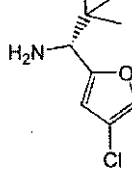
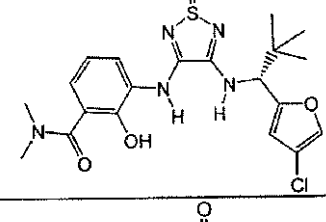
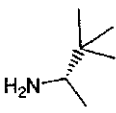
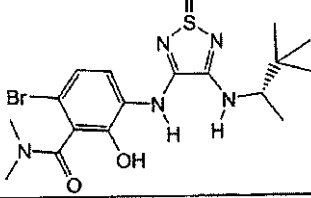
【 化 5 6 0 】

実施例	調製実施例 のチアジア ゾールオキ シド中間体	アミン	生成物
202	22.1		

【 1 3 3 5 】



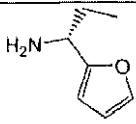
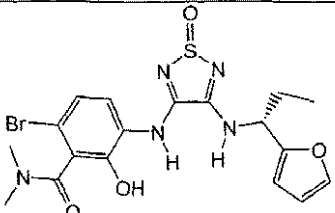
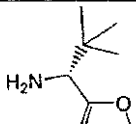
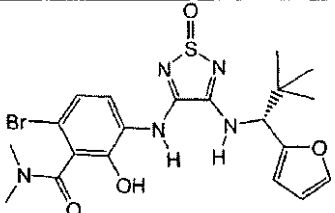
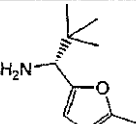
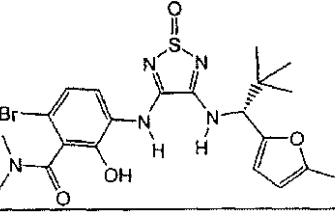
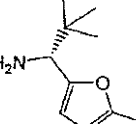
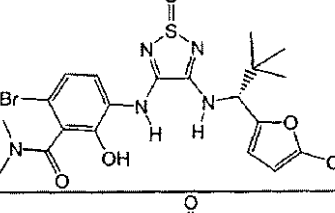
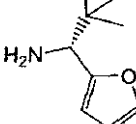
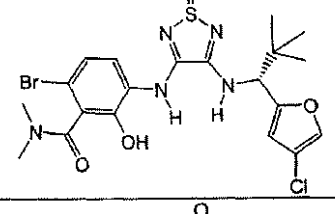
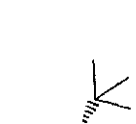
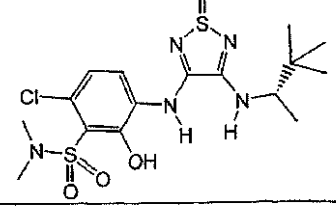
【化 5 6 1】

203	22.1		
204	22.1		
205	22.1		
206	22.1		
207	22.1		
208	22.3		

【 1 3 3 6 】



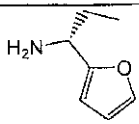
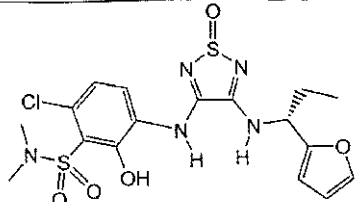
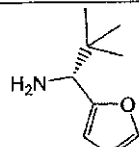
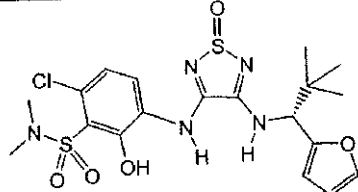
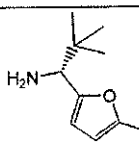
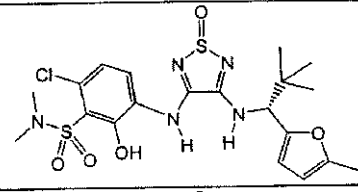
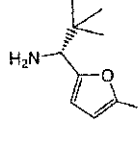
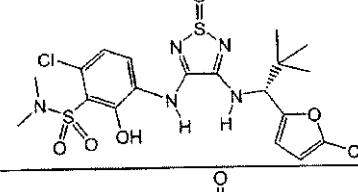
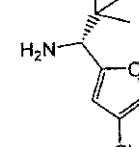
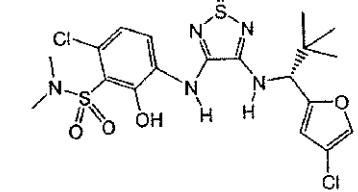

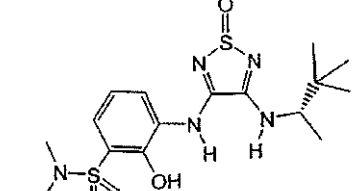
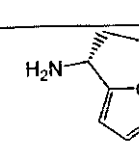
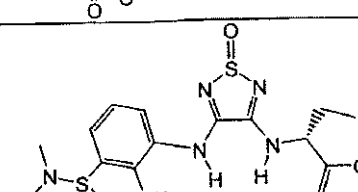
【化 5 6 2】

209	22.3		
210	22.3		
211	22.3		
212	22.3		
213	22.3		
214	22.4		

【 1 3 3 7 】



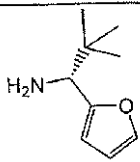
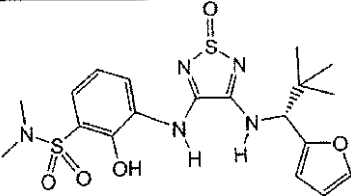
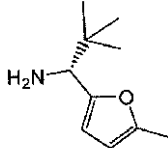
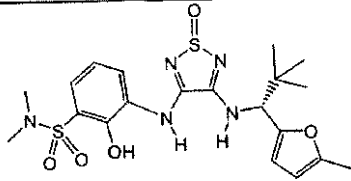
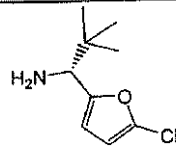
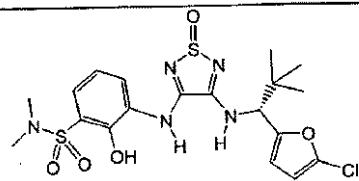
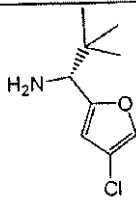
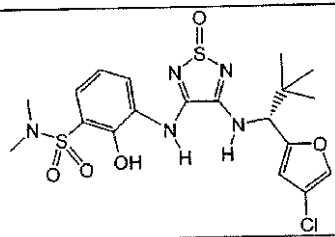
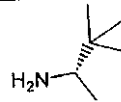
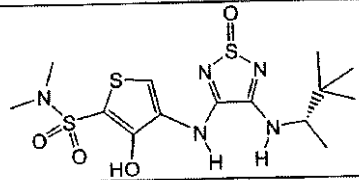
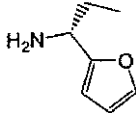
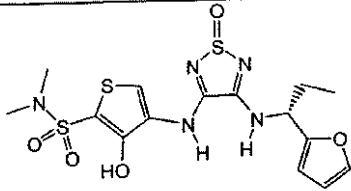
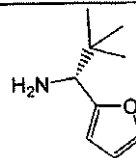
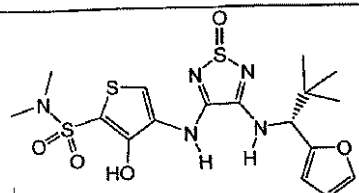
【化 5 6 3】

215	22.4		
216	22.4		
217	22.4		
218	22.4		
219	22.4		
220	22.5		
221	22.5		

【 1 3 3 8 】



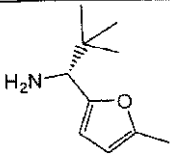
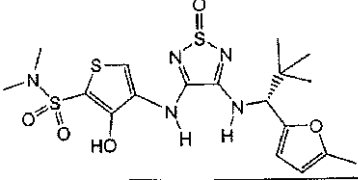
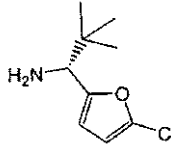
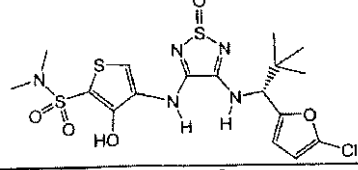
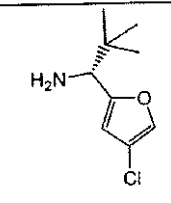
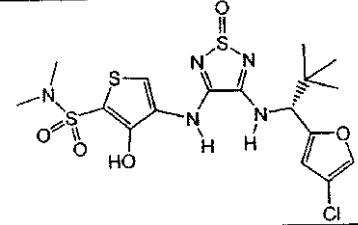
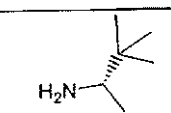
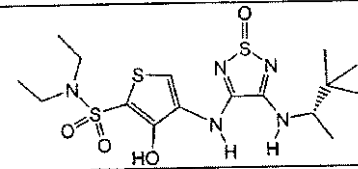
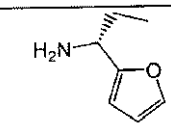
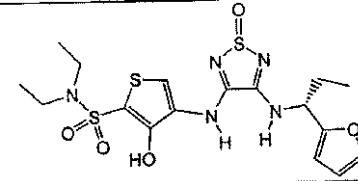
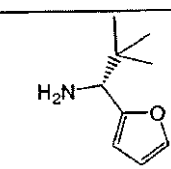
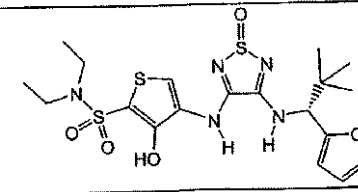
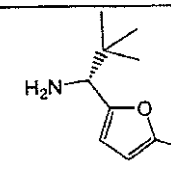
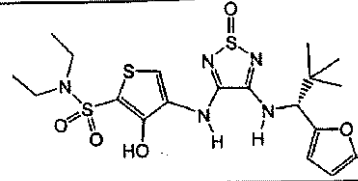
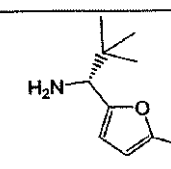
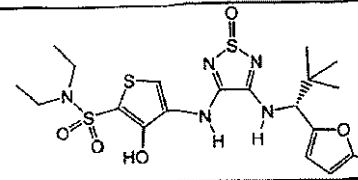
【化 5 6 4】

222	22.5		
223	22.5		
224	22.5		
225	22.5		
226	22.6		
227	22.6		
228	22.6		

【 1 3 3 9 】



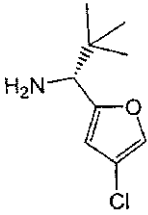
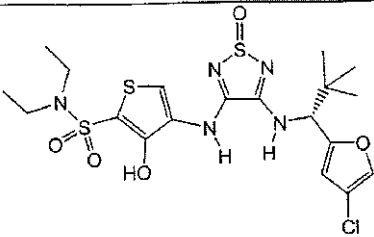
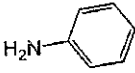
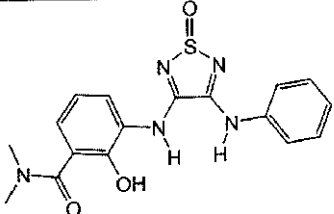
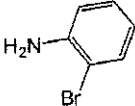
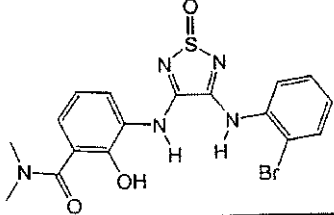
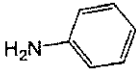
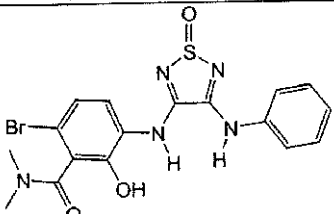
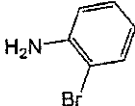
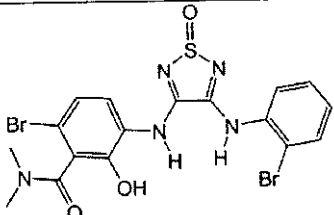
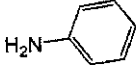
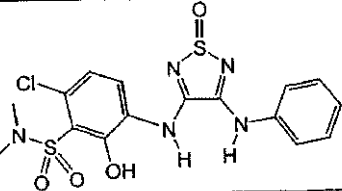
【化 5 6 5】

229	22.6		
230	22.6		
231	22.6		
232	22.7		
233	22.7		
234	22.7		
235	22.7		
236	22.7		

【 1 3 4 0 】



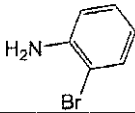
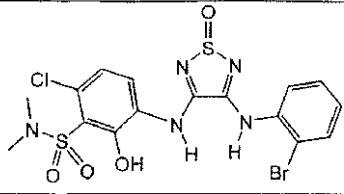
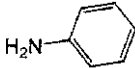
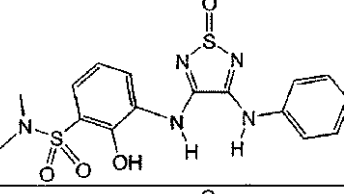
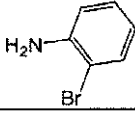
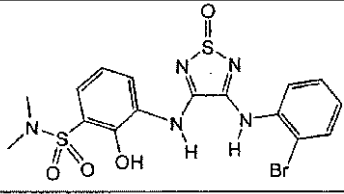
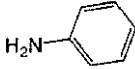
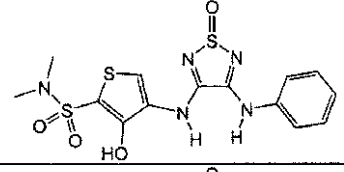
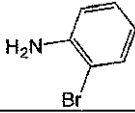
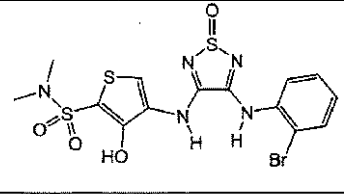
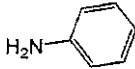
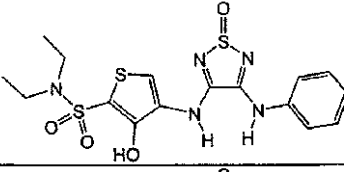
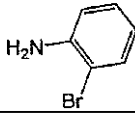
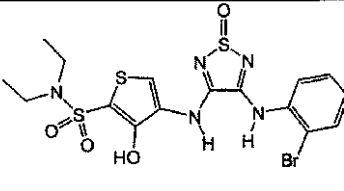
【化 5 6 7】

237	22.7		
238	22.1		
239	22.1		
240	22.3		
241	22.3		
241.1	22.4		

【 1 3 4 1 】



## 【化 5 6 8】

241.2	22.4		
241.3	22.5		
241.4	22.5		
242	22.6		
243	22.6		
244	22.7		
245	22.7		

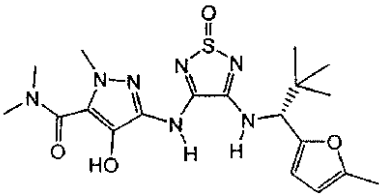
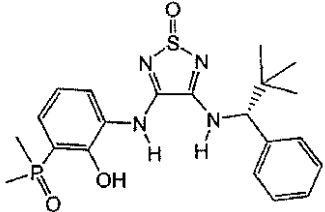
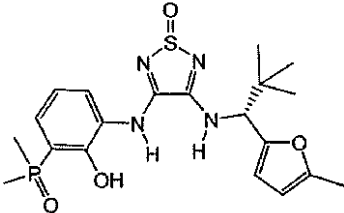
( 実施例 2 4 6 ~ 3 7 3 )

以下の表に示される調製実施例に由来するアミン（または以下の表に示される市販のアミン）および以下の表に示される調製実施例に由来するチアジアゾールオキシドを使用し、反応混合物を室温で還流まで攪拌することを除いて、実施例 2 0 1 A に記載の手順と同様の手順に従った場合に、以下の表に示されるチアジアゾールオキシド生成物が得られた。

## 【 1 3 4 2 】



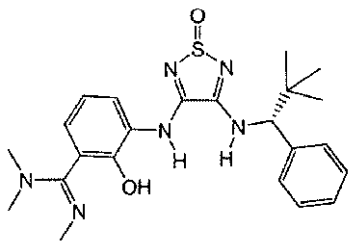
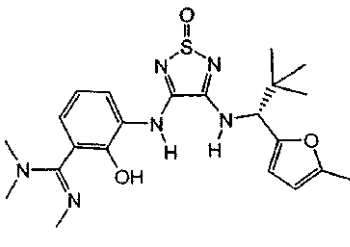
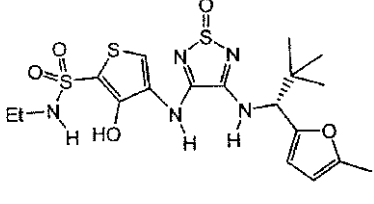
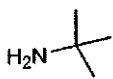
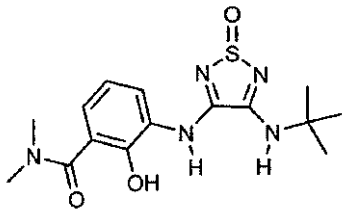
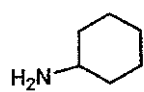
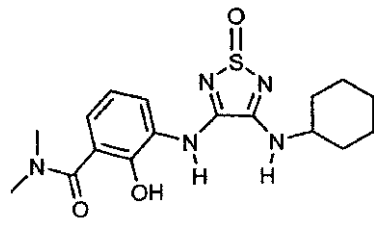
【化 5 6 9】

実施例	調製実施例 (チオジアゾ ールオキシ ド中間体)	調製実施例 (アミン)	生成物
246	22.25	75.44	
248	22.23	74	
249	22.23	75.44	

【 1 3 4 3 】



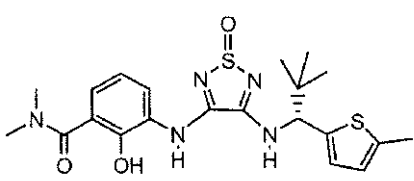
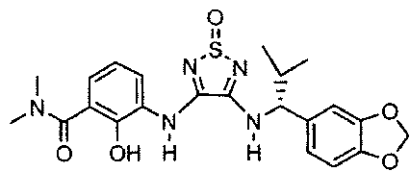
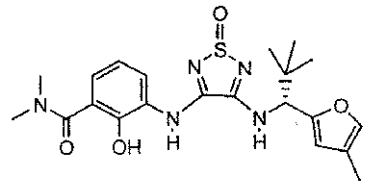
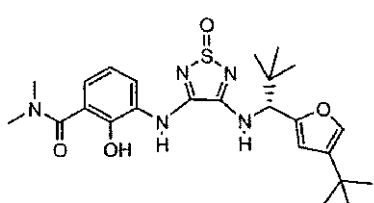
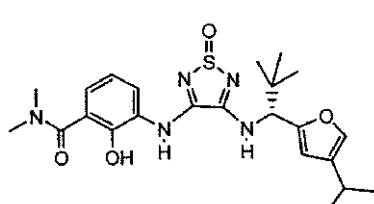
【化 5 7 0】

251	22.24	74	
252	22.24	75.44	
254	22.26	75.44	
255	22.1	 (市販)	
256	22.1	 (市販)	

【 1 3 4 4 】



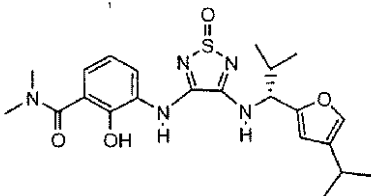
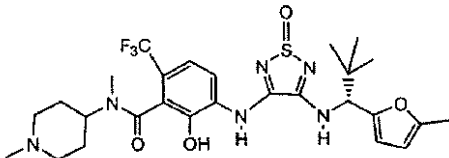
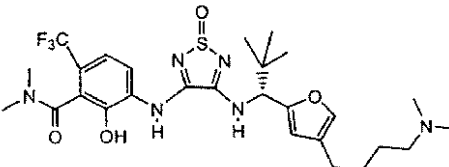
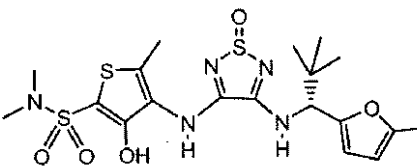
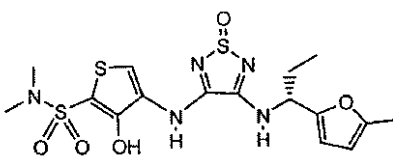
【化 5 7 1】

257	22.1	75.66	
258	22.1	75.30	
259	22.1	75.50	
260	22.1	603D	
262	22.1	75.10	

【 1 3 4 5 】



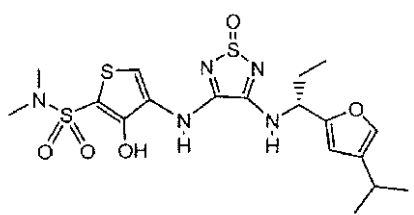
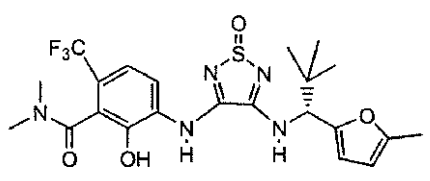
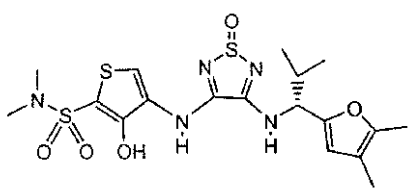
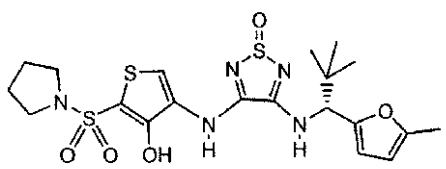
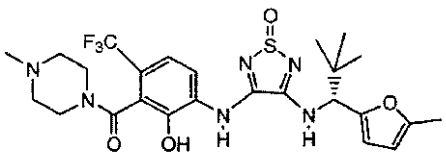
【化 5 7 2】

263	22.1	75.10E	
264	22.29	75.44	
265	22.39	603C	
266	22.30	75.44	
267	22.6	75.1	

【 1 3 4 6 】



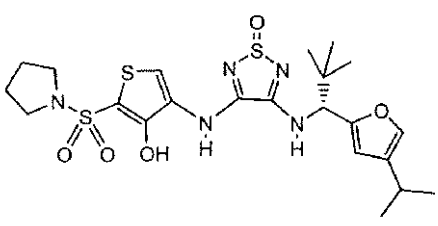
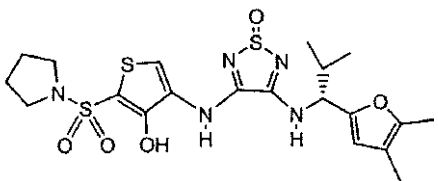
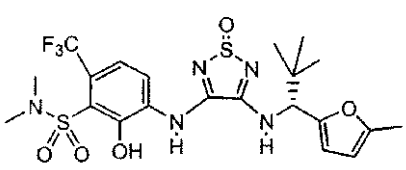
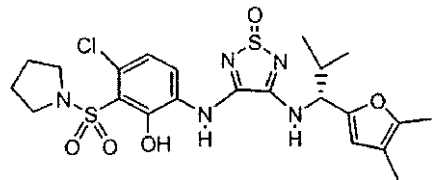
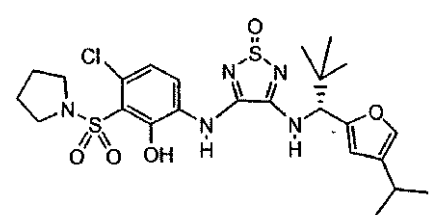
【化 5 7 3】

268	22.6	75.9	
269	22.39	75.44	
270	22.6	75.61	
271	23.9	75.44	
272	22.27	75.44	

【 1 3 4 7 】



【化 5 7 4】

273	22.28	75.10	
274	22.28	75.61	
275	22.31	75.44	
276	22.32	75.61	
277	22.32	75.10	

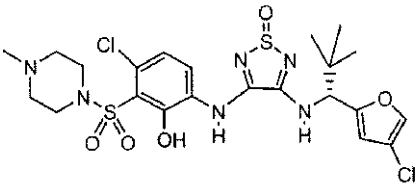
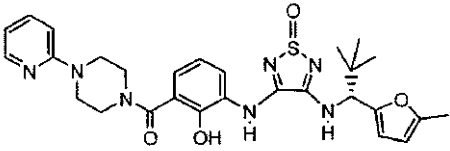
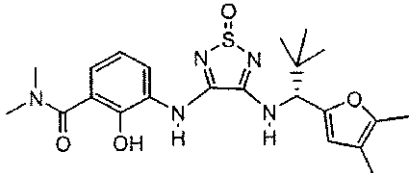
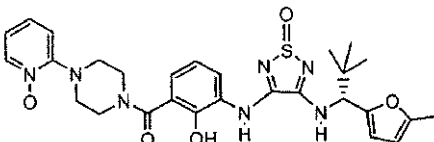
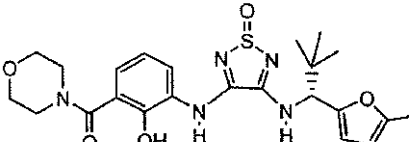
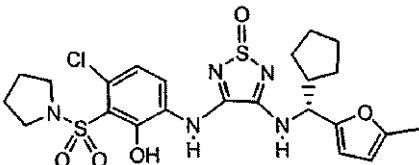
【 1 3 4 8 】







【化 5 7 6】

284	22.34	75.52	
285	22.48	75.44	
286	22.1	75.67	
287	22.36	75.44	
289	22.41	75.44	
291	22.32	75.201	

【 1 3 5 0 】



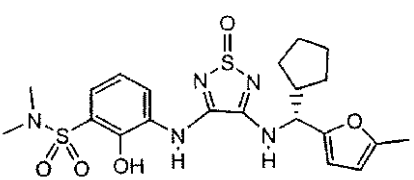
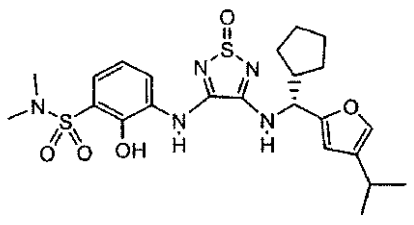
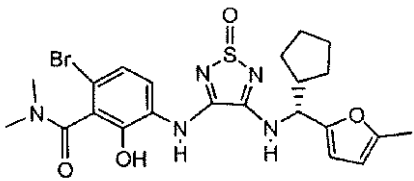
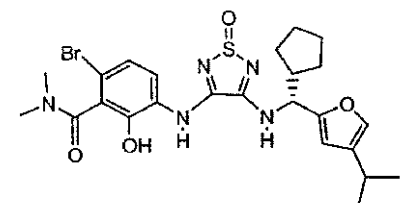
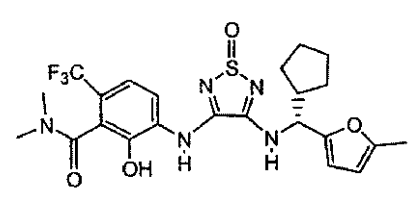
【化 5 7 7】

292	22.32	75.200	
293	22.47	75.201	
294	22.47	75.200	
295	22.4	75.201	
296	22.4	75.200	

【 1 3 5 1 】



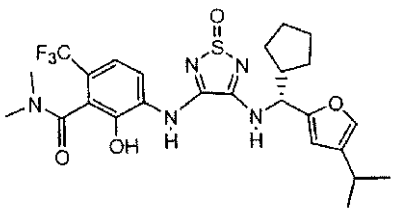
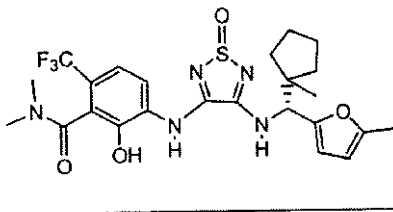
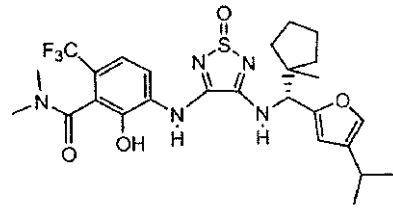
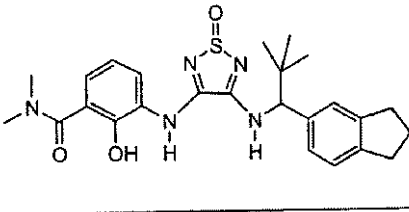
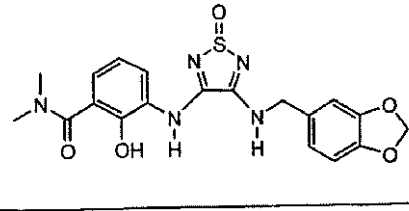
【化 5 7 8】

297	22.45	75.201	
298	22.45	75.200	
299	22.46	75.201	
300	22.46	75.200	
301	22.39	75.201	

【 1 3 5 2 】



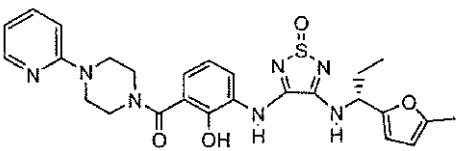
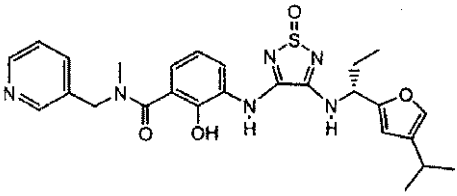
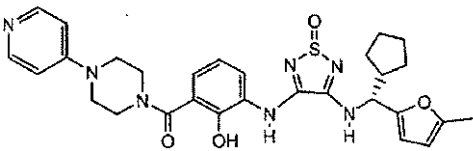
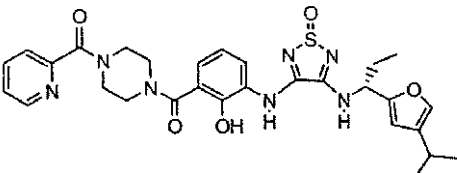
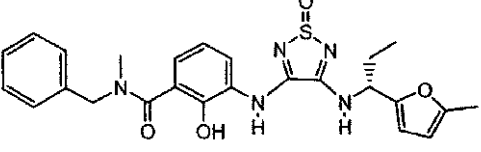
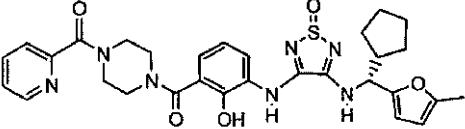
【化 5 7 9】

302	22.39	75.200	
303	22.39	601.A	
304	22.39	601.B	
305	22.1	75.93	
306	22.1	64.11	

【 1 3 5 3 】



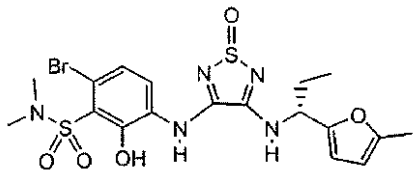
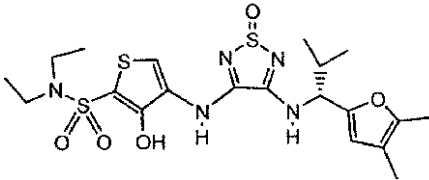
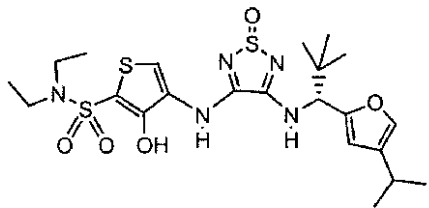
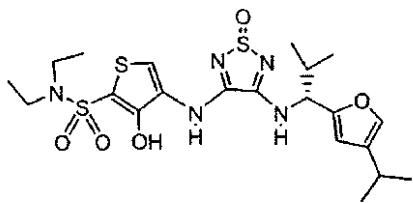
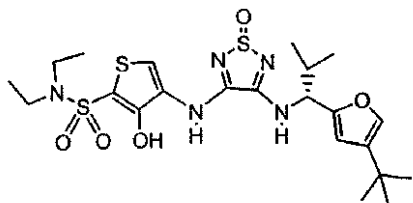
【化 5 8 0】

307	22.48	75.1	
308	22.37	75.9	
309	22.50	51.26	
310	22.51	75.9	
311	22.16	75.1	
312	22.51	51.26	

【 1 3 5 4】



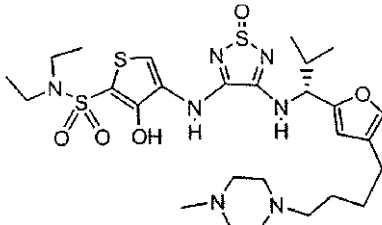
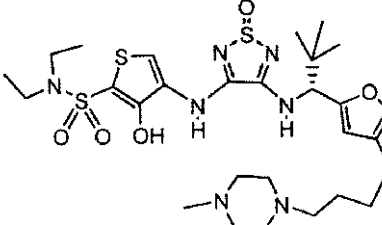
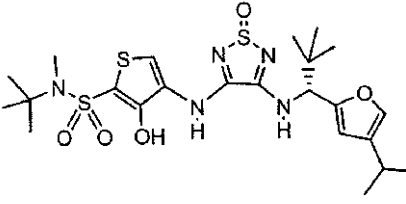
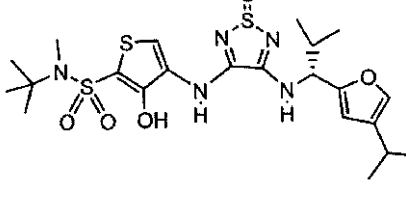
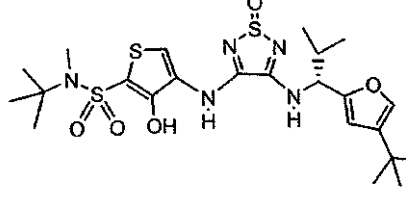
【化 5 8 1】

313	22.38	75.1	
314	22.7	75.61	
315	22.7	75.10	
316	22.7	75.10E	
317	22.7	603A	

【 1 3 5 5 】



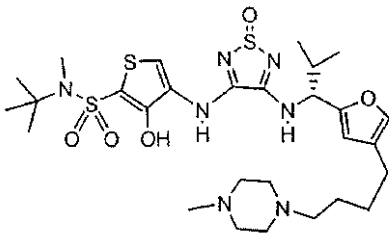
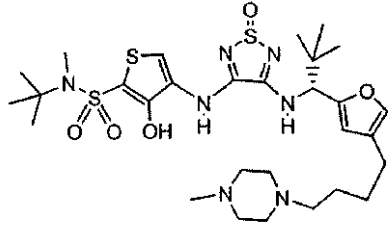
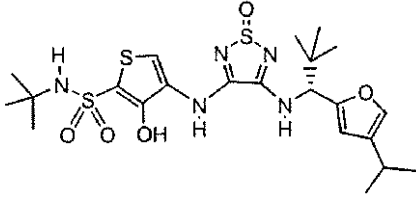
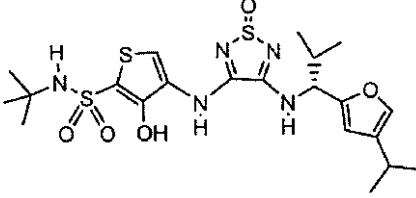
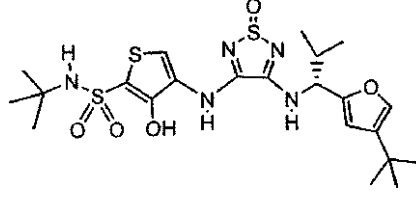
【化 5 8 2】

318	22.7	603B	
319	22.7	603C	
320	22.19	75.10	
321	22.19	75.10E	
322	22.19	603A	

【 1 3 5 6 】



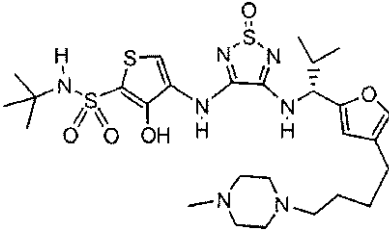
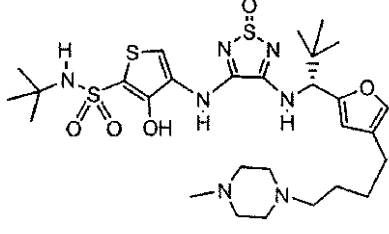
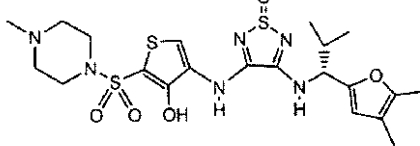
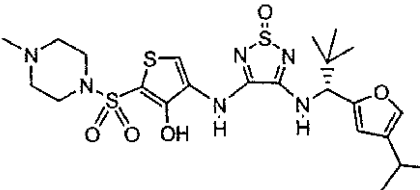
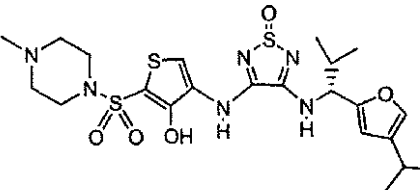
【化 5 8 3】

323	22.19	603B	
324	22.19	603C	
325	22.20	75.10	
326	22.20	75.10E	
327	22.20	603A	

【 1 3 5 7 】



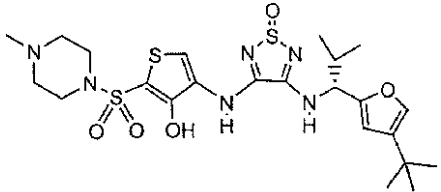
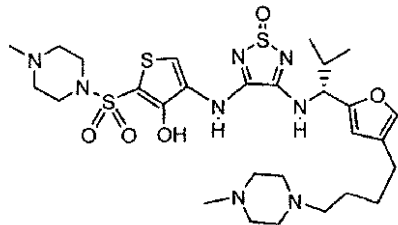
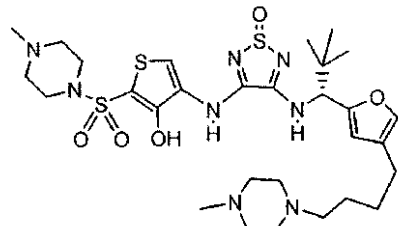
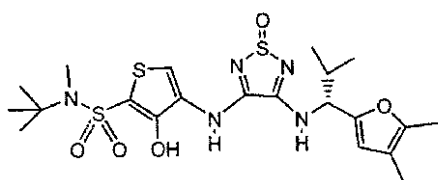
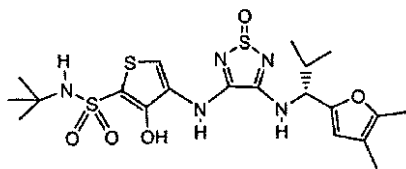
【化 5 8 4】

328	22.20	603B	
329	22.20	603C	
330	22.21	75.10	
331	22.21	75.10E	
332	22.21	75.10E	

【 1 3 5 8 】



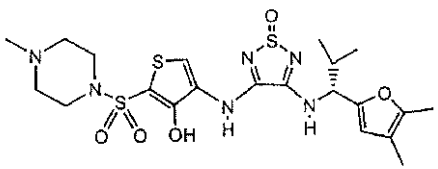
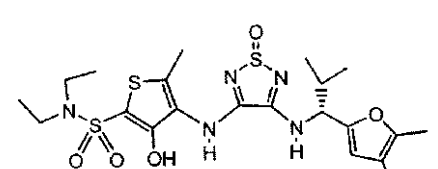
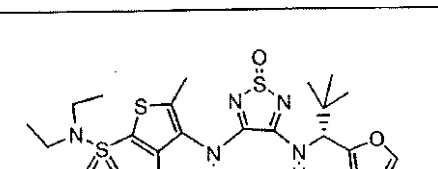
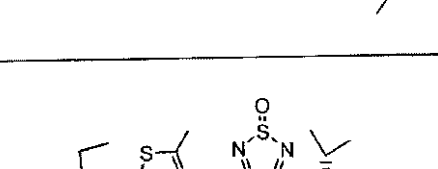
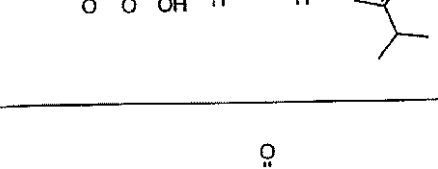
【化 5 8 5】

333	22.21	603A	
334	22.21	603B	
335	22.21	603C	
336	22.19	75.61	
337	22.20	75.61	

【 1 3 5 9 】



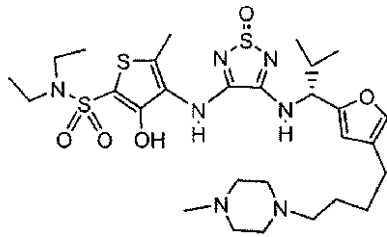
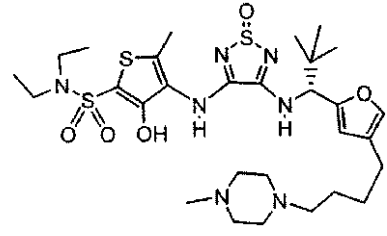
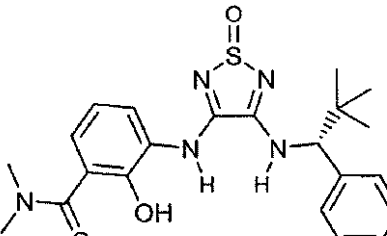
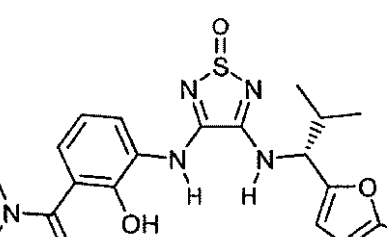
【化 5 8 6】

338	22.21	75.61	
339	22.22	75.61	
340	22.22	75.10	
341	22.22	75.10E	
342	22.22	603A	

【 1 3 6 0】



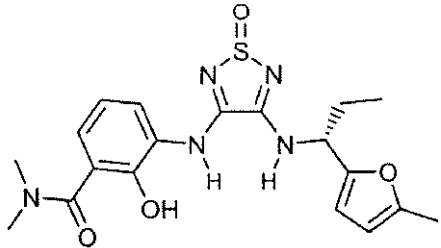
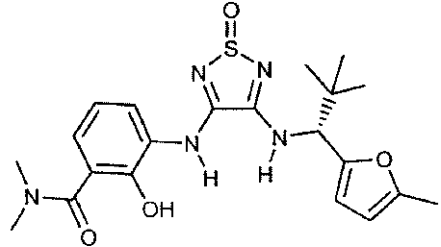
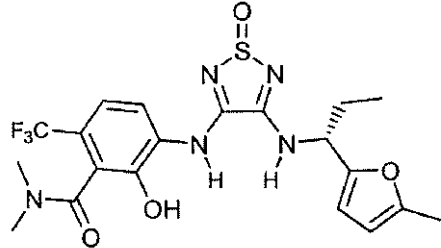
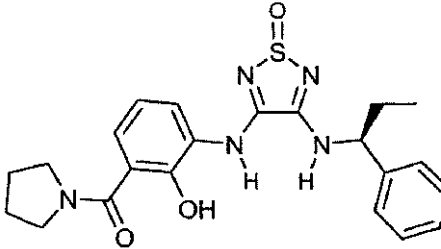
【化 5 8 7】

343	22.22	603B	
344	22.22	603C	
345	22.1	74	
346	22.1	75.45	

【 1 3 6 1 】



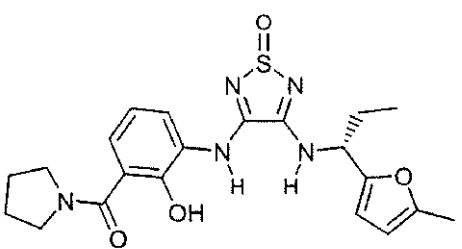
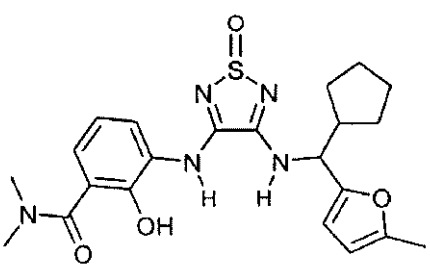
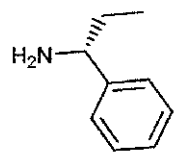
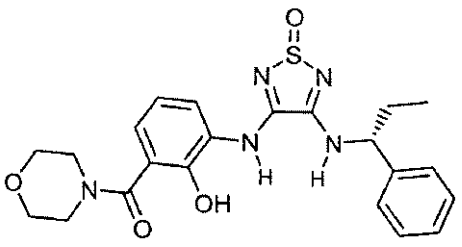
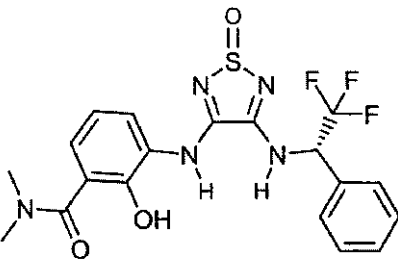
【化 5 8 8】

347	22.1	75.1	
348	22.1	75.44	
349	22.39	75.1	
350	22.47	64.2	

【 1 3 6 2 】



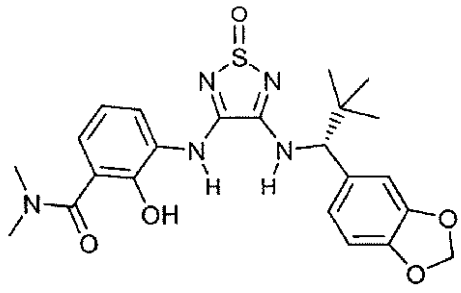
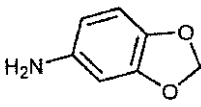
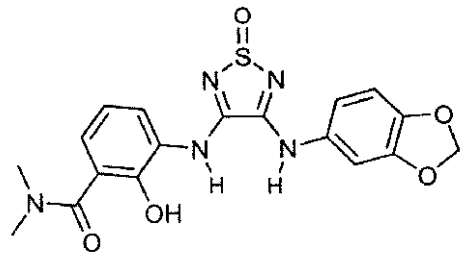
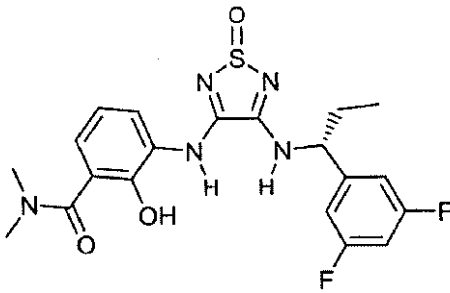
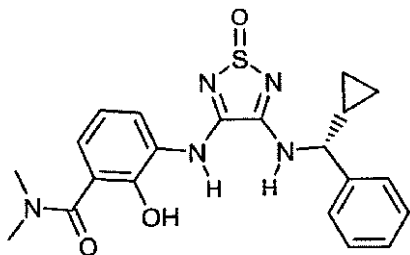
【化 5 8 9】

351	22.47	75.1	
352	22.1	51.26	
353	22.41	 (市販)	
354	22.1	13.18	

【 1 3 6 3 】



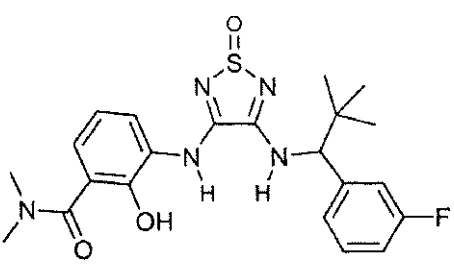
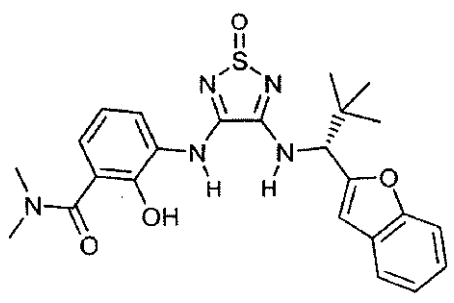
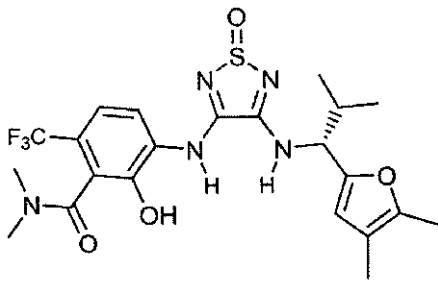
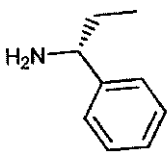
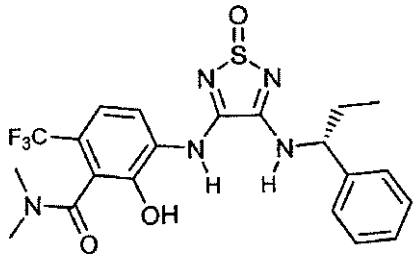
【化 5 9 0】

355	22.1	75.60	
356	22.1	 (市販)	
357	22.1	75.29	
358	22.1	72	

【 1 3 6 4 】



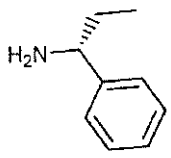
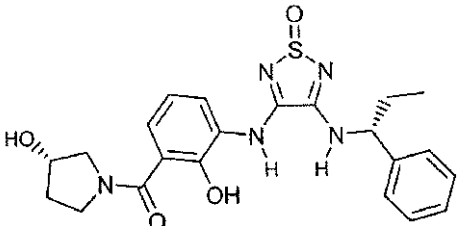
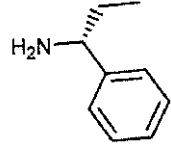
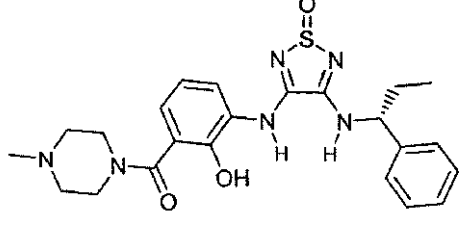
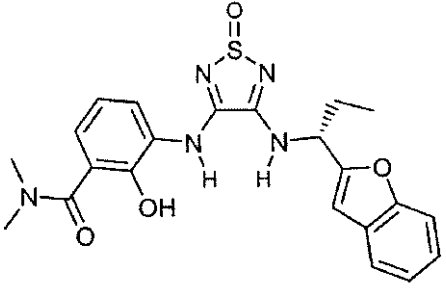
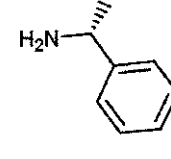
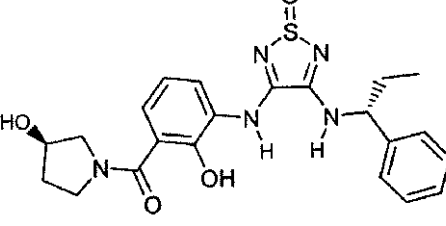
【化 5 9 1】

359	22.1	75.34	
360	22.1	75.62	
361	22.39	75.61	
362	22.39	 (市販)	

【 1 3 6 5 】



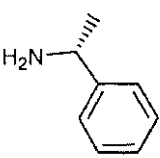
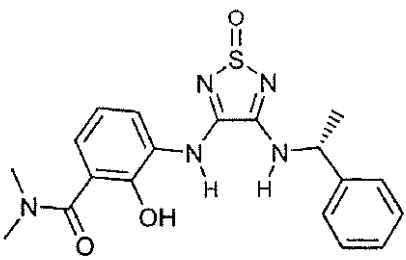
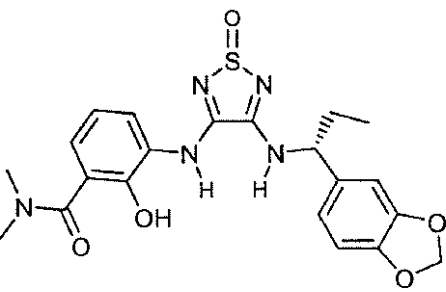
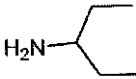
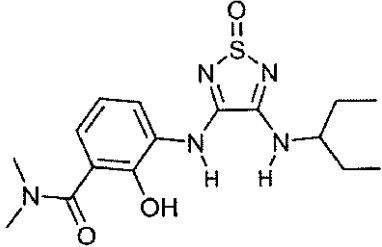
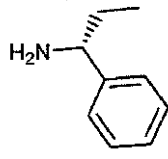
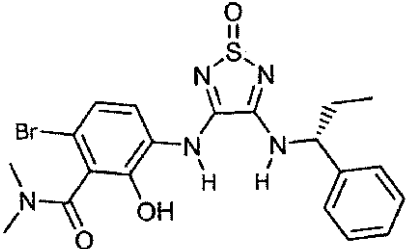
【化 5 9 2】

363	22.42	 <p>(市販)</p>	
364	22.43	 <p>(市販)</p>	
365	22.1	75.63	
366	22.44	 <p>(市販)</p>	

【 1 3 6 6 】



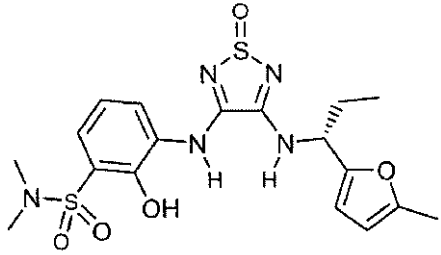
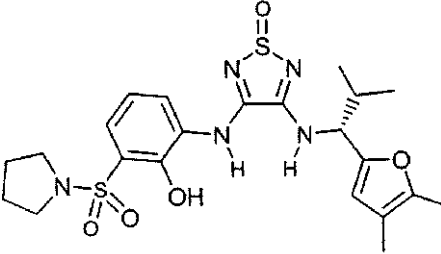
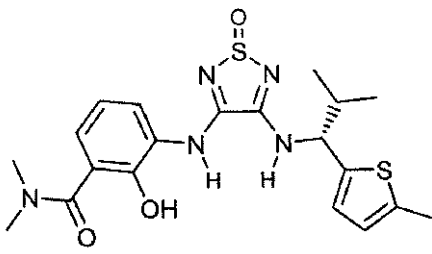
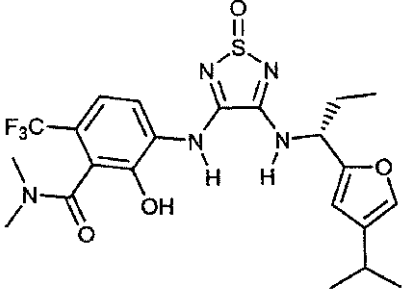
【化 5 9 3】

367	22.1	 (市販)	
368	22.1	75.27	
369	22.1	64.6*  (市販)	
370	22.46	64.1*  (市販)	

【 1 3 6 7 】



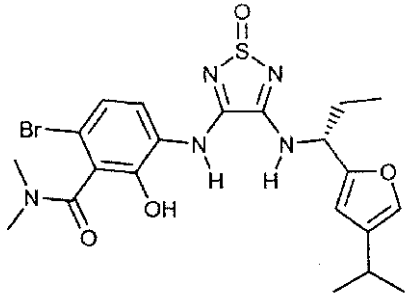
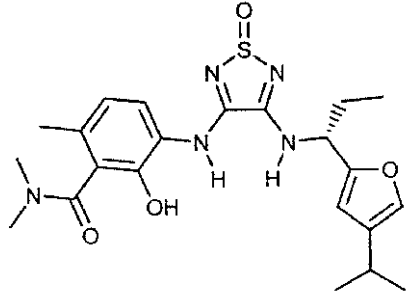
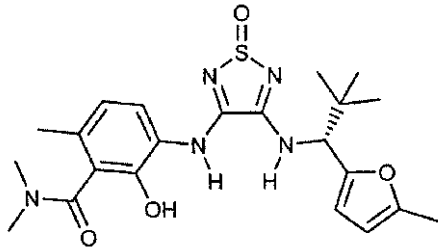
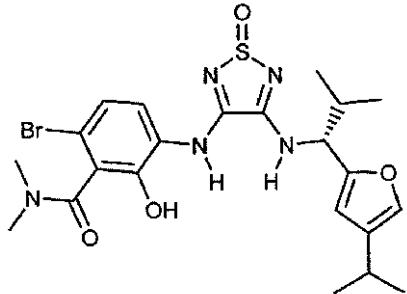
【化 5 9 4】

371	22.45	75.1	
372	22.47	75.61	
373	22.1	75.19	
374	22.39	75.19	

【 1 3 6 8 】



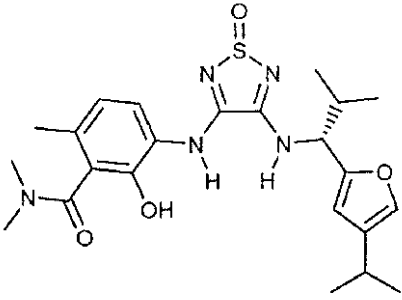
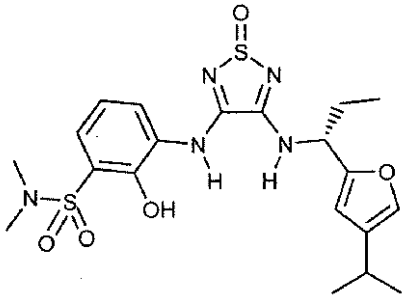
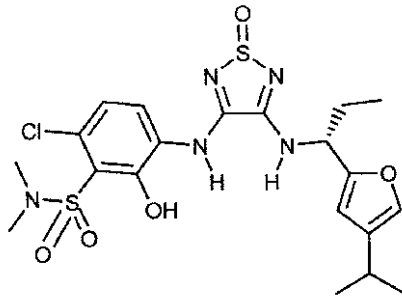
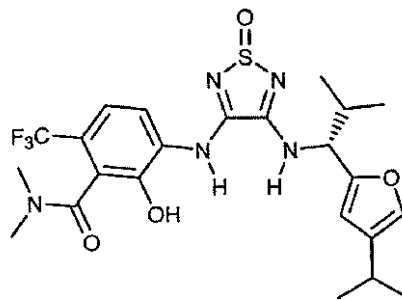
【化 5 9 5】

375	22.46	75.9	
376	22.52	75.9	
377	22.52	75.44	
378	22.46	75.10E	

【 1 3 6 9 】



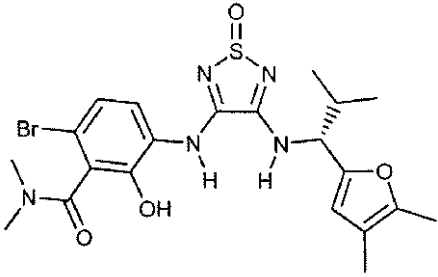
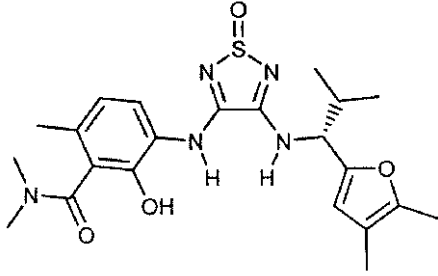
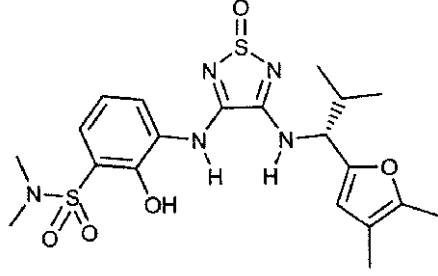
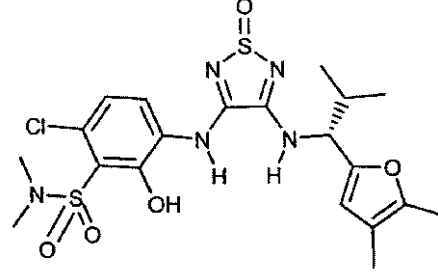
【化 5 9 6】

379	22.52	75.10E	
380	22.5	75.9	
381	22.4	75.9	
382	22.39	75.10E	

【 1 3 7 0 】



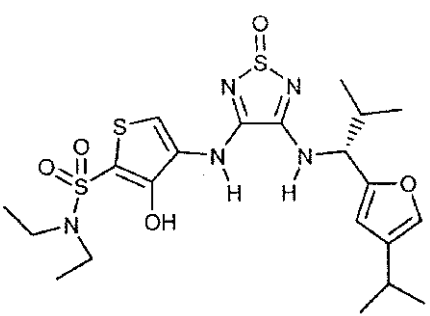
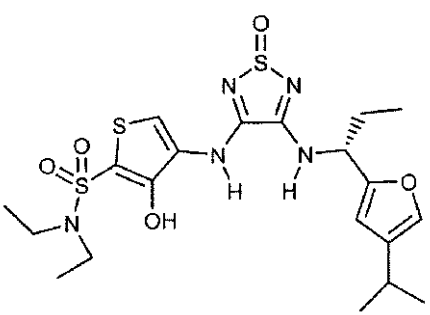
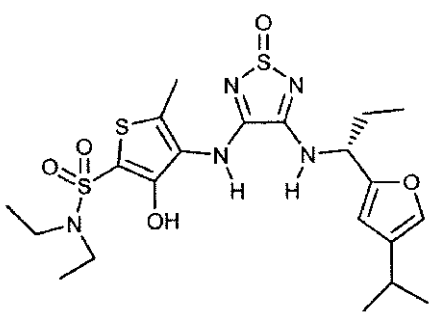
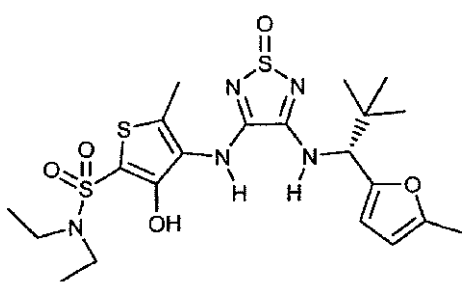
【化 5 9 7】

383	22.46	75.61	
384	22.52	75.61	
385	22.5	75.61	
386	22.4	75.61	

【 1 3 7 1 】



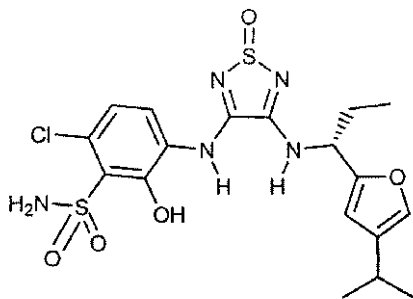
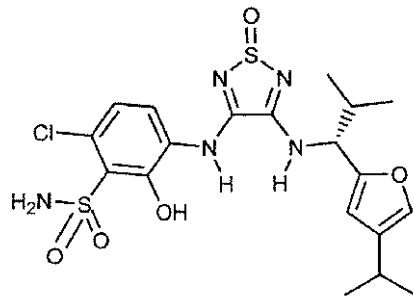
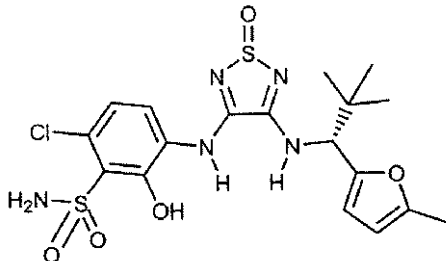
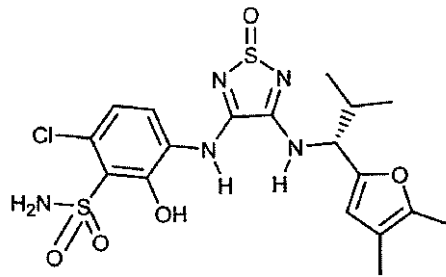
【化 5 9 8】

387	22.7	75.10E	
388	22.7	75.9	
389	22.22	75.9	
390	22.22	75.44	

【 1 3 7 2 】



【化 5 9 9】

391	22.53	75.9	
392	22.53	75.10E	
393	22.53	75.44	
394	22.53	75.61	

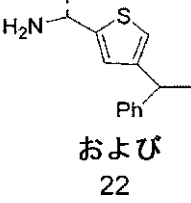
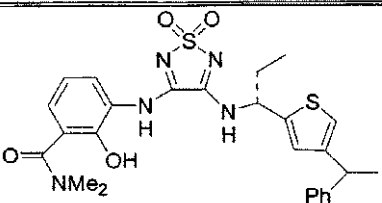
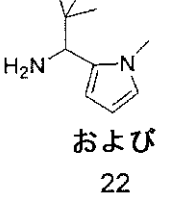
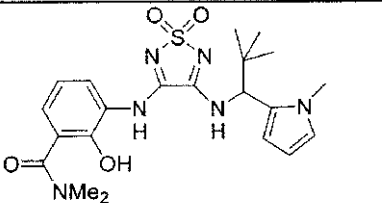
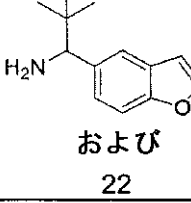
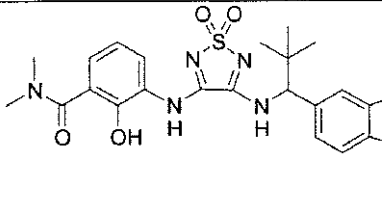
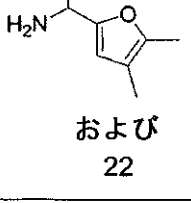
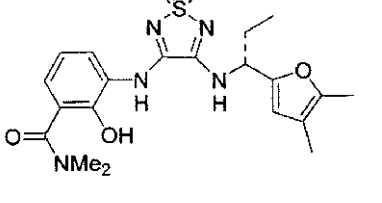
( 実施例 2 0 0 1 ~ 2 1 1 3 )

市販のアミンまたは以下の表に示される調製実施例に由来する調製アミンを使用することを除いて、実施例 1 に記載の手順と同様の手順に従って、以下のチアジアゾールジオキシド生成物を得た。

【 1 3 7 3 】



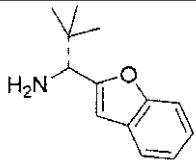
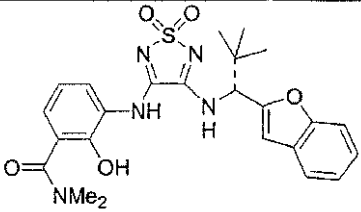
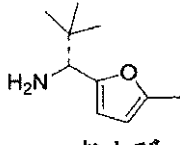
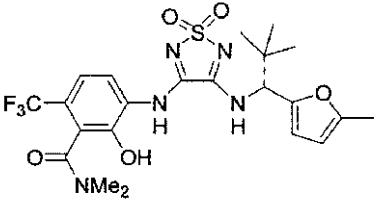
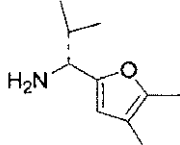
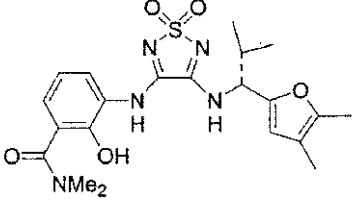
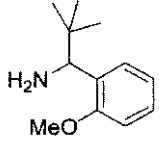
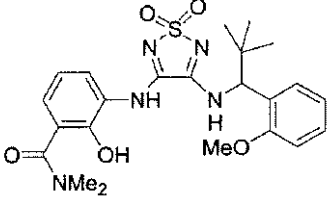
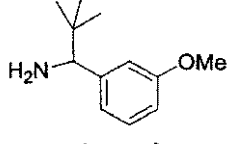
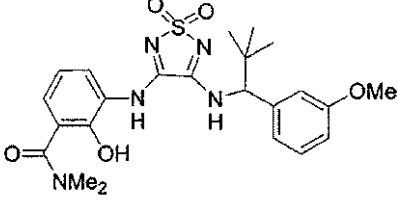
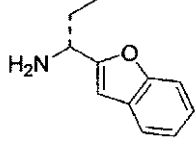
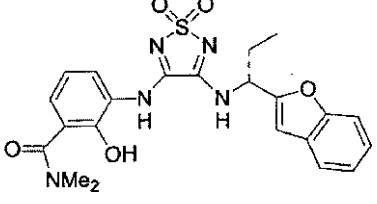
【化 6 0 0】

実施例	アミンおよび調製 実施例の中間体	生成物	1. 収率 (%) 2. (M+1) <sup>+</sup>
2001	 <p>および 22</p>		1. 33% 2. 539.8
2002	 <p>および 22</p>		1. 72% 2. 461.0
2003	 <p>および 22</p>		1. 45% 2. 497.9
2004	 <p>および 22</p>		1. 37% 2. 447.9

【 1 3 7 4 】



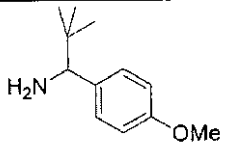
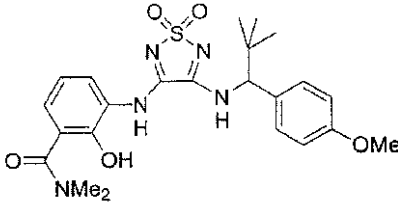
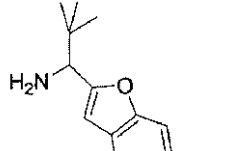
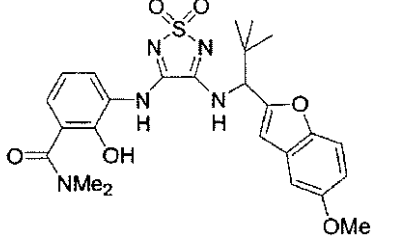
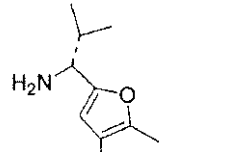
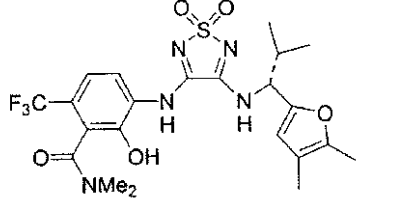
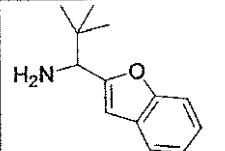
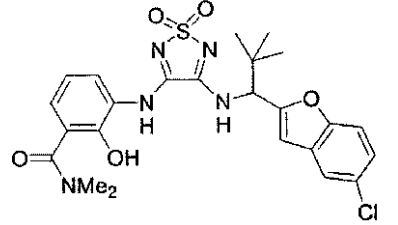
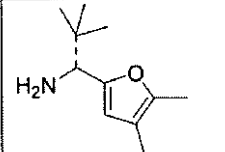
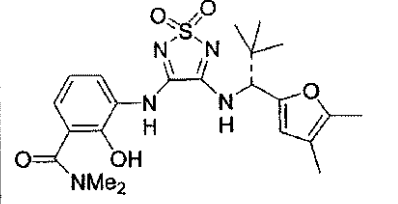
【化 6 0 1】

2005	 <p>および 22</p>		1.5% 2.497.9
2006	 <p>および 1203</p>		1.59% 2.529.9
2007	 <p>および 22</p>		1.64% 2.461.7
2008	 <p>および 22</p>		1.55% 2.487.9
2009	 <p>および 22</p>		1.14% 2.488.0
2010	 <p>および 22</p>		1.24% 2.469.9

【 1 3 7 5 】



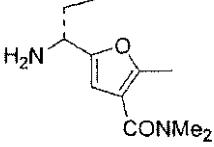
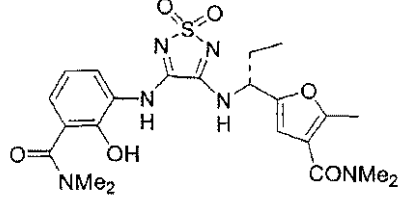
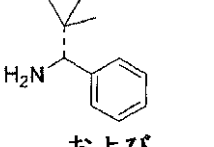
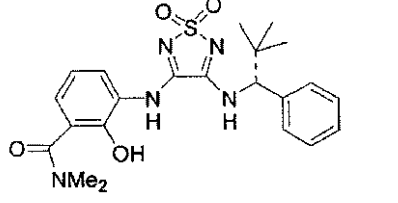
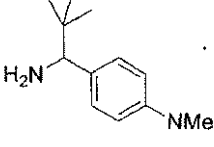
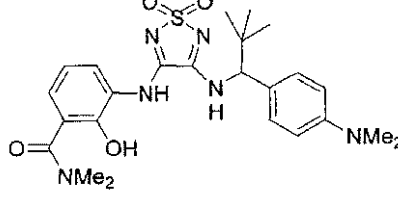
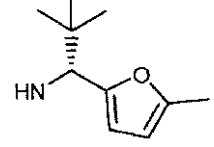
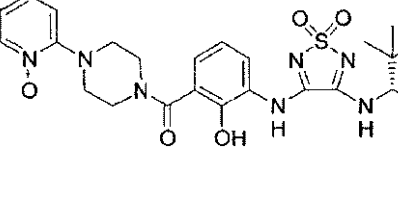
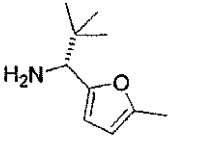
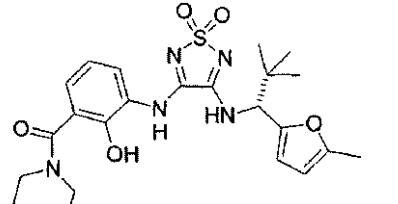
## 【化 6 0 2】

2011	 <p>および 22</p>		1.14% 2.488.9
2012	 <p>および 22</p>		1.10% 2.527.8
2013	 <p>および 1203</p>		1.14% 2.529.8
2014	 <p>および 22</p>		1.32% 2.531.8
2015	 <p>および 22</p>		1.6% 2.498

## 【1 3 7 6】



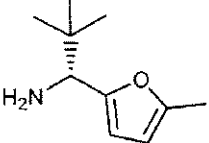
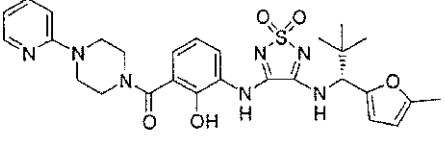
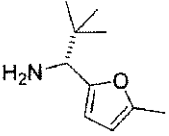
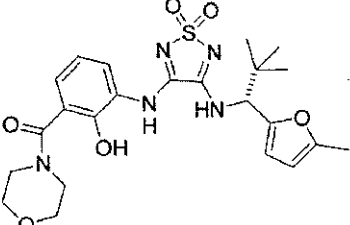
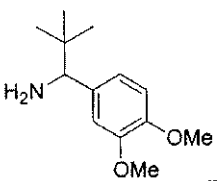
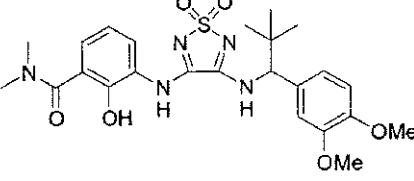
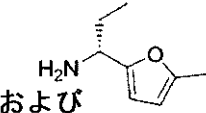
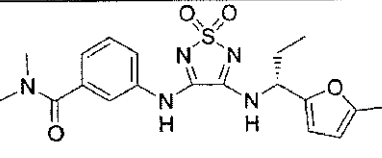
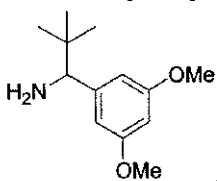
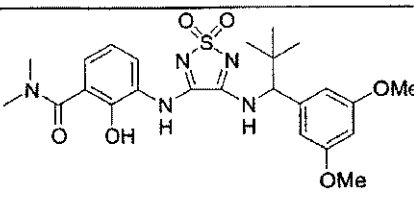
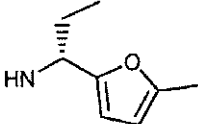
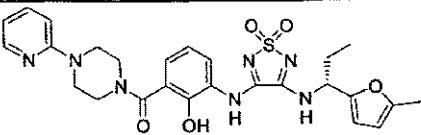
【化 6 0 3】

2016	 <p>および 22</p>		1.6% 2.504.9
2017	 <p>および 22</p>		1.8% 2.458.2
2018	 <p>および 22</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	1.92% 2.501.0
2019	 <p>および 1224</p>		1.75% 2.596.2
2020	 <p>および 1205</p>		1.33% 2.517.2

【 1 3 7 7 】



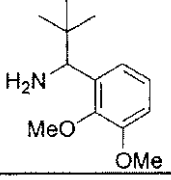
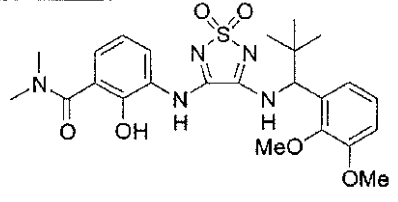
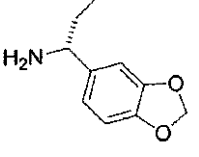
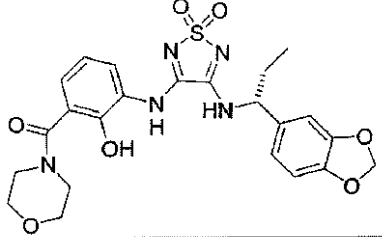
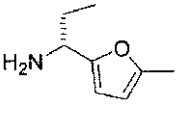
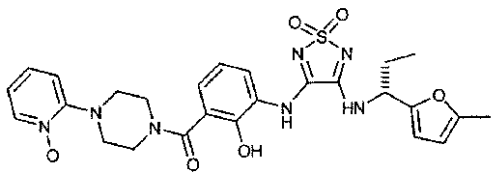
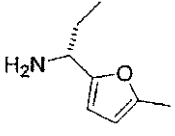
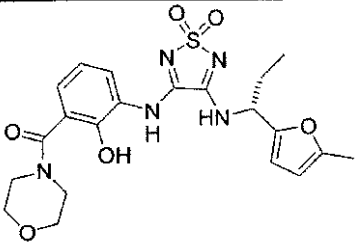
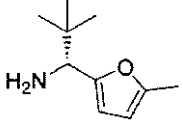
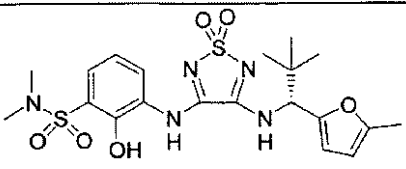
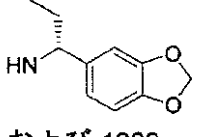
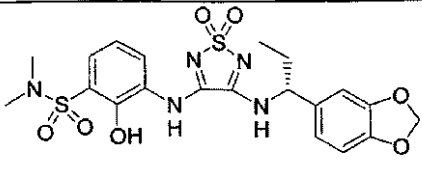
【化 6 0 4】

2021	 <p>および 1206</p>		1.71% 2.580.2
2022	 <p>および 1207</p>		1.85% 2.504.2
2023	<p>22 および</p> 		1.92% 2.518.2
2024	<p>22 および</p> 		1.69% 2.418.1
2025	<p>22 および</p> 		1.86% 2.518.2
2026	<p>1206 および</p> 		1.75% 2.552.2

【 1 3 7 8 】



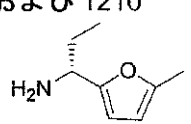
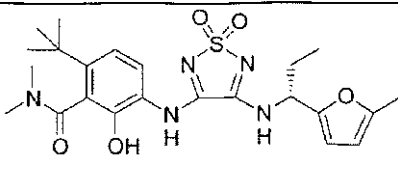
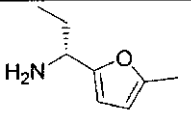
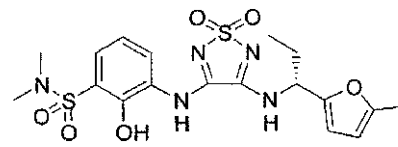
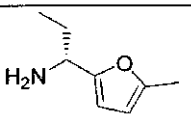
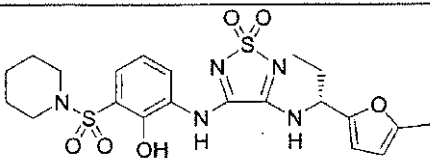
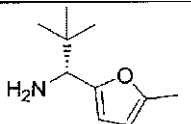
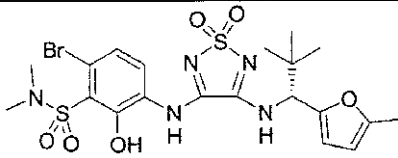
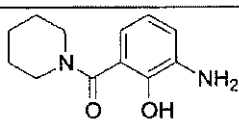
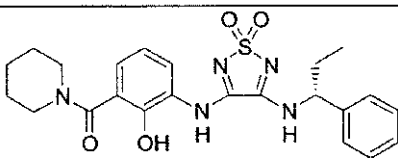
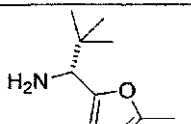
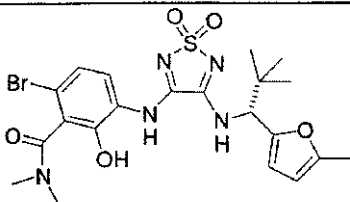
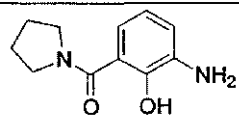
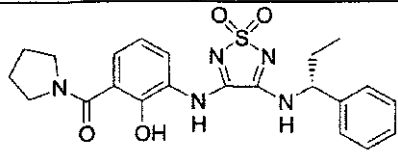
【化 6 0 5】

2027	22 および 		1.83% 2.518.2
2028	1207 および 		1.79% 2.516.1
2029	1224 および 		1.75% 2.568.2
2031	および 1207 		1.92% 2.476.1
2032	および 1209 		1.39% 2.497.7
2033	および 1209 		1.46% 2.509.8

【 1 3 7 9 】



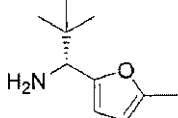
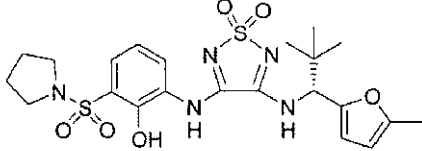
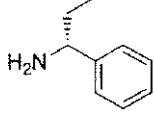
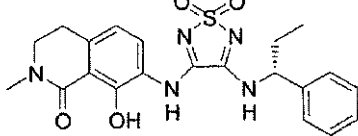
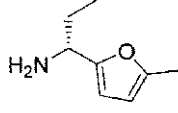
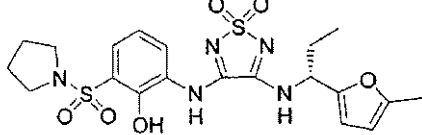
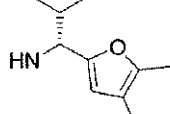
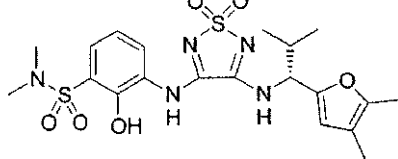
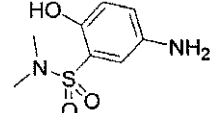
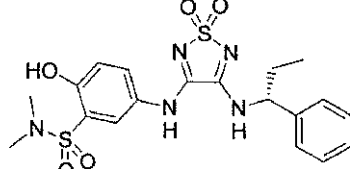
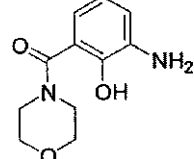
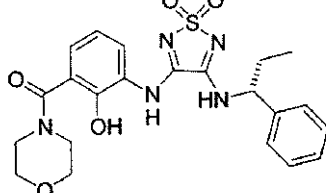
## 【化 6 0 6】

2034	<p>および 1210</p> 		<p>1. 89% 2. 489.9</p>
2035	<p>および 1209</p> 		<p>1. 13% 2. 469.6</p>
2036	<p>および 1211</p> 		<p>1. 36% 2. 509.5</p>
2037	<p>および 1212</p> 		<p>1. 48% 2. 577.7</p>
2038	<p>および 23.1</p> 		<p>1. 12% 2. 470.0</p>
2039	<p>および 23.8</p> 		<p>1. 1% 2. 539.8</p>
2040	<p>および 23.1</p> 		<p>1. 19% 2. 456.0</p>

## 【 1 3 8 0 】



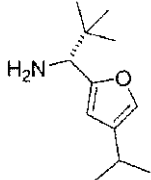
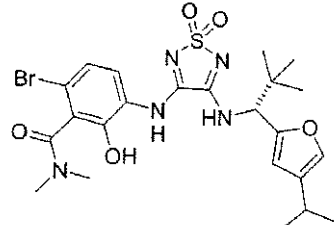
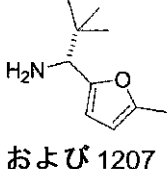
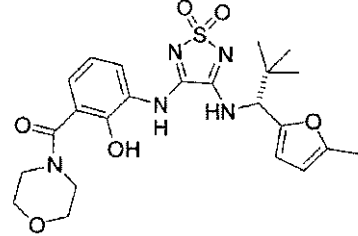
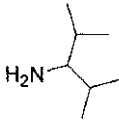
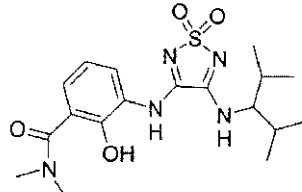
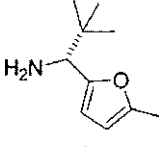
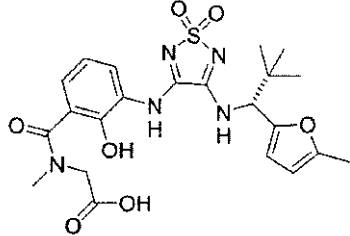
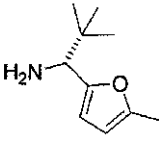
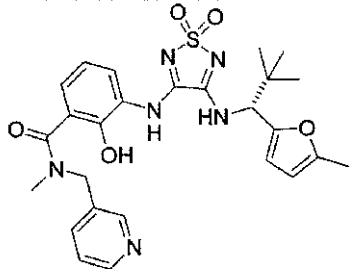
## 【化 6 0 7】

2041	 および 1216		1. 73% 2. 523.7
2042	 および 1217		1. 23% 2. 442.0
2043	 および 1216		1. 38% 2. 495.6
2044	 および 1209		1. 25% 2. 497.6
2045	 および 23.1		1. 4% 2. 466.0
2046	 および 23.1		1. 33% 2. 471.9

## 【 1 3 8 1 】



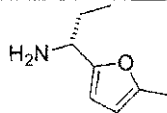
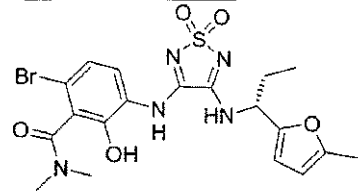
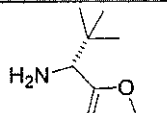
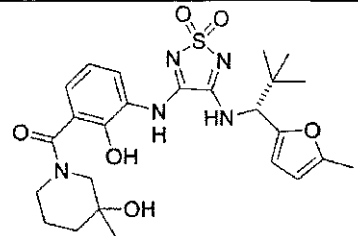
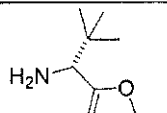
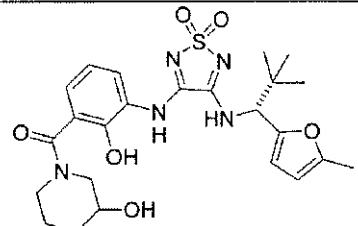
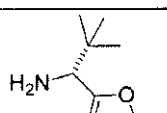
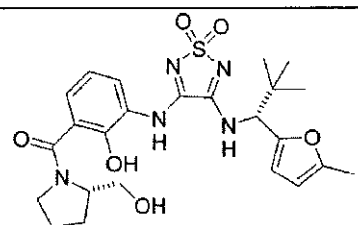
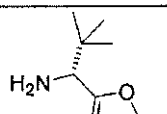
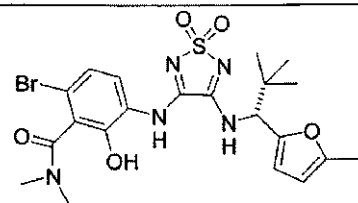
【化 6 0 8】

2047	 および 23.8		1. 9% 2. 567.9
2049	 および 1207		1. 28% 2. 526.0 (M+Na)
2050	 および 22		1. 17% 2. 410.0
2051	 および 1218		1. 43% 2. 505.8
2052	 および 1219		1. 45% 2. 539.0

【 1 3 8 2】



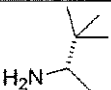
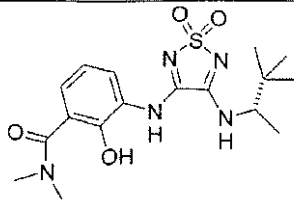
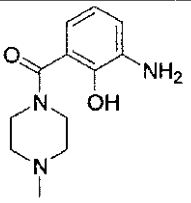
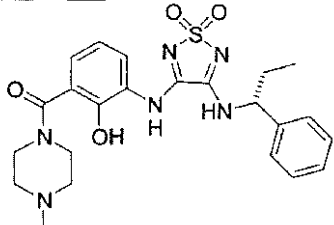
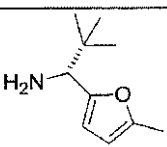
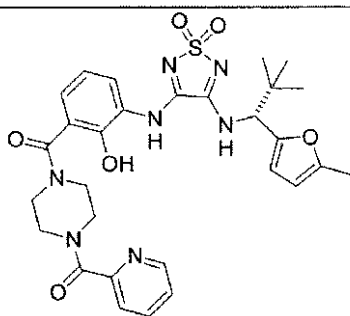
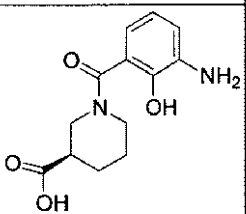
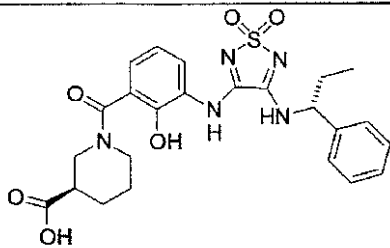
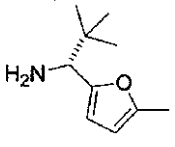
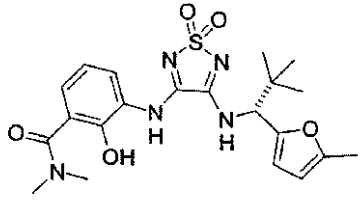
【化 6 0 9】

2053	 および 23.8		1. 22% 2. 511.6
2054	 および 1220		1. 55% 2. 531.9
2055	 および 1221		1. 46% 2. 517.9
2056	 および 1222		1. 38% 2. 517.9
2057	 および 23.8		1. 1% 2. 539.8

【 1 3 8 3 】



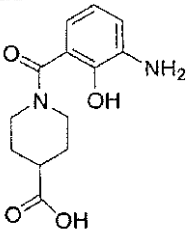
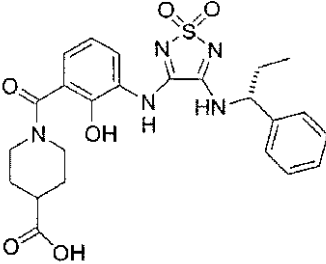
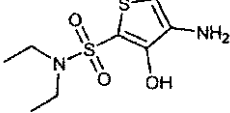
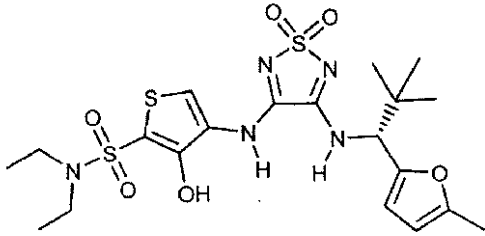
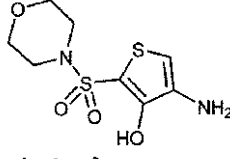
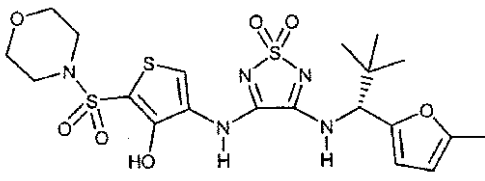
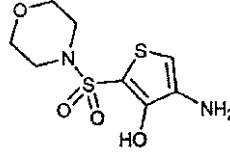
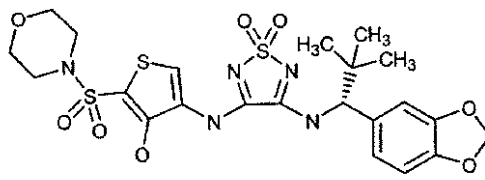
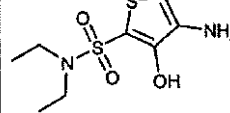
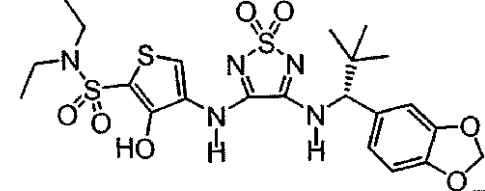
【化 6 1 0】

2058	 および 22		1.23% 2.396.0
2059	 および 1205		1.41% 2.485.0
2060	 および 1223		1.55% 2.608.0
2062	 および 23.1		1.11% 2.513.9
2063	 および 22		1.5% 2.461.7

【 1 3 8 4 】



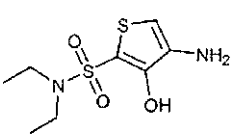
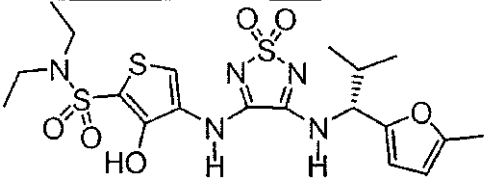
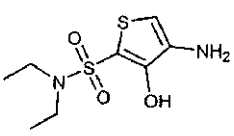
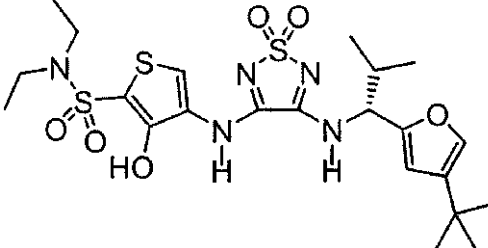
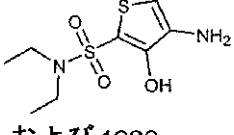
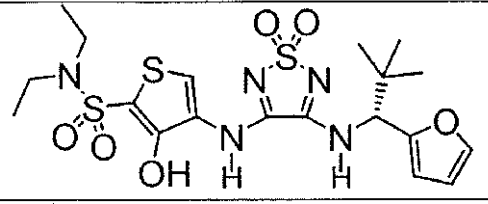
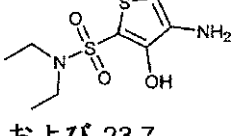
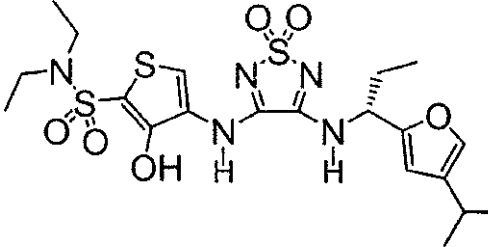
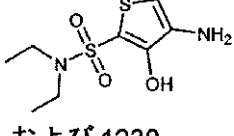
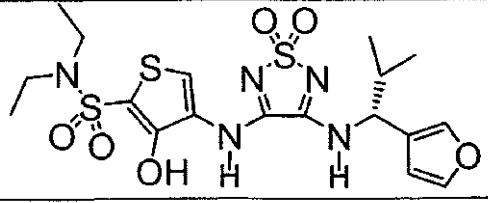
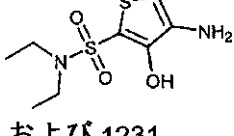
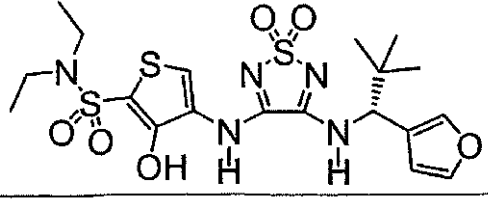
## 【化 6 1 1】

2064	 <p>および 23.1</p>		1. 21% 2. 514.0
2065	 <p>および 1225</p>		1. 41% 2. 532
2066	 <p>および 1225</p>		1. 48% 2. 546
2067	 <p>および 1226</p>		1. 23% 2. 586
2068	 <p>および 1226</p>		1. 58% 2. 572

## 【 1 3 8 5 】



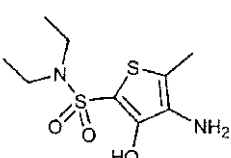
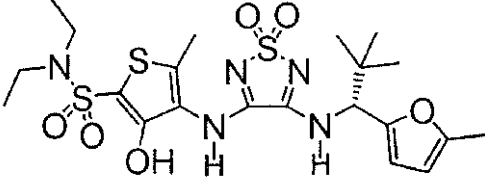
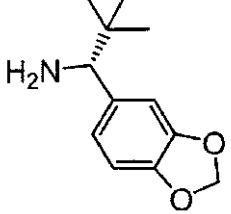
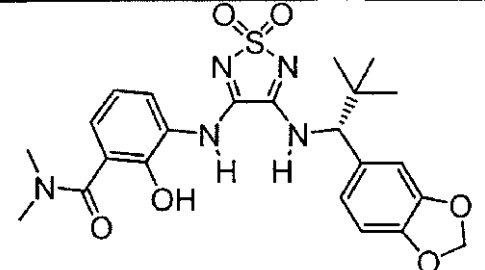
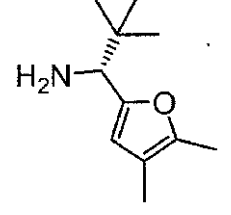
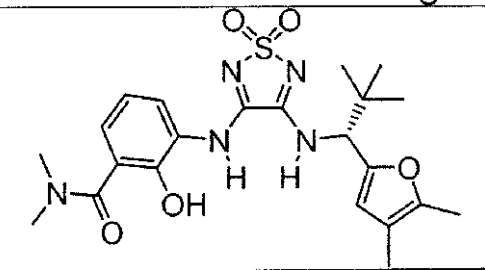
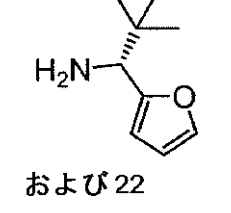
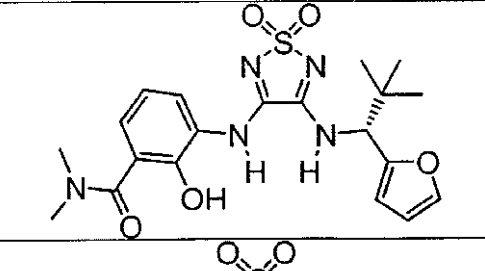
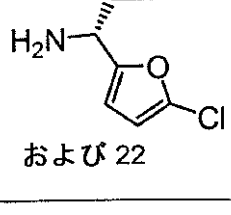
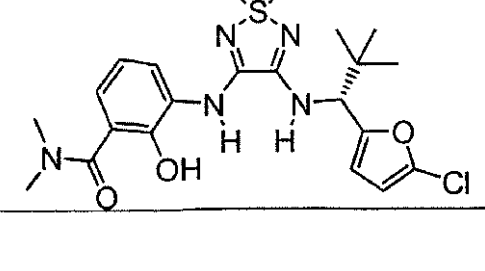
## 【化 6 1 2】

2069	 および 1227		1.43% 2.518
2070	 および 1228		1.28% 2.560
2071	 および 1229		1.69% 2.518
2072	 および 23.7		1.27% 2.532
2073	 および 1230		1.23% 2.504
2074	 および 1231		1.44% 2.518

## 【 1 3 8 6 】



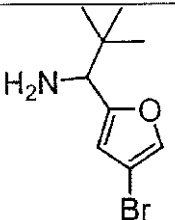
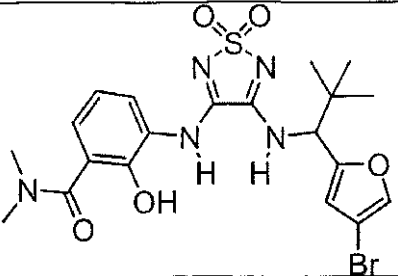
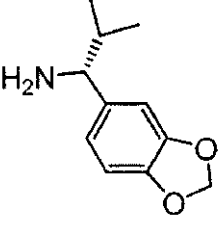
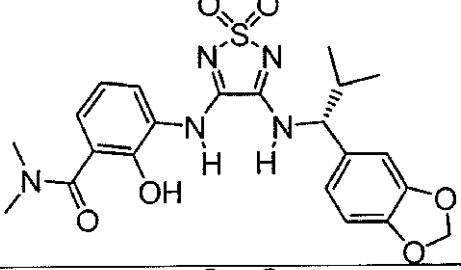
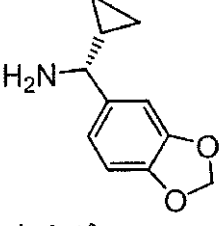
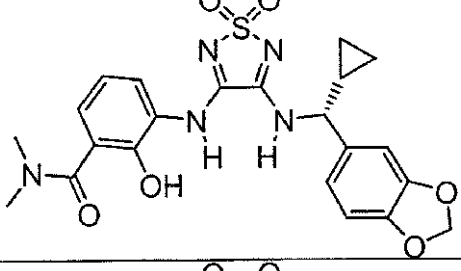
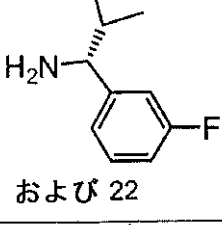
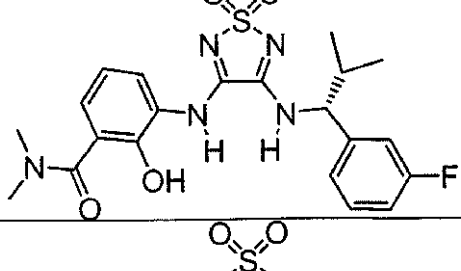
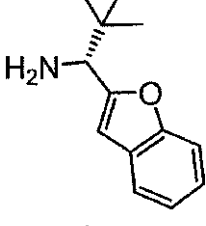
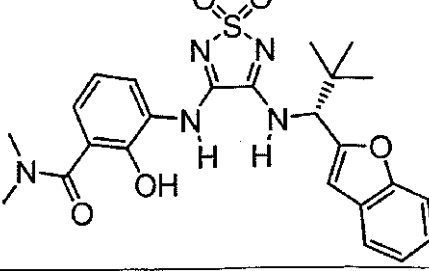
## 【化 6 1 3】

2075	 および 1225		1. 48% 2. 546
2076	 および 22		1. 48% 2. 502
2077	 および 22		1. 24% 2. 476
2078	 および 22		1. 22% 2. 448
2079	 および 22		1. 28% 2. 482

## 【 1 3 8 7 】



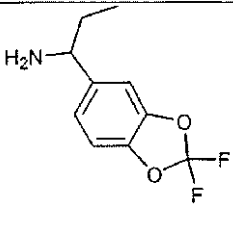
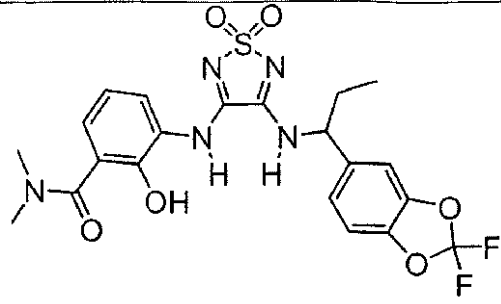
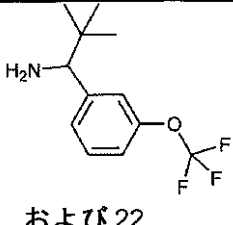
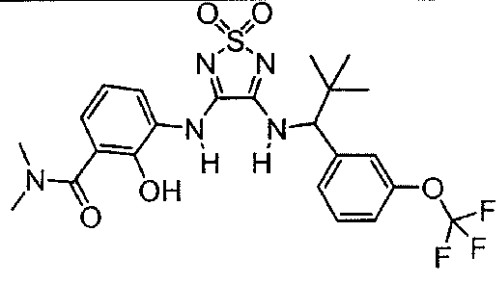
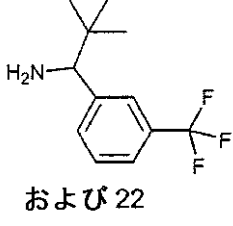
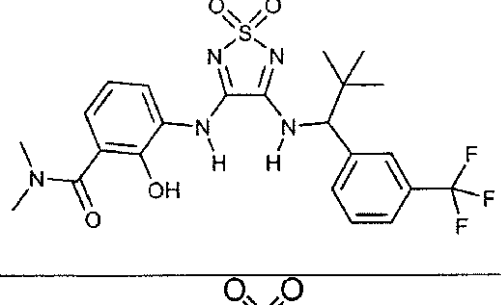
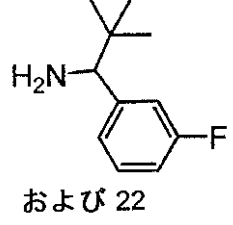
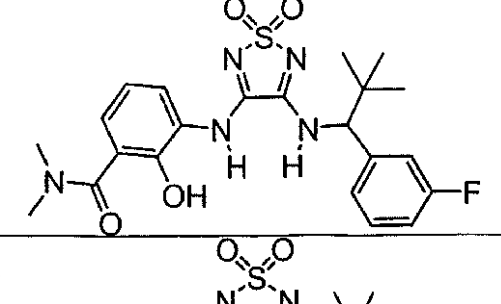
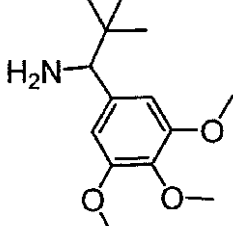
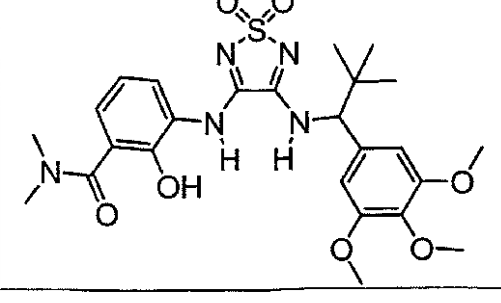
【化 6 1 4】

2080	 <p>および 22</p>		1. 38% 2. 528
2081	 <p>および 22</p>		1. 27% 2. 488
2082	 <p>および 22</p>		1. 29% 2. 486
2083	 <p>および 22</p>		1. 36% 2. 462
2084	 <p>および 22</p>		1. 40% 2. 498

【 1 3 8 8 】



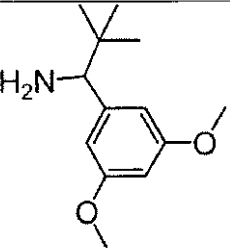
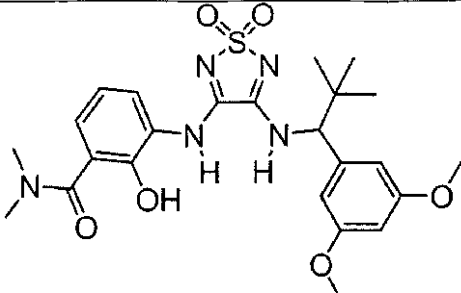
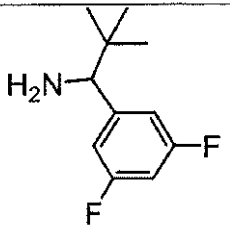
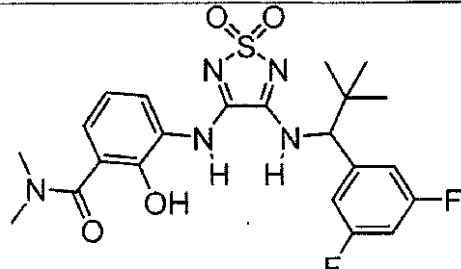
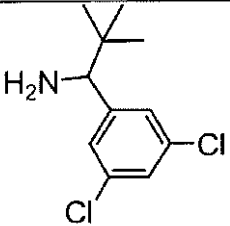
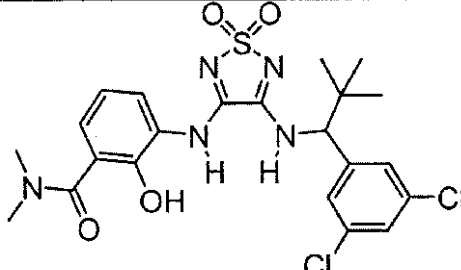
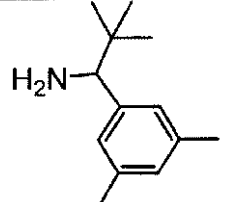
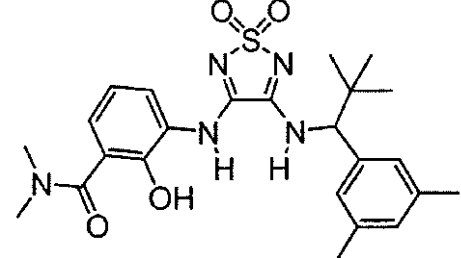
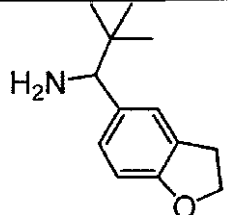
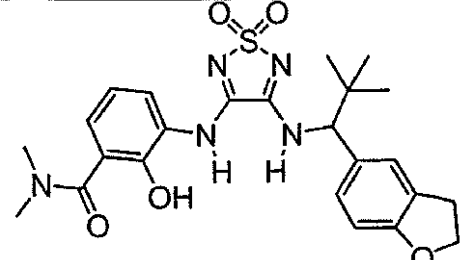
## 【化 6 1 5】

2085	 および 22		1. 67% 2. 510
2086	 および 22		1. 71% 2. 542
2087	 および 22		1. 58% 2. 526
2088	 および 22		1. 70% 2. 476
2089	 および 22		1. 42% 2. 548

## 【 1 3 8 9 】



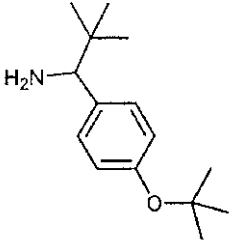
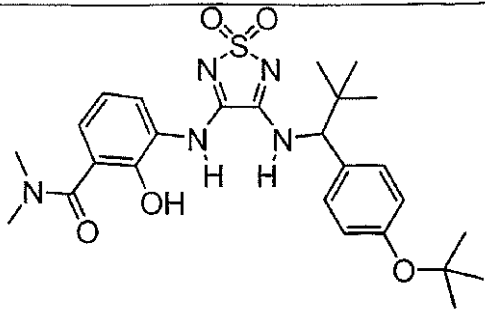
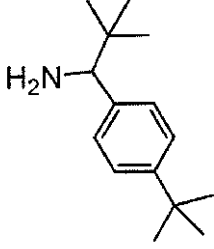
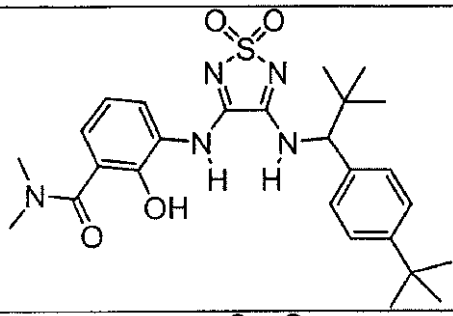
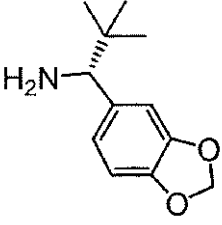
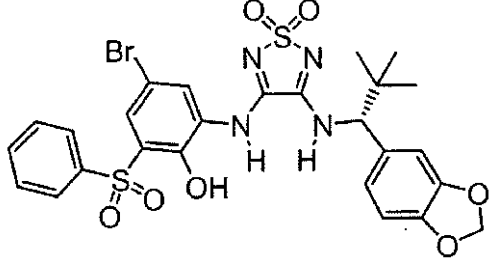
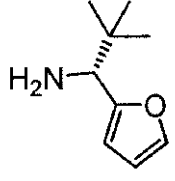
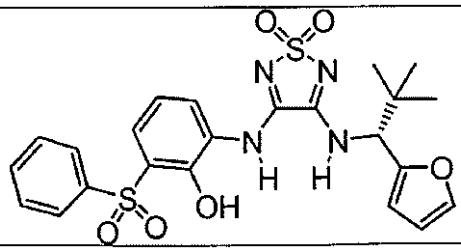
【化 6 1 6】

2090	 <p>および 22</p>		1.47% 2.518
2091	 <p>および 22</p>		1.37% 2.494
2092	 <p>および 22</p>		1.39% 2.526
2093	 <p>および 22</p>		1.34% 2.486
2094	 <p>および 22</p>		1.48% 2.500

【 1 3 9 0】



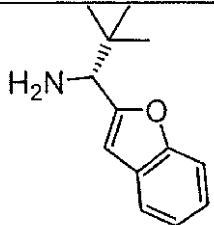
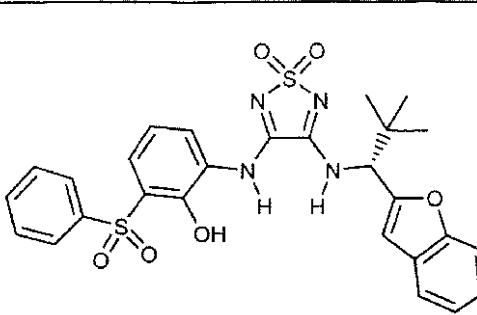
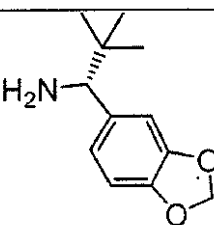
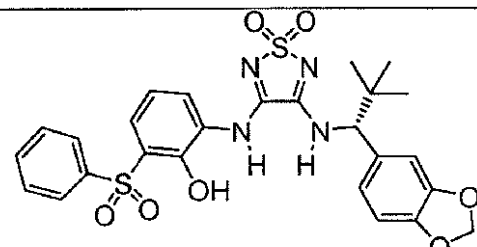
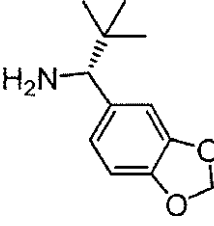
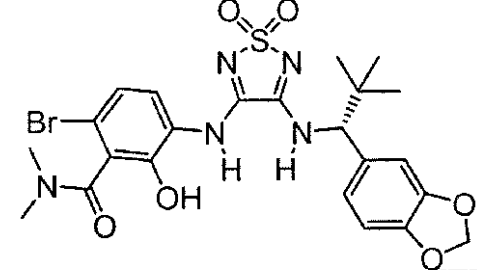
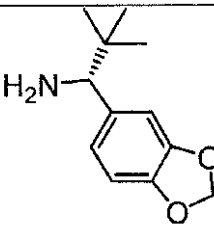
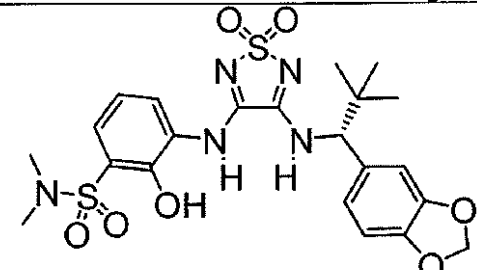
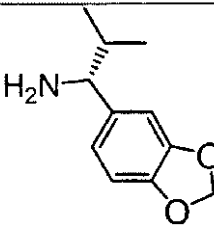
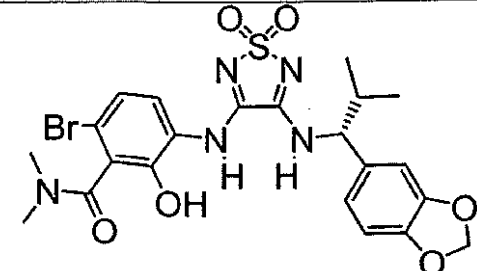
## 【化 6 1 7】

2095	 <p>および 22</p>		1.38% 2.530
2096	 <p>および 22</p>		1.21% 2.514
2097	 <p>および 1232</p>		1.13% 2.649
2098	 <p>および 1233</p>		1.49% 2.517

## 【 1 3 9 1 】



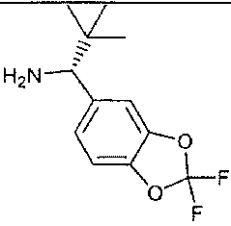
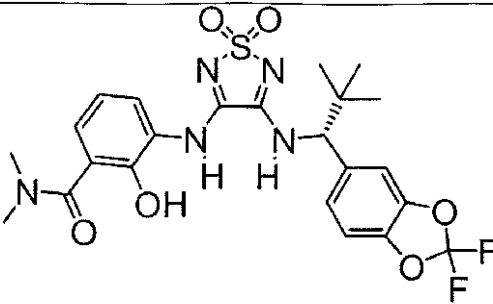
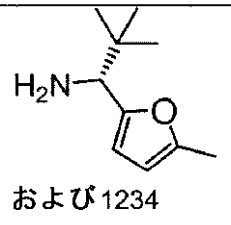
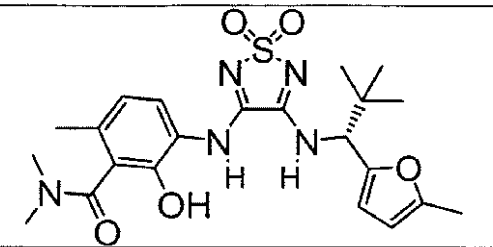
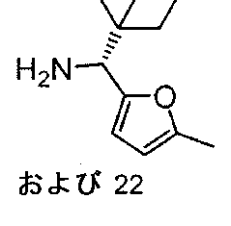
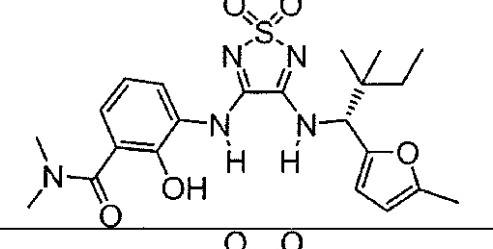
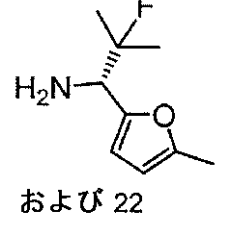
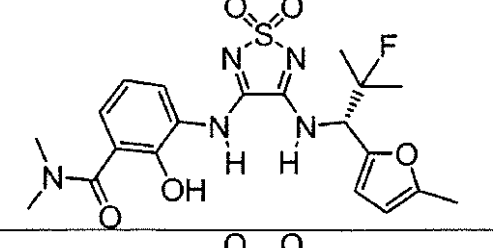
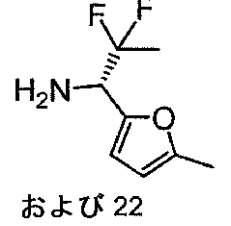
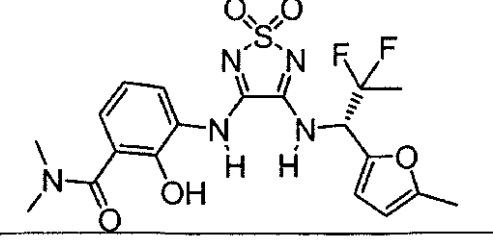
## 【化 6 1 8】

2099	 および 1233		1. 22% 2. 567
2100	 および 1233		1. 40% 2. 571
2101	 および 23.8		1. 15% 2. 582
2102	 および 1209		1. 15% 2. 538
2103	 および 23.8		1. 9% 2. 568

## 【 1 3 9 2 】



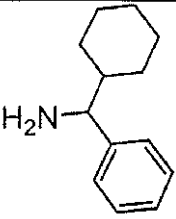
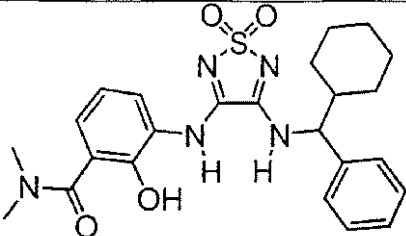
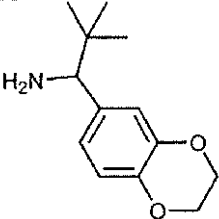
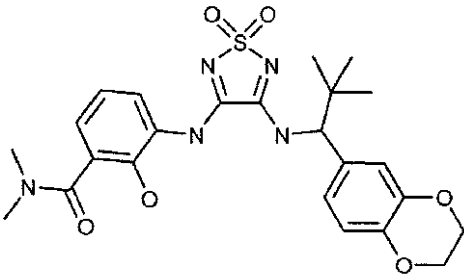
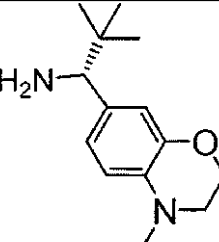
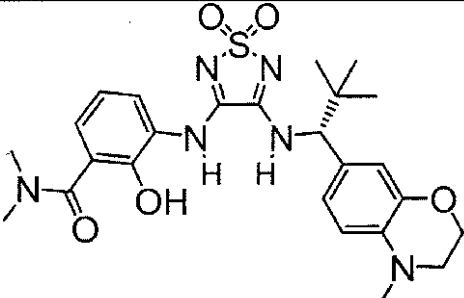
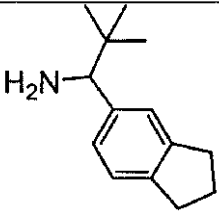
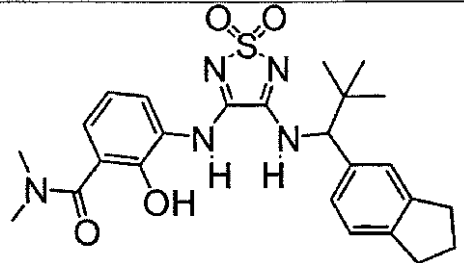
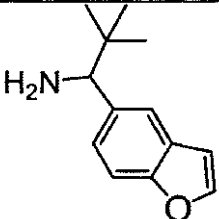
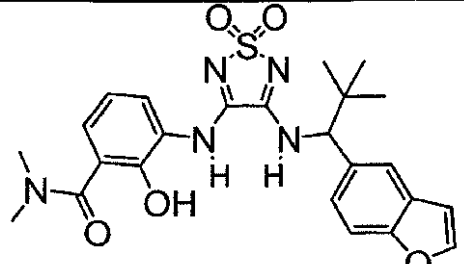
## 【化 6 1 9】

2104	 <p>および 22</p>		1. 29% 2. 538
2105	 <p>および 1234</p>		1. 15% 2. 476
2106	 <p>および 22</p>		1. 11% 2. 476
2107	 <p>および 22</p>		1. 26% 2. 466
2108	 <p>および 22</p>		1. 25% 2. 470

## 【 1 3 9 3 】



## 【化 6 2 0】

2109	 <p>および 22</p>		1. 34% 2. 448
2110	 <p>および 22</p>		1. 24% 2. 480
2111	 <p>および 22</p>		1. 17% 2. 516
2112	 <p>および 22</p>		1. 22% 2. 498
2113	 <p>および 22</p>		1. 30% 2. 516

本発明は、上記の特定の実施形態に関連して記載されてきたが、それらの多くの代替、改変およびバリエーションが、当業者に明らかである。このようなすべての代替、改変およびバリエーションは、本発明の精神および範囲内に含まれることが意図される。