(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519227
(P2025-519227A)
(43)公表日　令和7年6月24日(2025.6.24)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/34 (2006.01)		C07D	213/34	CSP 4C076
C07D 213/71 (2006.01)		C07D	213/71	4C086
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/5377	4H006
A61K 31/4402(2006.01)		A61K	31/4402	
A61K 31/44 (2006.01)		A61K	31/44	

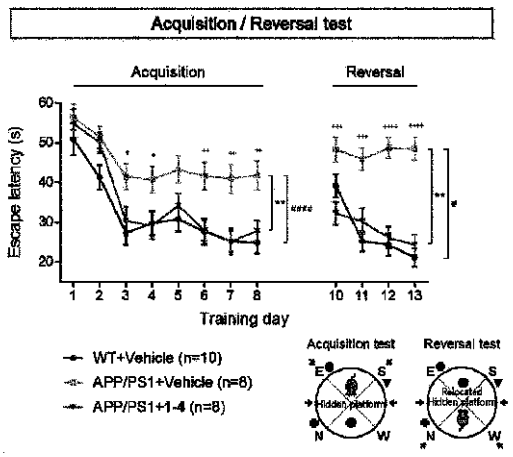
審査請求　有　予備審査請求　未請求　（全120頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-570984(P2024-570984)
(86)(22)出願日　令和5年6月5日(2023.6.5)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月29日(2025.1.29)
(86)国際出願番号　PCT/KR2023/007673
(87)国際公開番号　WO2023/234759
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　10-2022-0068235
(32)優先日　令和4年6月3日(2022.6.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

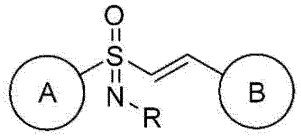
(71)出願人　304039548
コリア・インスティテュート・オブ・サイエンス・アンド・テクノロジー
大韓民国，ソウル　１３６－７９１，ソンブック－ク，ファランノ　１４－ギル　５
(74)代理人　110001508
弁理士法人　津国
(72)発明者　パク，キダク
大韓民国、ソウル　０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ　１４－ギル　５
(72)発明者　パク，ジョンヒョン
大韓民国、ソウル　０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ　１４－ギル　５
(72)発明者　チェ，ジウォン
大韓民国、ソウル　０２７９２、ソンブ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規なスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩、及びその使用

(57)【要約】
本発明は、スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩、及び前記誘導体を有効成分として含む癌予防又は治療用の組成物などに関するものであり、本発明のスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩は、Ｎｒｆ２活性化効果に優れ、溶解度及び薬物代謝安定性が高く、抗炎症及び抗酸化効果があり、運動能力及び認知能力を向上するので、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患、好ましくは肝臓疾患、腎臓疾患、肺疾患、神経変性疾患、ミトコンドリア筋症、フリードライヒ運動失調症、角膜内皮細胞減少、及び乾癬などの予防又は治療に用いられる。

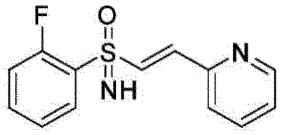


【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記化学式１で示されるスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩。
【化１】



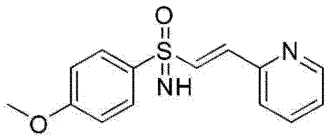
（式１）

前記化学式１において、
Ａ及びＢは、それぞれ独立にフェニル又はピリジンであり、
Ｒは、水素、シアノ基、トリメチルシリル基（Ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅ、ＴＭＳ）、又はメチル基であり（ただし、Ａ及びＢがいずれもフェニルである場合、Ｒが水素である場合は除く）、
前記Ａ及びＢは、それぞれ非置換であるか、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$のアルキル基、及びＣ$_1$－Ｃ$_7$のアルコキシ基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換され（ただし、Ａ及びＢがいずれも非置換である場合は除く）、
前記アルキル基又はアルコキシ基の１つ以上の水素は、非置換であるか、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、及びモルホリン基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換されたものである。
【請求項２】
前記化学式１で示されるスルファノン誘導体は、下記化学式で示される化合物からなる群から選ばれるいずれか１つ以上であることを特徴とする、請求項１に記載のスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩。
【化２】



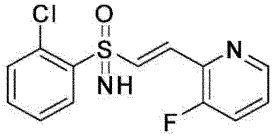
（式１－１）

【化３】



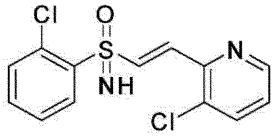
（式１－２）

【化４】



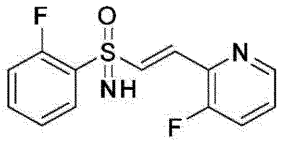
（式１－３）

【化５】



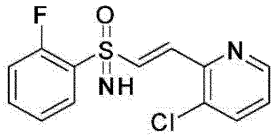
（式１－４）

【化６】



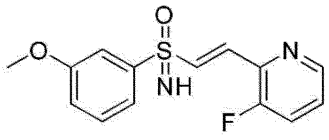
（式１－５）

【化７】



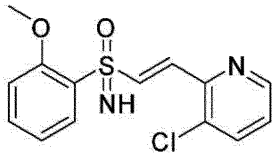
（式１－６）

【化８】



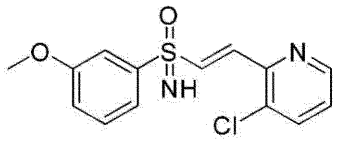
（式１－７）

【化９】



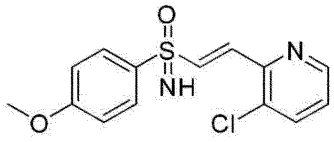
（式１－８）

【化１０】



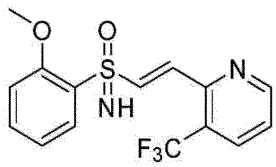
（式１－９）

【化１１】



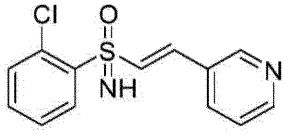
（式１－１０）

【化１２】



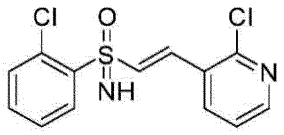
（式１－１１）

【化１３】



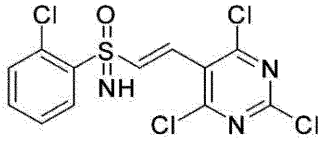
（式１－１２）

【化１４】



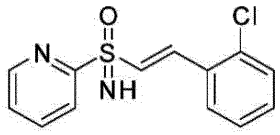
（式１－１３）

【化１５】



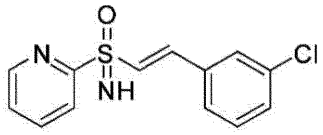
（式１－１４）

【化１６】



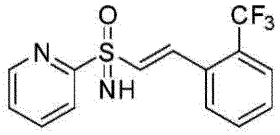
（式１－１５）

【化１７】



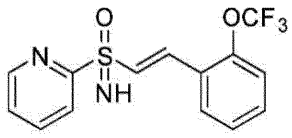
（式１－１６）

【化１８】



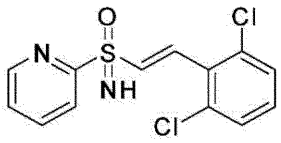
（式１－１７）

【化１９】



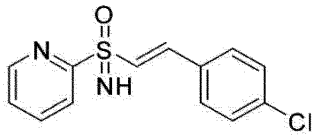
（式１－１８）

【化２０】



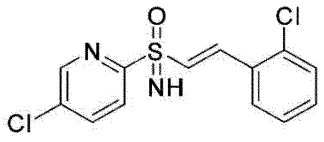
（式１－１９）

【化２１】



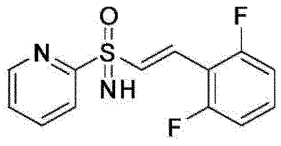
（式１－２０）

【化２２】



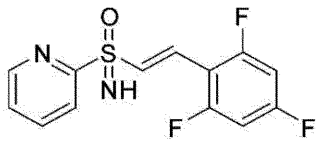
（式１－２１）

【化２３】



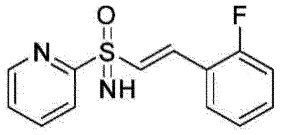
（式１－２２）

【化２４】



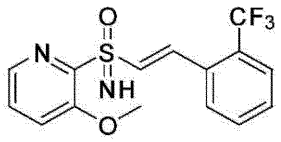
（式１－２３）

【化２５】



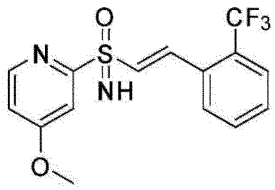
（式１－２４）

【化２６】



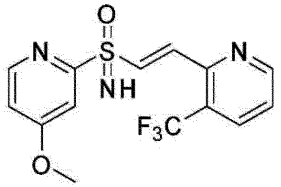
（式１－２５）

【化２７】



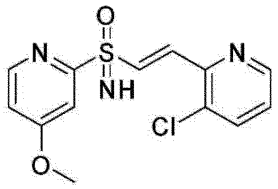
（式１－２６）

【化２８】



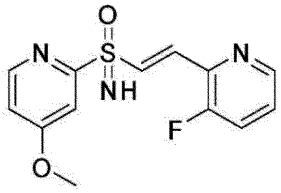
（式１－２７）

【化２９】



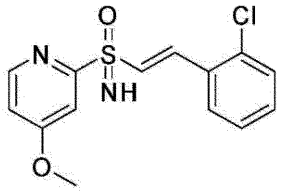
（式１－２８）

【化３０】



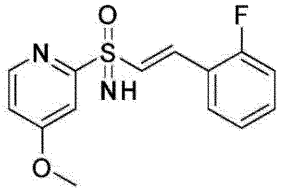
（式１－２９）

【化３１】



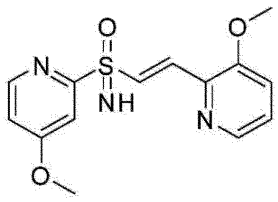
（式１－３０）

【化３２】



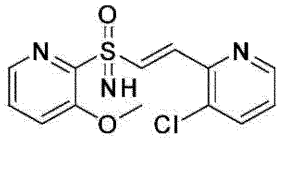
（式１－３１）

【化３３】



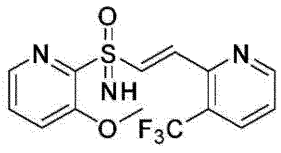
（式１－３２）

【化３４】



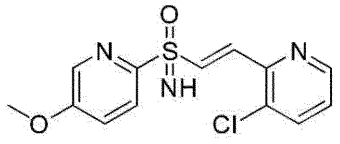
（式１－３３）

【化３５】



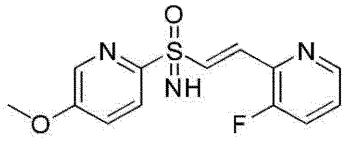
（式１－３４）

【化３６】



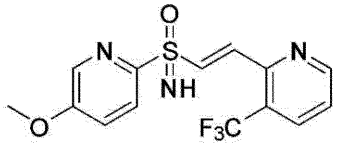
（式１－３５）

【化３７】



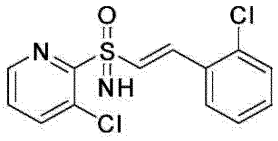
（式１－３６）

【化３８】



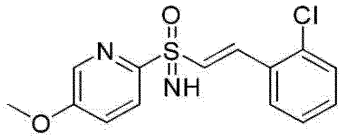
（式１－３７）

【化３９】



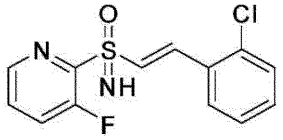
（式１－３８）

【化４０】



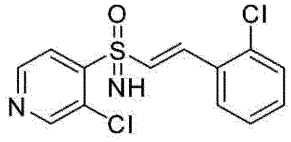
（式１－３９）

【化４１】



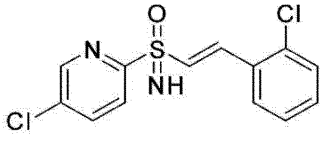
（式１－４０）

【化４２】



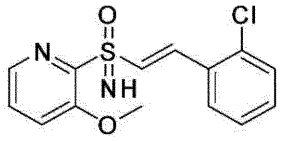
（式１－４１）

【化４３】



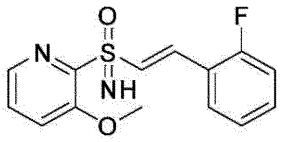
（式１－４２）

【化４４】



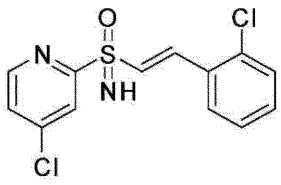
（式１－４３）

【化４５】



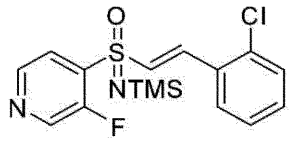
（式１－４４）

【化４６】



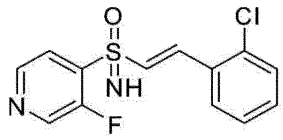
（式１－４５）

【化４７】



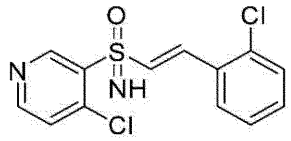
（式１－４６）

【化４８】



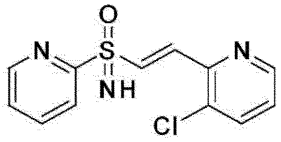
（式１－４７）

【化４９】



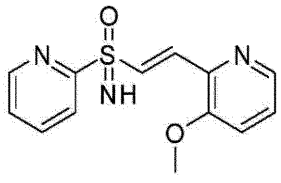
（式１－４８）

【化５０】



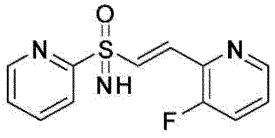
（式１－４９）

【化５１】



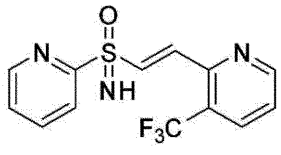
（式１－５０）

【化５２】



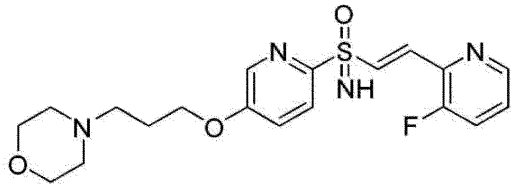
（式１－５１）

【化５３】



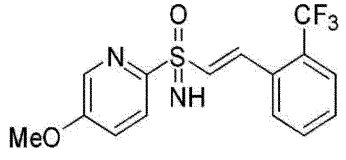
（式１－５２）

【化５４】



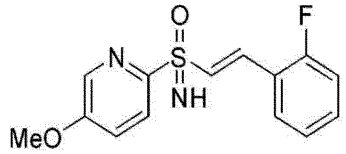
（式１－５３）

【化５５】



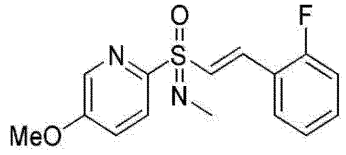
（式１－５４）

【化５６】



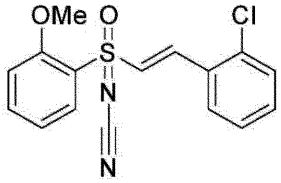
（式１－５５）

【化５７】



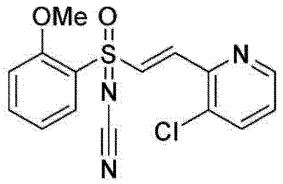
（式１－５６）

【化５８】



（式１－５７）

【化５９】

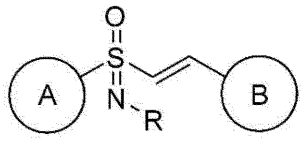


（式１－５８）

【請求項３】

下記化学式１で示されるスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含むＮｒｆ２（ｎｕｃｌｅａｒ ｆａｃｔｏｒ ｅｒｙｔｈｒｏｉｄ－ｄｅｒｉｖｅｄ ２－ｒｅｌａｔｅｄ ｆａｃｔｏｒ ２）活性化用組成物。

【化６０】



（式１）

前記化学式１において、

Ａ及びＢは、それぞれ独立にフェニル又はピリジンであり、

Ｒは、水素、シアノ基、トリメチルシリル基（Ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅ、ＴＭＳ）、又はメチル基であり（ただし、Ａ及びＢがいずれもフェニルである場合、Ｒが水素である場合は除く）、

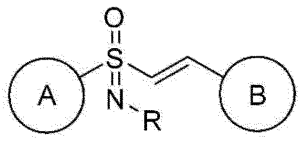
前記Ａ及びＢは、それぞれ非置換であるか、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、C_1－C_7のアルキル基、及びC_1－C_7のアルコキシ基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換され（ただし、Ａ及びＢがいずれも非置換である場合は除く）、

前記アルキル基又はアルコキシ基の１つ以上の水素は、非置換であるか、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、及びモルホリン基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換されたものである。

【請求項４】

下記化学式１で示されるスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む肝臓疾患（ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ）、腎臓疾患（ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ）、肺疾患（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ）、神経変性疾患（ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ）、ミトコンドリア筋症（Ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ ｍｙｏｐａｔｈｙ）、フリードライヒ運動失調症（Ｆｒｉｅｄｒｅｉｃｈ’ｓ ａｔａｘｉａ）、角膜内皮細胞減少（Ｃｏｒｎｅａｌｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｃｅｌｌ ｌｏｓｓ）、及び乾癬（Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ）からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の疾患の予防又は治療用の薬学的組成物。

【化６１】



（式１）

前記化学式１において、

Ａ及びＢは、それぞれ独立にフェニル又はピリジンであり、

Ｒは、水素、シアノ基、トリメチルシリル基（Ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅ、ＴＭＳ）、又はメチル基であり（ただし、Ａ及びＢがいずれもフェニルである場合、Ｒが水素である場合は除く）、

前記Ａ及びＢは、それぞれ非置換であるか、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、ニ

トロ基、Ｃ１－Ｃ７のアルキル基、及びＣ１－Ｃ７のアルコキシ基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換され（ただし、Ａ及びＢがいずれも非置換である場合は除く）、

前記アルキル基又はアルコキシ基の１つ以上の水素は、非置換であるか、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、及びモルホリン基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換されたものである。

【請求項５】

前記疾患は、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患であることを特徴とする、請求項４に記載の薬学的組成物。

【請求項６】

前記肝臓疾患は、アルコール性肝臓疾患（ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ）、非アルコール性肝臓疾患（ｎｏｎ－ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ）、非アルコール性脂肪肝（ｎｏｎ－ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｆａｔｔｙ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ；ＮＡＦＬＤ）、慢性肝損傷（ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｉｖｅｒ ｉｎｊｕｒｙ）、ウイルス性肝炎（ｖｉｒａｌ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ）、及び肝細胞癌腫（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）からなる群から選ばれるいずれか１つ以上であることを特徴とする、請求項４に記載の薬学的組成物。

【請求項７】

前記腎臓疾患は、糖尿病性腎症（ｄｉａｂｅｔｉｃ ｎｅｐｈｒｏｐａｔｈｙ）、巣状分節性糸球体硬化症（ｆｏｃａｌ ｓｅｇｍｅｎｔａｌ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）、腎線維症（ｒｅｎａｌ ｆｉｂｒｏｓｉｓ）、ループス様自己免疫性腎炎（ｌｕｐｕｓ－ｌｉｋｅ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｎｅｐｈｒｉｔｉｓ）、慢性腎臓疾患（ｃｈｒｏｎｉｃ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ；ＣＫＤ）、及び高血圧性腎臓疾患（ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｖｅ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ）からなる群から選ばれるいずれか１つ以上であることを特徴とする、請求項４に記載の薬学的組成物。

【請求項８】

前記肺疾患は、慢性閉塞性肺疾患（ｃｈｒｏｎｉｃ ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｄｉｓｅａｓｅ；ＣＯＰＤ）、肺気腫（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｅｍｐｈｙｓｅｍａ）、人工呼吸器関連肺傷害（ｖｅｎｔｉｌａｔｉｏｎ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｌｕｎｇ ｉｎｊｕｒｙ）、急性肺損傷（ａｃｕｔｅ ｌｕｎｇ ｉｎｊｕｒｙ；ＡＬＩ）、急性呼吸困難症候群（ａｃｕｔｅ ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ｄｉｓｔｒｅｓｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ；ＡＲＤＳ）、肺動脈高血圧（Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ａｒｔｅｒｙ ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ；ＰＡＨ）、及び前記肺動脈高血圧により誘導される右心不全（ｒｉｇｈｔ ｈｅａｒｔ ｆａｉｌｕｒｅ）からなる群から選ばれるいずれか１つ以上であることを特徴とする、請求項４に記載の薬学的組成物。

【請求項９】

前記神経変性疾患は、パーキンソン病（Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ；ＰＤ）、アルツハイマー症認知症（Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ；ＡＤ）、ハンチントン病（ｈｕｎｔｉｎｇｔｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）、ルー・ゲリッグ病（Ｌｏｕ Ｇｅｈｒｉｇ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）、てんかん（ｅｐｉｌｅｐｓｙ）、うつ病（ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）、不眠症（ｉｎｓｏｍｎｉａ）、不安障害（ａｎｘｉｅｔｙ）、及び多発性硬化症（Ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ；ＭＳ）からなる群から選ばれるいずれか１つ以上であることを特徴とする、請求項４に記載の薬学的組成物。

【請求項１０】

前記薬学的組成物は、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩；及び

薬学的に許容可能な担体、賦形剤、希釈剤、安定化剤、及び防腐剤からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の付加成分をさらに含むことを特徴とする、請求項４に記載の薬学的組成物。

【請求項１１】

前記薬学的組成物は、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、及び注射剤からなる群から選ば

れるいずれか１つ以上の剤形を有することを特徴とする、請求項１０に記載の薬学的組成物。

【請求項１２】

以下のステップを含むスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法。

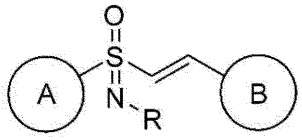
（１）化学式２で示される化合物から化学式３で示される化合物を製造するステップ、

（２）化学式３で示される化合物から化学式４で示される化合物を製造するステップ、

（３）化学式４で示される化合物から化学式５で示される化合物を製造するステップ、及び

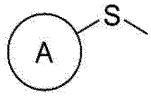
（４）化学式５で示される化合物に化学式６で示される化合物を添加して化学式１で示される化合物を製造するステップ。

【化６２】



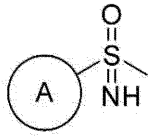
（式１）

【化６３】



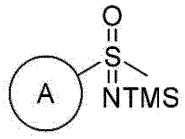
（式２）

【化６４】



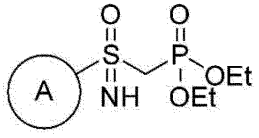
（式３）

【化６５】



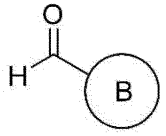
（式４）

【化６６】



（式５）

【化６７】



（式６）

前記化学式１～化学式６において、

Ａ及びＢは、それぞれ独立にフェニル又はピリジンであり（ただし、Ａ及びＢがいずれもフェニルである場合は除く）、

Ｒは、水素、トリメチルシリル基（Ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅ、ＴＭＳ）、又はメチル基であり、

前記Ａ及びＢは、それぞれ非置換であるか、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、C_1－C_7のアルキル基、及びC_1－C_7のアルコキシ基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換され（ただし、Ａ及びＢがいずれも非置換である場合は除く）、
前記アルキル基又はアルコキシ基の１つ以上の水素は、非置換であるか、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、及びモルホリン基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換されたものである。
【請求項１３】
前記（１）ステップは、化学式２で示される化合物をメタノール（ＭｅＯＨ）に溶解し、炭酸アンモニウム（$(NH_4)_2CO_3$）とジアセトキシヨードベンゼン（$PhI(OAc)_2$）を順に添加することを特徴とする、請求項１２に記載の製造方法。
【請求項１４】
前記（２）ステップは、化学式３で示される化合物にヘキサメチルジシラザン（ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌｄｉｓｉｌａｚａｎｅ、ＨＭＤＳ）を添加した後、還流撹拌することを特徴とする、請求項１２に記載の製造方法。
【請求項１５】
前記（３）ステップは、化学式４で示される化合物を、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）に溶解し、ｎ－ブチルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ）及びジエチルクロロホスフェート（Ｄｉｅｔｈｙｌ　ｃｈｌｏｒｏｐｈｏｓｐｈｉｔｅ）を順に添加することを特徴とする、請求項１２に記載の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、新規なスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩、その製造方法、それを有効成分として含むＮｒｆ２活性化剤、及びＮｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防又は治療用の薬学的組成物などに関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｎｒｆ２（ｎｕｃｌｅａｒ　ｆａｃｔｏｒ　ｅｒｙｔｈｒｏｉｄ－ｄｅｒｉｖｅｄ　２－ｒｅｌａｔｅｄ　ｆａｃｔｏｒ　２）は、キャップ－アンド－カラーファミリ塩基性領域－ロイシンジッパー（Ｃａｐ’ｎ’Ｃｏｌｌａｒ　ｆａｍｉｌｙ　ｂａｓｉｃ　ｒｅｇｉｏｎ－ｌｅｕｚｉｎｅ　ｚｉｐｐｅｒ）転写因子として細胞を保護する様々な遺伝子の発現に関与する領域であるＡＲＥ（Ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｅｌｅｍｅｎｔ）シーケンスと結合して遺伝子の転写を誘導する。すべての抗酸化酵素の発現がＡＲＥ誘導物質により誘導されるわけではないが、抗酸化酵素の発現がＡＲＥを媒介としたＮｒｆ２の活性化を通じて誘導されることは、この転写因子を人為的にノックアウトさせたＮｒｆ２－ｎｕｌｌマウスを用いた研究を通じて明らかになった。
【０００３】
Ｎｒｆ２は、Ｋｅａｐ１（Ｋｅｌｃｈ－ｌｉｋｅ　ＥＣＨ　ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｐｒｏｔｅｉｎ　１）により否定的に調節され、酸化的ストレスのない状況で、Ｎｒｆ２はＫｅａｐ１と結合してユビキチン化され、プロテアソームにより分解されるが、酸化的ストレスの状況ではＫｅａｐ１のシステイン残基の変形を通じてＮｒｆ２との結合が分離され、Ｎｒｆ２は核中に移動してＡＲＥと結合して、プロモータ部位に有している様々な抗酸化遺伝子の転写を増加させる。
【０００４】
天然物、食品、代謝産物、有機合成化合物などでＮｒｆ２－Ｋｅａｐ１経路を通じる保護遺伝子の転写を引き起こす様々な構造の化合物が発見された。これまで知られていた化合物はいずれもＫｅａｐ１のシステインと反応できる親電子性化合物であるか、又は細胞内の代謝過程を通じて親電子性化合物に変化する化合物である。このように親電子性を有する化合物や活性酸素種がＫｅａｐ１のシステイン残基と反応してチオル基を酸化させる

か、又は共有結合することで、Ｋｅａｐ１の構造変化を引き起こす。Ｋｅａｐ１のシステイン残基の変化により分離したＮｒｆ２は、核に移動してＡＲＥと結合することで、抗酸化酵素の発現を誘導する。親電子性化合物を用いてＮｒｆ２－Ｋｅａｐ１経路を予め活性化させることで、酸化ストレスに対抗する化学的防御機序でＮｒｆ２活性剤が退行性脳疾患の発展を防止することができることが報告された。

【０００５】

このようなＫｅａｐ１のシステイン残基と反応する薬物として、スルフォラファン（１－ｉｓｏｔｈｉｏｃｙａｎａｔｏ－４－ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｉｎｙｌｂｕｔａｎｅ、ｓｕｌｆｏｒａｐｈａｎｅ）は、主にブロッコリーや白菜などのアブラナ科の植物に存在し、Ｎｒｆ２を活性化してドパミン性神経細胞を酸化性ストレスから保護する。しかし、スルフォラファンは、チオル基を有している細胞内の様々なタンパク質を非選択的に変性して細胞毒性を誘発することがあり、血液脳関門透過率が非常に低いデメリットがある。また、これを体内に投与する場合、１時間以内に消えてしまうので、Ｎｒｆ２活性誘導効果が持続できず、これにより、一定の活性を示すために高濃度で投与する場合、細胞毒性を引き起こす。

【０００６】

したがって、従来のＮｒｆ２活性化剤が有する問題を克服する新規なＮｒｆ２活性化剤の開発が要求される。このような脈絡で本発明者らは、新規なスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩がＮｒｆ２活性化効果に優れ、溶解度及び薬物代謝安定性が高く、抗炎症及び抗酸化効果があり、運動能力及び認知能力を向上する点を確認して本発明を完成した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

本発明の技術的課題は、スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を提供することである。

【０００８】

また、本発明の他の目的は、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含むＮｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防、改善、又は治療用組成物を提供することである。

【０００９】

本発明の技術的課題は、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法を提供することである。

【００１０】

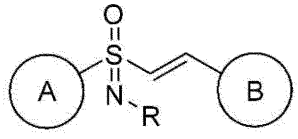
しかし、本発明の技術的課題は、以上で言及した課題に制限されず、言及していないさらに別の課題は、以下の記載から当技術分野における通常の技術者に明確に理解されるであろう。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

前記課題を解決するために、本発明は、下記化学式１で示されるスルファノン誘導体又はそのラセミ体、異性体、溶媒化物又は薬学的に許容可能な塩を提供する。

【化１】



（式１）

前記化学式１において、

ＡおよびＢは、それぞれ独立にフェニル又はピリジンであり、

Ｒは、水素、シアノ基、トリメチルシリル基（Ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅ、

ＴＭＳ）、又はメチル基であり、
前記Ａ及びＢは、それぞれ非置換であるか、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$のアルキル基、及び$Ｃ_{1}－Ｃ_{7}$のアルコキシ基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換され、
前記アルキル基又はアルコキシ基の１つ以上の水素は、非置換であるか、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、及びモルホリン基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換されたものであってもよい。
【００１２】
本発明の一具現例として、前記化学式１で示されるスルファノン誘導体は、下記化合物からなる群から選ばれるいずれか１つであってもよい。
（１）（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（２）（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（３）（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（４）（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（５）（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（６）（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（７）（Ｅ）－（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（８）（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（９）（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１０）（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１１）（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１２）（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１３）（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１４）（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－（２，４，６－ｔｒｉｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｍｉｄｉｎ－５－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１５）（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１６）（Ｅ）－（３－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１７）（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｓｔｙｒｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１８）（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｏｘｙ）ｓｔｙｒｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；
（１９）（Ｅ）－（２，６－ｄｉｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－$λ^{6}$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ；

(20) (E)-(4-chlorostyryl)(imino)(pyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(21) (E)-(5-chloropyridin-2-yl)(2-chlorostyryl)(imino)-λ⁶-sulfanone;
(22) (E)-(2,6-difluorostyryl)(imino)(pyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(23) (E)-imino(pyridin-2-yl)(2,4,6-trifluorostyryl)-λ⁶-sulfanone;
(24) (E)-(2-fluorostyryl)(imino)(pyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(25) (E)-imino(3-methoxypyridin-2-yl)(2-(trifluoromethyl)styryl)-λ⁶-sulfanone;
(26) (E)-imino(4-methoxypyridin-2-yl)(2-(trifluoromethyl)styryl)-λ⁶-sulfanone;
(27) (E)-imino(4-methoxypyridin-2-yl)(2-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)vinyl)-λ⁶-sulfanone;
(28) (E)-(2-(3-chloropyridin-2-yl)vinyl)(imino)(4-methoxypyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(29) (E)-(2-(3-fluoropyridin-2-yl)vinyl)(imino)(4-methoxypyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(30) (E)-(2-chlorostyryl)(imino)(4-methoxypyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(31) (E)-(2-fluorostyryl)(imino)(4-methoxypyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(32) (E)-imino(4-methoxypyridin-2-yl)(2-(3-methoxypyridin-2-yl)vinyl)-λ⁶-sulfanone;
(33) (E)-(2-(3-chloropyridin-2-yl)vinyl)(imino)(3-methoxypyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(34) (E)-imino(3-methoxypyridin-2-yl)(2-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)vinyl)-λ⁶-sulfanone;
(35) (E)-(2-(3-chloropyridin-2-yl)vinyl)(imino)(5-methoxypyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(36) (E)-(2-(3-fluoropyridin-2-yl)vinyl)(imino)(5-methoxypyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(37) (E)-imino(5-methoxypyridin-2-yl)(2-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)vinyl)-λ⁶-sulfanone;
(38) (E)-(3-chloropyridin-2-yl)(2-chlorostyryl)(imino)-λ⁶-sulfanone;
(39) (E)-(2-chlorostyryl)(imino)(5-methoxypyridin-2-yl)-λ⁶-sulfanone;
(40) (E)-(2-chlorostyryl)(3-fluoropyridi

n－2－yl）（imino）－λ⁶－sulfanone；
（41）（E）－（3－chloropyridin－4－yl）（2－chlorostyryl）（imino）－λ⁶－sulfanone；
（42）（E）－（5－chloropyridin－2－yl）（2－chlorostyryl）（imino）－λ⁶－sulfanone；
（43）（E）－（2－chlorostyryl）（imino）（3－methoxypyridin－2－yl）－λ⁶－sulfanone；
（44）（E）－（2－fluorostyryl）（imino）（3－methoxypyridin－2－yl）－λ⁶－sulfanone；
（45）（E）－（4－chloropyridin－2－yl）（2－chlorostyryl）（imino）－λ⁶－sulfanone；
（46）（E）－（2－chlorostyryl）（3－fluoropyridin－4－yl）（（trimethylsilyl）imino）－λ⁶－sulfanone；
（47）（E）－（2－chlorostyryl）（3－fluoropyridin－4－yl）（imino）－λ⁶－sulfanone；
（48）（E）－（4－chloropyridin－3－yl）（2－chlorostyryl）（imino）－λ⁶－sulfanone；
（49）（E）－（2－（3－chloropyridin－2－yl）vinyl）（imino）（pyridin－2－yl）－λ⁶－sulfanone；
（50）（E）－imino（2－（3－methoxypyridin－2－yl）vinyl）（pyridin－2－yl）－λ⁶－sulfanone；
（51）（E）－（2－（3－fluoropyridin－2－yl）vinyl）（imino）（pyridin－2－yl）－λ⁶－sulfanone；
（52）（E）－imino（pyridin－2－yl）（2－（3－（trifluoromethyl）pyridin－2－yl）vinyl）－λ⁶－sulfanone；
（53）（E）－（2－（3－fluoropyridin－2－yl）vinyl）（imino）（5－（3－morpholinopropoxy）pyridin－2－yl）－λ⁶－sulfanone；
（54）（E）－imino（5－methoxypyridin－2－yl）（2－（trifluoromethyl）styryl）－λ⁶－sulfanone；
（55）（E）－（2－fluorostyryl）（imino）（5－methoxypyridin－2－yl）－λ⁶－sulfanone；
（56）（E）－（2－fluorostyryl）（5－methoxypyridin－2－yl）（methylimino）－λ⁶－sulfanone；
（57）（E）－N－（（2－chlorostyryl）（2－methoxyphenyl）（oxo）－λ⁶－sulfanylidene）cyanamide；及び
（58）（E）－N－（（2－（3－chloropyridin－2－yl）vinyl）（2－methoxyphenyl）（oxo）－λ⁶－sulfaneylidene）cyanamide。

【００１３】

本発明の他の具現例として、前記スルファノン誘導体は、Ｎｒｆ２（ｎｕｃｌｅａｒ ｆａｃｔｏｒ ｅｒｙｔｈｒｏｉｄ－ｄｅｒｉｖｅｄ ２－ｒｅｌａｔｅｄ ｆａｃｔｏｒ ２）を活性化するものであってもよい。

【００１４】

本発明の他の具現例として、前記スルファノン誘導体の薬学的に許容可能な塩は、塩酸塩、臭素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸、マレイン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パ

ラトルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩からなる群から選ばれたいずれか１つ以上であってもよい。

【００１５】

また、本発明は、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分とするＮｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防又は治療用の薬学的組成物を提供する。

【００１６】

本発明の一具現例として、前記Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患は、肝臓疾患（ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ）、腎臓疾患（ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ）、肺疾患（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ）、神経変性疾患（ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ）、ミトコンドリア筋症（Ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ ｍｙｏｐａｔｈｙ）、フリードライヒ運動失調症（Ｆｒｉｅｄｒｅｉｃｈ’ｓ ａｔａｘｉａ）、角膜内皮細胞減少（Ｃｏｒｎｅａｌｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｃｅｌｌ ｌｏｓｓ）、及び乾癬（Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ）からなる群から選ばれるいずれか１つ以上であってもよいが、これに制限されない。

【００１７】

前記肝臓疾患は、アルコール性肝臓疾患（ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ）、非アルコール性肝臓疾患（ｎｏｎ－ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ）、非アルコール性脂肪肝（ｎｏｎ－ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｆａｔｔｙ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ；ＮＡＦＬＤ）、慢性肝損傷（ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｉｖｅｒ ｉｎｊｕｒｙ）、ウイルス性肝炎（ｖｉｒａｌ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ）、肝細胞癌腫（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）などであってもよいが、これに制限されない。

【００１８】

前記腎臓疾患は、糖尿病性腎症（ｄｉａｂｅｔｉｃ ｎｅｐｈｒｏｐａｔｈｙ）、巣状分節性糸球体硬化症（ｆｏｃａｌ ｓｅｇｍｅｎｔａｌ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）、腎線維症（ｒｅｎａｌ ｆｉｂｒｏｓｉｓ）、ループス様自己免疫性腎炎（ｌｕｐｕｓ－ｌｉｋｅ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｎｅｐｈｒｉｔｉｓ）、慢性腎臓疾患（ｃｈｒｏｎｉｃ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ；ＣＫＤ）、高血圧性腎臓疾患（ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｖｅ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ）などであってもよいが、これに制限されない。

【００１９】

前記肺疾患は、慢性閉塞性肺疾患（ｃｈｒｏｎｉｃ ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｄｉｓｅａｓｅ；ＣＯＰＤ）、肺気腫（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｅｍｐｈｙｓｅｍａ）、人工呼吸器関連肺傷害（ｖｅｎｔｉｌａｔｉｏｎ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｌｕｎｇ ｉｎｊｕｒｙ）、急性肺損傷（ａｃｕｔｅ ｌｕｎｇ ｉｎｊｕｒｙ；ＡＬＩ）、急性呼吸困難症候群（ａｃｕｔｅ ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ｄｉｓｔｒｅｓｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ；ＡＲＤＳ）、肺動脈高血圧（Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ａｒｔｅｒｙ ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ；ＰＡＨ）、前記肺動脈高血圧により誘導される右心不全（ｒｉｇｈｔ ｈｅａｒｔ ｆａｉｌｕｒｅ）などであってもよいが、これに制限されない。

【００２０】

前記神経変性疾患は、パーキンソン病（Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ；ＰＤ）、アルツハイマー症認知症（Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ；ＡＤ）、ハンチントン病（ｈｕｎｔｉｎｇｔｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）、ルー・ゲリッグ病（Ｌｏｕ Ｇｅｈｒｉｇ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）、てんかん（ｅｐｉｌｅｐｓｙ）、うつ病（ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）、不眠症（ｉｎｓｏｍｎｉａ）、不安障害（ａｎｘｉｅｔｙ）、多発性硬化症（Ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ；ＭＳ）などであってもよいが、これに制限されない。

【００２１】

本発明の他の具現例として、前記薬学的組成物は、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩；及び薬学的に許容可能な担体、賦形剤、希釈剤、安定化剤、及び防腐剤からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の付加成分をさらに含んでもよい。

【００２２】

本発明の他の具現例として、前記薬学的組成物は、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、及び注射剤からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の剤形を有してもよい。

【００２３】

また、本発明は、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を個体に投与するステップを含む、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防又は治療方法を提供する。

【００２４】

また、本発明は、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防又は治療用の薬剤の製造のための前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【００２５】

また、本発明は、前記スルファノン誘導体又はその化粧品学的に許容可能な塩を有効成分とする、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防又は改善用の化粧料組成物を提供する。

【００２６】

また、本発明は、前記スルファノン誘導体又はその食品学的に許容可能な塩を有効成分とする、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防又は改善用の食品組成物を提供する。

【００２７】

また、本発明は、前記スルファノン誘導体又はその飼料学的に許容可能な塩を有効成分とする、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防又は改善用の飼料組成物を提供する。

【００２８】

また、本発明は、以下のステップを含む、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法を提供する。

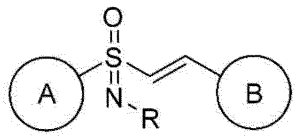
（１）化学式２で示される化合物から化学式３で示される化合物を製造するステップ、

（２）化学式３で示される化合物から化学式４で示される化合物を製造するステップ、

（３）化学式４で示される化合物から化学式５で示される化合物を製造するステップ、及び

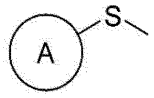
（４）化学式５で示される化合物に化学式６で示される化合物を添加して化学式１で示される化合物を製造するステップ。

【化２】



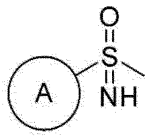
（式１）

【化３】



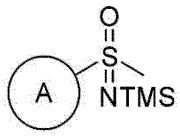
（式２）

【化４】



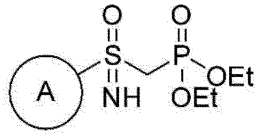
（式３）

【化５】



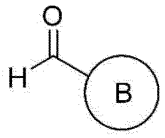
（式４）

【化６】



（式５）

【化７】



（式６）

前記化学式１～化学式６において、

Ａ及びＢは、それぞれ独立にフェニル又はピリジンであり、

Ｒは、水素、トリメチルシリル基（Ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅ、ＴＭＳ）、又はメチル基であり、

前記Ａ及びＢは、それぞれ非置換であるか、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、C_1－C_7のアルキル基、及びC_1－C_7のアルコキシ基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換され、

前記アルキル基又はアルコキシ基の１つ以上の水素は、非置換であるか、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、及びモルホリン基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換されたものであってもよい。

【００２９】

本発明の一具現例として、前記（１）ステップは、化学式２で示される化合物をメタノール（ＭｅＯＨ）に溶解し、炭酸アンモニウム（$(NH_4)_2CO_3$）とジアセトキシヨードベンゼン（$PhI(OAc)_2$）を順に添加することであってもよい。

【００３０】

本発明の別の具現例として、前記（２）ステップは、化学式３で示される化合物にヘキサメチルジシラザン（ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌｄｉｓｉｌａｚａｎｅ、ＨＭＤＳ）を添加した後、還流撹拌することであってもよい。

【００３１】

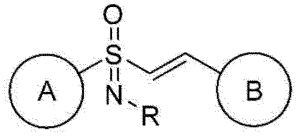
本発明の別の具現例として、前記（３）ステップは、化学式４で示される化合物を、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）に溶解し、ｎ－ブチルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ）及びジエチルクロロホスフェート（Ｄｉｅｔｈｙｌ　ｃｈｌｏｒｏｐｈｏｓｐｈｉｔｅ）を順に添加することであってもよい。

【発明の効果】

【００３２】

本発明は、スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩、及び前記誘導体を有効成分として含む癌予防又は治療用の組成物などに関するものであり、本発明のスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩は、Ｎｒｆ２活性化効果に優れ、溶解度及び薬物代謝安定性が高く、抗炎症及び抗酸化効果があり、運動能力及び認知能力を向上するので、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患、好ましくは肝臓疾患、腎臓疾患、肺疾患、神経変性疾患、ミトコンドリア筋症、フリードライヒ運動失調症、角膜内皮細胞減少、及び乾癬などの予防又は治療に用いられる。

【００３３】
本発明の効果は、以上で言及されたものなどに限定されず、言及されていない他の効果は、以下の記載から通常の技術者に明確に理解されるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００３４】
【図１】本発明の化合物１－４と陽性対照群のＤＭＦ及びＢａｒｄｏｘｏｌｏｎｅ－ｍｅｔｈｙｌ（ＣＤＤＯ－Ｍｅ）の濃度によるＮｒｆ２活性化活性及び細胞毒性を示したものである。
【図２】本発明の化合物１－１～１－１０、１－１２～１－２０と、陰性対照群、ＤＭＦ（陽性対照群）のＮＯ抑制効果を示したものである。
【図３】本発明の化合物１－４を濃度ごとに処理した場合の抗酸化酵素の発現の様子を示したものである。
【図４】パーキンソン病モデルのＭＰＴＰマウスで本発明の化合物１－４を処理したときの細胞保護効果を示したものである。（ａ）は、動物実験の日程を示したものであり、（ｂ）は、具体的なテスト方法を図式化したものであり、（ｃ）は、垂直グリッド（ｖｅｒｔｉｃａｌ　ｇｒｉｄ）テストの結果を示したものであり、（ｄ）は、ハンガー（ｃｏａｔ－ｈａｎｇｅｒ）テストの結果を示したものである。
【図５】パーキンソン病モデルのＭＰＴＰマウスで本発明の化合物１－４を処理したときのドパミン性神経細胞に対する効果を確認するための免疫組織染色法（ｉｍｍｕｎｏｈｉｓｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、ＩＨＣ）分析結果を示したものである。
【図６】アルツハイマー病モデルのＡＰＰ／ＰＳ１マウスで本発明の化合物１－４を処理したときのモリス水迷路（Ｍｏｒｒｉｓ　ｗａｔｅｒ　ｍａｚｅ）テストの結果を示したものである。図６ａは、ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ／ｒｅｖｅｒｓａｌテストの結果を、図６ｂは、ｐｒｏｂｅ　ｔｅｓｔの結果を、図６ｃは、ｒｅｖｅｒｓａｌ　ｐｒｏｂｅ　ｔｅｓｔの結果を示したものである。
【図７】アルツハイマー病モデルのＡＰＰ／ＰＳ１マウスで本発明の化合物１－４を処理したときの記憶力増進及び認知機能向上効果を確認したものである。図７ａは、Ｙ迷路（Ｙ－ｍａｚｅ）テストの結果を、図７ｂは、受動回避（ｐａｓｓｉｖｅ　ａｖｏｉｄａｎｃｅ）テストの結果を示したものである。
【発明を実施するための形態】
【００３５】
本発明者らは、スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩について鋭意研究した結果、前記誘導体又はその薬学的に許容可能な塩がＮｒｆ２活性化効果に優れ、溶解度及び薬物代謝安定性が高く、抗炎症及び抗酸化効果があり、運動能力及び認知能力を向上する点を確認した。
【００３６】
前記結果から、本発明は下記化学式１で示されるスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を提供することができ、この場合、スルファノン誘導体はそのラセミ体、異性体、溶媒化物を含むことができる。
【化８】



（式１）

前記化学式１において、
Ａ及びＢは、それぞれ独立にフェニル又はピリジンであり、
Ｒは、水素、シアノ基、トリメチルシリル基（Ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅ、ＴＭＳ）、又はメチル基であり、
前記Ａ及びＢは、それぞれ非置換であるか、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、ニ

トロ基、Ｃ１－Ｃ７のアルキル基、及びＣ１－Ｃ７のアルコキシ基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換され、
前記アルキル基又はアルコキシ基の１つ以上の水素は、非置換であるか、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、及びモルホリン基からなる群から選ばれるいずれか１つ以上の置換基で置換されたものである。
【００３７】
本発明における用語「置換」とは、化合物の分子中に含まれる原子又は原子団を他の原子又は原子団に置き換える反応である。
【００３８】
本発明における用語「アルキル基」とは、１～２０個の炭素原子を有する、炭素と水素原子のみからなる１価の線状、又は分枝状もしくは環状の飽和炭化水素の残基を意味する。このようなアルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、２－ブチル、３－ブチル、ペンチル、ｎ－ヘキシル、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを含むが、これらに限定されない。
【００３９】
本発明における用語「アルコキシ基」とは、酸素と結合したアルキル基（－Ｏ－Ｒ）を意味する。このようなアルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などを含むが、これらに限定されない。
【００４０】
本発明における「ハロゲン基」とは、フッ素（Ｆ）、塩素（Ｃｌ）、臭素（Ｂｒ）、又はヨウ素（Ｉ）などであってもよい。
【００４１】
本発明における用語「薬学的に許容可能な塩」とは、化合物が投与される有機体に深刻な刺激を引き起こさず、化合物の生物学的活性と物性を損傷しない化合物の剤形を意味する。
【００４２】
前記薬学的に許容可能な塩は、本発明の化合物を塩酸、臭素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などのスルホン酸、酒石酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、カプリン酸、イソ酪酸、マロン酸、コハク酸、フタル酸、クルコン酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸、サリチル酸などの有機カーボン酸と反応して得ることができる。また、本発明の化合物を塩基と反応して、アムモニウム塩、ナトリウム又はカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム又はマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などの塩、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基の塩及びアルギニン、リシンなどのアミノ酸塩を形成することで得ることもできる。
【００４３】
また、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容される塩だけでなく、常法により製造できるすべての塩、水和物及び溶媒化物をいずれも含むことができる。
【００４４】
本発明の前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩は、Ｎｒｆ２を活性化する効果を有するため、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含むＮｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防又は治療用の薬学的組成物に利用することができる。
【００４５】
本発明の用語「Ｎｒｆ２（ｎｕｃｌｅａｒ ｆａｃｔｏｒ ｅｒｙｔｈｒｏｉｄ－ｄｅｒｉｖｅｄ ２－ｒｅｌａｔｅｄ ｆａｃｔｏｒ ２）」とは、ヒトでＮＦＥ２Ｌ２遺伝子によりエンコードされる転写因子（ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｆａｃｔｏｒ）であり、損傷や炎症により誘発される酸化的損傷から保護する抗酸化タンパク質の発現を調節

する塩基性ロイシンジッパータンパク質（ｂａｓｉｃ ｌｅｕｃｉｎｅ ｚｉｐｐｅｒ ｐｒｏｔｅｉｎ；ｂＺＩＰ）である。これにより、酸化的ストレスにより引き起こされる疾患の治療のためにＮｒｆ２経路を活性化する薬物が研究されている。

【００４６】

本発明における用語「予防」とは、本発明の組成物の投与で疾患の発生、拡散又は再発を抑制させたり遅延させるするすべての行為を意味し、「治療」とは、本発明の組成物の投与で前記疾患の症状が好転したり良好に変更されたりするすべての行為を意味する。

【００４７】

上述のように、本発明の化合物が標的とするＮｒｆ２は、その活性化を通じる抗酸化防御機序により様々な疾病の予防及び治療に関与することが報告された。例えば、本発明の組成物を投与して予防又は治療することができる、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の非制限的な例は、アルコール性肝臓疾患（ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ）、非アルコール性肝臓疾患（ｎｏｎ－ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ）、非アルコール性脂肪肝（ｎｏｎ－ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｆａｔｔｙ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ；ＮＡＦＬＤ）、慢性肝損傷（ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｉｖｅｒ ｉｎｊｕｒｙ）、ウイルス性肝炎（ｖｉｒａｌ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ）、及び肝細胞癌腫（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）などの肝臓疾患（ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ）；糖尿病性腎症（ｄｉａｂｅｔｉｃ ｎｅｐｈｒｏｐａｔｈｙ）、巣状分節性糸球体硬化症（ｆｏｃａｌ ｓｅｇｍｅｎｔａｌ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）、腎線維症（ｒｅｎａｌ ｆｉｂｒｏｓｉｓ）、ループス様自己免疫性腎炎（ｌｕｐｕｓ－ｌｉｋｅ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｎｅｐｈｒｉｔｉｓ）、慢性腎臓疾患（ｃｈｒｏｎｉｃ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ；ＣＫＤ）、及び高血圧性腎臓疾患（ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｖｅ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ）などの腎臓疾患（ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ）；慢性閉塞性肺疾患（ｃｈｒｏｎｉｃ ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｄｉｓｅａｓｅ；ＣＯＰＤ）、肺気腫（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｅｍｐｈｙｓｅｍａ）、人工呼吸器関連肺傷害（ｖｅｎｔｉｌａｔｉｏｎ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｌｕｎｇ ｉｎｊｕｒｙ）、急性肺損傷（ａｃｕｔｅ ｌｕｎｇ ｉｎｊｕｒｙ；ＡＬＩ）、急性呼吸困難症候群（ａｃｕｔｅ ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ｄｉｓｔｒｅｓｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ；ＡＲＤＳ）、肺動脈高血圧（Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ａｒｔｅｒｙ ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ；ＰＡＨ）、及び肺動脈高血圧により誘導される右心不全（ｒｉｇｈｔ ｈｅａｒｔ ｆａｉｌｕｒｅ）などの肺疾患（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ）；パーキンソン病（Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ；ＰＤ）、アルツハイマー症認知症（Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ；ＡＤ）、ハンチントン病（ｈｕｎｔｉｎｇｔｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）、ルー・ゲリッグ病（Ｌｏｕ Ｇｅｈｒｉｇ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）、てんかん（ｅｐｉｌｅｐｓｙ）、うつ病（ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）、不眠症（ｉｎｓｏｍｎｉａ）、不安障害（ａｎｘｉｅｔｙ）、及び多発性硬化症（Ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ；ＭＳ）などの神経変性疾患（ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ）；ミトコンドリア筋症（Ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ ｍｙｏｐａｔｈｙ）；フリードライヒ運動失調症（Ｆｒｉｅｄｒｅｉｃｈ’ｓ ａｔａｘｉａ）；角膜内皮細胞減少（Ｃｏｒｎｅａｌｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｃｅｌｌ ｌｏｓｓ）；及び乾癬（Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ）などを含む。

【００４８】

本発明における用語「薬学的組成物」とは、疾患の予防又は治療を目的に製造されたものを意味し、それぞれ常法により様々な形に剤形化して用いられる。例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁液、エマルジョン、シロップなどの経口剤形に剤形化することができ、外用剤、坐剤及び滅菌注射溶液の形に剤形化して用いられる。

【００４９】

本発明における「有効成分として含む」とは、所望の生物学的効果の実現に必要であるか又は十分な量で該成分が含まれることを意味する。実際の適用において有効成分として含まれる量の決定は、対象疾病を治療するための量として、他の毒性を引き起こさない事

項を考慮して決められ、例えば、治療する疾病又は病態、投与される組成物の形、被験体のサイズ、又は疾病又は病態の深刻度などの様々な因子に応じて変わり得る。本発明が属する分野における通常の技術を有する技術者であれば、過度な実験を伴わず、個別的な組成物の有効量を経験的に決めることができる。

【００５０】

また、本発明の薬学的組成物は、それぞれの剤形により前述した有効成分以外に、さらに薬学的に許容可能な担体を１種以上含んでもよい。

【００５１】

前記薬学的に許容可能な担体は、食塩水、滅菌水、リンゲル液、緩衝食塩水、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノール及びこれらの成分の１つ以上の混合物であってもよく、必要に応じて抗酸化剤、緩衝液、静菌剤など他の通常の添加剤をさらに含んでもよい。また、希釈剤、分散剤、界面活性剤、結合剤及び滑剤をさらに添加して水溶液、懸濁液、乳濁液などの注射用剤形、丸薬、カプセル、顆粒又は錠剤に製剤することもできる。さらには、当分野の適正な方法で、又はＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ　ＰＡ）に開示されている方法を用いて、各疾患に応じて又は成分に応じて好ましく製剤化することもできる。

【００５２】

また、本発明は、前記スルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を個体に投与するステップを含む、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患の予防、治療、及び／又は診断方法を提供することができる。

【００５３】

本発明における用語「個体」とは、Ｎｒｆ２活性の低下により誘導される疾患が発病し、又は発病する可能性があって前記疾患の予防、又は治療を要する家畜、ヒトなどの哺乳類であれば制限されないが、好ましくはヒトである。本発明の薬学的組成物を個体に投与することで、前記疾患を効果的に予防、又は治療することができる。また、本発明の薬学的組成物は、Ｎｒｆ２活性化により治療効果を示すものであるため、従来の治療剤と併用して投与することで相乗効果をもたらすことができる。

【００５４】

本発明における用語「投与」とは、任意の適切な方法で患者に所定の物質を提供することを意味し、本発明の薬学的組成物は、個体に投与のための様々な形で剤形化することができ、非経口投与用の剤形の代表的なものは注射用の剤形で、等張性水溶液又は懸濁液が好ましい。注射用の剤形は、適合の分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて当業界に公知の技術に準じて製造することができる。例えば、各成分を食塩水又は緩衝液に溶解して注射用に剤形化することができる。また、経口投与用の剤形としては、例えば摂取型錠剤、バッカル錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、サスペンション、シロップ及びウェーハなどがあるが、これらの剤形は、有効成分以外に希釈剤（例：ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン）と、滑沢剤（例：シリカ、タルク、ステアリン酸及びそのマグネシウム又はカルシュム塩及び／又はポリエチレングリコール）を含むことができる。前記錠剤は、マグネシウムアルミニウムシリケート、澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び／又はポリビニルピロリジンのような結合剤を含むことができ、場合によっては、澱粉、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩のような崩壊剤、吸収剤、着色剤、香味剤及び／又は甘味剤をさらに含むことができる。前記剤形は、通常の混合、顆粒化又はコーティング方法により製造することができる。

【００５５】

また、本発明の薬学的組成物は、防腐剤、水和剤、乳化促進剤、滲透圧調節のための塩又は緩衝剤のような補助剤と、その他治療的に有用な物質をさらに含むことができ、常法により製剤化することができる。

【００５６】

本発明による薬学的組成物は、経口、経皮、皮下、静脈又は筋肉を含む様々な経路を介して投与されることができ、活性成分の投与量は、投与経路、患者の年齢、性別、体重及び患者の重症度などの様々な因子に応じて適宜選択される。また、本発明の組成物は、目的とする効果を上昇させる公知の化合物とも併用して投与することができる。

【００５７】

本発明による薬学的組成物の投与経路としては、経口、又は静脈内、皮下、鼻腔内もしくは腹腔内などの非経口でヒトと動物に投与することができる。経口投与は、舌下投与も含む。非経口投与は、皮下注射、筋肉内注射及び静脈注射などの注射法及び点滴法を含む。

【００５８】

本発明の組成物は、目的とする方法によって薬学的に有効な量で経口投与、又は非経口投与することができ、本発明の用語「薬学的に有効な量」とは、医学的治療に適用可能な合理的な利益／危険の割合で疾患を治療するのに十分であり、かつ副作用を引き起こさないほどの量を意味し、有効用量の水準は、患者の健康状態、重症度、薬物の活性、薬物に対する敏感度、投与方法、投与時間、投与経路及び排出割合、治療期間、配合又は同時使用される薬物を含む要素及びその他医学分野に公知の要素によって決められる。

【００５９】

すなわち、本発明によるスルファノン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩の総有効量は、単一投与量（ｓｉｎｇｌｅ　ｄｏｓｅ）で患者に投与され、多重投与量（ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｄｏｓｅ）が長期間投与される分割治療方法（ｆｒａｃｔｉｏｎａｔｅｄ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｐｒｏｔｏｃｏｌ）により投与される。本発明の薬学的組成物は、疾患の程度に応じて有効成分の含量を異ならせることができ、薬の投与経路及び治療回数だけでなく、患者の年齢、体重、健康状態、性別、疾患の重症度、食餌及び排泄率などの様々な要因を考慮して患者への有効投与量が決められる。

【００６０】

実施例で使用した用語は、単に説明の目的で用いられたものであり、限定の意図で解釈されてはいけない。単数の表現は、文脈上明確に別に示さない限り、複数の表現を含む。本明細書における「含む」又は「有する」などの用語は、明細書上に記載した特徴、数字、ステップ、動作、構成要素、部品又はこれらを組み合わせたものが存在することを指定するためのものであり、１つ又はそれ以上の他の特徴や数字、ステップ、動作、構成要素、部品又はこれらを組み合わせたものなどの存在又は付加可能性をあらかじめ排除しないものと理解されたい。

【００６１】

別段の定義がない限り、技術的又は科学的な用語を含めてここで使用されるすべての用語は、実施例が属する技術の分野における通常の知識を有する者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。一般に使用される辞典で定義されているような用語は、関連技術の文脈上有する意味と一致する意味を有すると解釈されるべきであり、本出願で明確に定義しない限り、理想的又は過度に形式的な意味で解釈されない。

【００６２】

以下において、添付の図面を参照して実施例を詳細に説明する。しかし、実施例には様々な変更が加えられることがあり、特許出願の権利範囲がこのような実施例により制限され、又は限定されることはない。実施例に対するすべての変更、均等物ないし代替物が権利範囲に含まれるものと理解されるべきである。

【００６３】

また、添付の図面を参照して説明するにおいて、図面符号にかかわらず同一の構成要素には同一の参照符号を付し、これに対する重複説明は省略する。実施例を説明するにおいて、関連の公知技術に対する具体的な説明が実施例の要旨を不明瞭にすると判断される場合、その詳細な説明を省略する。

発明を実施するための形態

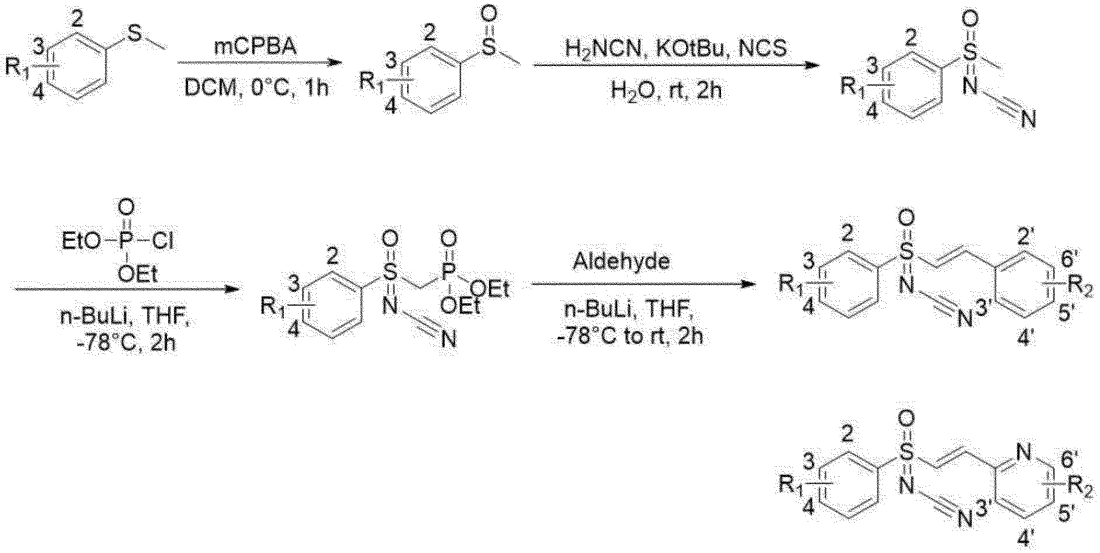
【００６４】

実施例１．シアノスルファノン誘導体の合成

本発明の一実施例として、化学式１のＲがシアノである場合のスルファノン誘導体の合成過程を下記反応式１で示した。

【化９】

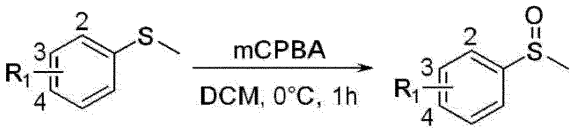
［反応式１］



【００６５】

（１）メタクロロペルオキシ安息香酸との反応による置換された（メチルスルフィニル）ベンゼンの合成

【化１０】



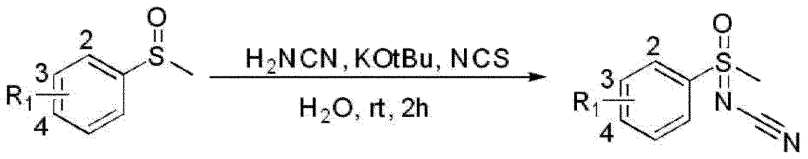
【００６６】

前記反応式により置換された（メチルスルフィニル）ベンゼン（（ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｉｎｙｌ）ｂｅｎｚｅｎｅ）を合成した。具体的に、置換されたメチル（フェニル）スルファン（１．０ｅｑ）をジクロロメタン（Ｄｉｃｈｌｏｒｏｍｅｔｈａｎｅ；ＤＣＭ）に溶解し、０℃でメタクロロペルオキシ安息香酸（ｍＣＰＢＡ、１．０ｅｑ）を加えた後、同温度で１時間撹拌した。反応が終わると、反応液をエチルアセテート（ｅｔｈｙｌ ａｃｅｔａｔｅ；ＥｔＯＡｃ）で希釈し、水と塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した後、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸留して得た残渣をカラムクロマトグラフィで精製して２－、３－又は４－置換された（メチルスルフィニル）ベンゼンを得た。

【００６７】

（２）シアナミドとの反応を用いた置換されたＮ－（メチル（オキソ）（フェニル）－ラムダ^6－スルファニリデン）シアナミドの合成

【化１１】



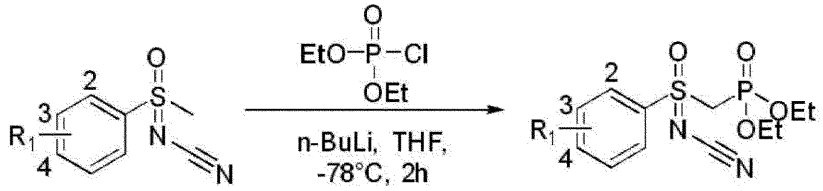
【００６８】

前記反応式により置換されたＮ－（メチル（オキソ）（フェニル）－ラムダ^{6}－スルファニリデン）シアナミド（Ｎ－（ｍｅｔｈｙｌ（ｏｘｏ）（ｐｈｅｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｅｙｌｉｄｅｎｅ）ｃｙａｎａｍｉｄｅ）を合成した。具体的に、前記反応（１）で合成した化合物（１．０ｅｑ）を水によく溶解して、シアナミド（Ｃｙａｎａｍｉｄｅ、２．０ｅｑ）、カリウムｔ－ブトキシド（ＫＯｔＢｕ、Ｐｏｔａｓｓｉｕｍ ｔｅｒｔ－ｂｕｔｏｘｉｄｅ、２．０ｅｑ）、Ｎ－クロロスクシンイミド（ＮＣＳ、Ｎ－Ｃｈｌｏｒｏｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｅ、２．０ｅｑ）を加えた後、２時間常温で撹拌した。反応が終わると、反応液をエチルアセテート（ｅｔｈｙｌ ａｃｅｔａｔｅ；ＥｔＯＡｃ）で希釈し、水と塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した後、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸留して得た残渣をカラムクロマトグラフィで精製して２－、３－又は４－置換されたＮ－（メチル（オキソ）（フェニル）－ラムダ^{6}－スルファニリデン）シアナミドを得た。

【００６９】

（３）ジエチルクロロホスフェートとの反応による置換されたジエチル（（Ｎ－シアノフェニルスルホンイミドイル）メチル）ホスホネートの合成

【化１２】



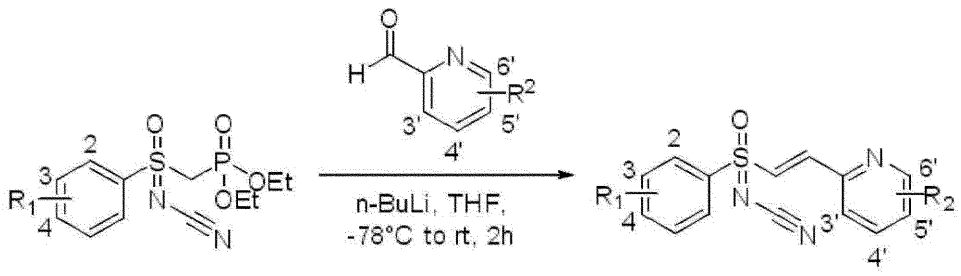
【００７０】

前記反応式により置換されたジエチル（（Ｎ－シアノフェニルスルホンイミドイル）メチル）ホスホネート（ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－ｃｙａｎｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ）を合成した。具体的に、前記反応（２）で合成した化合物（１．０ｅｑ）を無水テトラヒドロフラン（Ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｕｒａｎ、ＴＨＦ）に溶解した後、アセトンとドライアイスを用いて－７８℃に冷却した。その後、ｎ－ブチルリチウム（２．２ｅｑ、２．０Ｍシクロヘキサン溶液）をアセトンとドライアイスを用いて－７８℃で滴加した。３０分間、同温度で撹拌した後、ジエチルクロロホスフェート（Ｄｉｅｔｈｙｌ ｃｈｌｏｒｏｐｈｏｓｐｈａｔｅ、１．５ｅｑ）を同温度で加えた後、２時間常温で撹拌した。反応が終わると、反応液をエチルアセテート（ｅｔｈｙｌ ａｃｅｔａｔｅ；ＥｔＯＡｃ）で希釈し、水と塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した後、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸留して得た残渣をカラムクロマトグラフィで精製して２－、３－又は４－置換されたジエチル（（Ｎ－シアノフェニルスルホンイミドイル）メチル）ホスホネートを得た。

【００７１】

（４）ピコリンアルデヒド誘導体との反応による置換された（Ｅ）－Ｎ－（オキソ（フェニル）（２－（ピリジン－２－イル）ビニル）－ラムダ^{6}－スルファニリデン）シアナミドの合成

【化１３】



【００７２】

前記反応式により置換された（Ｅ）－Ｎ－（オキソ（フェニル）（２－（ピリジン－２－イル）ビニル）－ラムダ^{6}－スルファニリデン）シアナミド（（Ｅ）－Ｎ－（ｏｘｏ（ｐｈｅｎｙｌ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｅｙｌｉｄｅｎｅ）ｃｙａｎａｍｉｄｅ）を合成した。前記反応（３）で合成した化合物（１．０ｅｑ）を無水ＴＨＦに溶解した後、ドライアイスとアセトンを用いて－７８℃に冷却した。前記溶液にｎ－ＢｕＬｉ（１．２ｅｑ、２．０Ｍシクロヘキサン溶液）をゆっくり滴加した後、１時間撹拌し、ベンズアルデヒド誘導体（ｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ、１．２ｅｑ）を入れて、さらに１時間反応させた。ＴＬＣを確認し、反応が終わっていない場合は常温でさらに３０分反応させた。少量の水で反応を終了させた後、水と１０％ＭｅＯＨ／ＭＣで抽出し、有機層は無水Na_2SO_4を用いて少量の水を取り除き、減圧蒸留して溶媒を取り除いて真空乾燥した。その後、カラムクロマトグラフィで分離精製して２－、３－又は４－置換された（Ｅ）－イミノ（フェニル）（スチリル）－ラムダ^{6}－スルファノン誘導体を得た。

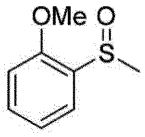
【００７３】

実施例１．１．（Ｅ）－Ｎ－（（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｏｘｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｅｙｌｉｄｅｎｅ）ｃｙａｎａｍｉｄｅ（化学式１－５７）の合成

【００７４】

１．１．１．１－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｉｎｙｌ）ｂｅｎｚｅｎｅの合成

【化１４】



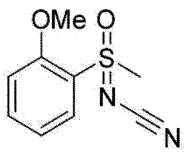
【００７５】

前記反応（１）を用いて（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）ｓｕｌｆａｎｅ（１．００ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）をＤＣＭによく溶解した後、７０～７５％ｍＣＰＢＡ（１．６０ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）を反応させ、淡黄色の油状の１－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｉｎｙｌ）ｂｅｎｚｅｎｅを合成した（０．９９ｇ、９０％）；R_f＝０．４４（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．８３（ｄｄ，１．６，７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４６（ｔｄ，１．７，７．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２０（ｔｄ，０．８，７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），６．９３（ｄ，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），３．８９（ｓ，OCH_3），２．７８（ｓ，SCH_3）。

【００７６】

１．１．２．Ｎ－（（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（ｏｘｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｅｙｌｉｄｅｎｅ）ｃｙａｎａｍｉｄｅの合成

【化１５】



【００７７】

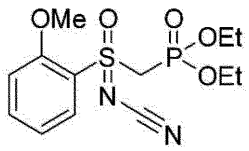
前記反応（２）を用いて１－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｉｎｙｌ）ｂｅｎｚｅｎｅ（０．９９ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を水によく溶解した後、シアナミド（０．４９ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）、ＫＯｔＢｕ（１．３１ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）、ＮＣＳ（１．５５ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）を加えて透明な油状のＮ－（（２－ｍｅｔｈ

oxyphenyl）（methyl）（oxo）－λ^6－sulfaneylidene）cyanamideを合成した（１．０３ｇ、８４％）；R_f＝０．３０（ｎ－hexane　１：EtOAc　３）；^{1}H　NMR（４００　MHz，DMSO－d_6）δ７．９０－７．８４（m，２ArH），７．４４（d，８．４Hz，ArH），７．２９（t，７．６Hz，ArH），４．００（s，OCH_3），３．６７（s，SCH_3）。

【００７８】

１．１．３．Diethyl（（Ｎ－cyano－２－methoxyphenylsulfonimidoyl）methyl）phosphonateの合成

【化１６】



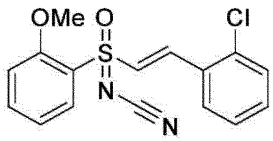
【００７９】

前記反応（３）を用いてＮ－（（２－methoxyphenyl）（methyl）（oxo）－λ^6－sulfaneylidene）cyanamide（１．０３ｇ、４．９０mmol）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（１．０６ml、７．３５mmol）、２．０Ｍ　ｎ－BuLi　cyclohexane　solution（５．３９ml、１０．７８mmol）を反応させて、黄色の固体状のDiethyl（（Ｎ－cyano－２－methoxyphenylsulfonimidoyl）methyl）phosphonateを合成した（０．９１ｇ、５３％）；R_f＝０．２９（EtOAc　１００％）；^{1}H　NMR（４００　MHz，$CDCl_3$）δ８．００（dd，１．５，８．０Hz，ArH），７．７４（td，１．６，８．１Hz，ArH），７．２２（t，７．４Hz，ArH），７．１４（d，８．３Hz，ArH），４．３７－　４．２１（m，SCH_2P），４．１６－４．０６（m，$(POCH_2CH_3)_2$，OCH_3），１．２７（dt，７．２，３６．９Hz，$P(OCH_2CH_3)_2$）。

【００８０】

１．１．４．（Ｅ）－Ｎ－（（２－chlorostyryl）（２－methoxyphenyl）（oxo）－λ^6－sulfanylidene）cyanamide（化学式１－５７）の合成

【化１７】



【００８１】

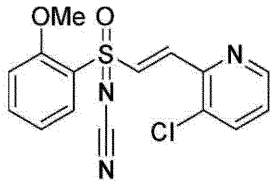
前記反応（４）を用いてDiethyl（（Ｎ－cyano－２－methoxyphenylsulfonimidoyl）methyl）phosphonate（０．２０ｇ、０．５８mmol）２．０Ｍ　ｎ－BuLi　solution　in　cyclohexane（０．３２mL、０．６４mmol）、３－chloropicolinaldehyde（０．０７ml、０．６４mmol）を反応させて、白色の固体状の化合物１－５７を合成した（０．０８ｇ、３９％）：R_f＝０．４６（ｎ－hexane　１：EtOAc　３）；^{1}H　NMR（DMSO－d_6，４００　MHz）δ８．１２－８．０２（m，（Ｅ）－isomeric　H，２ArH），７．９２－７．８６（m，（Ｅ）－isomeric　H，ArH），７．６３（d，Ｊ＝８．０Hz，ArH），７．５６（t，Ｊ＝７．５Hz，ArH），７．４８－７．４１（m，２ArH）　７．３２（t，Ｊ＝７．７Hz，ArH），４．００（s，OCH_3）；^{13}C　NMR（D

ＭＳＯ－ｄ$_6$，１００ ＭＨｚ）δ１５７．７，１４２．０，１３８．５，１３５．０，１３４．０，１３０．７，１３０．１，１３０．０，１２９．７，１２８．５，１２６．５，１２２．７，１２１．８，１１４．６，１１２．３，５７．４。

【００８２】

実施例１．２．（Ｅ）－Ｎ－（（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｏｘｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｅｙｌｉｄｅｎｅ）ｃｙａｎａｍｉｄｅ（化学式１－５８）の合成

【化１８】



【００８３】

実施例１．１．１～１．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－ｃｙａｎｏ－２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【００８４】

前記反応（４）を用いてＤｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－ｃｙａｎｏ－２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１０ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（０．１７ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－５８を合成した（０．０３ｇ、３０％）：Ｒ$_f$＝０．２３（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ２）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ ＭＨｚ）δ８．５４（ｄｄ，Ｊ＝１．３，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２５（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝１．４，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ） ７．７０（ｔｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１９（ｔｄ，Ｊ＝０．７，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１２（ｔｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），４．０５（ｓ，ＯＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，１００ ＭＨｚ）δ１５７．５，１４８．２，１４７．４，１３９．９，１３８．１，１３７．４，１３３．６，１３０．３，１２９．９，１２６．６，１２３．２，１２１．４，１１３．１，１１２．０，５６．９。

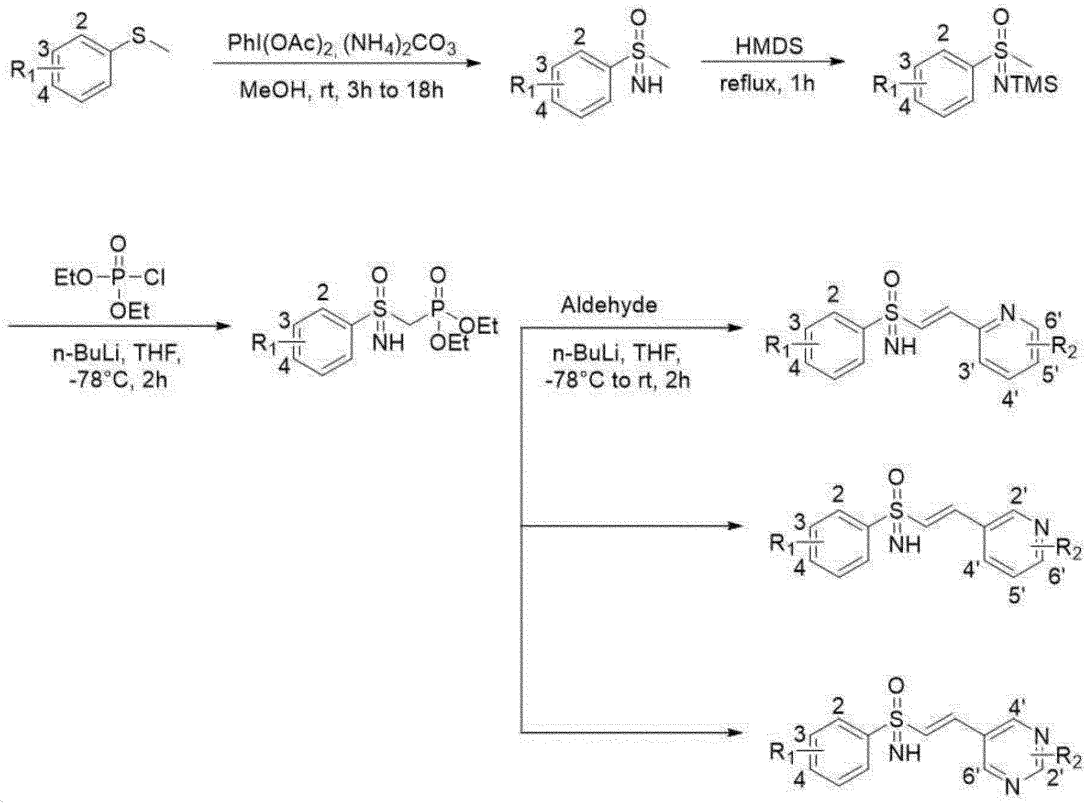
【００８５】

実施例２．Ａはフェニル、Ｂはピリジンであるスルファノン誘導体の合成

本発明の一実施例として、化学式１のＡはフェニル、Ｂはピリジンである場合のスルファノン誘導体の合成過程を下記反応式２で示した。

【化１９】

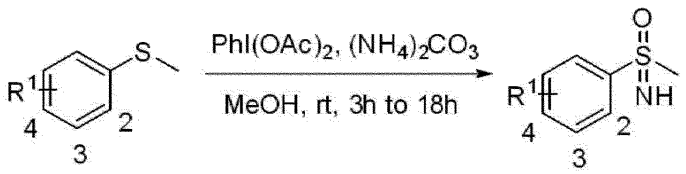
［反応式２］



【００８６】

（１）炭酸アンモニウムとジアセトキシヨードベンゼンとの反応による置換されたイミノ（メチル）（フェニル）－ラムダ^{6}－スルファノンの合成

【化２０】



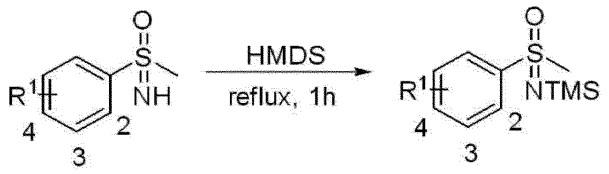
【００８７】

前記反応式により置換されたイミノ（メチル）（フェニル）－ラムダ^{6}－スルファノン（ｉｍｉｎｏ（ｍｅｔｈｙｌ）（ｐｈｅｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ）を合成した。具体的に、前記反応（１）で合成した化合物（１．０ｅｑ）をメチルアルコール（Ｍｅｔｈａｎｏｌ；ＭｅＯＨ）に溶解し、炭酸アンモニウム（（ＮＨ$_{4}$）$_{2}$ＣＯ$_{3}$、１．５ｅｑ）を加えた。次にジアセトキシヨードベンゼン（ＰｈＩ（ＯＡｃ）$_{2}$、２．３ｅｑ）を加えた後、常温で３時間～１８時間撹拌した。反応が終わると、反応液を減圧して溶媒を取り除いた。得られた残渣をカラムクロマトグラフィで精製して２－、３－又は４－置換されたイミノ（メチル）（フェニル）－ラムダ^{6}－スルファノンを得た。

【００８８】

（２）ＨＭＤＳを用いた置換されたメチル（フェニル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ^{6}－スルファノンの合成

【化２１】



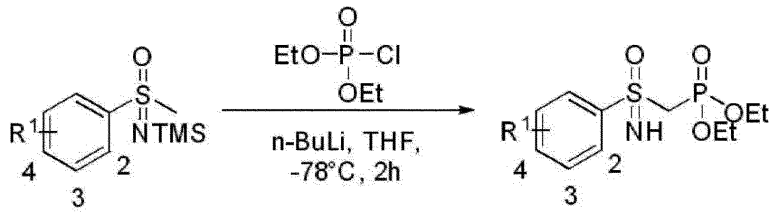
【００８９】

前記反応式により置換されたメチル（フェニル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ^{6}－スルファノン（ｍｅｔｈｙｌ（ｐｈｅｎｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ）を合成した。具体的に、前記反応（２）で合成した化合物（１．０ｅｑ）にヘキサメチルジシラザン（ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌｄｉｓｉｌａｚａｎｅ、ＨＭＤＳ、１．５ｅｑ）を加えた後、１時間、８０℃で還流とともに撹拌した。反応が終わると、減圧してＨＭＤＳを取り除いた後、２－、３－又は４－置換されたメチル（フェニル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ^{6}－スルファノンを得た。

【００９０】

（３）ジエチルクロロホスフェートとの反応による置換されたジエチル（フェニルスルホンイミドイルメチル）ホスホネートの合成

【化２２】



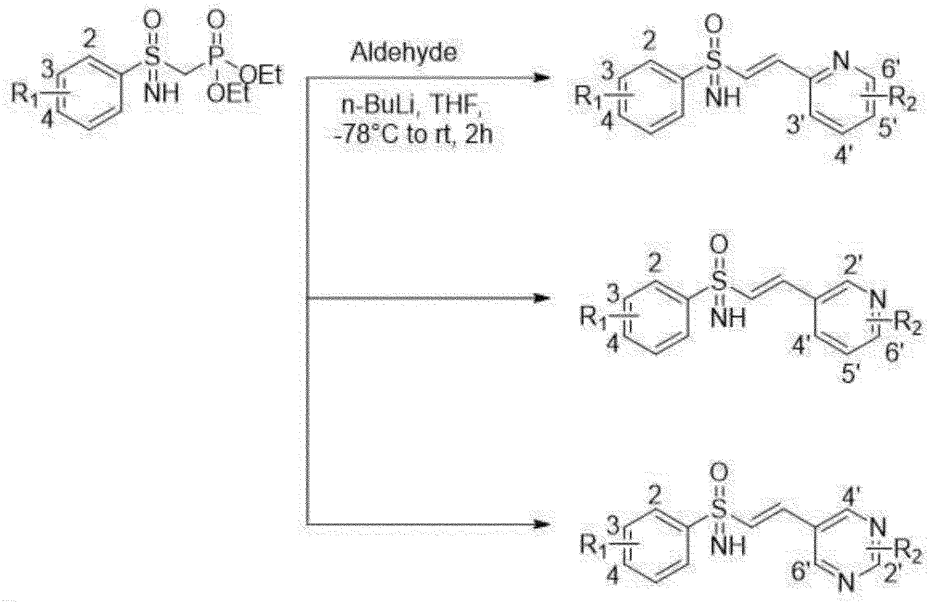
【００９１】

前記反応式により置換されたジエチル（フェニルスルホンイミドイルメチル）ホスホネート（ｄｉｅｔｈｙｌ（ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ）を合成した。具体的に、前記反応（３）で合成した化合物（１．０ｅｑ）を無水テトラヒドロフラン（Ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｕｒａｎ、ＴＨＦ）に溶解した後、アセトンとドライアイスを用いて－７８℃に冷却した。その後、ｎ－ブチルリチウム（２．０ｅｑ、２．０Ｍシクロヘキサン溶液）をアセトンとドライアイスを用いて－７８℃で滴加した。３０分間、同温度で撹拌した後、ジエチルクロロホスフェート（Ｄｉｅｔｈｙｌ　ｃｈｌｏｒｏｐｈｏｓｐｈａｔｅ、１．５ｅｑ）を同温度で加えた後、２時間常温で撹拌した。反応が終わると、反応液をエチルアセテート（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ；ＥｔＯＡｃ）で希釈し、水と塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した後、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸留して得た残渣をカラムクロマトグラフィで精製して２－、３－又は４－置換されたジエチル（フェニルスルホンイミドイルメチル）ホスホネートを得た。

【００９２】

（４）ピコリンアルデヒド誘導体との反応による置換された（Ｅ）－イミノ（フェニル）（２－（ピリジン－２－イル）ビニル）－ラムダ６－スルファノン誘導体の合成

【化２３】



【００９３】

前記反応（３）で合成した置換されたジエチル（フェニルスルホンイミドイルメチル）ホスホネート（１．０ｅｑ）を無水ＴＨＦに溶解した後、ドライアイスとアセトンを用いて－７８℃に冷却した。前記溶液にｎ－ＢｕＬｉ（１．２ｅｑ、２．０Ｍシクロヘキサン溶液）をゆっくり滴加した後、１時間撹拌して、ピコリンアルデヒド誘導体（ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ　ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ、１．２ｅｑ）を入れ、さらに１時間反応させた。ＴＬＣを確認し、反応が終わっていない場合は常温でさらに３０分反応させた。少量の水で反応を終了させた後、水と１０％ＭｅＯＨ／ＭＣで抽出し、有機層は無水Ｎａ２ＳＯ４を用いて少量の水を取り除き、減圧蒸留して溶媒を取り除いて真空乾燥した。その後、カラムクロマトグラフィで分離精製して２－、３－又は４－置換された（Ｅ）－イミノ（フェニル）（２－（ピリジン－２－イル）ビニル）－ラムダ６－スルファノン誘導体を得た。

【００９４】

実施例２．１．（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ⁶－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１）の合成

【００９５】

２．１．１．Ｉｍｉｎｏ（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ⁶－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化２４】



【００９６】

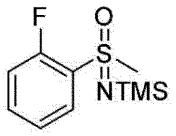
前記反応（１）を用いて１－ｆｌｕｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｉｎｙｌ）ｂｅｎｚｅｎｅ（１７．９ｍｌ、１２６．３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（５３．１ｇ、１８９．４ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（１４．０ｇ、２９０．４ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状のＩｍｉｎｏ（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ⁶－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（２１．００ｇ、９６％）；R_f＝０．４０（ａｃｅｔｏｎｅ／$CH_2Cl_2$１／９）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．８８（ｔｄ，Ｊ＝１．３，７．６Ｈｚ，ＡｒＨ）

，７．３９－７．７４（ｍ，３ＡｒＨ），４．７１（ｓ，ＮＨ），３．１８（ｓ，CH_3）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１５９．０（ｄ，J_{C-F}＝２４９．８Ｈｚ，ＡｒＣ－Ｆ），１３５．６（ｄ，J_{C-F}＝８．４Ｈｚ，ＡｒＣ），１３２．４（ｄ，J_{C-F}＝１５．６Ｈｚ，ＡｒＣ），１２９．８，１２５．２（ｄ，J_{C-F}＝３．７Ｈｚ，ＡｒＣ），１１７．５（ｄ，J_{C-F}＝２１．９Ｈｚ，２ＡｒＣ－ＣＦ），４５．３（ｄ，J_{C-F}＝２．７Ｈｚ，OCH_3）。

【００９７】

２．１．２．（２－Ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化２５】



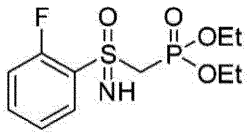
【００９８】

前記反応（２）を用いてＩｍｉｎｏ（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（５．００ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）をヘキサメチルジシラザン（６．６４ｍｌ、３１．７ｍｍｏｌ）を加えて、透明な油状の（２－Ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（７．０ｇ、１００％）；R_f＝０．２５（ａｃｅｔｏｎｅ／$CH_2Cl_2$１／９）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．８６（ｔｄ，Ｊ＝１．６，７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４１－７．７６（ｍ，３ＡｒＨ），３．２２（ｓ，CH_3），０．００（ｓ，Ｓｉ（CH_3）$_3$）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１５６．４（ｄ，J_{C-F}＝２５０．０Ｈｚ，ＡｒＣ－Ｆ），１３３．１（ｄｄ，J_{C-F}＝５．０，８．３Ｈｚ，$CSOCH_3$），１３０．０（ｔ，J_{C-F}＝１４．９Ｈｚ，ＡｒＣ），１２７．２，１２６．７，１２２．７（ｄｄ，J_{C-F}＝３．６，１４．４Ｈｚ，ＡｒＣ），１１５．０（ｄ，J_{C-F}＝４．８，２１．８Ｈｚ，ＡｒＣ），４２．６（ｄ，J_{C-F}＝２．８Ｈｚ，OCH_3），０．０（Ｓｉ（CH_3）$_3$）。

【００９９】

２．１．３．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化２６】



【０１００】

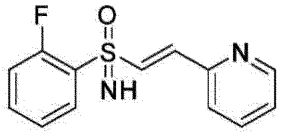
前記反応（３）を用いて（２－Ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（１．００ｇ、５．７７ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．９９ｍｌ、６．９３ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（３．４３ｍｌ、６．９３ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状のＤｉｅｔｈｙｌ（（２－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．７５ｇ、４２％）；R_f＝０．２０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．３７－７．９０（ｍ，４ＡｒＨ），４．１６

（ｄ，Ｊ＝２１．９Ｈｚ，ＳＣＨ$_2$Ｐ），３．８３－４．０２（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$），１．０８－１．１８（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$）。

【０１０１】

２．１．４．（Ｅ）－（２－Ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１）の合成

【化２７】



【０１０２】

前記反応（４）－２を用いてＤｉｅｔｈｙｌ（（２－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．６８ｍＬ、２．１９ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（１．７０ｍＬ、２．６３ｍｍｏｌ）、ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．２５ｍＬ、２．６３ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の化合物１－１を合成した（０．２６ｇ、４５％）：Ｒ$_f$＝０．３０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ １）；ｍｐ：１３９．２－１４１．２℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．６４（ｄ，Ｊ ＝４．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９７（ｔｄ，Ｊ ＝１．６，８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８８（ｔｄ，Ｊ ＝１．６，７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８１（ｄ，Ｊ ＝７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６３－７．７４（ｍ，２ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ ＝１４．９Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），７．３７－７．４６（ｍ，３ＡｒＨ），５．２７（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １５８．６（ｄ，Ｊ$_{C-F}$ ＝２５１．８Ｈｚ），１５１．０，１５０．１，１４０．６，１３７．４，１３５．５（ｄ，Ｊ$_{C-F}$ ＝８．３Ｈｚ），１３３．１，１３１．１（ｄ，Ｊ$_{C-F}$ ＝１４．０Ｈｚ），１２９．６，１２５．１，１２４．９（ｄ，Ｊ$_{C-F}$ ＝３．７Ｈｚ），１１７．２（ｄ，Ｊ$_{C-F}$ ＝２１．５Ｈｚ）

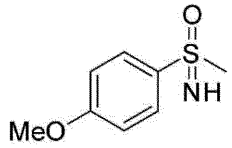
【０１０３】

実施例２．２．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２）の合成

【０１０４】

２．２．１．Ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化２８】



【０１０５】

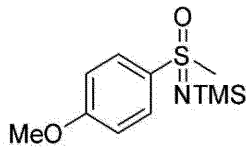
前記反応（２）を用いて（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）ｓｕｌｆａｎｅ（１．６ｍｌ、１２．４２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（８．００ｇ、２８．５３ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（１．２０ｇ、２４．８２ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状のＩｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（２．９６ｇ、７７％）；Ｒ$_f$＝０．３８（ａｃｅｔｏｎｅ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$ １／９）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３

００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ） δ ７．８４（ｄ，Ｊ ＝８．７Ｈｚ，２ＡｒＨ），７．１１（ｄ，Ｊ ＝８．７Ｈｚ，２ＡｒＨ），４．０５（ｓ，ＮＨ），３．８４（ｓ，ＯＣＨ$_3$），３．０２（ｓ，ＣＨ$_3$）。

【０１０６】

２．２．２．（４－Ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化２９】



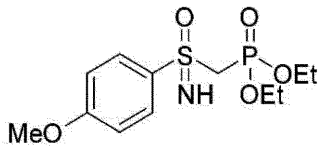
【０１０７】

前記反応（３）を用いてＩｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（２．１８ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）をヘキサメチルジシラザン（２．７０ｍｌ、１２．９ｍｍｏｌ）を加えて透明な油状の（４－Ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（３．４０ｇ、１００％）；Ｒ$_f$＝０．２５（ａｃｅｔｏｎｅ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$１／９）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ） δ ７．７９（ｄ，Ｊ ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．０９（ｄ，Ｊ ＝６．９Ｈｚ，ＡｒＨ），３．８２（ｓ，ＯＣＨ$_3$），３．０１（ｓ，ＣＨ$_3$），０．００（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$）。

【０１０８】

２．２．３．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化３０】



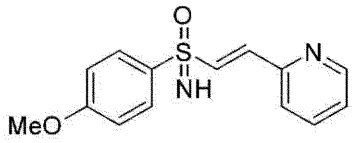
【０１０９】

前記反応（３）を用いてｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２２ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．２２ｍｌ、１．５０ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．７４ｍｌ、１．５０ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状のＤｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．１２ｇ、５２％）；Ｒ$_f$＝０．２９（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ４）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．９０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２ＡｒＨ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２ＡｒＨ），４．３７（ｓ，ＮＨ），３．９５－４．０８（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$），３．８５（ｓ，ＯＣＨ$_3$），１．１４－１．２０（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$）。

【０１１０】

２．２．４．（Ｅ）－Ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２）の合成

【化３１】



【０１１１】

前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１５ｍＬ、０．４６ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（０．３０ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）、ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０６ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の化合物１－２を合成した（０．１４ｇ、５１％）：R_f＝０．３０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８２－７．３９（ｍ，３ＡｒＨ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．８，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１４－７．５２（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ＡｒＨ），４．６７（ｓ，ＮＨ），３．８３（ｓ，OCH_3）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６２．５，１５１．４，１５０．０，１３７．６，１３７．２，１３５．７，１３４．０，１２９．９，１２４．７，１２４．６，１１４．４，５５．７（OCH_3）。

【０１１２】

実施例２．３．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３）の合成

【０１１３】

２．３．１．Ｉｍｉｎｏ（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化３２】



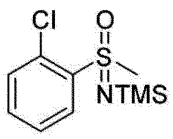
【０１１４】

前記反応（１）を用いて１－Ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｉｎｙｌ）ｂｅｎｚｅｎｅ（６．４５ｍｌ、５０．４３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（３７．３６ｇ、１１５．９９ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（７．２７ｇ、７５．６４ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状のＩｍｉｎｏ（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（５．０ｇ、５２％）；R_f＝０．５８（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．０８－８．１０（ｍ，ＡｒＨ），７．６２－７．６８（ｍ，２ ＡｒＨ），７．５５－７．５９（ｍ，ＡｒＨ），４．６０（ｂｒｓ，ＮＨ），３．２２（ｓ，SCH_3）。

【０１１５】

２．３．２．（２－Ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

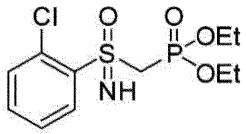
【化３３】



【０１１６】
前記反応（２）を用いてＩｍｉｎｏ（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（１．００ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）をヘキサメチルジシラザン（１．６６ｍｌ、７．９１ｍｍｏｌ）を加えて淡黄色の油状の（２－Ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（１．３５ｇ、９８％）；Ｒ$_{ｆ}$＝０．８１（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．０８（ｄｄ，Ｊ　＝１．５，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６３－７．６８（ｍ，２　ＡｒＨ），７．５６－７．６０（ｍ，ＡｒＨ），３．２５（ｓ，ＳＣＨ$_{3}$），０．００（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０１１７】
２．３．３．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

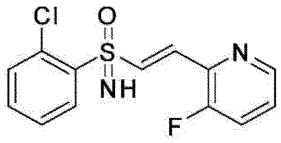
【化３４】



【０１１８】
前記反応（３）を用いて（２－Ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（１．３５ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．８９ｍｌ、６．１９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（３．０９ｍｌ、６．１９ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状のｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．６７ｇ、４０％）；Ｒ$_{ｆ}$＝０．１８（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６６（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２　ＡｒＨ），７．５６－７．６０（ｍ，ＡｒＨ），４．９３（ｓ，ＮＨ），４．２７（ｑ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，ＳＣＨ$_{2}$Ｐ），３．８７－４．０１（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），１．１１－１．１６（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）。

【０１１９】
２．３．４．（Ｅ）－（２－Ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３）の合成

【化３５】



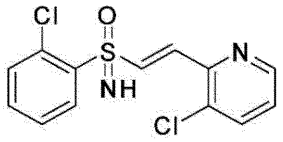
【０１２０】
前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．２０ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｉｎ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（０．４０ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）、３－ｆｌｕｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１０ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の粉状の化合物１－３を合成した（０．１１ｇ、６１％）；Ｒ$_{ｆ}$＝０．５１（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　４）；ｍｐ：９４．３－９６．０℃　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）

δ８．５２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８７（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５２－７．６９（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），５．３１（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１５７．８（ｄ，J_{C-F}＝２６１．１Ｈｚ），１４６．４（ｄ，J_{C-F}＝４．９Ｈｚ），１３９．９，１３８．８（ｄ，J_{C-F}＝１１．０Ｈｚ），１３４．４，１３３．５（ｄ，J_{C-F}＝４．４Ｈｚ），１３２．８，１３１．８，１３１．３，１３０．６，１２７．８，１２７．５（ｄ，J_{C-F}＝４．６Ｈｚ），１２４．７（ｄ，J_{C-F}＝１８．９Ｈｚ）。

【０１２１】

実施例２．４．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４）の合成

【化３６】



【０１２２】

実施例２．３．１～２．３．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

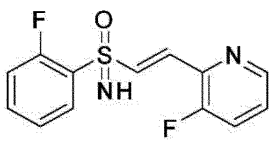
【０１２３】

前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（１．００ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（１．８４ｍＬ、３．６８ｍｍｏｌ）、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．４４ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－４を合成した（０．４８ｇ、５０％）；R_f＝０．３０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ２）；ｍｐ：１４４．８－１４６．５℃ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６１（ｄｄ，Ｊ＝１．３，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２０－８．２２（ｍ，ＡｒＨ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝１．４，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９７（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５９－７．６８（ｍ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ，３ ＡｒＨ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７），５．３２（ｂｒｓ，ＮＨ）．^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４８．６，１４７．４，１４０．０，１３８．３，１３５．４，１３４．６，１３４．５，１３１．９，１３１．８，１３１．４，１３０．７，１２７．９，１２６．７。

【０１２４】

実施例２．５．（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５）の合成

【化３７】



【０１２５】

実施例２．１．１～２．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｆｌｕｏｒｏ

－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

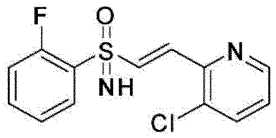
【０１２６】

前記反応（４）－２を用いてジエチル（（２－フルオロフェニルスルホンイミドイル）メチル）ホスフェート（０．２４ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（０．５０ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）、３－ｆｌｕｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１２ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の化合物１－５を合成した（０．１１ｇ、５１％）：R_f＝０．３０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ２）；ｍｐ：１０７．８－１０９．８℃ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８７（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３８－７．７６（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），５．３９（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５８．６（ｄ，J_{C-F}＝２５１．４Ｈｚ），１５７．８（ｄ，J_{C-F}＝２６０．９Ｈｚ），１４６．４（ｄ，J_{C-F}＝４．９Ｈｚ），１３８．８（ｄ，J_{C-F}＝１１．０Ｈｚ），１３５．８（ｄ，J_{C-F}＝８．４Ｈｚ），１３４．７（ｄ，J_{C-F}＝３．１Ｈｚ），１３２．３，１３０．６（ｄ，J_{C-F}＝１４．１Ｈｚ），１２９．７，１２７．６（ｄ，J_{C-F}＝４．６Ｈｚ），１２５．０（ｄ，J_{C-F}＝３．６Ｈｚ），１２４．７（ｄ，J_{C-F}＝１８．９Ｈｚ），１１７．２（ｄ，J_{C-F}＝２１．６Ｈｚ）。

【０１２７】

実施例２．６．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－６）の合成

【化３８】



【０１２８】

実施例２．１．１～２．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０１２９】

前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．２４ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（０．５０ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１２ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－６を合成した（０．１４ｇ、５９％）：R_f＝０．３０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ２）；ｍｐ：８９．８－９１．８℃ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７０－８．００（ｍ，２ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．２９－７．５４（ｍ，３ＡｒＨ） ５．４１（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５８．６（ｄ，J_{C-F}＝２５１．４Ｈｚ），１４８．６，１４７．３，１３８．３，１３５．９，１３５．８，１３５．７，１３４．７，１３１．８，１３０．６（ｄ，J_{C-F}＝１４．０Ｈｚ），１２９．７，１２６．７，１２５．０（ｄ，J_{C-F}＝３．６Ｈｚ），１１７．２（ｄ，J_{C-F}＝２１．５Ｈｚ）。

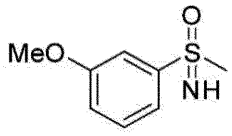
【０１３０】

実施例２．７．（Ｅ）－（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－７）の合成

【０１３１】

２．７．１．Ｉｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化３９】



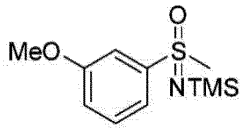
【０１３２】

前記反応（１）を用いて（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）ｓｕｌｆａｎｅ（１．４ｍｌ、１０．３５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（６．６７ｇ、２３．７８ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（１．００ｇ、２０．６９ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状のＩｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（２．９６ｇ、７７％）；Ｒ$_{ｆ}$＝０．３８（ａｃｅｔｏｎｅ／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$１／９）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．１９－７．５４（ｍ，４ＡｒＨ），４．１９（ｓ，ＮＨ），３．８４（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$），３．０６（ｓ，ＣＨ$_{3}$）。

【０１３３】

２．７．２．（３－Ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化４０】



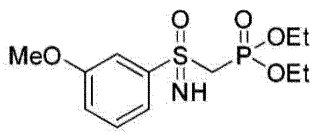
【０１３４】

前記反応（２）を用いてＩｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．５０ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）をヘキサメチルジシラザン（０．７４ｍｌ、３．５２ｍｍｏｌ）を加えて透明な油状の（３－Ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．５２ｇ、７０％）；Ｒ$_{ｆ}$＝０．２５（ａｃｅｔｏｎｅ／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$１／９）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．３５－７．５１（ｍ，３ＡｒＨ），７．１８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），３．８１（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$），３．０５（ｓ，ＣＨ$_{3}$），０．００（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０１３５】

２．７．３．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化４１】



【０１３６】

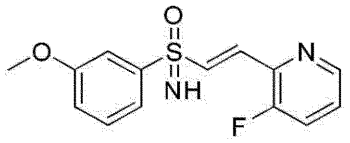
前記反応（３）を用いてｉｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．３４ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート

（０．２５ｍｌ、１．６８ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．８３ｍｌ、１．６８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状のＤｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．１２ｇ、５１％）；R_f＝０．２７（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ３）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４８－７．５５（ｍ，４ＡｒＨ），４．４８（ｓ，ＮＨ），３．９５－４．０６（ｍ，Ｐ（ＯＣH_2ＣH_3）$_2$），３．８４（ｓ，ＯＣH_3），１．１４－１．２０（ｍ，Ｐ（ＯＣH_2ＣH_3）$_2$）。

【０１３７】

２．７．４．（Ｅ）－（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－７）の合成

【化４２】



【０１３８】

前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．５１ｍＬ、１．５８ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（０．９５ｍＬ、１．８９ｍｍｏｌ）、３－ｆｌｕｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．２４ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の化合物１－７を合成した（０．２４ｇ、５２％）：R_f＝０．３４（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ２）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８５（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６２（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４８－７．５８（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９５（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５９．５，１５７．７（ｄ，J_{C-F}＝２６１．８Ｈｚ），１４６．３（ｄ，J_{C-F}＝４．８Ｈｚ），１４３．６，１３９．１（ｄ，J_{C-F}＝１１．１Ｈｚ），１３６．４（ｄ，J_{C-F}＝４．３Ｈｚ），１３０．４（ｄ，J_{C-F}＝１１．４Ｈｚ），１２７．２（ｄ，J_{C-F}＝２．４Ｈｚ），１２４．６（ｄ，J_{C-F}＝１８．９Ｈｚ），１１９．４（ｄ，J_{C-F}＝８３．１Ｈｚ），１１２．５，５５．６（ＯＣH_3）。

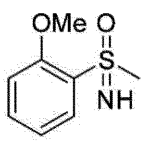
【０１３９】

実施例２．８．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－８）の合成

【０１４０】

２．８．１．Ｉｍｉｎｏ（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化４３】



【０１４１】

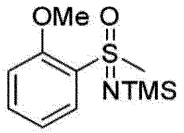
前記反応（１）を用いて（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）ｓｕｌ

ｆａｎｅ（２．８ｍｌ、２０．７０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（１５．３３ｇ、４７．５７ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（３．９８ｇ、４１．３９ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状のｉｍｉｎｏ（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（３．０８ｇ、８０％）；R_f＝０．３０（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８４（ｄｄ，１．７，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６０（ｍ，ＡｒＨ），７．２３（ｄ，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１１（ｍ，ＡｒＨ），４．２３（ｂｒｓ，ＮＨ），３．９２（ｓ，OCH_3），３．１４（ｓ，SCH_3）。

【０１４２】

２．８．２．（２－Ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化４４】



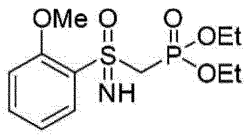
【０１４３】

前記反応（２）を用いてｉｍｉｎｏ（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（３．０８ｇ、１６．６３ｍｍｏｌ）をヘキサメチルジシラザン（５．１ｍｌ、２４．３０ｍｍｏｌ）を加えて透明な油状の（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（４．２８ｇ、１００％）；R_f＝０．８１（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８８（ｄｄ，１．７，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６８（ｍ，ＡｒＨ），７．３０（ｄ，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１８（ｍ，ＡｒＨ），３．９９（ｓ，OCH_3），３．２２（ｓ，SCH_3），０．００（ｓ，Ｓｉ（CH_3）$_3$）。

【０１４４】

２．８．３．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化４５】



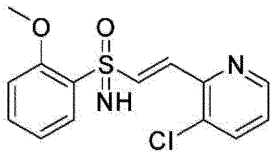
【０１４５】

前記反応（３）を用いて（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（４．２８ｇ、１６．６３ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（２．８８ｍｌ、１９．９５ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１８．２９ｍｌ、３６．５８ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の固体状のＤｉｅｔｈｙｌ（（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（３．４８ｇ、５３％）；R_f＝０．２８（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８８（ｄｄ，７．８，２９．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６２（ｍ，ＡｒＨ），７．２３（ｄｄ，４．３，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１８（ｔ，７．５Ｈｚ，ＡｒＨ），４．０２－３．８８（ｍ，SCH_2P，（$POCH_2CH_3$）$_2$，OCH_3），１．１６－１．１０（ｍ，Ｐ（OCH_2CH_3）$_2$），０．０１（ｓ，Ｓｉ（CH_3）$_3$）。

【０１４６】

２．８．４．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－λｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－８）の合成

【化４６】



【０１４７】

実施例１．１．１～１．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

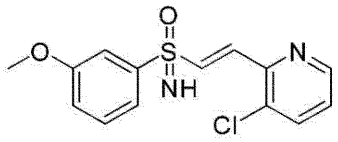
【０１４８】

前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．６１ｍＬ、１．９１ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（１．２０ｍＬ、２．２９ｍｍｏｌ）、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．３３ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の粉状の化合物１－８を合成した（０．４０ｇ、６８％）：R_f＝０．３５（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ７）、ｍｐ：１１３．０－１１４．１℃ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝１．４，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４８－７．６４（ｍ，２ＡｒＨ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），４．８４（ｓ，ＮＨ），３．９１（OCH_3）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（７５ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５６．７，１４８．６，１４７．７，１３８．２，１３６．４，１３４．９，１３３．７，１３１．６，１３０．２，１２８．８，１２６．４，１２０．４，１１３．３，５６．２（OCH_3）。

【０１４９】

実施例２．９．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－９）の合成

【化４７】



【０１５０】

実施例２．７．１～２．７．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０１５１】

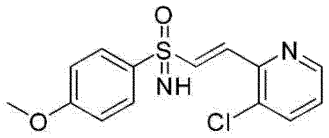
前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．６２ｍＬ、１．９３ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（１．２ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．３３ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の化合物１－９を合

成した（０．２４ｇ、４４％）：Ｒｆ＝０．３７（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　２）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５７（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０２－８．０５（ｍ，ＡｒＨ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．２２－７．６５（ｍ，５ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ　２Ｈ），４．９８（ｓ，ＮＨ），３．８４（ＯＣＨ$_{3}$）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（７５　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１６０．１，１４８．５，１４７．９，１４３．１，１３７．８，１３６．７，１３４．４，１３０．８，１２５．５，１２０．８，１１９．７，１１３．０，５５．７（ＯＣＨ$_{3}$）。

【０１５２】

実施例２．１０．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１０）の合成

【化４８】



【０１５３】

実施例２．２．１～２．２．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

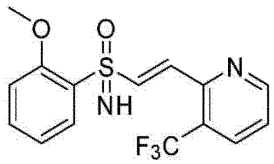
【０１５４】

前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１５ｍＬ、０．４６ｍｍｏｌ）２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｉｎ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（０．３０ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０７ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の化合物１－１０を合成した（０．１５ｇ、５３％）：Ｒｆ＝０．３２（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　２）；ｍｐ：１０３．６－１０５．６℃　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１１－７．８９（ｍ，７ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ　２Ｈ），４．６７（ｓ，ＮＨ），３．８３（ＯＣＨ$_{3}$）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（７５　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１６２．７，１４８．４，１４７．６，１３８．４，１３８．２，１３３．３，１３１．５，１３０．１，１２６．３，１１４．５，５５．７（ＯＣＨ$_{3}$）。

【０１５５】

実施例２．１１．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）（２－（３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１１）の合成

【化４９】



【０１５６】

実施例２．８．１～２．８．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

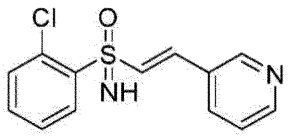
【０１５７】

前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３０ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１１ｍｌ、０．８４ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉシクロヘキサン溶液（０．４２ｍｌ、０．８４ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の１－１１を合成した（０．０７ｇ、２８％）：R_f＝０．２２（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　３）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７６（ｄ，４．０Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０９（ｄｄ，１．７，７．９，ＡｒＨ），８．００－７．９６（ｍ，２ＡｒＨ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５５（ｔｄ，Ｊ＝１．７，７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝４．７，８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，ＡｒＨ），３．９５（ｓ，ＯＣＨ$_3$），３．１４（ｂｒｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１５７．２，１５３．８，１４９．０，１３８．３，１３５．５（２ＡｒＣ），１３３．９，１３０．４，１２９．５，１２５．３，１２４．０（ｑ，J_{C-F}＝２７１．８Ｈｚ），１２４．４（ｑ，J_{C-F}＝３１．４Ｈｚ），１２０．９，１１３．７，５６．７。

【０１５８】

実施例２．１２．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１２）の合成

【化５０】



【０１５９】

実施例２．３．１～２．３．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

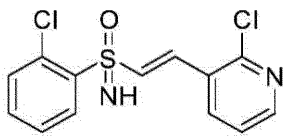
【０１６０】

前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．７０ｍＬ、２．１４ｍｍｏｌ）２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｉｎ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（１．２０ｍＬ、２．１４ｍｍｏｌ）、ｎｉｃｏｔｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１４ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の化合物１－１２を合成した（０．４３ｇ、７１％）；R_f＝０．５２（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　４）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．９０（ｓ，ＡｒＨ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２１（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２ＡｒＨ），７．４４－７．７０（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ　２Ｈ），５．１１（ｓ，ＮＨ）。

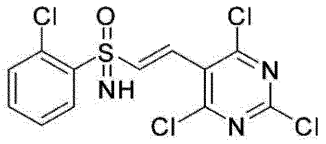
【０１６１】

実施例２．１３．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（２－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１３）の合成

【化５１】



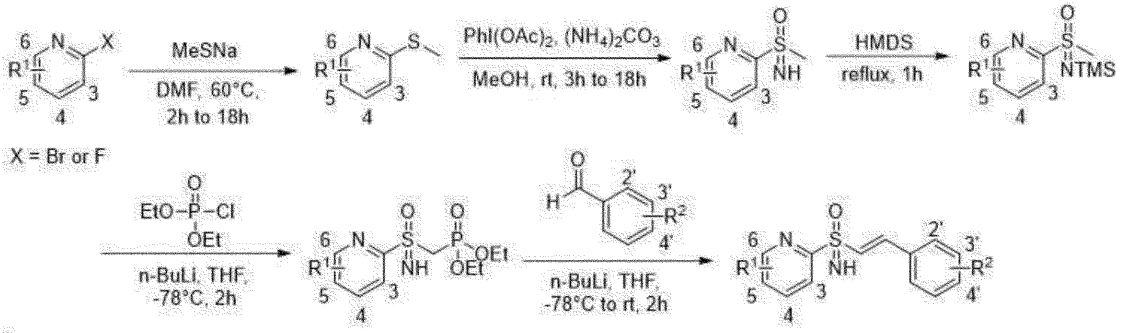
【０１６２】
実施例２．３．１～２．３．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。
【０１６３】
前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．７０ｍＬ、２．１４ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（１．２０ｍＬ、２．１４ｍｍｏｌ）、２－ｃｈｌｏｒｏｎｉｃｏｔｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．２１ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－１３を合成した（０．４８ｇ、６０％）；R_f＝０．５０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ９）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４７（ｄｄ，Ｊ＝１．８，４．７Ｈｚ，ＡｒＨ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝１．８，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．５，７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８６（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４９－７．６９（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），５．２６（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５１．８，１５０．６，１４０．６，１３８．４，１３６．８，１３４．９，１３３．９，１３２．４，１３１．９，１３１．２，１２８．３，１２７．９，１２４．３。
【０１６４】
実施例２．１４．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（２－（２，４，６－ｔｒｉｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｍｉｄｉｎ－５－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１４）の合成
【化５２】



【０１６５】
実施例２．３．１～２．３．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。
【０１６６】
前記反応（４）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（２－ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．６０ｍＬ、１．８４ｍｍｏｌ）２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｉｎ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ（２．７６ｍＬ、２．７６ｍｍｏｌ）、２，４，６－ｔｒｉｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅ－５－ｃａｒｂａｌｄｅｈｙｄｅ（０．３９ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－１４を合成した（０．４６ｇ、６６％）；R_f＝０．１０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ３：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９０（ｓ，ＡｒＨ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２１（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２ＡｒＨ），７．４４－７．７０（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），５．１１（ｓ，ＮＨ）。
【０１６７】
実施例３．Ａはピリジン、Ｂはフェニルであるスルファノン誘導体の合成
本発明の一実施例として、化学式１のＡはピリジン、Ｂはフェニルである場合のスルファノン誘導体の合成過程を下記反応式３で示した。

【化５３】

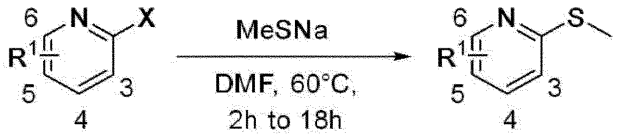
［反応式３］



【０１６８】

（１）ハロゲンピリジン誘導体からメチルチオピリジン誘導体の合成

【化５４】



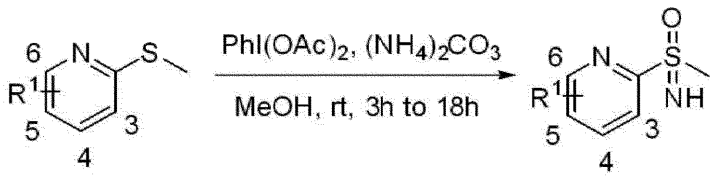
【０１６９】

前記反応式により２－（メチルチオ）ピリジン（２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ）誘導体を合成した。具体的に、３－、４－、５－又は６－位にメトキシ基、フッ素又は塩素が置換されたブロモ又はフルオロピリジン出発物質（１．０ｅｑ）をジメチルホルムアミド（Ｄｉｍｅｔｈｙｌ　ｆｏｒｍａｍｉｄｅ；ＤＭＦ）に溶解し、ナトリウムチオメトキシド（Ｓｏｄｉｕｍ　ｔｈｉｏｍｅｔｈｏｘｉｄｅ、２．０ｅｑ）を加えた後、６０℃で２時間～１８時間撹拌した。反応が終わると、反応液をエチルアセテート（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ；ＥｔＯＡｃ）で希釈し、水と塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した後、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸留して得た残渣をエチルアセテートとｎ－ヘキサンの混合展開溶媒を用いてカラムクロマトグラフィで精製して３－、４－、５－又は６－置換された２－（メチルチオ）ピリジン誘導体を得た。

【０１７０】

（２）炭酸アンモニウムとジアセトキシヨードベンゼンとの反応による置換されたイミノ（メチル）（ピリジン－２－イル）－ラムダ６－スルファノンの合成

【化５５】



【０１７１】

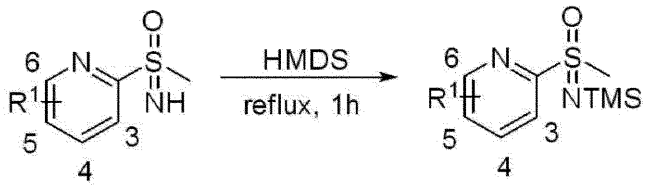
前記反応式により置換されたイミノ（メチル）（ピリジン－２－イル）－ラムダ６－スルファノン（ｉｍｉｎｏ（ｍｅｔｈｙｌ）（ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｙｌ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ）を合成した。具体的に、前記反応（１）で合成した化合物（１．０ｅｑ）をメチルアルコール（Ｍｅｔｈａｎｏｌ；ＭｅＯＨ）に溶解し、炭酸アンモニウム（$(NH_4)_2CO_3$、１．５ｅｑ）を加えた。次にジアセトキシヨードベンゼン（$PhI(OAc)_2$、２．３ｅｑ）を加えた後、常温で３時間～１８時間撹拌した。反応が終わると、反応液を減圧して溶媒を取り除いた。得られた残渣をカラムクロマトグラフィで精製して３－、４－、５－又は６－置換されたイミノ（メチル）（ピリジン－２－イル）－ラ

ムダ６－スルファノンを得た。

【０１７２】

（３）ＨＭＤＳを用いた置換されたメチル（ピリジン－２－イル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ６－スルファノンの合成

【化５６】



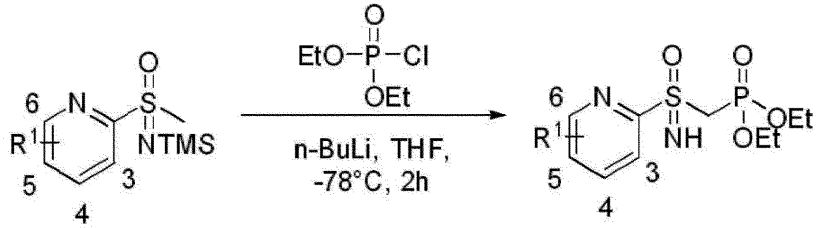
【０１７３】

前記反応式により置換されたメチル（ピリジン－２－イル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ６－スルファノン（ｍｅｔｈｙｌ（ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ）を合成した。具体的に、前記反応（２）で合成した化合物（１．０ｅｑ）にヘキサメチルジシラザン（ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌｄｉｓｉｌａｚａｎｅ、ＨＭＤＳ、１．５ｅｑ）を加えた後、１時間かけて８０℃で還流とともに撹拌した。反応が終わると、減圧してＨＭＤＳを取り除いた後、３－、４－、５－又は６－置換されたメチル（ピリジン－２－イル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ６－スルファノンを得た。

【０１７４】

（４）ＨＭＤＳを用いた置換されたメチル（ピリジン－２－イル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ６－スルファノンの合成

【化５７】



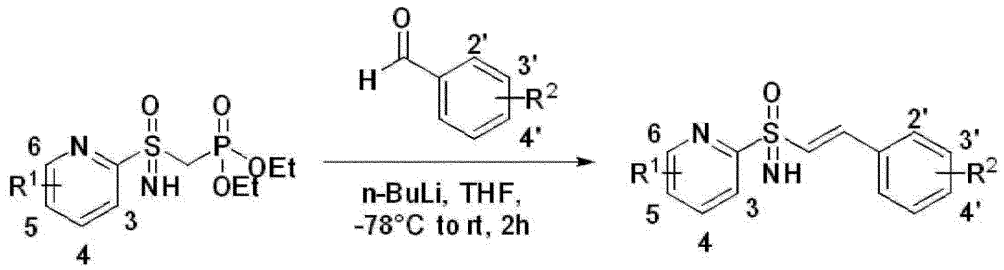
【０１７５】

前記反応式により置換されたジエチル（（ピリジン－２－スルホンイミドイル）メチル）ホスホネート（ｄｉｅｔｈｙｌ（（ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ）を合成した。具体的に、前記反応（３）で合成した化合物（１．０ｅｑ）を無水テトラヒドロフラン（Ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｕｒａｎ、ＴＨＦ）に溶解した後、アセトンとドライアイスを用いて－７８℃に冷却した。その後、ｎ－ブチルリチウム（２．０ｅｑ、２．０Ｍシクロヘキサン溶液）をアセトンとドライアイスを用いて－７８℃で滴加した。。３０分間同温度で撹拌した後、ジエチルクロロホスフェート（Ｄｉｅｔｈｙｌ　ｃｈｌｏｒｏｐｈｏｓｐｈａｔｅ、１．５ｅｑ）を同温度で加えた後、２時間常温で撹拌した。反応が終わると、反応液をエチルアセテート（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ；ＥｔＯＡｃ）で希釈し、水と塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した後、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸留して得た残渣をカラムクロマトグラフィで精製して３－、４－、５－又は６－置換されたジエチル（（ピリジン－２－スルホンイミドイル）メチル）ホスホネートを得た。

【０１７６】

（５）－１．ベンズアルデヒド誘導体との反応による置換された（Ｅ）－イミノ（ピリジン－２－イル）（スチリル）－ラムダ６－スルファノン誘導体の合成

【化５８】



【０１７７】

前記反応式により置換された（Ｅ）－イミノ（ピリジン－２－イル）（スチリル）－ラムダ６－スルファノン誘導体（（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｓｔｙｒｙｌ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ）を合成した。前記ステップ２－４で合成した化合物（１．０ｅｑ）を無水ＴＨＦに溶解した後、ドライアイスとアセトンを用いて－７８℃に冷却した。前記溶液にｎ－ＢｕＬｉ（１．２ｅｑ、２．０Ｍシクロヘキサン溶液）をゆっくり滴加した後、１時間撹拌し、ベンズアルデヒド誘導体（ｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ　ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ、１．２ｅｑ）を入れてさらに１時間反応させた。ＴＬＣを確認し、反応が終わっていない場合は常温でさらに３０分反応させた。少量の水で反応を終了させた後、水と１０％ＭｅＯＨ／ＭＣで抽出し、有機層は無水Na_2SO_4を用いて少量の水を取り除き、減圧蒸留して溶媒を取り除いて、真空乾燥した。その後、カラムクロマトグラフィで分離精製して３－、４－、５－又は６－置換された（Ｅ）－イミノ（ピリジン－２－イル）（スチリル）－ラムダ６－スルファノン誘導体を得た。

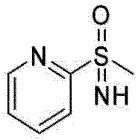
【０１７８】

実施例３．１．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－$λ^6$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１５）の合成

【０１７９】

３．１．１．ｉｍｉｎｏ（ｍｅｔｈｙｌ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－$λ^6$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化５９】



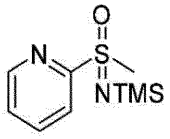
【０１８０】

前記反応（２）を用いて２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．１８ｍＬ、１．６０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（１．１８ｇ、３．６７ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．２３ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の油状のｉｍｉｎｏ（ｍｅｔｈｙｌ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－$λ^6$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．２１ｇ、８３％）：R_f＝０．１８（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７０－８．７２（ｍ，ＡｒＨ），８．０５－８．１２（ｍ，２　ＡｒＨ），７．６３－７．６６（ｍ，ＡｒＨ），４．４１（ｓ，ＮＨ），３．１５（ｓ，CH_3）。

【０１８１】

３．１．２．ｍｅｔｈｙｌ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－$λ^6$－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化６０】



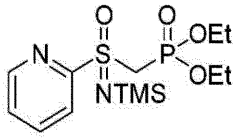
【０１８２】

前記反応（３）を用いてｉｍｉｎｏ（ｍｅｔｈｙｌ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２３ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．４６ｍＬ、２．１８ｍｍｏｌ）を加えて、透明な油状のｍｅｔｈｙｌ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．３５ｇ、１００％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．８５（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７２－８．７４（ｍ，ＡｒＨ），８．１１（ｔｄ，Ｊ＝１．７，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝１．２，２．８，７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），３．１６（ｓ，ＣＨ$_{3}$），０．００（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０１８３】

３．１．３．ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ

【化６１】



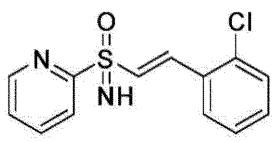
【０１８４】

前記反応（４）を用いてｍｅｔｈｙｌ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２４ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．１８ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．１４ｍＬ、２．２８ｍｍｏｌ）を反応させて淡黄色の透明な油状のｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．１５ｇ、４８％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．４３（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７１－８．７３（ｍ，ＡｒＨ），８．１１（ｔｄ，Ｊ＝１．７，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝１．１，２．９，７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，ＳＣＨ$_{2}$Ｐ），３．８９－４．０５（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），１．１３（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），０．０２（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０１８５】

３．１．４．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１５）の合成

【化６２】



【０１８６】

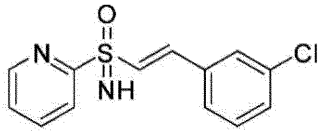
前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ

）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．８５ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－ｃｈｌｏｒｏｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ（０．４１ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（２．１８ｍＬ、４．３６ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－１５を合成した（０．５５ｇ、６８％）：R_f＝０．３８（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０９－８．１７（ｍ，３ ＡｒＨ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５６－７．６７（ｍ，２ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９７（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６０．８，１５０．３，１３９．２，１３７．０，１３４．３，１３２．７，１３２．５，１３０．８，１３０．６，１２９．４，１２８．３，１２７．３，１２１．８。

【０１８７】

実施例３．２．（Ｅ）－（３－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１６）の合成

【化６３】



【０１８８】

実施例３．１．１～３．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

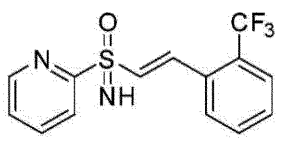
【０１８９】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．８５ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｃｈｌｏｒｏｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ（０．５０ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（２．６２ｍＬ、５．２３ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－１６を合成した（０．６８ｇ、７０％）：R_f＝０．４０（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７０－８．７１（ｍ，ＡｒＨ），８．１０－８．１６（ｍ，３ ＡｒＨ），７．４３－７．９０（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），４．８６（ｓ，ＮＨ）。

【０１９０】

実施例３．３．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｓｔｙｒｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１７）の合成

【化６４】



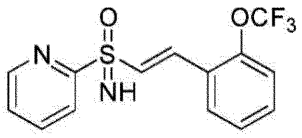
【０１９１】

実施例３．１．１～３．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０１９２】
前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．４５ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ（０．２５ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．１５ｍＬ、２．３１ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－１７を合成した（０．２４ｇ、５０％）：R_f＝０．３８（ＥｔＯＡｃ ４／ｎ－ｈｅｘａｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０５－８．１６（ｍ，３ＡｒＨ），７．６４－７．８４（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），４．５０（ｓ，ＮＨ）。

【０１９３】
実施例３．４．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｏｘｙ）ｓｔｙｒｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１８）の合成

【化６５】

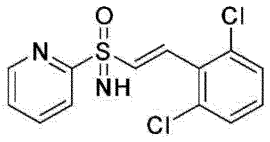


【０１９４】
実施例３．１．１～３．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０１９５】
前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．６０ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｏｘｙ）ｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ（０．３６ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．６０ｍＬ、３．０７ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－１８を合成した（０．３８ｇ、５７％）：R_f＝０．２８（ＥｔＯＡｃ ４／ｎ－ｈｅｘａｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０３－８．１６（ｍ，４ＡｒＨ），７．４４－７．７４（ｍ，４ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），４．９７（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６０．２，１４９．７，１４６．４，１３８．６，１３３．４，１３２．５，１３２．４，１２９．０，１２８．０，１２６．７，１２５．７，１２１．６，１２１．３。

【０１９６】
実施例３．５．（Ｅ）－（２，６－ｄｉｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－１９）の合成

【化６６】



【０１９７】
実施例３．１．１～３．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙ

ｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

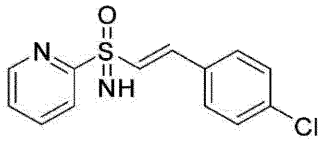
【０１９８】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．６０ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２，６－ｄｉｃｈｌｏｒｏｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ（０．４３ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．６０ｍＬ、３．０７ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－１９を合成した（０．３０ｇ、４７％）：R_f＝０．５１（ＥｔＯＡｃ ４／ｎ－ｈｅｘａｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７３（ｄｄ，Ｊ＝０．９，４．１Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１１－８．１６（ｍ，２ＡｒＨ），７．６４－７．７０（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４２－７．５０（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），５．０１（ｓ，ＮＨ）。

【０１９９】

実施例３．６．（Ｅ）－（４－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２０）の合成

【化６７】



【０２００】

実施例３．１．１～３．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０２０１】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．４０ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、４－ｃｈｌｏｒｏｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ（０．２３ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．１０ｍＬ、２．０５ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－２０を合成した（０．２２ｇ、５８％）：R_f＝０．５２（ＥｔＯＡｃ ４／ｎ－ｈｅｘａｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０７－８．１５（ｍ，２ＡｒＨ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ＡｒＨ），７．４８－７．６５（ｍ，３ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），４．８４（ｓ，ＮＨ）。

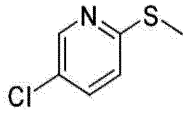
【０２０２】

実施例３．７．（Ｅ）－（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２１）の合成

【０２０３】

３．７．１．５－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化６８】



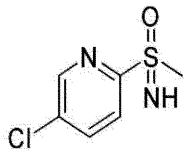
【０２０４】

前記反応（１）を用いて５－ｃｈｌｏｒｏ－２－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．２０ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．１１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の５－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．１８ｇ、７５％）：R_f＝０．６７（ｎ－ｈｅｘａｎｅ５：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝２．５，８．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，ＡｒＨ），２．５５（ｓ，CH_3）。

【０２０５】

３．７．２．（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化６９】



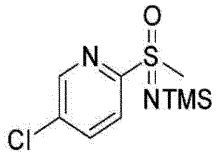
【０２０６】

前記反応（２）を用いて５－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．１８ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（０．８４ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．１６ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．１８ｇ、８３％）：R_f＝０．４１（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，ＡｒＨ），４．５３（ｓ，ＮＨ），３．１７（ｓ，CH_3）。

【０２０７】

３．７．３．（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ

【化７０】



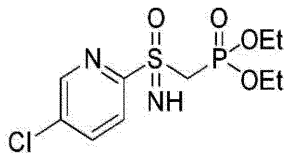
【０２０８】

前記反応（３）を用いて（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．１７ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．２８ｍＬ、１．３４ｍｍｏｌ）を加えて、透明な（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．２４ｇ、１００％）：R_f＝０．９６（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．１７（ｓ，CH_3），０．００（ｓ，Ｓｉ（OCH_3）$_3$）。

【０２０９】

３．７．４．ｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化７１】



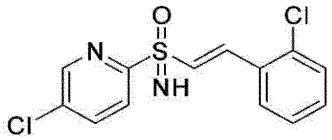
【０２１０】

前記反応（４）を用いて（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２４ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．１９ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．０１ｍＬ、２．０３ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状のｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．０６７ｇ、２２％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．１９（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），４．８６（ｓ，ＮＨ），４．２０－４．３４（ｍ，ＳＣＨ$_{2}$Ｐ），３．９６－４．０２（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），１．１５（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）。

【０２１１】

３．７．５．（Ｅ）－（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２１）の合成

【化７２】



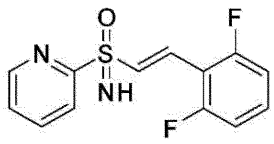
【０２１２】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．６５ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－ｃｈｌｏｒｏｂｅｎｚａｌｄｅｈｙｄｅ（０．３４ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．５０ｍＬ、２．９８ｍｍｏｌ）を反応させて白色の粉状の化合物１－２１を合成した（０．４５ｇ、６２％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．５６（ＥｔＯＡｃ ２／ｎ－ｈｅｘａｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９５－８．１８（ｍ，２ＡｒＨ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．３８－７．６３（ｍ，３ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），５．１０（ｓ，ＮＨ）。

【０２１３】

実施例３．８．（Ｅ）－（２，６－ｄｉｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２２）の合成

【化７３】



【０２１４】

実施例３．１．１～３．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

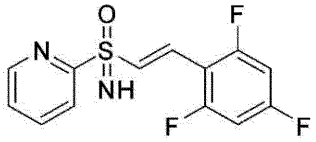
【０２１５】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．５０ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２，６－ジフルオロベンズアルデヒド（０．２３ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．３０ｍＬ、２．５６ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－２２を合成した（０．４７ｇ、９８％）：R_f＝０．３４（ＥｔＯＡｃ ４／ｎ－ｈｅｘａｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７２－８．７３（ｍ，ＡｒＨ），８．０９－８．１７（ｍ，２ＡｒＨ），７．５６－７．６７（ｍ，２ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．２６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２ＡｒＨ），５．０７（ｓ，ＮＨ）。

【０２１６】

実施例３．９．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２，４，６－ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２３）の合成

【化７４】



【０２１７】

実施例３．１．１～３．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

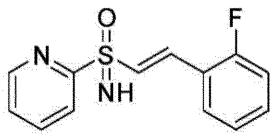
【０２１８】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．５０ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２，４，６－トリフルオロベンズアルデヒド（０．３３ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．３０ｍＬ、２．５６ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－２３を合成した（０．４４ｇ、８６％）：R_f＝０．３４（ＥｔＯＡｃ ４／ｎ－ｈｅｘａｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７２（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０８－８．１６（ｍ，２ＡｒＨ），７．６４－７．６７（ｍ，ＡｒＨ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．３６－７．４２（ｍ，２ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），５．０６（ｓ，ＮＨ）。

【０２１９】

実施例３．１０．（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２４）の合成

【化７５】



【０２２０】

実施例３．１．１～３．１．３と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０２２１】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．９０ｇ、３．０８ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－フルオロベンズアルデヒド（０．３９ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（２．３０ｍＬ、４．６２ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－２４を合成した（０．４７ｇ、９８％）：R_f＝０．３４（ＥｔＯＡｃ ４／ｎ－ｈｅｘａｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７１（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０８－８．１７（ｍ，２ＡｒＨ），７．８７－７．９２（ｍ，ＡｒＨ），７．４９－７．６９（ｍ，２ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ），７．２５－７．３５（ｍ，２ＡｒＨ），４．９４（ｓ，ＮＨ）。

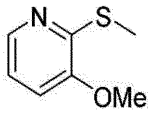
【０２２２】

実施例３．１１．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｓｔｙｒｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２５）の合成

【０２２３】

３．１１．１．３－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化７６】



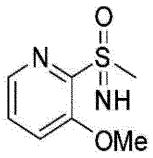
【０２２４】

前記反応（１）を用いて２－ｂｒｏｍｏ－３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．２０ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．１５ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の３－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．０９６ｇ、５８％）：R_f＝０．５０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ９：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），３．８４（ｓ，OCH_3），２．４３（ｓ，CH_3）。

【０２２５】

３．１１．２．ｉｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化７７】



【０２２６】

前記反応（２）を用いて３－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（１．２３ｇ、７．９２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（５．８７ｇ、１８．２３ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（１．１４ｇ、１１．８９ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状のｉｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．

９７ｇ、６６％）：R_f＝０．２１（ＤＣＭ　４：Ａｃｅｔｏｎｅ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１７（ｄｄ，Ｊ＝１．１，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．５Ｈｚ，ＡｒＨ），４．１６（ｓ，ＮＨ），３．９６（ｓ，OCH_3），３．２４（ｓ，CH_3）。

【０２２７】

３．１１．３．（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化７８】



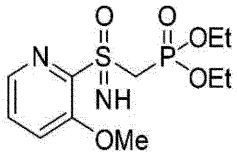
【０２２８】

前記反応（３）を用いてｉｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２２ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（１．２３ｍＬ、５．８５ｍｍｏｌ）を加えて、黄色の油状の（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．２５ｇ、８１％）：R_f＝０．６９（ＤＣＭ　４：Ａｃｅｔｏｎｅ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），３．９３（ｓ，OCH_3），３．１９（ｓ，CH_3），０．００（ｓ，$Si(OCH_3)_3$）。

【０２２９】

３．１１．４．ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化７９】



【０２３０】

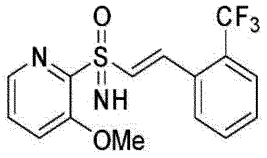
前記反応（４）を用いて（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２４ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．１９ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．０４ｍＬ、２．０９ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の透明な油状のｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．１９ｇ、６０％）：R_f＝０．２０（ＤＣＭ　４：Ａｃｅｔｏｎｅ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１７－８．２１（ｍ，ＡｒＨ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６４（ｔｄ，Ｊ＝４．６，９．２０Ｈｚ，ＡｒＨ），４．６０（ｓ，ＮＨ），４．２４－４．４０（ｍ，SCH_2P），３．９７－４．０６（ｍ，$P(OCH_2CH_3)_2$），３．９６（ｓ，OCH_3），１．１４（ｔｄ，Ｊ＝１．０，７．０Ｈｚ，$P(OCH_2CH_3)_2$）。

【０２３１】

３．１１．５．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）

（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｓｔｙｒｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２５）の合成

【化８０】



【０２３２】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１３ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（０．０８２ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２４ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－２５を合成した（０．０４４ｇ、３３％）：R_f＝０．６９（ＤＣＭ４：Ａｃｅｔｏｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．２０（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８４－７．８９（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７４－７．７８（ｍ，２ ＡｒＨ），７．６２－７．６９（ｍ，２ ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），４．８１（ｓ，ＮＨ），３．９２（ｓ，OCH_3）。

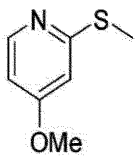
【０２３３】

実施例３．１２．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｓｔｙｒｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２６）の合成

【０２３４】

３．１２．１．４－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化８１】



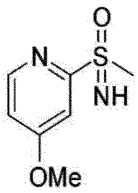
【０２３５】

前記反応（１）を用いて２－ｂｒｏｍｏ－４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ（１．００ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．７５ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の４－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．３６ｇ、４４％）：R_f＝０．２０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ９：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．２２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，ＡｒＨ），６．８３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，ＡｒＨ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．２，５．８，ＡｒＨ），３．８１（ｓ，OCH_3），２．４９（ｓ，CH_3）。

【０２３６】

３．１２．２．ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化８２】



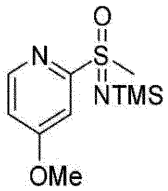
【０２３７】

前記反応（２）を用いて４－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．３６ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（１．７２ｇ、５．３５ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．３４ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状のｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．３３ｇ、７５％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．３２（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），４．４１（ｓ，ＮＨ），３．９２（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$），３．１４（ｓ，ＣＨ$_{3}$）。

【０２３８】

３．１２．３．（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化８３】



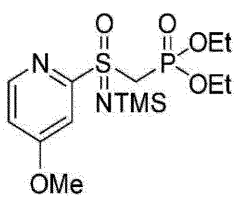
【０２３９】

前記反応（３）を用いてｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．３３ｇ、２．０９ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．６６ｍＬ、３．１４ｍｍｏｌ）を加えて淡黄色の（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．５４ｇ、１００％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．７０（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），３．９３（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$），３．１４（ｓ，ＣＨ$_{3}$）　０．００（ｓ，Ｓｉ（ＯＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０２４０】

３．１２．４．ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化８４】



【０２４１】

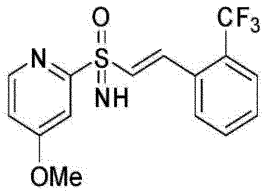
前記反応（４）を用いて（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈ

ｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．５４ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．３６ｍＬ、２．５２ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（２．３１ｍＬ、４．６２ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状のｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．５６ｇ、６７％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．４２（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５３－８．５５（ｍ，ＡｒＨ），７．６０（ｄ，Ｊ　＝２．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４５（ｄ，Ｊ　＝２．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２２（ｄｄ，Ｊ　＝２．５，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），４．１６－４．２９（ｍ，ＳＣＨ$_{2}$Ｐ），３．９４－４．０４（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），３．９３（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$），１．１２－１．１８（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），０．０３（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０２４２】

３．１２．５．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｓｔｙｒｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２６）の合成

【化８５】



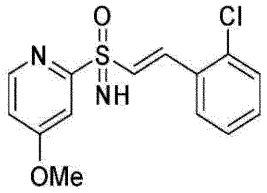
【０２４３】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３８ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（０．１５ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．５８ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－２６を合成した（０．１７ｇ、５１％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．３４（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８０－７．８４（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６２－７．６７（ｍ，２　ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９９（ｓ，ＮＨ），３．９３（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１６７．２，１６２．５，１５１．６，１３６．５，１３３．８，１３３．６，１３１．２，１２９．５，１２７．７（ｑ，Ｊ$_{Ｃ－Ｆ}$＝２９．６Ｈｚ），１２６．７（ｑ，Ｊ$_{Ｃ－Ｆ}$＝５．６Ｈｚ），１２４．５（ｑ，Ｊ$_{Ｃ－Ｆ}$＝２７２．１Ｈｚ，１１３．１，１０７．８，５６．６。

【０２４４】

実施例３．１３．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３０）の合成

【化８６】



【０２４５】

実施例３．１２．１～３．１２．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

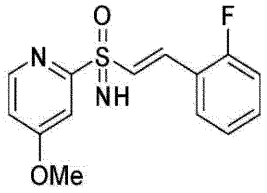
【０２４６】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．０９１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．０３ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．１４ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－３０を合成した（０．０３０ｇ、４２％）：R_f＝０．２１（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．５，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５６－７．６３（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４７（ｔｄ，Ｊ＝１．６，７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９６（ｓ，ＮＨ），３．９３（ｓ，OCH_3）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６７．３，１６２．３，１５１．７，１４９．１，１４７．９，１３８．９，１３５．８，１３４．９，１３２．２，１２７．２，１１３．３，１０７．８，５６．６。

【０２４７】

実施例３．１４．（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３１）の合成

【化８７】



【０２４８】

実施例３．１２．１～３．１２．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０２４９】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３１ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－フルオロベンズアルデヒド（０．１０ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．４７ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の１－３１を合成した（０．０５７ｇ、２５％）：R_f＝０．２７（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１（ｄ，

Ｊ＝５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６４－７．６８（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４８－７．５４（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．２５－７．３４（ｍ，２ ＡｒＨ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９３（ｓ，ＮＨ），３．９３（ｓ，OCH_3）；^{13}C ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６７．２，１６２．６，１６２．２，１５９．７，１５１．６，１３４．０（ｄ，J_{C-F}＝３．９Ｈｚ），１３３．４（ｄ，J_{C-F}＝８．８Ｈｚ），１３１．８（ｄ，J_{C-F}＝５．４Ｈｚ），１３０．２（ｄ，J_{C-F}＝１．９Ｈｚ），１２５．６（ｄ，J_{C-F}＝３．４Ｈｚ），１２０．９（ｄ，J_{C-F}＝１１．１Ｈｚ），１１６．５（ｄ，J_{C-F}＝２１．４Ｈｚ），１１３．０，１０７．８，５６．６。

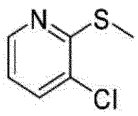
【０２５０】

実施例３．１５．（Ｅ）－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３８）の合成

【０２５１】

３．１５．１．３－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化８８】



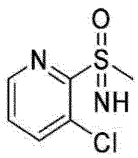
【０２５２】

前記反応（１）を用いて３－ｃｈｌｏｒｏ－２－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ（１．００ｇ、３．６０ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．５３ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の３－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．８５ｇ、７０％）：R_f＝０．６９（ｎ－ｈｅｘａｎｅ５：ＥｔＯＡｃ １）；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４６（ｄｄ，Ｊ＝１．３，４．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝１．３，７．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝４．７，７．９Ｈｚ，ＡｒＨ），２．５２（ｓ，CH_3）。

【０２５３】

３．１５．２．（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化８９】



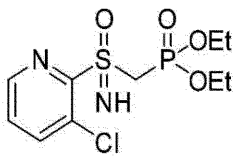
【０２５４】

前記反応（２）を用いて３－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．２０ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（０．９１ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．１８ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の油状の（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．１５ｇ、６３％）：R_f＝０．３７（ＥｔＯＡｃ １００％）；^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６０（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），４．６４（ｓ，ＮＨ），３．３５（ｓ，CH_3）。

【０２５５】
３．１５．３．（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成
【化９０】

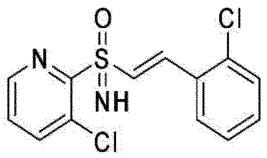


【０２５６】
前記反応（３）を用いて（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．１５ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．２４ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を加えて透明な油状の（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．１９ｇ、９５％）：R_f＝０．６７（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６０（ｄｄ，Ｊ＝１．１，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝４．６，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），３．３１（ｓ，CH_3），０．０２（ｓ，Ｓｉ（OCH_3）$_3$）。
【０２５７】
３．１５．４．ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成
【化９１】



【０２５８】
前記反応（４）を用いて（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２０ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．１５ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．８０ｍＬ、１．６１ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状のｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．０６１ｇ、２６％）：R_f＝０．３５（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝４．６，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），４．６２（ｓ，ＮＨ），４．１１－４．１９（ｍ，SCH_2P），３．９１－４．０４（ｍ，Ｐ（OCH_2CH_3）$_2$），１．２０－１．３０（ｍ，Ｐ（OCH_2CH_3）$_2$）。
【０２５９】
３．１５．５．（Ｅ）－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３８）の合成

【化９２】



【０２６０】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１６ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．０６ｍＬ、０．５８ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２９ｍＬ、０．５８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－３８を合成した（０．０１７ｇ、１１％）：R_f＝０．４６（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６１（ｄｄ，Ｊ＝１．３，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７，７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６６－７．７３（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４２－７．５２（ｍ，２ＡｒＨ），５．２６（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５７．０，１４７．４，１４１．５，１３７．８，１３４．４，１３２．８，１３１．２，１３０．９，１３０．６，１２９．５，１２８．６，１２８．４，１２８．３。

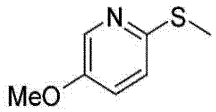
【０２６１】

実施例３．１６．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３９）の合成

【０２６２】

３．１６．１．５－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化９３】



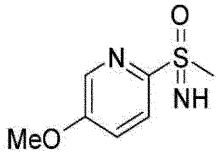
【０２６３】

前記反応（１）を用いて２－ｂｒｏｍｏ－５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ（３．００ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（４．４７ｇ、６３．８ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の５－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．８４ｇ、３４％）：R_f＝０．５８（ｎ－ｈｅｘａｎｅ３：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１９（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝３．０，８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），３．７９（ｓ，ＯＣＨ$_3$），２．４７（ｓ，ＣＨ$_3$）。

【０２６４】

３．１６．２．ｉｍｉｎｏ（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化９４】



【０２６５】

前記反応（２）を用いて５－ｍｅｔｈｏｘｙ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．８４ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ０によく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（４．００ｇ、１２．４３ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．７８ｇ、８．１１ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状のｉｍｉｎｏ（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．９２ｇ、９１％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．３２（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．９，８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），４．２５（ｓ，ＮＨ），３．９１（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$），３．１０（ｓ，ＣＨ$_{3}$）。

【０２６６】

３．１６．３．（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化９５】



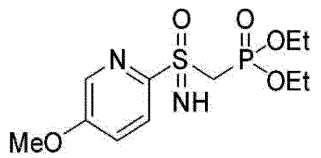
【０２６７】

前記反応（３）を用いてｉｍｉｎｏ（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２０ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．３４ｍＬ、１．６１ｍｍｏｌ）を加えて黄色の（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．３１ｇ、１００％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．９０（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），３．９２（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$），３．１０（ｓ，ＣＨ$_{3}$），０．００（ｓ，Ｓｉ（ＯＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０２６８】

３．１６．４．ｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化９６】



【０２６９】

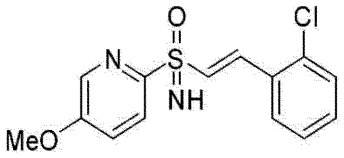
前記反応（４）を用いて（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．３１ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．２４ｍＬ、１．６９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．６４ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状

のｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．１７ｇ、４４％）：Ｒｆ＝０．６１（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４０（ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１２．１Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝１．９，５．８Ｈｚ，ＡｒＨ），４．５６（ｓ，ＮＨ），４．１０－４．２５（ｍ，ＳＣＨ$_{2}$Ｐ），３．９４－４．０４（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），３．９３（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$），１．１５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）。

【０２７０】

３．１６．５．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３９）の合成

【化９７】



【０２７１】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１９ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．０９ｍＬ、０．７３ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２９ｍＬ、０．５８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－３９を合成した（０．０３０ｇ、１８％）：Ｒｆ＝０．４６（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５３－７．５７（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４３－７．４７（ｍ，ＡｒＨ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，ＡｒＨ），４．８０（ｓ，ＮＨ），３．９１（ｓ，ＯＣＨ$_{3}$）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１５７．９，１５２．０，１３８．４，１３６．１，１３４．２，１３３．２，１３２．６，１３０．９，１３０．６，１２９．３，１２８．３，１２３．９，１２１．９，５６．７。

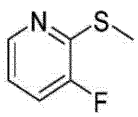
【０２７２】

実施例３．１７．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４０）の合成

【０２７３】

３．１７．１．３－ｆｌｕｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化９８】



【０２７４】

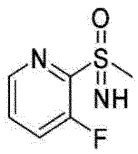
前記反応（１）を用いて２，３－ｄｉｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．２０ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．１２ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の３－ｆｌｕｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌ

ｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．１１ｇ、４５％）：R_f＝０．６４（ｎ－ｈｅｘａｎｅ５：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．２８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２０－７．２６（ｍ，ＡｒＨ），６．９８－７．０２（ｍ，ＡｒＨ），２．５９（ｓ，CH_3）。

【０２７５】

３．１７．２．（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化９９】



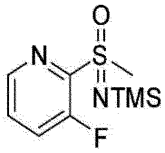
【０２７６】

前記反応（２）を用いて３－ｆｌｕｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．３２ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（１．６７ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．３２ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．２５ｇ、６４％）：R_f＝０．２６（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０１（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７４－７．７８（ｍ，ＡｒＨ），４．７５（ｓ，ＮＨ），３．２７（ｓ，CH_3）。

【０２７７】

３．１７．３．（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１００】



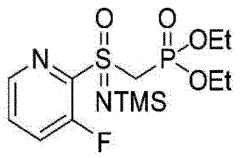
【０２７８】

前記反応（３）を用いて（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２５ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．４５ｍＬ、２．１７ｍｍｏｌ）を加えて黄色の油状の（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．３３ｇ、９３％）：R_f＝０．７７（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９９（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７４－７．７８（ｍ，ＡｒＨ），３．２６（ｓ，CH_3），０．０２（ｓ，Ｓｉ（OCH_3）$_3$）。

【０２７９】

３．１７．４．ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化１０１】



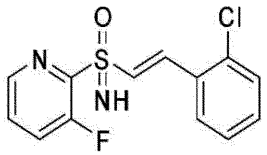
【０２８０】

前記反応（４）を用いて（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．３３ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．２７ｍＬ、１．８９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．４９ｍＬ、２．９７ｍｍｏｌ）を反応させて、半透明な油状のｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．２８ｇ、５４％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．４４（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５３（ｄｔ，Ｊ＝１．３，４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９７－８．０２（ｍ，ＡｒＨ），７．７５－７．７９（ｍ，ＡｒＨ），４．３８（ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，ＳＣＨＨＰ），４．２１（ｔ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，ＳＣＨＨＰ），３．９２－４．０４（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），０．０４（ｓ，Ｓｉ（ＯＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０２８１】

３．１７．５．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４０）の合成

【化１０２】



【０２８２】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．２８ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．１４ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．４４ｍＬ、０．８８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－４０を合成した（０．０３８ｇ、１８％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．５４（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９６－８．０２（ｍ，２ ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７７－７．８０（ｍ，ＡｒＨ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５８－７．６０（ｍ，ＡｒＨ），７．４９（ｔｄ，Ｊ＝１．４，７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，ＡｒＨ），５．３４（ｓ，ＮＨ）。

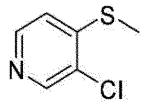
【０２８３】

実施例３．１８．（Ｅ）－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４１）の合成

【０２８４】

３．１８．１．３－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化１０３】



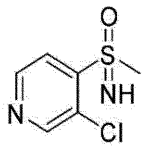
【０２８５】

前記反応（１）を用いて４－ｂｒｏｍｏ－３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．８０ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．２９ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の３－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．５３ｇ、７９％）：R_f＝０．１５（ｎ－ｈｅｘａｎｅ５：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４６（ｓ，ＡｒＨ），８．４０（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），２．５５（ｓ，CH_3）。

【０２８６】

３．１８．２．（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１０４】



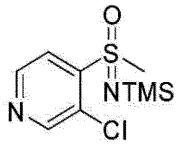
【０２８７】

前記反応（２）を用いて３－ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．５３ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（２．４４ｇ、７．５８ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．４８ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．４７ｇ、１００％）：R_f＝０．２４（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８６（ｓ，ＡｒＨ），８．８１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９６（ｓ，ＮＨ），３．２７（ｓ，CH_3）。

【０２８８】

３．１８．３．（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１０５】



【０２８９】

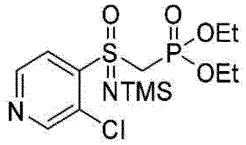
前記反応（３）を用いて（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．１０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．１６ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）を加えて透明な油状の（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．１５ｇ、１００％）：R_f＝０．７３（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８８（ｓ，ＡｒＨ），８．８２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９６（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），３．３０（ｓ，CH_3），０．００（ｓ，Ｓｉ（Ｃ

Ｈ３）３）。

【０２９０】

３．１８．４．ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化１０６】



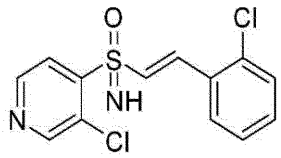
【０２９１】

前記反応（４）を用いて（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．５０ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．３９ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（２．１０ｍＬ、４．１９ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状のｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．６２ｇ、８１％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．５３（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８７（ｓ，ＡｒＨ），８．８２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，ＡｒＨ），４．２７－４．４３（ｍ，ＳＣＨ$_{2}$Ｐ），３．９５－４．０４（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），０．０３（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０２９２】

３．１８．５．（Ｅ）－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４１）の合成

【化１０７】



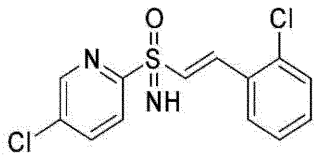
【０２９３】

前記反応（５）－１を用いて反応式３－４の化合物（０．３０ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．１１ｍＬ、１．１１ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．４４ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－４１を合成した（０．０２５ｇ、１１％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．５４（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８２－８．８３（ｍ，２ ＡｒＨ），８．０８（ｄ，Ｊ＝５．０，ＡｒＨ），８．０２（ｄ，Ｊ＝１５．２，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），５．５６（ｓ，ＮＨ）。

【０２９４】

実施例３．１９．（Ｅ）－（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４２）の合成

【化１０８】



【０２９５】

実施例３．７．１～３．７．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

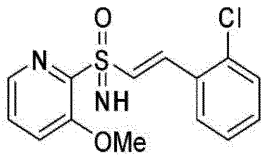
【０２９６】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１６ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．０８ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．３０ｍＬ、０．５９ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－４２を合成した（０．０７０ｇ、４５％）：R_f＝０．６９（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．４，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５６－７．６２（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４７（ｔｄ，Ｊ＝１．４，７．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，ＡｒＨ），５．１０（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５９．２，１４８．９，１３８．８，１３７．５，１３４．６，１３４．３，１３２．８，１３２．１，１３０．７，１３０．６，１２９．４，１２８．３，１２３．５。

【０２９７】

実施例３．２０．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４３）の合成

【化１０９】



【０２９８】

実施例３．１１．１～３．１１．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０２９９】

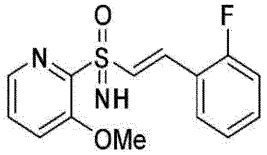
前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１９ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．１０ｍＬ、０．８６ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．３４ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の１－４３を合成した（０．０４４ｇ、２５％）：R_f＝０．３５（ＤＣＭ ４：Ａｃｅｔｏｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．０，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７４－７．７６（ｍ，

ＡｒＨ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５６－７．６０（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４８（ｔｄ，Ｊ＝１．６，７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．５，ＡｒＨ），４．７７（ｓ，ＮＨ），３．９５（ｓ，ＯＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１５３．０，１４８．５，１４０．１，１３７．７，１３４．３，１３２．６，１３１．４，１３１．１，１３０．６，１２９．４，１２８．９，１２８．４，１２２．７，５６．８。

【０３００】

実施例３．２１．（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４４）の合成

【化１１０】



【０３０１】

実施例３．１１．１～３．１１．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０３０２】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．２０ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－フルオロベンズアルデヒド（０．１０ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．３７ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の１－４４を合成した（０．１８ｇ、６５％）：Ｒ$_f$＝０．５６（ＤＣＭ ４：Ａｃｅｔｏｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．１，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９３（ｔｄ，Ｊ＝１．５，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝１．０，８．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５０－７．５５（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．２８－７．３６（ｍ，２ ＡｒＨ），４．７５（ｓ，ＮＨ），３．９４（ｓ，ＯＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１５２．９，１４８．６，１４０．０，１３４．７（ｄ，Ｊ$_{C-F}$＝３．３Ｈｚ），１３３．３（ｄ，Ｊ$_{C-F}$＝８．８Ｈｚ），１３０．９（ｄ，Ｊ$_{C-F}$＝５．７Ｈｚ），１３０．３，１２８．９，１２５．６（ｄ，Ｊ$_{C-F}$＝３．４Ｈｚ），１２２．７，１２１．１（ｄ，Ｊ$_{C-F}$＝１０．９Ｈｚ），１１６．８，１１６．５，５６．８。

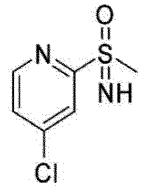
【０３０３】

実施例３．２２．（Ｅ）－（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４５）の合成

【０３０４】

３．２２．１．（４－Ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１１１】



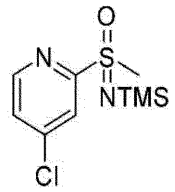
【０３０５】

前記反応（２）を用いて４－Ｃｈｌｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．２０ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（０．９３ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．１８ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の（４－Ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．１８ｇ、７７％）：R_f＝０．５８（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５９（ｄｄ，Ｊ＝１．０，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１８（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．１Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６５－７．６８（ｍ，ＡｒＨ），４．６２（ｓ，ＮＨ），３．３５（ｓ，CH_3）。

【０３０６】

３．２２．２．（４－Ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１１２】



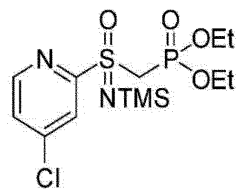
【０３０７】

前記反応（３）を用いて（４－Ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．１８ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．３０ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ）を加えて透明な油状の（４－Ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．２９ｇ、１００％）：R_f＝０．７５（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），３．１９（ｓ，CH_3），０．０１（ｓ，Ｓｉ（ＯＣＨ$_3$）$_3$）。

【０３０８】

３．２２．３．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化１１３】



【０３０９】

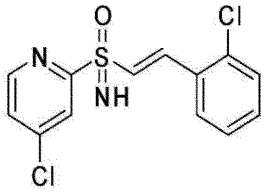
前記反応（４）を用いて（４－Ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙ

ｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２９ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．２２ｍＬ、１．５３ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１．２１ｍＬ、２．４１ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状のＤｉｅｔｈｙｌ（（４－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．２８ｇ、６５％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．５２（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，ＳＣＨ$_{2}$Ｐ），３．９３－４．０１（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），１．１２－１．１７（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），０．０４（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０３１０】

３．２２．４．（Ｅ）－（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４５）の合成

【化１１４】



【０３１１】

前記反応（５）－１を用いてＤｉｅｔｈｙｌ（（４－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．２８ｇ、０．７１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．１２ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．４３ｍＬ、０．８５ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－４５を合成した（０．１５ｇ、５３％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．２６（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９１－７．９７（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．９，５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５６－７．６４（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４７（ｔｄ，Ｊ＝１．４，７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），５．１７（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１６２．５，１５１．８，１４５．４，１３７．９，１３４．４，１３２．９，１３１．６，１３０．７，１３０．６，１２９．４，１２８．３，１２７．３，１２１．９。

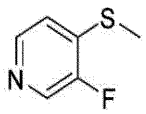
【０３１２】

実施例３．２３．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４６）の合成

【０３１３】

３．２３．１．３－ｆｌｕｏｒｏ－４－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ

【化１１５】



【０３１４】
前記反応（１）を用いて４－ｂｒｏｍｏ－３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ（１．００ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．５３ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の３－ｆｌｕｏｒｏ－２－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．７２ｇ、５９％）：R_f＝０．６０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，ＡｒＨ），８．３３（ｄｄ，Ｊ＝１．０，５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，６．８Ｈｚ，ＡｒＨ），２．５５（ｓ，CH_3）．

【０３１５】
３．２３．２．（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

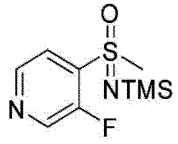
【化１１６】



【０３１６】
前記反応（２）を用いて３－ｆｌｕｏｒｏ－４－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．６４ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（３．２９ｇ、１０．２０ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．４８ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．４７ｇ、７４％）：R_f＝０．２４（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，ＡｒＨ），８．７０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝５．０，５．９Ｈｚ，ＡｒＨ），５．１１（ｓ，ＮＨ），３．２６（ｓ，CH_3）。

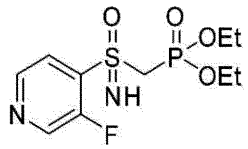
【０３１７】
３．２３．３．（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１１７】

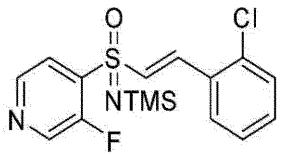


【０３１８】
前記反応（３）を用いて（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．５５ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（１．００ｍＬ、４．７７ｍｍｏｌ）を加えて黄色の油状の（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．７６ｇ、９６％）：R_f＝０．７６（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８５－８．８６（ｍ，ＡｒＨ），８．７０－８．７２（ｍ，ＡｒＨ），７．７８－７．８２（ｍ，ＡｒＨ），３．２８（ｓ，CH_3），０．０１（ｓ，Ｓｉ（CH_3）$_3$）。

【０３１９】
３．２３．４．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－４－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓ

ｐｈｏｎａｔｅの合成
【化１１８】


【０３２０】
前記反応（４）を用いて（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．７６ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．６２ｍＬ、４．２９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（３．３７ｍＬ、６．７４ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状のＤｉｅｔｈｙｌ（（３－ｆｌｕｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－４－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．８６ｇ、７３％）：R_f＝０．５２（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，ＡｒＨ），８．７０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝５．１，６．０Ｈｚ，ＡｒＨ），５．４１（ｓ，ＮＨ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１６．５Ｈｚ，SCH_2P），３．９５－４．０４（ｍ，$P(OCH_2CH_3)_2$），１．１２－１．１７（ｍ，$P(OCH_2CH_3)_2$）。

【０３２１】
３．２３．５．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４６）の合成
【化１１９】


【０３２２】
前記反応（５）－１を用いて反応式３－４の化合物（０．４２ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．１８ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．６５ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－４６を合成した（０．１８ｇ、４５％）：R_f＝０．８０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ ＭＨｚ）δ８．８１（ｓ，ＡｒＨ），８．７２（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９４－７．９６（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．８８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），０．１１（ｓ，$Si(CH_3)_3$）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５２．８，１５１．０，１４５．０１（ｄ，J_{C-F}＝５．８Ｈｚ），１３７．９（ｄ，J_{C-F}＝２４．２Ｈｚ），１３６．７（ｄ，J_{C-F}＝１１．８Ｈｚ），１３５．２，１３１．９，１３０．９，１３０．４，１２７．８（ｄ，J_{C-F}＝２６．０Ｈｚ），１２６．９，１２５．６，１１９．５。

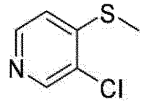
【０３２３】
実施例３．２４．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４７）

の合成

【０３２４】

３．２４．１．３－ｃｈｌｏｒｏ－４－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化１２０】



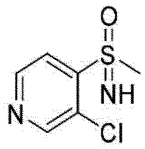
【０３２５】

前記反応（１）を用いて４－ｂｒｏｍｏ－３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．８０ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．２９ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の３－ｃｈｌｏｒｏ－４－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．５３ｇ、７９％）：R_f＝０．１５（ｎ－ｈｅｘａｎｅ５：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４６（ｓ，ＡｒＨ），８．４０（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），２．５５（ｓ，CH_3）。

【０３２６】

３．２４．２．（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１２１】



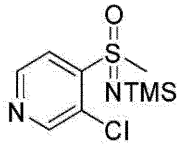
【０３２７】

前記反応（２）を用いて３－ｃｈｌｏｒｏ－４－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．５３ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（２．４４ｇ、７．５８ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．４８ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．４７ｇ、７４％）：R_f＝０．２４（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８６（ｓ，ＡｒＨ），８．８１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９６（ｓ，ＮＨ），３．２７（ｓ，CH_3）。

【０３２８】

３．２４．３．（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１２２】



【０３２９】

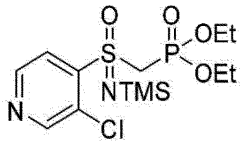
前記反応（３）を用いて（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．１０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．１６ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）を加えて透明な油状の（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉ

ｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ⁶－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．１５ｇ、１００％）：Ｒｆ＝０．７３（ＥｔＯＡｃ　１００％）；¹Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ８．８８（ｓ，ＡｒＨ），８．８２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９６（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），３．３０（ｓ，ＣＨ₃），０．００（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ₃）₃）。

【０３３０】

３．２４．４．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－４－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化１２３】



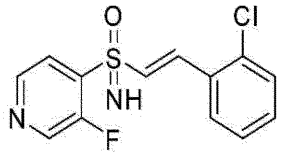
【０３３１】

前記反応（４）を用いて（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ⁶－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．５０ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．３９ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（２．１０ｍＬ、４．１９ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状のＤｉｅｔｈｙｌ（（３－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－４－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．６２ｇ、８１％）：Ｒｆ＝０．５３（ＥｔＯＡｃ　１００％）；¹Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ８．８７（ｓ，ＡｒＨ），８．８２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，ＡｒＨ），４．２７－４．４３（ｍ，ＳＣＨ₂Ｐ），３．９５－４．０４（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ₂ＣＨ₃）₂），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，Ｐ（ＯＣＨ₂ＣＨ₃）₂），０．０３（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ₃）₃）。

【０３３２】

３．２４．５．（Ｅ）－（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－４－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ⁶－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４７）の合成

【化１２４】



【０３３３】

前記反応（５）－１を用いて反応式３－４の化合物（０．４２ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．１８ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．６５ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－４７を合成した（０．２３ｇ、５８％）：Ｒｆ＝０．２９（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　１）；¹Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ₆，４００　ＭＨｚ）δ８．７９（ｓ，ＡｒＨ），８．７１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９６－８．０２（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．９１（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５８－７．６２（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４９（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．４１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ＡｒＨ），５．６９（ｓ，ＮＨ）；¹³Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨ

ｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１５５．４，１５３．６，１４７．４（ｄ，Ｊ$_{Ｃ－Ｆ}$＝５．９Ｈｚ），１４０．４２（ｄ，Ｊ$_{Ｃ－Ｆ}$＝２４．３Ｈｚ），１３９．１（ｄ，Ｊ$_{Ｃ－Ｆ}$＝１２．５Ｈｚ），１３８．９，１３４．５，１３３．１，１３１．５，１３０．４（ｄ，Ｊ$_{Ｃ－Ｆ}$＝１６．１Ｈｚ），１２９．５，１２８．２，１２２．６（ｄ，Ｊ$_{Ｃ－Ｆ}$＝１．７Ｈｚ）。

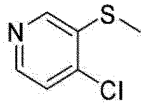
【０３３４】

実施例３．２５．（Ｅ）－（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４８）の合成

【０３３５】

３．２５．１．４－ｃｈｌｏｒｏ－３－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅの合成

【化１２５】



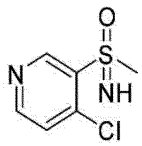
【０３３６】

前記反応（１）を用いて３－ｂｒｏｍｏ－４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ（１．００ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）をＤＭＦによく溶解した後、ナトリウムチオメトキシド（０．５３ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）を反応させて、透明な油状の４－ｃｈｌｏｒｏ－３－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅを合成した（０．３６ｇ、３０％）：Ｒ$_ｆ$＝０．６０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ　１：ＥｔＯＡｃ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．４８（ｓ，ＡｒＨ），８．３４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），２．６１（ｓ，ＣＨ$_3$）。

【０３３７】

３．２５．２．（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１２６】



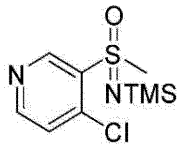
【０３３８】

前記反応（２）を用いて４－ｃｈｌｏｒｏ－３－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ（０．３６ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（１．６９ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．３３ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状の（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．２０ｇ、４６％）：Ｒ$_ｆ$＝０．４３（ＥｔＯＡｃ　１０：ＭｅＯＨ　１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．０９（ｓ，ＡｒＨ），８．７６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），４．８９（ｓ，ＮＨ），３．２６（ｓ，ＣＨ$_3$）。

【０３３９】

３．２５．３．（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１２７】



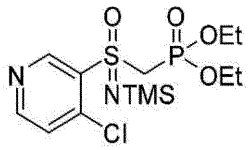
【０３４０】

前記反応（３）を用いて（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｍｅｔｈｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．２０ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．３３ｍＬ、１．５９ｍｍｏｌ）を加えて黄色の油状の（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した（０．２９ｇ、１００％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．８７（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０７（ｓ，ＡｒＨ），８．７７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８０（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），３．３０（ｓ，ＣＨ$_{3}$），０．００（ｓ，Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）。

【０３４１】

３．２５．４．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－３－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化１２８】



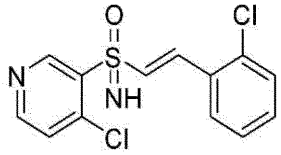
【０３４２】

前記反応（４）を用いて（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（０．５０ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（０．３９ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（２．１０ｍＬ、４．１９ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状のＤｉｅｔｈｙｌ（（３－ｃｈｌｏｒｏ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－４－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した（０．６２ｇ、８１％）：Ｒ$_{ｆ}$＝０．５３（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０２（ｓ，ＡｒＨ），８．７６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７９（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＡｒＨ），４．２４－４．３９（ｍ，ＳＣＨ$_{2}$Ｐ），３．９２－４．０１（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），１．１３－１．１７（ｍ，Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）$_{2}$），０．０３（Ｓｉ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）．

【０３４３】

３．２５．５．（Ｅ）－（４－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）（２－ｃｈｌｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４８）の合成

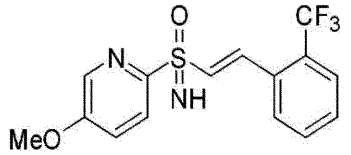
【化１２９】



【０３４４】
前記反応（５）－１を用いて反応式４－４の化合物（０．２１ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ％によく溶解した後、２－クロロベンズアルデヒド（０．０９ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．３１ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－４８を合成した（０．０１９ｇ、１２％）：R_f＝０．５９（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．２１（ｓ，ＡｒＨ），８．７６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４８（ｔｄ，Ｊ＝１．５，７．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３８－７．４２（ｍ，ＡｒＨ），５．４８（ｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，１００ ＭＨｚ）δ１５４．９，１５１．２，１４２．４，１３８．９，１３６．９，１３４．５，１３２．９，１３１．２，１３０．７，１３０．６，１２９．５，１２８．４，１２７．０。

【０３４５】
実施例３．２６．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｓｔｙｒｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５４）の合成

【化１３０】

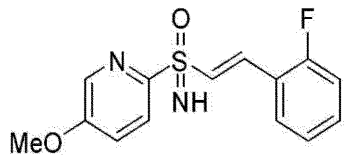


【０３４６】
実施例３．１２．１～３．１２．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０３４７】
前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３５ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（０．１４ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．５４ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－５４を合成した（０．１３ｇ、４１％）：R_f＝０．４５（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６９－７．７７（ｍ，２ ＡｒＨ），７．６０－７．６５（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），４．８３（ｓ，ＮＨ），３．９１（ｓ，OCH_3）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５７．９，１５１．９，１３８．５，１３５．６，１３４．７，１３３．６，１３１．１，１２９．４，１２７．６（ｑ，J_{C-F}＝２９．５Ｈｚ），１２６．７（ｑ，J_{C-F}＝５．５Ｈｚ），１２４．５（ｑ，J_{C-F}＝２７２．１Ｈｚ），１２３．１，１２１．９，５６．７。

【０３４８】
実施例３．２７．（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５５）の合成

【化１３１】



【０３４９】

実施例３．１２．１～３．１２．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

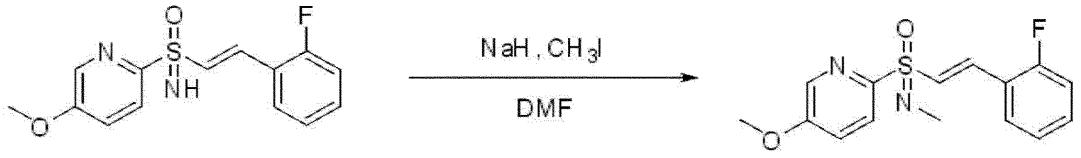
【０３５０】

前記反応（５）－１を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３５ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、２－フルオロベンズアルデヒド（０．１４ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．６５ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－５５を合成した（０．２４ｇ、７６％）：R_f＝０．７８（ＥｔＯＡｃ １０：ＭｅＯＨ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６１－７．６４（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４６－７．５０（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．３１（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），４．７８（ｓ，ＮＨ），３．９１（ｓ，OCH_3）。

【０３５１】

実施例３．２８．（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（ｍｅｔｈｙｌｉｍｉｎｏ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５６）の合成

【化１３２】



【０３５２】

実施例３．２７と同様の方法で、（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅを合成した。

【０３５３】

水素化ナトリウム（１．２ｅｑ、６０％ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎ ｉｎ ｍｉｎｅｒａｌ ｏｉｌ）を無水ＤＭＦに溶解した後、氷水を用いて０℃に冷却した。前記溶液に合成した（Ｅ）－（２－ｆｌｕｏｒｏｓｔｙｒｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（１．０ｅｑ）をゆっくり滴加した後、３０分間撹拌し、ヨードメタン（１．１ｅｑ）を入れて常温で１５時間反応させた。水で反応を終了させた後、水とＥｔＯＡｃで抽出し、有機層は無水Na_2SO_4を用いて少量の水を取り除き、減圧蒸留して溶媒を取り除いて真空乾燥した。その後、カラムクロマトグラフィで分離精製して白色の固体状の化合物１－５６を合成した（０．０２ｇ、６５％）：R_f＝０．７０（ＥｔＯＡｃ １０：ＭｅＯＨ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９０（ｔｄ，Ｊ＝１．５，７．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．９，８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，（Ｅ

）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４８－７．５４（ｍ，ＡｒＨ），７．３９（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．３１－７．３４（ｍ，ＡｒＨ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），３．９１（ｓ，ＯＣＨ$_3$），２．６２（ｓ，ＮＣＨ$_3$）。

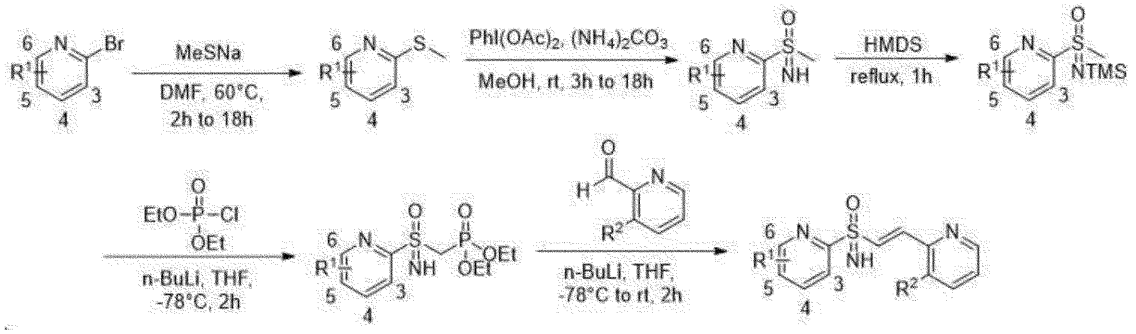
【０３５４】

実施例４．Ａ及びＢがいずれもピリジンであるスルファノン誘導体の合成

本発明の一実施例として、化学式１のＡ及びＢがいずれもピリジンである場合のスルファノン誘導体の合成過程を下記反応式４で示した。

【化１３３】

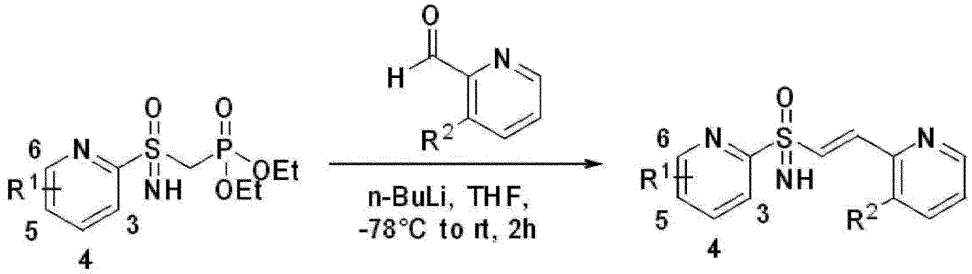
［反応式４］



【０３５５】

（５）－２．ピコリンアルデヒド誘導体との反応による置換された（Ｅ）－イミノ（ピリジン－２－イル）（２－（ピリジン－２－イル）ビニル）－ラムダ６－スルファノン誘導体の合成

【化１３４】



【０３５６】

実施例３の反応（１）～（４）と同様の方法で、置換されたメチル（ピリジン－２－イル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ６－スルファノンから、前記反応式により置換された（Ｅ）－イミノ（ピリジン－２－イル）（２－（ピリジン－２－イル）ビニル）－ラムダ６－スルファノン誘導体（（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｙｌ）（２－（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ）を合成した。

【０３５７】

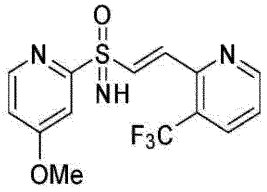
具体的に、前記ステップ２－４で合成した化合物（１．０ｅｑ）を無水ＴＨＦに溶解した後、ドライアイスとアセトンを用いて－７８℃に冷却した。前記溶液にｎ－ＢｕＬｉ（１．２ｅｑ、２．０Ｍシクロヘキサン溶液）をゆっくり滴加した後、１時間撹拌して、ピコリンアルデヒド誘導体（ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ、１．２ｅｑ）を入れてさらに１時間反応させた。ＴＬＣを確認し、反応が終わっていない場合は常温でさらに３０分反応させた。少量の水で反応を終了させた後、水と１０％ＭｅＯＨ／ＭＣで抽出し、有機層は無水Na_2SO_4を用いて少量の水を取り除き、減圧蒸留して溶媒を取り除いて真空乾燥した。その後、カラムクロマトグラフィで分離精製して３－、４－、５－又は６－置換された（Ｅ）－イミノ（ピリジン－２－イル）（２－（ピリ

ジン－２－イル）ビニル）－ラムダ６－スルファノン誘導体を得た。

【０３５８】

実施例４．１．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２７）の合成

【化１３５】



【０３５９】

実施例３．１２．１～３．１２．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

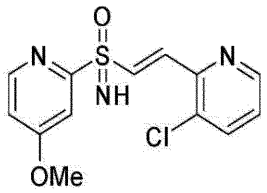
【０３６０】

反応式（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１４ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０５０ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２１ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－２７を合成した（０．０６３ｇ、５４％）：R_f＝０．３５（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．５３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２８－８．３０（ｍ，ＡｒＨ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７３－７．７７（ｍ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６８－７．７１（ｍ，２ ＡｒＨ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），５．１７（ｓ，ＮＨ），３．９４（ｓ，OCH_3）。

【０３６１】

実施例４．２．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２８）の合成

【化１３６】



【０３６２】

実施例３．１２．１～３．１２．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０３６３】

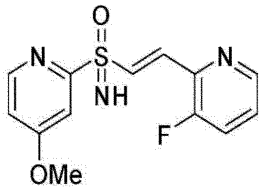
反応式（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．２６ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１０ｍＬ、０．７８ｍｍｏ

ｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．３９ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の１－２８を合成した（０．０８５ｇ、４２％）：R_f＝０．３３（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６０－８．６１（ｍ，ＡｒＨ），８．５２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），５．１１（ｓ，ＮＨ），３．９４（ｓ，OCH_3）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６７．３，１６２．３，１５１．７，１４９．１，１４７．９，１３８．９，１３５．８，１３４．９，１３２．２，１２７．２，１１３．３，１０７．８，５６．６。

【０３６４】

実施例４．３．（Ｅ）－（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－２９）の合成

【化１３７】



【０３６５】

実施例３．１２．１～３．１２．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

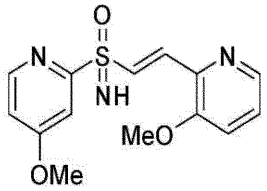
【０３６６】

反応式（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．２８ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｆｌｕｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１１ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ　ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．４３ｍＬ、０．８６ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の１－２９を合成した（０．１０ｇ、４９％）：R_f＝０．４０（ＥｔＯＡｃ　１００％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２　ＡｒＨ），７．８４－７．８９（ｍ，ＡｒＨ），７．６４－７．７３（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ　２Ｈ），７．５６－７．６０（ｍ，ＡｒＨ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），５．０９（ｓ，ＮＨ），３．９３（ｓ，OCH_3）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６７．３，１６２．３，１５９．６，１５７．０，１５１．７，１４６．９（ｄ，J_{C-F}＝４．８Ｈｚ），１３９．５（ｄ，J_{C-F}＝１０．９Ｈｚ），１３２．７，１２７．９（ｄ，J_{C-F}＝４．７Ｈｚ），１２５．２（ｄ，J_{C-F}＝１８．９Ｈｚ），１１３．３，１０７．８，５６．６。

【０３６７】

実施例４．４．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（４－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３２）の合成

【化１３８】



【０３６８】

実施例３．１２．１～３．１２．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

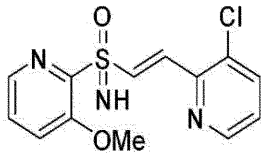
【０３６９】

反応式（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（４－ｍｅｔｈｏｘｙ－Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．２２ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１１ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．４１ｍＬ、０．８２ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－３２を合成した（０．０７５ｇ、３６％）：R_f＝０．２７（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．０，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４４－７．４８（ｍ，ＡｒＨ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．６Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９０（ｓ，ＮＨ），３．９３（ｓ，OCH_3），３．９１（ｓ，OCH_3）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６７．２，１６２．８，１５５．１，１５１．６，１４２．１，１４０．１，１３５．５，１３２．３，１２７．１，１２０．４，１１３．１，１０７．６，５６．６，５６．４。

【０３７０】

実施例４．５．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３３）の合成

【化１３９】



【０３７１】

実施例３．１１．１～３．１１．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０３７２】

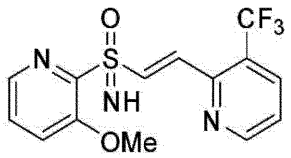
前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１５ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０７６ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２７ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－３３を合成した（０．０５６ｇ、４０％）：R_f＝０．３３（ＤＣＭ ４：Ａｃｅｔｏｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）

δ８．６５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９７（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７４－７．７９（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），４．８９（ｓ，ＮＨ），３．９６（ｓ，ＯＣＨ$_3$）。

【０３７３】

実施例４．６．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３４）の合成

【化１４０】



【０３７４】

実施例３．１１．１～３．１１．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

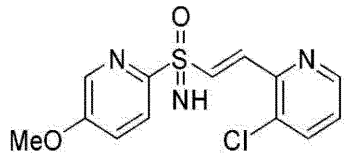
【０３７５】

前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１５ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０９０ｍＬ、０．７１ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２８ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－３４を合成した（０．０９１ｇ、５６％）：Ｒ$_f$＝０．２９（ＤＣＭ ４：Ａｃｅｔｏｎｅ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．９５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．３０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１９－８．２１（ｍ，ＡｒＨ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝１．４，１４．４Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６９－７．７２（ｍ，ＡｒＨ），７．６４－７．６７（ｍ，ＡｒＨ），４．９５（ｓ，ＮＨ），３．９５（ｓ，ＯＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１５３．９，１５３．１，１４８．８，１４８．２，１４０．２，１３６．５，１３５．６（ｑ，Ｊ$_{C-F}$＝５．１Ｈｚ），１３５．０，１２９．１，１２５．５，１２４．５（ｑ，Ｊ$_{C-F}$＝３１．３Ｈｚ），１２４．０（ｑ，Ｊ$_{C-F}$＝２７１．１Ｈｚ），１２２．８，５６．９。

【０３７６】

実施例４．７．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３５）の合成

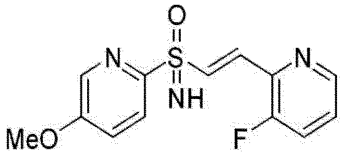
【化１４１】



【０３７７】

実施例３．１６．１～３．１６．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐ

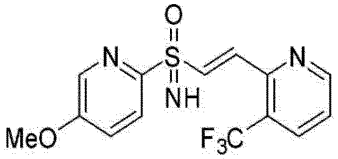
ｈｏｎａｔｅを合成した。
【０３７８】
前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１５ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０８０ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２８ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－３５を合成した（０．０６７ｇ、４２％）：R_f＝０．２９（ＥｔＯＡｃ １００％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６１－７．６７（ｍ，ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９５（ｓ，ＮＨ），３．９１（ｓ，OCH_3）；^{13}ＣＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５８．１，１５１．６，１４９．１，１４７．９，１３８．８，１３８．６，１３６．７，１３４．１，１３２．１，１２７．１，１２３．９，１２１．９，５６．７。
【０３７９】
実施例４．８．（Ｅ）－（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３６）の合成
【化１４２】



【０３８０】
実施例３．１６．１～３．１６．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。
【０３８１】
前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１３ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｆｌｕｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０６０ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２４ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－３６を合成した（０．０２９ｇ、２５％）：R_f＝０．４３（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５０－８．５１（ｍ，ＡｒＨ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８３－７．８８（ｍ，ＡｒＨ），７．６１－７．６８（ｍ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ，ＡｒＨ），７．５５－７．５９（ｍ，ＡｒＨ），４．９４（ｓ，ＮＨ），３．９１（ｓ，OCH_3）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１５８．１，１５１．６，１４６．９（ｄ，J_{C-F}＝４．８Ｈｚ），１３９．５７（ｄ，J_{C-F}＝１０．７Ｈｚ），１３８．６，１３５．６（ｄ，J_{C-F}＝４．６Ｈｚ），１３１．８，１２７．８（ｄ，J_{C-F}＝４．９Ｈｚ），１２５．２（ｄ，J_{C-F}＝１８．９Ｈｚ），１２３．９，１２１．９，５６．７。
【０３８２】
実施例４．９．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）

（２－（３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－３７）の合成

【化１４３】



【０３８３】

実施例３．１６．１～３．１６．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

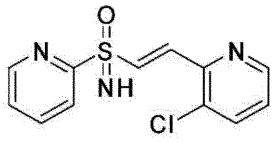
【０３８４】

前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（５－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．１３ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０８ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．２４ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の粉状の化合物１－３７を合成した（０．０８９ｇ、６５％）：R_f＝０．５０（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ １）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，ＡｒＨ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６２－７．７３（ｍ，２ ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），５．０１（ｓ，ＮＨ），３．９１（ｓ，OCH_3）。

【０３８５】

実施例４．１０．（Ｅ）－（２－（３－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－４９）の合成

【化１４４】



【０３８６】

実施例３．１．１～３．１．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０３８７】

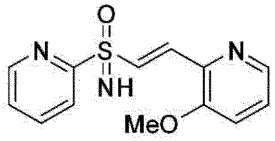
前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３９ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｃｈｌｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．６４ｍｌ、１．５９ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－４９を合成した（０．１０ｇ、３５％）：R_f＝０．３２（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ２）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７３（ｄ，４．３Ｈｚ，ＡｒＨ），８．７３（ｄｄ，１．０，４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１８（ｄ，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１２（ｔｄ，１．６ ７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０６（ｄｄ，１．３，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），７．

９３（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６７（ｄｄｄ，１．０，４．５，７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．５２（ｄｄ，４．５，８．２Ｈｚ，ＡｒＨ），５．１３（ｂｒｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１６０．４，１５０．４，１４９．１，１４７．９，１３９．３，１３８．９，１３６．０，１３５．０，１２２．２，１２７．５，１２７．２，１２１．９

【０３８８】

実施例４．１１．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（２－（３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５０）の合成

【化１４５】



【０３８９】

実施例３．１．１～３．１．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

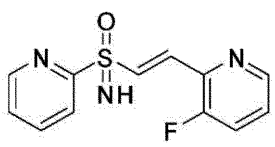
【０３９０】

前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３５ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｍｅｔｈｏｘｙｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１６ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．５８ｍｌ、１．４５ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－５０を合成した（０．０９ｇ、３３％）：R_f＝０．１５（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ３）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７１（ｄ，４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２３（ｄ，４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１５（ｄ，７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１０（ｔ，７．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．６６－７．５３（ｍ，２ＡｒＨ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．５２（ｄｄ，４．５，８．４Ｈｚ，ＡｒＨ），４．９３（ｂｒｓ，ＮＨ），３．９２（ｓ，ＯＣＨ$_3$）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ１５９．５，１５５．５，１４９．９，１４１．３，１４０．０，１３８．７，１３７．４，１３０．７，１２７．０，１２６．６，１２２．０，１１９．５，５５．１

【０３９１】

実施例４．１２．（Ｅ）－（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５１）の合成

【化１４６】



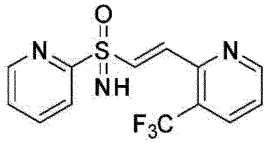
【０３９２】

実施例３．１．１～３．１．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０３９３】
前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３３ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｆｌｕｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１４ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．５４ｍｌ、１．０９ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－５１を合成した（０．０３ｇ、１４％）：R_f＝０．５５（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ３）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７３（ｄ，４．２Ｈｚ，ＡｒＨ），８．５３（ｄ，４．４Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１９（ｄ，７．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１２（ｔｄ，１．６，６．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８７（ｔ，９．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．７５－７．６５（ｍ，（Ｅ）－ ｉｓｏｍｅｒｉｃ ２Ｈ，ＡｒＨ），７．６１－７．５７（ｍ，ＡｒＨ），５．１３（ｂｒｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６０．５，１５８．３（ｄ，J_{C-F}＝２６０．９Ｈｚ），１５０．４，１４６．９（ｄ，J_{C-F}＝４．９Ｈｚ），１３９．５（ｄ，J_{C-F}＝１１．０Ｈｚ），１３９．３，１３４．９（ｑ，J_{C-F}＝４．３Ｈｚ），１３２．７，１２８．０（ｄ，J_{C-F}＝４．６Ｈｚ），１２７．５，１２５．２（ｄ，J_{C-F}＝１８．９Ｈｚ），１２１．９

【０３９４】
実施例４．１３．（Ｅ）－ｉｍｉｎｏ（ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（２－（３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５２）の合成

【化１４７】



【０３９５】
実施例３．１．１～３．１．４と同様の方法で、ｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅを合成した。

【０３９６】
前記反応（５）－２を用いてｄｉｅｔｈｙｌ（（Ｎ－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ（０．３０ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．１２ｍｌ、０．９１ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．４５ｍｌ、０．９１ｍｍｏｌ）を反応させて、白色の固体状の化合物１－５２を合成した（０．０４ｇ、１７％）：R_f＝０．２１（ｎ－ｈｅｘａｎｅ １：ＥｔＯＡｃ ３）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９２（ｄ，４．３Ｈｚ，ＡｒＨ），８．７５（ｄ，４．３Ｈｚ，ＡｒＨ），８．３０（ｄ，８．０Ｈｚ，ＡｒＨ），８．２０（ｄ，７．７Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１４（ｔ，７．６Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，（Ｅ）－ ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，（Ｅ）－ ｉｓｏｍｅｒｉｃＨ），７．７２－７．６７（ｍ，２ＡｒＨ），５．２１（ｂｒｓ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１６０．３，１５３．８，１５０．４，１４８．６，１３９．４，１３７．５，１３５．６（ｑ，J_{C-F}＝５．２Ｈｚ），１３４．６（ｑ，J_{C-F}＝２．２Ｈｚ），１２７．６，１２５．６，１２４．５（ｑ，J_{C-F}＝３１．３Ｈｚ），１２４．０（ｑ，J_{C-F}＝２７２．１Ｈｚ），１２２．０

【０３９７】

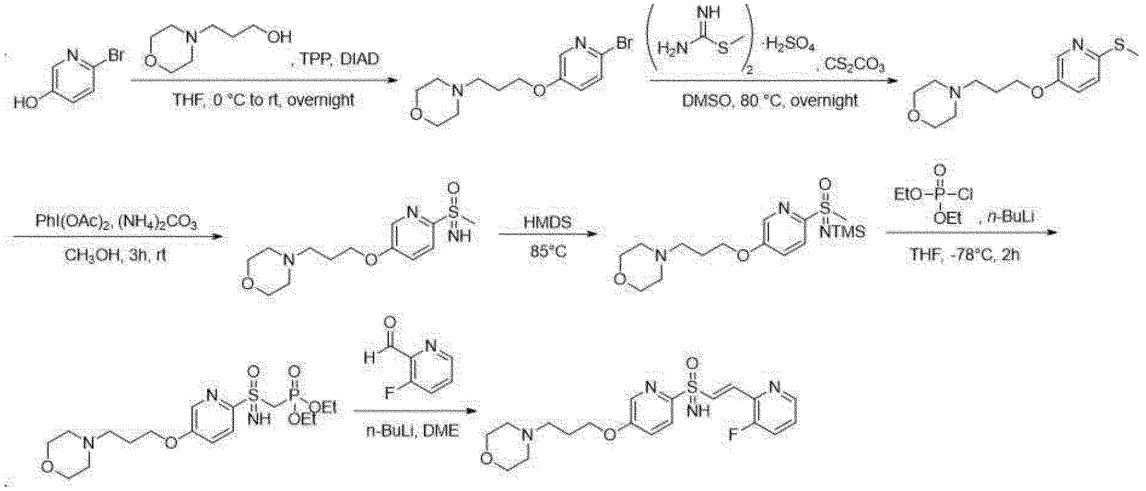
実施例４．１４．（Ｅ）－（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－（３－ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｏｐｒｏｐｏｘｙ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ６－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５３）の合成

【０３９８】

本発明の一実施例として、化合物１－５３の合成過程を下記反応式５で示した。

【化１４８】

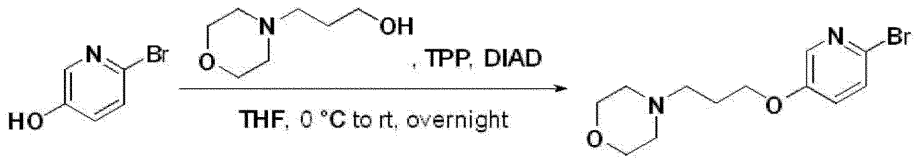
［反応式５］



【０３９９】

４．１４．１．光延反応によるモルホリン基の導入

【化１４９】



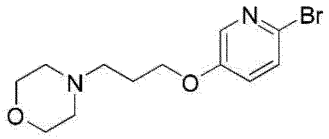
【０４００】

前記反応式により４－（３－（（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリン（４－（３－（（６－Ｂｒｏｍｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）ｏｘｙ）ｐｒｏｐｙｌ）ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｅ）化合物を合成した。具体的に、３－位にヒドロキシ基が置換されたブロモピリジン出発物質（１．０ｅｑ）をテトラヒドロフラン（Ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｆｕｒａｎ；ＴＨＦ）に溶解し、４－（３－ヒドロキシプロピル）モルホリン（４－（３－Ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐｙｌ）ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｅ、１．３ｅｑ）及びトリフェニルホスフィン（Ｔｒｉｐｈｅｎｙｌｐｈｏｓｐｈｉｎｅ、１．３ｅｑ）をよく溶解した後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（Ｄｉｉｓｏｐｒｏｐｙｌａｚｏｄｉｃａｒｂｏｘｙｌａｔｅ、１．３ｅｑ）を０℃で滴加した後、常温で１８時間撹拌した。反応が終わると、反応液をエチルアセテート（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ；ＥｔＯＡｃ）で希釈し、水と塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した後、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸留して得た残渣を、エチルアセテートとメタノールの混合展開溶媒を用いてカラムクロマトグラフィで精製して、４－（３－（（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリンを得た。

【０４０１】

４．１４．２．４－（３－（（６－Ｂｒｏｍｏｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）ｏｘｙ）ｐｒｏｐｙｌ）ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｅの合成

【化１５０】



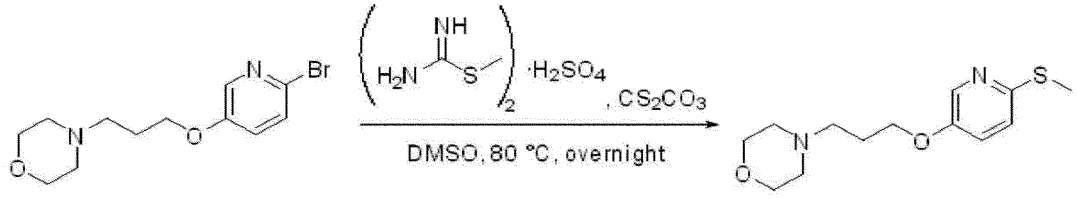
【０４０２】

６－ブロモピリジン－３－オル（１．３０ｇ、７．４７ｍｍｏｌ）、４－（３－ヒドロキシプロピル）モルホリン（１．３４ｍｌ、９．７１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２．５５ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１．９１ｍｌ、９．７１ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状の４－（３－（（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリンを合成した（２．１２ｇ、９５％）；R_f＝０．２０（ＥｔＯＡｃ　９：CH_3OH１）；^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤCl_3）δ８．０６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝３．１，８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，CH_2），３．７２（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２CH_2），２．５１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，CH_2），２．４６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２CH_2），２．０１－１．９４（ｍ，CH_2）。

【０４０３】

４．１４．３．ブロモピリジン誘導体からメチルチオピリジン誘導体の合成

【化１５１】



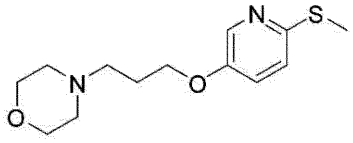
【０４０４】

前記反応式により４－（３－（（６－（メチルチオ）ピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリン（４－（３－（（６－（Ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）ｏｘｙ）ｐｒｏｐｙｌ）ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｅ）を合成した。具体的に、４－（３－（（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリン（１．０ｅｑ）をジメチルスルホキシド（Ｄｉｍｅｔｈｙｌｓｕｌｆｏｘｉｄｅ；ＤＭＳＯ）に溶解し、炭酸セシウム（Ｃｅｓｉｕｍ　ｃａｒｂｏｎａｔｅ、４．０ｅｑ）及びＳ－メチルイソチオウレア硫酸塩（Ｓ－ｍｅｔｈｙｌｉｓｏｔｈｉｏｕｒｅａ　ｓｕｌｆａｔｅ、１．０ｅｑ）を加えた後、８０℃で１８時間撹拌した。反応が終わると、反応液をエチルアセテート（ｅｔｈｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ；ＥｔＯＡｃ）で希釈し、水と塩水（ｂｒｉｎｅ）で洗浄した後、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸留して得た残渣を、エチルアセテートとメタノールの混合展開溶媒を用いてカラムクロマトグラフィで精製して、４－（３－（（６－（メチルチオ）ピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリンを得た。

【０４０５】

４．１４．４．４－（３－（（６－（Ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏ）ｐｙｒｉｄｉｎ－３－ｙｌ）ｏｘｙ）ｐｒｏｐｙｌ）ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｅの合成

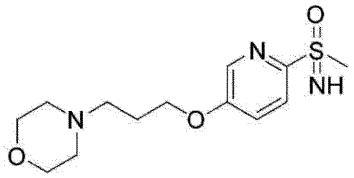
【化１５２】



【０４０６】
４－（３－（（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリン（２．１２ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、Ｓ－メチルイソチオウレア硫酸塩（１．９７ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（９．２３ｇ、２８．３４ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状の４－（３－（（６－（メチルチオ）ピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリンを合成した（１．８４ｇ、９７％）；R_f＝０．２１（ＥｔＯＡｃ　９：CH_3OH　１）；^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．１７（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，ＡｒＨ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，CH_2），３．７２（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２CH_2），２．５５（ｓ，SCH_3）　２．５１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，CH_2），２．４６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２CH_2），２．００－１．９３（ｍ，CH_2）。

【０４０７】
４．１４．５．Ｉｍｉｎｏ（ｍｅｔｈｙｌ）（５－（３－ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｏｐｒｏｐｏｘｙ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

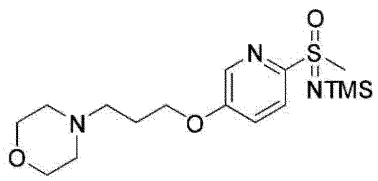
【化１５３】



【０４０８】
前記反応（２）を用いて４－（３－（（６－（メチルチオ）ピリジン－３－イル）オキシ）プロピル）モルホリン（１．００ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨによく溶解した後、ジアセトキシヨードベンゼン（２．７８ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（０．５４ｇ、５．６３ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状のイミノ（メチル）（５－（３－モルホリノプロポキシ）ピリジン－２－イル）－ラムダ^6－スルファノンを合成した（０．６１ｇ、５５％）：R_f＝０．２４（ＥｔＯＡｃ　９３：CH_3OH　７）；^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．３７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），４．１６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，CH_2），３．７３（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２CH_2），３．４９（ｓ，ＮＨ），３．２３（ｓ，SCH_3），２．５６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，CH_2），２．５０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２CH_2），２．０７－２．００（ｍ，CH_2）。

【０４０９】
４．１４．６．Ｍｅｔｈｙｌ（５－（３－ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｏｐｒｏｐｏｘｙ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）（（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ）ｉｍｉｎｏ）－λ^6－ｓｕｌｆａｎｏｎｅの合成

【化１５４】



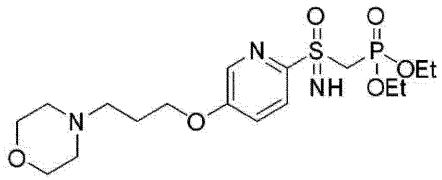
【０４１０】
前記反応（３）を用いてイミノ（メチル）（５－（３－モルホリノプロポキシ）ピリジン－２－イル）－ラムダ^6－スルファノン（０．８４ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）にヘキサメチルジシラザン（０．８８ｍＬ、４．１９ｍｍｏｌ）を加えて黄色の油状のメチル（５－（３－モルホリノプロポキシ）ピリジン－２－イル）（（トリメチルシリル）イミノ）－

ラムダ^{6}－スルファノンを合成した（１．０２ｇ、１００％）：R_f＝０．６１（ＤＣＭ９：CH_3OH１）；^{1}H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．７Ｈｚ，ＡｒＨ），４．２０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，CH_2），３．５８（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，$2CH_2$），３．１１（ｓ，SCH_3），２．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，CH_2），２．３８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，$2CH_2$），１．９６－１．９０（ｍ，CH_2），０．００（ｓ，Ｓｉ（CH_3）$_3$）。

【０４１１】

４．１４．７．Ｄｉｅｔｈｙｌ（（５－（３－ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｏｐｒｏｐｏｘｙ）ｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｓｕｌｆｏｎｉｍｉｄｏｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅの合成

【化１５５】



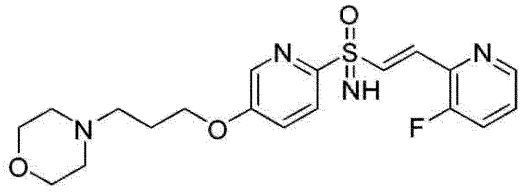
【０４１２】

前記反応（４）を用いてメチル（５－（３－モルホリノプロポキシ）ピリジン－２－イル）（（トリメチルシリル）イミノ）－ラムダ^{6}－スルファノン（２．７０ｇ、７．１８ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、ジエチルクロロホスフェート（１．５６ｍＬ、１０．７７ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（７．９０ｍＬ、１５．８０ｍｍｏｌ）を反応させて、黄色の油状のジエチル（（５－（３－モルホリノプロポキシ）ピリジン－２－スルホンイミドイル）メチル）ホスホネートを合成した（１．２１ｇ、３９％）：R_f＝０．２９（ＥｔＯＡｃ ４：CH_3OH１）；^{1}H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），４．５８（ｓ，ＮＨ），４．２２－４．１５（ｍ，CH_2，SCH_2P），４．０６－３．９９（ｍ，$2CH_3CH_2O$），３．５８（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，$2CH_2$），２．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，CH_2），２．３７（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，$2CH_2$），１．９７－１．９１（ｍ，CH_2），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，$2CH_3CH_2O$）。

【０４１３】

４．１４．８．（Ｅ）－（２－（３－ｆｌｕｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）ｖｉｎｙｌ）（ｉｍｉｎｏ）（５－（３－ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｏｐｒｏｐｏｘｙ）ｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－λ^{6}－ｓｕｌｆａｎｏｎｅ（化学式１－５３）の合成

【化１５６】



【０４１４】

前記反応式（５）－２を用いてジエチル（（５－（３－モルホリノプロポキシ）ピリジン－２－スルホンイミドイル）メチル）ホスホネート（０．１０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をＴＨＦによく溶解した後、３－ｆｌｕｏｒｏｐｉｃｏｌｉｎａｌｄｅｈｙｄｅ（０．０３ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（０．１３ｍｌ、０．２５ｍｍｏｌ）を反応させて、淡黄色の油状の化合物１

－５３を合成した（０．０３ｇ、３１％）：R_f＝０．１１（ＥｔＯＡｃ　４：CH_3OH１）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，ＡｒＨ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，ＡｒＨ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，ＡｒＨ），７．８６（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，ＡｒＨ），７．６８－７．５５（ｍ，（Ｅ）－ｉｓｏｍｅｒｉｃ　２Ｈ，２ＡｒＨ），４．９３（ｓ，ＮＨ），４．１８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，CH_2），３．５６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２CH_2），２．４２（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，CH_2），２．３６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２CH_2），１．９４－１．８７（ｍ，CH_2）。

【０４１５】

実験例１．Ｎｒｆ２活性化効果及び細胞毒性の評価

本発明の実施例１～４により合成された化合物の薬理活性を確認するために、Ｎｒｆ２機能化細胞基盤分析方法（Ｎｒｆ２　ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　ｃｅｌｌ　ｂａｓｅｄ　ａｓｓａｙ、ＤｉｓｃｏｖｅＲｘ）を構築して合成された誘導体の、酸化ストレス防御の主な調節因子である、Ｎｒｆ２活性誘導効果を評価した。具体的に、Ｕ２ＯＳ細胞を用いており、ＣＰ　０試薬で細胞ペレットを懸濁した後、９６－ウェルプレートに１．５×10^4細胞／ウェルの密度で８０μＬずつ分注して２４時間培養した。前記実施例１～４により合成された化合物をＤＭＳＯに７つの濃度で３倍希釈して原液（ｓｔｏｃｋ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）を準備し、各化合物溶液１０μＬを９０μＬのＣＰ　０と混合して前記９６－ウェルプレートの各ウェル当たりに２０μＬずつ添加し、各実験は３回繰り返した。陽性対照群としては、５μＭのスルフォラファン（ｓｕｌｆｏｒａｐｈａｎｅ）及びＤＭＦ（Ｄｉｍｅｔｈｙｌ　ｆｕｍａｒａｔｅ）を処理してプレートをホイルで包んで６時間培養した。細胞アッセイ緩衝液（ｃｅｌｌ　ａｓｓａｙ　ｂｕｆｆｅｒ）に基質試薬（ｓｕｂｓｔｒａｔｅ　ｒｅａｇｅｎｔ）１と２を入れてすべて混ぜた後、９６－ウェルプレートに基質試薬をウェル当たりに５０μＬずつ入れてホイルで包んで１時間培養した後、発光分光光度計（ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｃｅ　ｓｐｅｃｔｒｏｐｈｏｔｏｍｅｔｅｒ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を用いて全波長（ａｌｌ　ｗａｖｅｌｅｎｇｔｈ）及び累積時間（ｉｎｔｅｇａｒａｔｉｏｎ　ｔｉｍｅ）１０００ｍｓで発光値を測定した。各化合物の効果を、高濃度の最大効果に対し５０％活性化する濃度で示した（表１）。

【０４１６】

【表１】

化合物	Ｎｒｆ２活性ＥＣ$_{50}$（μＭ）	化合物	Ｎｒｆ２活性ＥＣ$_{50}$（μＭ）
１－１	５．７７	１－３１	１．７１５
１－２	＞１０	１－３２	５．９
１－３	１．０１４	１－３３	０．１９８
１－４	０．１５４	１－３４	０．３７８
１－５	１．５４	１－３５	０．３３９
１－６	０．３１６	１－３６	３．２７８
１－７	２．５９６	１－３７	１．０７４
１－８	１．７７８	１－３８	０．１１９
１－９	０．３４	１－３９	０．７５
１－１０	１．２２	１－４０	０．１４３
１－１１	１．２４１	１－４１	０．０４２
１－１２	＞１０	１－４２	０．２０１
１－１３	１．０３６	１－４３	０．６８７
１－１４	３．２７８	１－４４	５．２０３
１－１５	０．７１７	１－４５	０．１０４
１－１６	＞１０	１－４６	０．１２
１－１７	１．３４５	１－４７	０．１０２
１－１８	２．７	１－４８	０．７３５
１－１９	０．２６４	１－４９	０．３５２
１－２０	＞１０	１－５０	９．１７７
１－２１	０．４２２	１－５１	１．２８６
１－２２	２．５２５	１－５２	０．４８７
１－２３	４．５３１	１－５３	０．６０４
１－２４	４．９５８	１－５４	＜０．３００
１－２５	０．４３７	１－５５	＜０．３００
１－２６	０．６０４	１－５６	２．１２９
１－２７	０．３２８	１－５７	０．０７５
１－２８	０．１０８	１－５８	０．６５８
１－２９	０．７２３	ＤＭＦ	４．３２７
１－３０	０．３１６	Ｓｕｌｆｏｒａｐｈａｎｅ	０．５８

【０４１７】

前記表１で示されたように、本発明の実施例１～４の化合物（化合物１～５５）は、Ｎｒｆ２活性を誘導することが分かり、特に化合物１－４、１－６、１－９、１－１９、１－２１、１－２５、１－２７、１－２８、１－３０、１－３３、１－３４、１－３５、１－３８、１－４０、１－４１、１－４２、１－４５、１－４６、１－４７、１－４９、１－５２、１－５４、１－５５、及び１－５７は、Ｎｒｆ２活性化剤として公知のスルフォラファン（Ｓｕｌｆｏｒａｐｈａｎｅ）に比べてより優れたＮｒｆ２活性化効果を示した。

【０４１８】

具体的に、本発明の化合物の中で最も優れたＮｒｆ２活性化活性を示す化合物１－４１の場合、スルフォラファンに比べて約１４倍の優れた効果を示し、化合物１－４の場合、

ＤＭＦに比べて約３０倍、スルフォラファンに比べて約４倍の優れたＮｒｆ２活性化活性を示し、Ｂａｒｄｏｘｏｌｏｎｅ－ｍｅｔｈｙｌ（ＣＤＤＯ－Ｍｅ）に比べて２５０倍の低い細胞毒性を示した（図１）。

【０４１９】

スルフォラファンは、イソチオシアネート基（ＮＣＳ）を含んでおり、高い活性にもかかわらず非選択的な強い反応性により５μＭ以上の濃度で高い毒性を示すことが知られているところ、本発明の実験例による結果は、１０μＭでも細胞毒性を示さず、Ｎｒｆ２活性を誘導することが確認された、本発明の化合物を、スルフォラファンに代えてＮｒｆ２活性化剤として使用できることを示唆する。

【０４２０】

実験例２．ＣＹＰ活性阻害能の評価

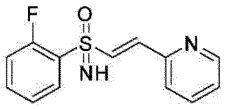
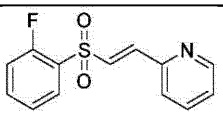
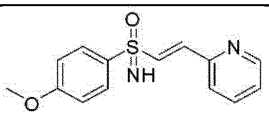
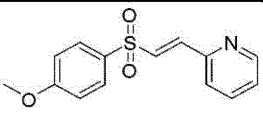
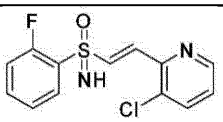
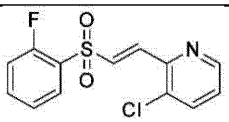
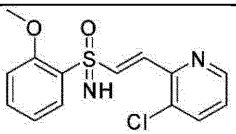
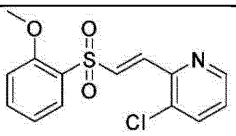
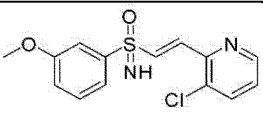
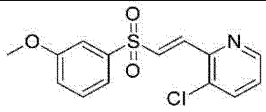
本発明の実施例による化合物の実際体内への投与薬物としての活用可能性を確認するために、薬物代謝に７５％程度関与するＣＹＰ活性阻害能を確認した。具体的に、コアとしてスルホン基を含み、それと同様の機能基を有する化合物に比べて、スルファノンを含む本発明の化合物１－１、１－２、１－６、１－８、１－９、１－１０、１－１２、及び１－１３に対して、全ＣＹＰによる代謝の９０％以上を占めるものとして報告された、５種の同種酵素である２Ｃ１９、２Ｄ６、２Ｃ９、１Ａ２、及び３Ａ４に対して活性抑制を評価した。

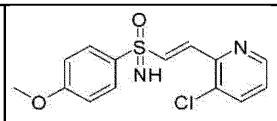
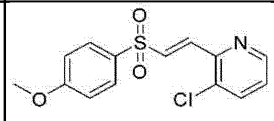
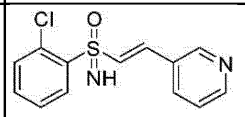
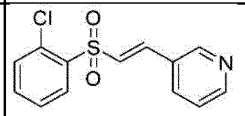
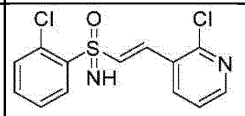
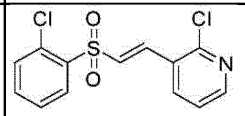
【０４２１】

ヒト肝ミクロソーム（ｈｕｍａｎ　ｌｉｖｅｒ　ｍｉｃｒｏｓｏｍｅｓ、０．２５ｍｇ／ｍＬ）と、０．１Ｍリン酸緩衝溶液（ｐＨ７．４）と、前記５種の薬物代謝酵素の基質薬物カクテル（フェナセチン（Ｐｈｅｎａｃｅｔｉｎ）５０μＭ、ジクロフェナク（Ｄｉｃｌｏｆｅｎａｃ）１０μＭ、Ｓ－メフェニトイン（Ｓ－ｍｅｐｈｅｎｙｔｏｉｎ）１００μＭ、デキストロメトルファン（Ｄｅｘｔｒｏｍｅｔｈｏｒｐｈａｎ）５μＭ、及びミダゾラム（Ｍｉｄａｓｏｌａｍ）２．５μＭ）と、１－１、１－２、１－６、１－８、１－９、１－１０、１－１２、及び１－１３とをそれぞれ０又は１０μＭの濃度で添加し、３７℃で５分間あらかじめ培養した後、ＮＡＤＰＨ生成システム（ＮＡＤＰＨ　ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　ｓｙｓｔｅｍ）溶液を添加して３７℃で１５分間培養した。その後、内部標準物質（Ｔｅｒｆｅｎａｄｉｎｅ）を含むアセトニトリル溶液を添加して反応を終了し、５分間遠心分離（１４，０００ｒｐｍ、４℃）した後、上清をＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムに注入して基質薬物の代謝物を同時に分析して、これらの化合物の薬物代謝酵素阻害能を評価した。前記反応を通じて生成されたそれぞれのＣＹＰ同種酵素指標薬物の代謝物は、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ｎｅｘｅｒａ　ＸＲシステム及びＴＳＱ　ｖａｎｔａｇｅ（Ｔｈｅｒｍｏ）を用いて分析した。ＨＰＬＣカラムとしてはＫｉｎｅｔｅｘ　Ｃ１８カラムを用い、移動相としては０．１％ギ酸含有蒸留水及び０．１％ギ酸含有アセトニトリルを用いた。生成された代謝物は、多重反応モニタリング（ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｒｅａｃｔｉｏｎ　ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ；ＭＲＭ）定量モードを用いて定量し、データは、Ｘｃａｌｉｂｕｒ（バージョン１．６．１）で分析した。それぞれのＣＹＰ同種酵素に対する活性抑制能は、前記化合物を添加していない陰性対照群に対する％活性に換算した（表２）。

【０４２２】

【表２】

化合物	化学式	ＣＹＰ　ａｃｔｉｖｉｔｙ（%）				
		２Ｃ１９	２Ｄ６	２Ｃ９	１Ａ２	３Ａ４
１－１		**６６．９**	８２．７	８５．７	８７．８	**１２１**
比較例		３８．４	９２．４	２３０	９３．０	１０４
１－２		**７０．４**	９８．６	９６．６	**８８．９**	**９７．５**
比較例		９．７	１０２	１０５	８２．８	８２．９
１－６		**６９．８**	**９３．５**	**８６．７**	８５．７	**１１８**
比較例		１６．６	８６．１	４５．５	９５．８	１０５
１－８		**２４．４**	９３．９	１９２	**８４．４**	**７８．４**
比較例		１１．１	９８．４	２０９	７８．５	４８．６
１－９		**１１．１**	**９８．４**	**２０９**	７８．５	**４８．６**
比較例		３，４	９３．２	３１．９	８１．３	３８．０

１－１０		６．０	１１２	１３３	１０３	１０９
比較例		３．８	９７．５	１９６	８８．２	９１．８
１－１２		６８．２	９４．４	８７．１	８６．８	１０４
比較例		３３．４	１０１	１１８	８４．０	７４．２
１－１３		２７．８	９５．７	１６９	９３．３	５９．８
比較例		２８．３	９３．８	８８．７	８５．６	８１．２

【０４２３】

前記表２で示したように、各化合物に対する薬物代謝酵素の薬物相互作用可能性を評価した結果、比較例に比べて本発明の化合物は、前記５種のＣＹＰ同種酵素に対して阻害活性を示しておらず、これは、比較例に比べて薬物相互作用の可能性がほとんどないことを示唆する。

【０４２４】

実験例３．代謝安定性の評価

代謝安定性は、薬物のクリアランス（ｃｌｅａｒａｎｃｅ）、半減期（ｈａｌｆ－ｌｉｆｅ）、経口バイオアベイラビリティ（ｏｒａｌ　ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ）などの薬物動態学パラメータ（ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ　ｐａｒａｍｅｔｅｒ；ＰＫ　ｐａｒａｍｅｔｅｒ）に影響を及ぼし得る要因であるので、薬物候補群が取り揃えるべき特性の一つである。よって、薬物代謝の主要器官である肝による薬物の代謝程度を試験管内（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）実験を通じて予測するために、肝ミクロソームを用いて薬物の代謝安定性を評価した。

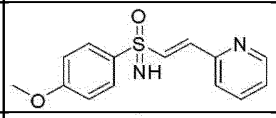
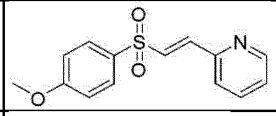
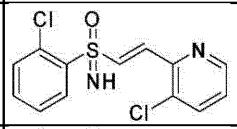
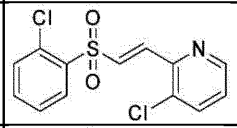
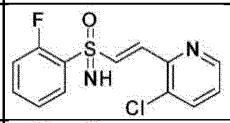
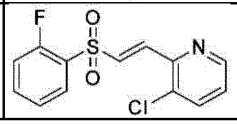
【０４２５】

具体的に、スルファノンを含む本発明の化合物１－２、１－４、及び１－６と、コアとしてスルホン基を含み、それと同様の機能基を有する化合物とをミクロソームで処理して一定の時間インキュベーションして残留する薬物の量を確認する、ミクロソームを用いた安定性テスト（ｍｉｃｒｏｓｏｍａｌ　ｓｔａｂｉｌｉｔｙ）を行った。具体的に、ヒト肝ミクロソーム（０．５ｍｇ／ｍＬ）と０．１Ｍリン酸緩衝溶液（ｐＨ６．４）に化合物を１μＭの濃度で添加して３７℃で５分間あらかじめ培養した後、ＮＡＤＰＨ再生システム（ＮＡＤＰＨ　ｒｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　ｓｙｓｔｅｍ）溶液を添加して３７℃で３０分間培養した。その後、内部標準物質（ｃｈｌｏｒｏｐｒｏｐａｍｉｄｅ）を含むアセトニトリル溶液を添加して反応を終了し、５分間遠心分離（１４，０００ｒｐｍ、４℃）した後、上清をＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムに注入して基質薬物を分析することにより、これらの化合物に対する代謝安定性を評価した。前記反応を通じて残留する基質の量は、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ｎｅｘｅｒａ　ＸＲシステム及びＴＳＱ　ｖａｎｔａｇｅを用いて分析した。ＨＰＬＣカラムとしては、Ｋｉｎｅｔｅｘ　Ｃ１８カラムを用い、移動相として

は０．１％ギ酸含有蒸留水及び０．１％ギ酸含有アセトニトリルを用いた。データはＸｃａｌｉｂｕｒ（バージョン１．６．１）で分析した（表３）。

【０４２６】

【表３】

化合物	化学式	Ｈｕｍａｎ（％ｒｅｍａｉｎｉｎｇ）	Ｍｏｕｓｅ（％ｒｅｍａｉｎｉｎｇ）	Ｒａｔ（％ｒｅｍａｉｎｉｎｇ）
１－２		７６	５９	
比較例		５６		
１－４		８４	４７	
比較例		６６	４．５	
１－６		９６	７２	
比較例		７２	１９	２３

【０４２７】

前記表３で示したように、各化合物をミクロソームと３０分間のインキュベーション後に残っている薬物の量を測定した結果、本発明の化合物１－２、１－４、及び１－６が、３０分後の代謝により分解されず高濃度が維持されることを確認した。これは、本発明の実施例による化合物が比較例に比べてヒト肝ミクロソームに対して著しく向上した安定性を有するという点を示唆する。

【０４２８】

実験例４．溶解度の評価

新薬開発において薬物の溶解度は、生体吸収率と関連する極めて重要な要因の一つである。例えば、水溶液に対する溶解度が低い化合物は、全般的に低い生体吸収率を示すことがある。また、低い溶解度の薬物は、組織内で結晶化したり、深刻な毒性を誘発したりすることがあるので、ＦＤＡは、低い溶解度を有する経口薬物に対してさらなる研究結果を求めている。さらには、低い溶解度は、候補物質の開発における失敗の最大原因となったりする。よって、１％ＤＭＳＯに対する本発明の化合物１－４の溶解度を測定した。

【０４２９】

具体的に、化合物１－４は、０．５ｍｇ／ｍＬ以上の高い溶解度を示したが、一方、コアとしてスルホン基を含み、それと同様の機能基を有する化合物（比較例）の場合、０．０１ｍｇ／ｍｌ以下の極めて低い溶解度を示した。すなわち、本発明の化合物は、コアとしてスルファノンを採ることで溶解度が５０倍以上向上したことを示唆する。

【０４３０】

実験例５．抗炎症効果

Ｎｒｆ２は抗炎症因子であり、前記実験例１を通じて本発明の化合物によるＮｒｆ２活性化を確認した。よって、本発明の化合物の抗炎症効果を確認するために、ＮＯ（ｎｉｔ

ｒｉｃ　ｏｘｉｄｅ）抑制活性を評価することで、活性化されたＮｒｆ２の抗炎症効果を確認した（表４）。

【０４３１】

ＢＶ－２マウスミクログリアを１２－ウェルプレートに１．５×１０^{5}細胞／ウェルの密度で分注して２４時間培養した。その後、細胞培養培地をすべて取り除いた後、ＤＭＳＯに溶かした化合物原液を、無血清培地（ＤＭＥＭ／Ｈｉｇｈ　ｇｌｕｃｏｓｅ＋１００Ｕ／ｍＬ　ｐｅｎｉｃｉｌｌｉｎ／ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｉｎ）で最終に０．１μＭ、１μＭ、１０μＭの濃度、０．１％ＤＭＳＯとなるようで希釈して、各ウェル当たりに９００μｌ処理して４時間培養した。ミクログリアに炎症反応を誘導するために、ｌｉｐｏｐｏｌｙｓａｃｃｈａｒｉｄｅ（ＬＰＳ）を最終に１μｇ／ｍｌ濃度となるように各ウェル当たりに１００μｌ処理して２４時間さらに培養した。細胞培養培地を２３５６ｇで３分間遠心分離して死んだ細胞ｄｅｂｒｉｓを取り除き、上清を透明な９６－ウェルプレートにウェル当たりに５０μｌ添加した。スルファニルアミド溶液（１％ｓｕｌｆａｎｉｌａｍｉｄｅ　ｉｎ　５％　ｐｈｏｓｐｈｏｒｉｃ　ａｃｉｄ）５０μｌをウェル当たりに５０μｌ添加して、５分間常温で反応させた後、５０μｌのＮＥＤ溶液（０．１％　Ｎ－１－ｎａｐｔｈｙｌｅｔｈｙｌｅｎｅ　ｄｉａｍｉｎｅｄｉｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ　ｉｎ　ｗａｔｅｒ）を添加して５分間常温で反応させた。各細胞培養培地のＮＯ濃度は、マイクロプレートリーダー（ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ(R)ｉ３　ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　ｒｅａｄｅｒ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を用いて５４０ｎｍ波長で吸光度を測定し、亜硝酸ナトリウムを用いて標準曲線と比較して決定した。各化合物処理時のＮＯ濃度を、ＬＰＳを処理した陽性対照群に対する％活性に換算した。

【０４３２】

【表４】

化合物	ＮＯの量（％　ｏｆ　ｃｏｎｔｒｏｌ）		
	０．１μＭ	１μＭ	１０μＭ
１－１	９６．９６	７４．２２	＜３．００
１－２	１１０．０８	１１５．０６	３５．８３
１－３	９０．９４	５１．４３	＜３．００
１－４	６８．９２	３０．５１	＜３．００
１－５	１０１．３２	６９．２４	７．９６
１－６	８２．９４	４３．６８	＜３．００
１－７	ｎｄ	ｎｄ	１．４８
１－８	ｎｄ	ｎｄ	１４．２２
１－９	ｎｄ	ｎｄ	＜３．００
１－１０	ｎｄ	ｎｄ	＜３．００
１－１２	ｎｄ	ｎｄ	２４．８４
１－１３	ｎｄ	ｎｄ	９．２６
１－１４	ｎｄ	ｎｄ	＜３．００
１－１５	ｎｄ	ｎｄ	＜３．００
１－１６	ｎｄ	ｎｄ	＜３．００
１－１７	ｎｄ	ｎｄ	＜３．００
１－１８	ｎｄ	ｎｄ	＜３．００
１－１９	ｎｄ	ｎｄ	＜３．００
１－２０	ｎｄ	ｎｄ	２０．３１
ＤＭＦ	１１３．０２	６０	１６．３２
Ｓｕｌｆｏｒａｐｈａｎｅ	１０７．３	７９．８９	１４．９２

【０４３３】

前記表４で示したように、本発明の化合物は、ＮＯを抑制することが分かり、ほぼ、Ｎｒｆ２活性化剤として公知のスルフォラファンとＤＭＦに比べてより優れた抗炎症効果を示した。特に化合物１－４は、１μＭの少ない濃度でもＬＰＳのみ処理した陰性対照群に比べてＮＯを約７０％抑制した（図２）。

【０４３４】

これは、本発明の化合物が濃度依存的なＮＯ抑制を通じて抗炎症効果を示すことができることを示唆する。

【０４３５】

実験例６．抗酸化効果

Ｎｒｆ２は、転写因子として核内で抗酸化酵素を増加させて細胞を保護する役割をする。前記実験例１を通じて本発明の化合物によるＮｒｆ２活性化を確認した。よって、ウェスタンブロットを用いて抗酸化酵素の量を測定することで、活性化されたＮｒｆ２が抗酸化酵素を増加するか否かを確認した。検出しようとする抗酸化酵素としては、Ｎｒｆ２により発現が増加することが知られたＧＣＬＣ、ＧＣＬＭ及びＨＯ－１を選択した。具体的に、ＢＶ２細胞を６－ウェルプレートで５×１０^{5}細胞／ウェルの密度で１．５ｍＬずつ分注してＲＰＭ１６４０培地に２４時間培養した。翌日、化合物１－４をＤＭＳＯ　０．１％条件で最終濃度が０～１０μＭになるようにそれぞれの培地に混合して準備した後、細胞を入れて２４時間培養した。培養した細胞は回収し溶解して全タンパク質を抽出し、１０％ＳＤＳ－ＰＡＧＥで電気泳動した。電気泳動した全抽出物をＰＶＤＦ膜に移転した後、ウシ血清アルブミンで遮断した。その後、各抗酸化酵素に対応する抗体を用いて細胞

内に発現された抗酸化酵素の量を測定し、その結果を図３で示した。

【０４３６】

具体的に、化合物１－４の非処理及び０．１μＭの低濃度から１０μＭの高濃度までの処理の際に、抗酸化酵素の著しい増加が目視で確認され、いずれも１０μＭで最も高い発現を示した。これは、本発明の化合物、例えば、化合物１－４が濃度依存的なＮｒｆ２活性化を通じて抗酸化酵素の発現を増加させ、これにより細胞を保護する効果を示すことができることを示唆する。

【０４３７】

実験例７．パーキンソン病モデルのＭＰＴＰマウスにおける細胞保護効果

前記実験例１及び６では、本発明の化合物１－４が細胞内Ｎｒｆ２を活性化して、抗酸化酵素の発現を増加させることを直接的に立証した。よって、前記本発明の化合物が動物モデルでも細胞保護効果を示すのかを確認するために、神経毒性物質であるＭＰＴＰ（１－ｍｅｔｈｙｌ－４－ｐｈｅｎｙｌ－１，２，３，６－ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ）を投与してドパミン性神経細胞のみを死滅してパーキンソン病を誘導したマウス動物モデルを用いた。具体的に工夫された動物実験日程を図４の（ａ）で示した。動物モデルとしては、１０週齢のＣ５７／ＢＬ６マウスを用い、生理食塩水を腹腔注入し、化合物１－４を含まない溶液を口腔投与した陰性対照群；ＭＰＴＰ腹腔注入し、化合物１－４を含まない溶液を口腔投与した陽性対照群；及びＭＰＴＰ腹腔注入し、化合物１－４を含む溶液を口腔投与した実験群の３つの群に分けて動物実験モデルを準備した。ＭＰＴＰ誘導パーキンソン病モデルは、２０ｍｇ／ｋｇのＭＰＴＰを一日に２時間間隔で総４回腹腔注入して製造した。陰性対照群には、同一時点でＭＰＴＰを含まない生理食塩水を注入した。パーキンソン病誘導の有無を確認するために、パーキンソン病の主要症状として知られているドパミン性神経細胞の死滅による運動障害を垂直グリッド（ｖｅｒｔｉｃａｌ ｇｒｉｄ）テスト及びハンガー（ｃｏａｔ－ｈａｎｇｅｒ）テストで確認した。化合物１－４は、ＭＰＴＰ注入前日から３日間、一日１回、２０ｍｇ／ｍＬの用量で経口投与し、ＭＰＴＰ注入日から６日が経過した後、行動実験を実施してその結果をそれぞれ図４に示した。

【０４３８】

垂直グリッドテストは、実験動物モデルを垂直梯子に乗せ、登って降りる時間を評価することであり、本発明では、マウスを梯子に乗せたとき、床方向に回転する時間（ｔｉｍｅ ｔｏ ｔｕｒｎ）及び梯子から降りるのにかかる総所要時間（ｔｏｔａｌ ｔｉｍｅ）を測定した。図４の（ｃ）に示したグラフに示されたように、ＭＰＴＰのみを注入した陽性対照群では回転時間及び総所要時間がいずれも正常マウスである陰性対照群に比べて増加し、これは、ＭＰＴＰ誘導パーキンソン病モデルで運動能力が低下したことを示すものである。一方、本発明の化合物１－４を投与した実験群の場合、陰性対照群と類似した水準まで回転時間及び総所要時間がいずれも再び減少し、前述の陽性対照群とは有意な差を示した。

【０４３９】

運動能力を評価する別の行動実験であるハンガーテストは、図４の（ｂ）に示されたように、床から３０ｃｍ離れたハンガーの真ん中にマウスを乗せると、マウスはこれにぶら下げられた状態でハンガーの最上の安全な位置に向けて登るようになり、このとき、３分の制限時間をおいて該時点での位置に点数を与える方式で行った。図４の（ｄ）のグラフに示されたように、陰性対照群は大部分が５点に対応するハンガーの最上端まで移動したが、陽性対照群の場合、ハンガーの両下端部分に主に止まり２～３点を記録した。しかし、本発明の化合物１－４を投与した実験群は、かなりの数のマウスが４点又は５点に対応する上端まで移動して、平均４点以上の高い点数を記録した。

【０４４０】

前記２種の運動能力実験結果をまとめた結果、本発明の化合物は、ＭＰＴＰにより低下した運動能力を正常マウスと類似した水準まで回復させることを確認した。

【０４４１】

実験例８．パーキンソン病モデルのＭＰＴＰマウスにおけるドパミン性神経細胞に対する効果

前記実験例７の結果から、本発明の化合物による運動能力回復効果を確認した。このような運動能力の回復が本発明の化合物による神経保護効果によるものであるかを確認するために、マウスから脳を摘出してドパミン性神経細胞の標識として用いられるチロシン水酸化酵素を用いた免疫組織染色法（ｉｍｍｕｎｏｈｉｓｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、ＩＨＣ）で分析した。分析のための部位としては、ドパミン性神経細胞が密集した線条体及び黒質を選択した。

【０４４２】

具体的に、陰性対照群、陽性対照群、及び実験群マウスをトリブロモエタノール（Ａｖｅｒｔｉｎ）で痲酔した後、心臓に生理食塩水及び４％ホルムアルデヒドを流し、脳を摘出して４％ホルムアルデヒドと３０％スクロースに浸して順に一日ずつ冷蔵保管した。その後、凍結切片器を用いて前記保管した脳から線条体及び黒質部位の組織切片を得た。脳組織切片は、免疫組織染色法を行ってドパミン神経細胞に特異的に発現するチロシン水酸化酵素抗体を用いてＤＡＢ染色法で染色し、燎微鏡で観察してその結果を図５に示した。

【０４４３】

上述した免疫組織染色法によりチロシン水酸化酵素を含む部位が茶色に染色され、これは生きているドパミン性神経細胞の存在を示す。図５の右側に示されたように、正常マウスである陰性対照群の染色された線条体及び黒質は、濃茶色を示したが、ＭＰＴＰで疾患を誘導した陽性対照群では、染色が相当薄くなり、これはＭＰＴＰ処理によりドパミン性神経細胞が多数死滅したことに起因する可能性がある。一方、本発明の化合物１－４を処理した実験群では、さらに染色が濃くなり、これは化合物１－４の投与による抗酸化効果によりＭＰＴＰによるドパミン性神経細胞の死滅が阻害される細胞保護効果によるものと考えられ、本発明の化合物がドパミン性神経細胞の死滅により誘発されるパーキンソン病などの神経変性疾患の予防又は治療効果を有することを示すものである。

【０４４４】

実験例９．アルツハイマー病モデルのＡＰＰ／ＰＳ１マウスにおける記憶力増進及び認知機能向上の効果

前記本発明の化合物が動物モデルで認知機能改善効能を示すかを確認するために、アルツハイマー性痴ほうが誘発されるように遺伝子変形したＡＰＰ／ＰＳ１（ＡＰＰｓｗｅ／ＰＳＥＮ１ｄＥ９、ｓｔｏｃｋ　ｎｕｍｂｅｒ　００４４６２）マウス動物モデルを用いた。化合物１－４を１２．５％ＤＭＳＯ、５％ソルトールＨＳ１５、８２．５％３次蒸留すを混合した賦形剤に溶かして、マウスが１０ヶ月齢になった時点から２月間、一日１回、２０ｍｇ／ｋｇ、２５０μｌの用量で経口投与し、認知障害が示される時点の１２ヶ月齢に認知機能評価行動実験を実施した。

【０４４５】

実施例９．１．モリス水迷路（Ｍｏｒｒｉｓ　ｗａｔｅｒ　ｍａｚｅ）テスト

【０４４６】

モリス水迷路テストにより、マウスの空間学習及び記憶能力を評価した。白色の円形水槽（直径１５０ｃｍ、高さ５８ｃｍ）に２２±２℃の温度の水を張り、支えのある直径２０ｃｍの白色の円形プラットホームを水面より１．５ｃｍ低く位置させた。手迷路では、北東、北西、南東、南西の象限に仕分けされ、プラットホームを北西の象限に位置させ、マウスを北東、東、南、南西方向で放して出発させた。北、東、南の方向の壁にはそれぞれ別の模様の空間手がかり（ｃｕｅ）を付けてマウスが各方向を認知するようにし、水に水性の無毒性の白色の絵具を溶いてマウスがプラットホームの位置を目視で確認できないようにした。マウスは、一日に各方向で６０秒間、二時間間隔で総４回ずつ、８日間でプラットホームにたどり着くトレーニングをさせ（ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ　ｔｅｓｔ）、９日目にプラットホームを除去して９０秒間自由に永ぐようにした（ｐｒｏｂｅ　ｔｅｓｔ）．その後、プラットホームを逆に南東の象限に位置させ、マウスを１０日目から１３日目まで４日間トレーニングさせた後（ｒｅｖｅｒｓａｌ　ｔｅｓｔ）、１４日目に再び

プラットホームを除去して９０秒間自由に永ぐようにした（ｒｅｖｅｒｓａｌ　ｐｒｏｂｅ　ｔｅｓｔ）。すべての実験過程はビデオカメラで録画して、Ｅｔｈｏｖｉｓｉｏｎ　ＸＴ　１１．５（Ｎｏｌｄｕｓ）プログラムを用いてトレーニング過程（ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ　ｔｅｓｔ、ｒｅｖｅｒｓａｌ　ｔｅｓｔ）の間にマウスがプラットホームに登るのにかかる時間、及び自由スイミング過程（ｐｒｏｂｅ　ｔｅｓｔ、ｒｅｖｅｒｓａｌ　ｐｒｏｂｅ　ｔｅｓｔ）の間にマウスがプラットホームがあったターゲット象限に止まる時間（ｔｉｍｅ　ｓｐｅｎｔ　ｉｎ　ｔａｒｇｅｔ　ｚｏｎｅ）、プラットホームの位置を通り過ぎた回数（ｐｌａｔｆｏｒｍ　ｃｒｏｓｓｏｖｅｒ）、プラットホームの位置に最初に達した時間（ｌａｔｅｎｃｙ　ｔｏ　ｐｌａｔｆｏｒｍ）を分析した。

【０４４７】

マウスのスイミングトレーニング過程（ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ　ｔｅｓｔ）で、ｗｉｌｄ　ｔｙｐｅの正常マウスは、トレーニング回数を重ねるほどプラットホームの位置を記憶して速い時間内にプラットホームに達したが、ＡＰＰ／ＰＳ１アルツハイマー病マウスは、相対的にプラットホームに遅れて達してｅｓｃａｐｅ　ｌａｔｅｎｃｙが４０秒に維持された。化合物１－４を投与したＡＰＰ／ＰＳ１マウスの場合、正常マウスと類似した水準で時間経過によりプラットホームへの到達時間が減少した。プラットホームを新しい位置に移動したときにも（ｒｅｖｅｒｓａｌ　ｔｅｓｔ）、化合物１－４投与群でプラットホームへの到達時間が有意に減少することにより、化合物１－４がマウスの空間学習能力を改善することを確認した。トレーニング過程後、プラットホームを除去した自由スイミング過程（ｐｒｏｂｅ　ｔｅｓｔ、ｒｅｖｅｒｓａｌ　ｐｒｏｂｅ　ｔｅｓｔ）で、ＡＰＰ／ＰＳ１マウスの場合、プラットホームの位置を記憶することができず、正常マウスに比べてプラットホームがあったターゲット象限に止まる時間が減少する結果を示した。ＡＰＰ／ＰＳ１マウスに化合物１－４を投与すると、ターゲット象限に止まる時間（ｔｉｍｅ　ｓｐｅｎｔ　ｉｎ　ｔａｒｇｅｔ　ｚｏｎｅ）、プラットホーム位置を通り過ぎた回数（ｐｌａｔｆｏｒｍ　ｃｒｏｓｓｏｖｅｒ）、プラットホーム位置に最初に達した時間（ｌａｔｅｎｃｙ　ｔｏ　ｐｌａｔｆｏｒｍ）がいずれも正常マウスの水準まで回復することにより、化合物１－４の空間学習及び記憶能力改善効能を確認した（図６ａ～図６ｃ）。

【０４４８】

実施例９．２．Ｙ迷路（Ｙ－ｍａｚｅ）テスト

【０４４９】

Ｙ迷路（Ｙ－ｍａｚｅ）テストにより、マウスの空間学習及び記憶能力を評価した。Ｙ状の迷路は、厚さ５ｍｍの黒色アクリルの無光材質で３つの同一のアーム（長さ４１ｃｍ、幅７ｃｍ、高さ１５ｃｍ）が互いに１２０°の角度で配置されるように自体製作して使用した。迷路の１つのアームの端にマウスを置き、１０分間の動きを記録して、認知能力の尺度であるｓｐｏｎｔａｎｅｏｕｓ　ａｌｔｅｒｎａｔｉｏｎ％（ａｌｔｅｒｎａｔｉｏｎ％＝ａｌｔｅｒｎａｔｉｏｎ回数／（アームへの総入場回数－２））を計算して記録した。マウスの中心点がアームの３分の２の地点を通ったときをアームに入場したとみなし、変更行動力（ａｌｔｅｒｎａｔｉｏｎ）は、マウスが３つのアームに重複せず１回ずつ入場することと定義する。

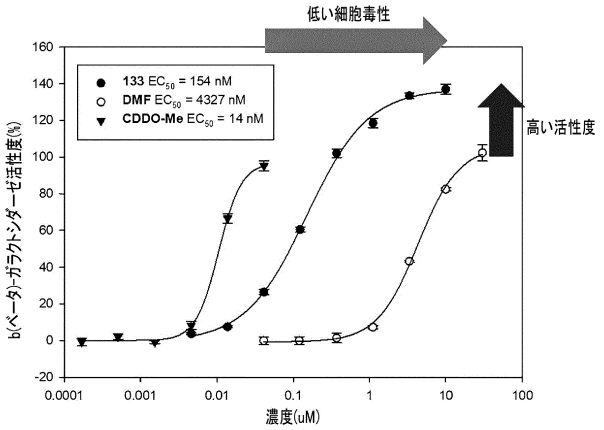
【０４５０】

正常マウスは、迷路のアーム入場順を記憶して約７７％の高い変更行動力（ａｌｔｅｒｎａｔｉｏｎ）を示したが、ＡＰＰ／ＰＳ１アルツハイマー病マウスでは、ｗｉｌｄ　ｔｙｐｅの正常マウスと比べて迷路に対する空間学習及び記憶能力が統計的に有意に減少した。ＡＰＰ／ＰＳ１マウスに化合物１－４を投与した場合、統計的に有意な変更行動力（ａｌｔｅｒｎａｔｉｏｎ）増加を観察し、これはｗｉｌｄ　ｔｙｐｅの正常マウスの水準まで空間学習及び記憶能力が回復したことを示唆する。また、実験過程ですべてのマウスグループの平均のアームへの総入場回数に相互有意性がないことにより、投与グループの間のマウスの運動性が等しく、変更行動力に影響を与えなかったことを確認した（図７ａ）。

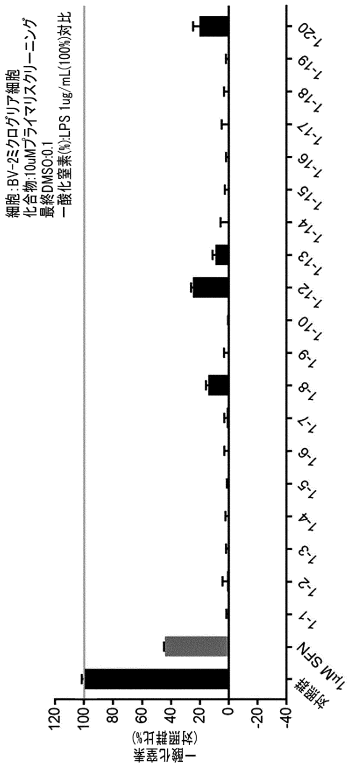
【０４５１】
実施例９．３．受動的回避（ｐａｓｓｉｖｅ　ａｖｏｉｄａｎｃｅ）テスト
【０４５２】
受動的回避（Ｐａｓｓｉｖｅ　ａｖｏｉｄａｎｃｅ）テストにより、マウスの海馬依存的な脈絡学習及び記憶能力（Ｈｉｐｐｏｃａｍｐｕｓ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　ｃｏｎｔｅｘｔｕａｌ　ｌｅａｒｎｉｎｇ　ａｎｄ　ｍｅｍｏｒｙ）を評価した。受動的回避テスト機器は、暗所と明所が自動開閉ドアで仕切られているＳａｎ　Ｄｉｅｇｏ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ社のＧＥＭＩＮＩ　Ａｖｏｉｄａｎｃｅ　Ｓｙｓｔｅｍ装備を用いた。実験の最初日（ｈａｂｉｔｕａｔｉｏｎ）にマウスを試験機器に入れて３分間自由に動き回るようにして機器環境に慣らして適応させた。実験の２日目（ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ）に、マウスの暗い所を好む習性を利用して、マウスを明所に入れ、３０秒後に自動開閉ドアが開かれた後、マウスが自発的に暗所に移動すると、１秒間、０．４ｍＡの電気衝撃を加えた。２４時間後（ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ）、マウスを再び同じ明所に入れ、１５秒後に自動開閉ドアが開かれた後、マウスが暗所に移動する時間（ｓｔｅｐ－ｔｈｒｏｕｇｈ　ｌａｔｅｎｃｙ）を測定して電気刺激と機器環境に対する学習及び記憶能力を測定した。
【０４５３】
受動的回避テストの結果、ＡＰＰ／ＰＳ１アルツハイマー病マウスは、学習試験（ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ　ｔｒｉａｌ）時の電気刺激を覚えられず、ｓｔｅｐ－ｔｈｒｏｕｇｈ　ｌａｔｅｎｃｙが有意に減少した。ＡＰＰ／ＰＳ１マウスに化合物１－４を投与した場合、ｓｔｅｐ－ｔｈｒｏｕｇｈ　ｌａｔｅｎｃｙが正常マウスの結果と類似した水準に増加し、これは、化合物１－４の投与により海馬依存的な学習及び記憶能力が回復したことを示す（図７ｂ）。
【０４５４】
以上のように、実施例が限定された図面により説明されたが、当技術分野における通常の知識を有する者であれば上述に基づいて様々な技術的修正及び変形を適用することができる。例えば、説明された技術が説明された方法と異なる手順で行われ、及び／又は説明されたシステム、構造、装置、回路などの構成要素が説明された方法と異なる形で結合又は組み合わされ、他の構成要素又は均等物により対置され、又は置換されても、適切な結果を達成するることができる。
【０４５５】
よって、他の具現例、他の実施例及び特許請求の範囲と均等なものなども後述の請求の範囲の範囲に属する。

【図面】

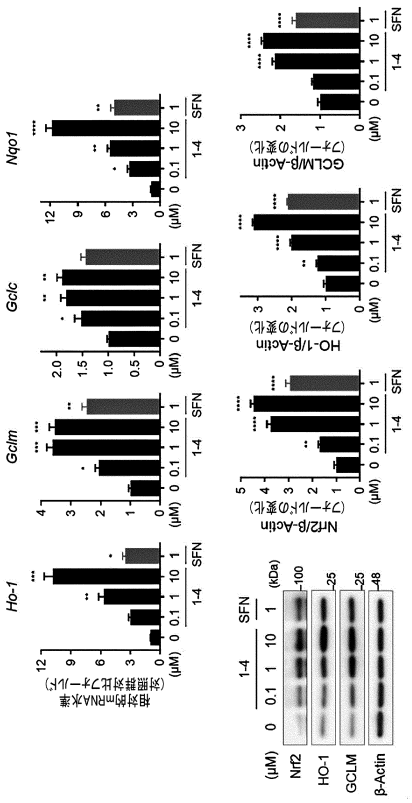
【図１】


低い細胞毒性
高い活性度
133 EC50 = 154 nM
DMF EC50 = 4327 nM
CDDO-Me EC50 = 14 nM
b(ベータ)-ガラクトシダーゼ活性度(%)
濃度(uM)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100

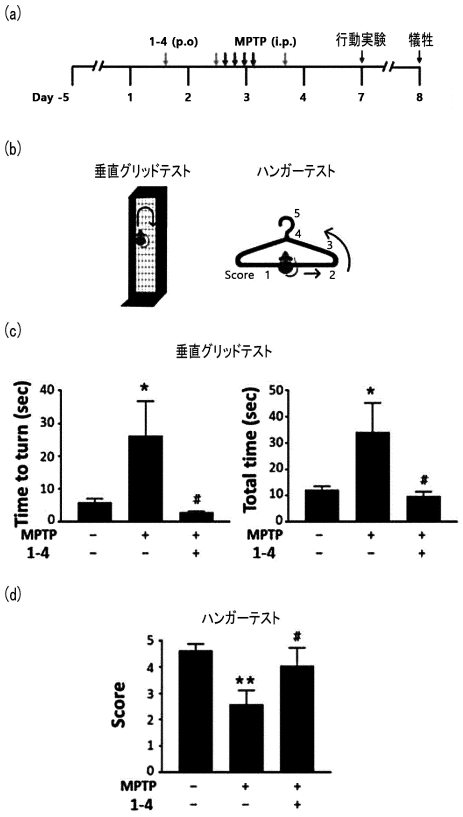
【図２】


細胞:BV-2ミクログリア細胞
化合物:10uMプライマリスクリーニング
一重複DMSO:0.1
一酸化窒素(%):LPS 1ug/mL(100%)対比
一酸化窒素
(対照群比%)
対照群
1uM SFN
1-1
1-2
1-3
1-4
1-5
1-6
1-7
1-8
1-9
1-10
1-12
1-13
1-14
1-15
1-16
1-17
1-18
1-20
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40

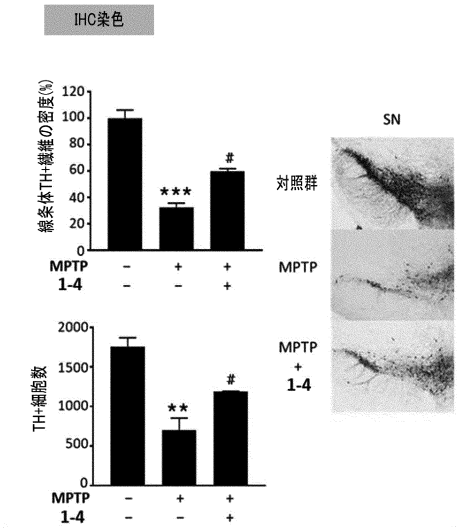
【図３】


Nqo1
Gclc
Gclm
Ho-1
相対的mRNA発現
(対照群対比フォールド)
GCLM/β-Actin
HO-1/β-Actin
Nrf2/β-Actin
(フォールドの変化)
SFN
1-4
(μM)
(kDa)
Nrf2
HO-1
GCLM
β-Actin

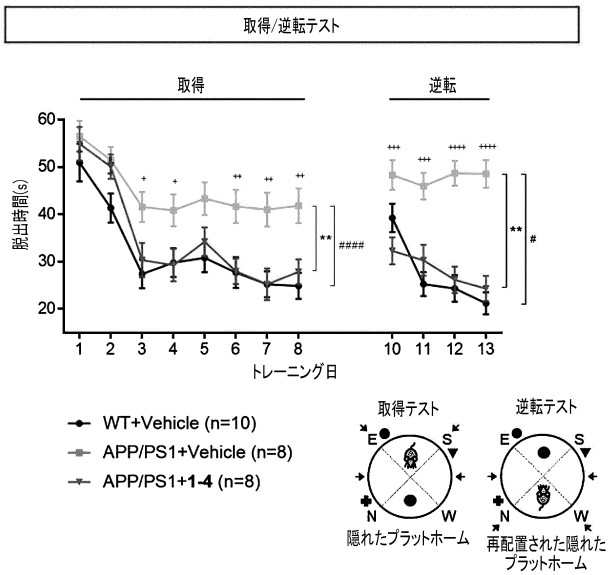
【図４】


(a)
1-4 (p.o)
MPTP (i.p.)
行動実験
犠牲
Day -5
(b)
垂直グリッドテスト
ハンガーテスト
Score
(c)
垂直グリッドテスト
Time to turn (sec)
Total time (sec)
MPTP
1-4
(d)
ハンガーテスト
Score

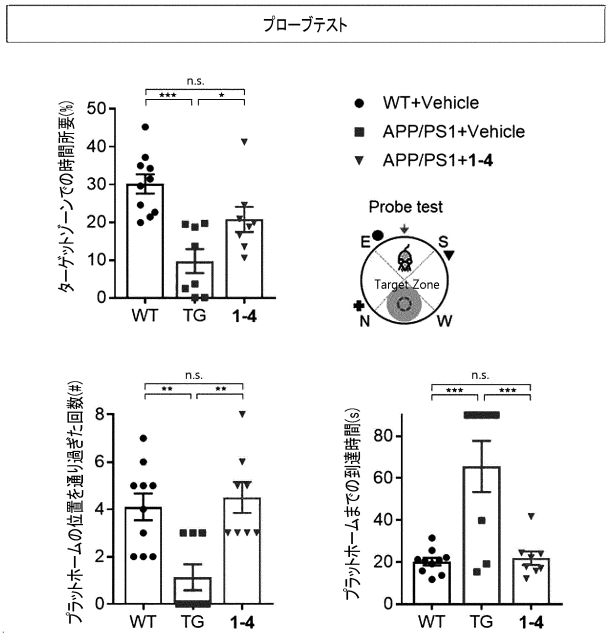
【図５】


IHC染色
線条体TH+繊維の密度(%)
TH+細胞数
MPTP
1-4
SN
対照群
MPTP
MPTP
+
1-4

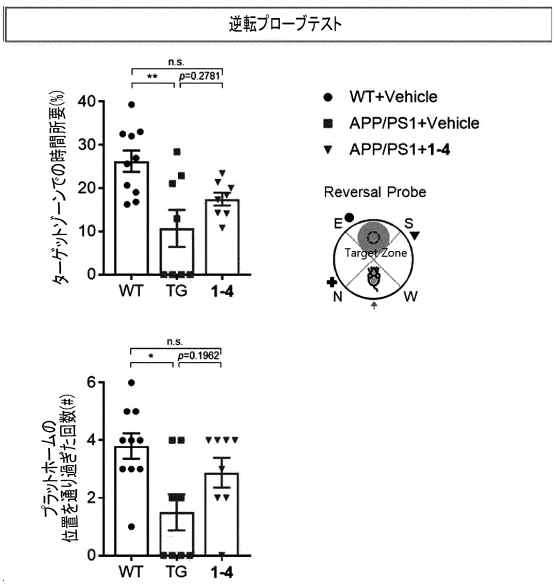
【図６ａ】


取得/逆転テスト
取得
逆転
脱出時間(s)
トレーニング日
WT+Vehicle (n=10)
APP/PS1+Vehicle (n=8)
APP/PS1+1-4 (n=8)
取得テスト
逆転テスト
隠れたプラットホーム
再配置された隠れたプラットホーム

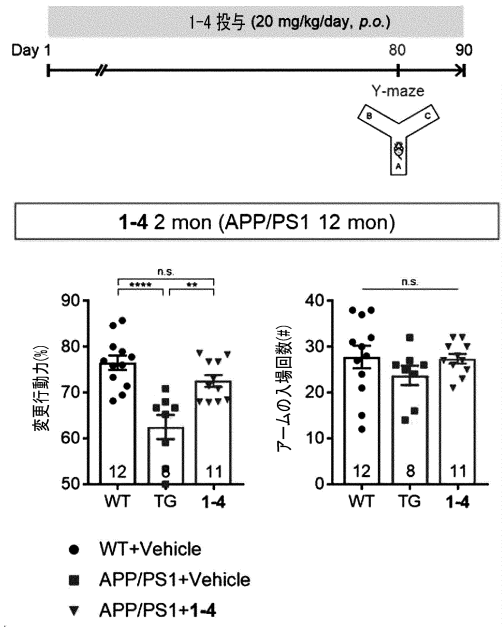
【図６ｂ】



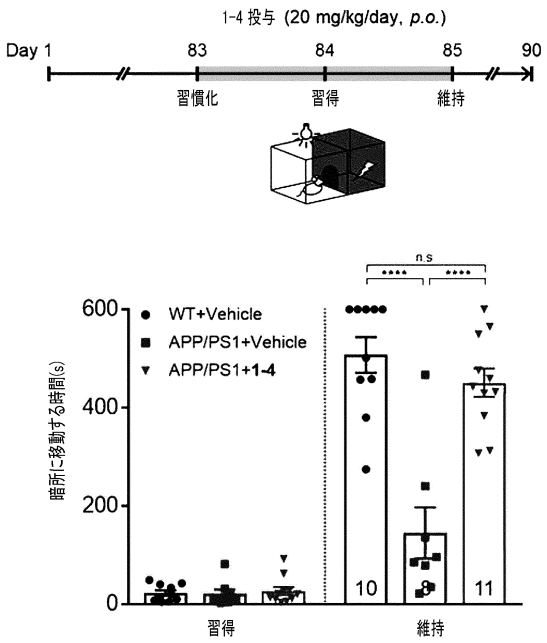
【図６ｃ】



【図７ａ】



【図７ｂ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/007673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/24(2006.01)i; **A61K 31/44**(2006.01)i; **A61K 31/505**(2006.01)i; **A61K 31/444**(2006.01)i; **A61K 31/5377**(2006.01)i; **A61P 1/16**(2006.01)i; **A61P 13/12**(2006.01)i; **A61P 11/00**(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i; **A61P 17/06**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 213/24(2006.01); A61K 31/135(2006.01); A61K 31/44(2006.01); C07C 317/28(2006.01); C07D 401/12(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (registry, caplus) & keywords: 설파논 유도체(sulphanone derivatives), 암(cancer), Nrf2(nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2), 항염증(anti-inflammation), 항산화(anti-oxidation)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARLSTRÖM, K. E. et al. Characterization of more selective central nervous system Nrf2-activating novel vinyl sulfoximine compounds compared to dimethyl fumarate. Neurotherapeutics. 2020, vol. 17, pp. 1142-1152. See abstract; page 1150, right column; and figure 1.	1-3
Y		4-15
Y	KR 10-2020-0020443 A (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 26 February 2020 (2020-02-26) See abstract; claims 1 and 19-22; and paragraph [0083].	4-11
Y	CRAVEN, G. B. et al. Synthesis and configurational assignment of vinyl sulfoximines and sulfonimidamides. The journal of organic chemistry. 2021, vol. 86, pp. 7403-7424. See abstract; page 7405, left column; and formula 3.	12-15
A	CHOI, J. W. et al. Development and optimization of halogenated vinyl sulfones as Nrf2 activators for the treatment of Parkinson`s disease. European journal of medicinal chemistry. 2021, vol. 212, article no. 113103, pp. 1-20. See entire document.	1-15

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 September 2023	**18 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/007673

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2013-0122420 A (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY et al.) 07 November 2013 (2013-11-07) See entire document.	1-15

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/007673

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2020-0020443 A	26 February 2020	CN 112930345 A	08 June 2021
		EP 3838896 A1	23 June 2021
		EP 3838896 A4	27 April 2022
		JP 2021-534191 A	09 December 2021
		JP 7163482 B2	31 October 2022
		KR 10-2127407 B1	07 July 2020
		US 2021-0317083 A1	14 October 2021
		WO 2020-036474 A1	20 February 2020
KR 10-2013-0122420 A	07 November 2013	KR 10-1438655 B1	17 September 2014
		WO 2013-165140 A1	07 November 2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/007673

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 213/24(2006.01)i; **A61K 31/44**(2006.01)i; **A61K 31/505**(2006.01)i; **A61K 31/444**(2006.01)i; **A61K 31/5377**(2006.01)i; **A61P 1/16**(2006.01)i; **A61P 13/12**(2006.01)i; **A61P 11/00**(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i; **A61P 17/06**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 213/24(2006.01); A61K 31/135(2006.01); A61K 31/44(2006.01); C07C 317/28(2006.01); C07D 401/12(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) , STN(registry, caplus) & 키워드: 설파논 유도체(sulphanone derivatives), 암(cancer), Nrf2 (nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2), 항염증(anti-inflammation), 항산화(anti-oxidation)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y	CARLSTRÖM, K. E. 등, "Characterization of more selective central nervous system Nrf2-activating novel vinyl sulfoximine compounds compared to dimethyl fumarate", Neurotherapeutics, 2020, 17권, 페이지 1142-1152 초록; 페이지 1150, 오른쪽 컬럼; 도면 1	1-3 4-15
Y	KR 10-2020-0020443 A (한국과학기술연구원) 2020.02.26 요약; 청구항 1, 19-22; 단락 [0083]	4-11
Y	CRAVEN, G. B. 등, "Synthesis and configurational assignment of vinyl sulfoximines and sulfonimidamides", The journal of organic chemistry, 2021, 86권, 페이지 7403-7424 초록; 페이지 7405, 왼쪽 컬럼; 도식 3	12-15
A	CHOI, J. W. 등, "Development and optimization of halogenated vinyl sulfones as Nrf2 activators for the treatment of Parkinson`s disease", European journal of medicinal chemistry, 2021, 212권, 아티클넘버 113103, 페이지 1-20 전문	1-15

☑ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년09월15일(15.09.2023)	**2023년09월18일(18.09.2023)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/007673

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2013-0122420 A (한국과학기술연구원 등) 2013.11.07 전문	1-15

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/007673

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2020-0020443 A	2020/02/26	CN 112930345 A	2021/06/08
		EP 3838896 A1	2021/06/23
		EP 3838896 A4	2022/04/27
		JP 2021-534191 A	2021/12/09
		JP 7163482 B2	2022/10/31
		KR 10-2127407 B1	2020/07/07
		US 2021-0317083 A1	2021/10/14
		WO 2020-036474 A1	2020/02/20
KR 10-2013-0122420 A	2013/11/07	KR 10-1438655 B1	2014/09/17
		WO 2013-165140 A1	2013/11/07

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/505 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/505	
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ	*17/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｐ	*25/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*25/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14	
Ａ６１Ｐ	*25/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08	
Ａ６１Ｐ	*25/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ	*25/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20	
Ａ６１Ｐ	*25/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22	
Ａ６１Ｐ	*9/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/04	
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*9/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/16	
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ｃ０７Ｄ	*213/61 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	213/61	
Ｃ０７Ｄ	*239/30 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	239/30	
Ａ６１Ｋ	*31/444 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/444	
Ｃ０７Ｃ	*381/10 (2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	381/10	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 チョ，ソンジン
大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 キム，ヒョンジョン
大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 パク，ソンジュン
大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 キム，ユウォン
大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 キム，ビョンウン
大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 キム，ジュシン
大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 イ，エリジャフェジン
大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 キム，リウン
大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブック－ク、ファラン－ロ １４－ギル ５

(72)発明者 キム，ジェファン

大韓民国、ソウル ０２７９２、ソンブックーク、ファランーロ １４ーギル ５

Ｆターム（参考） 4C076 AA11 AA29 AA31 AA36 AA53 BB01 BB11 CC01 CC09 CC10
CC11 CC15 CC16 CC17 CC18 CC27
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC42 BC73 GA08 GA12 MA01
MA02 MA04 MA05 MA17 MA35 MA37 MA41 MA43 NA02 NA03 NA06
NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA12 ZA16 ZA18 ZA22 ZA33 ZA42 ZA59
ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZB11 ZB26 ZC35 ZC37 ZC41
4H006 AA01 AA03 AB20 AB27 AB28 TN10 TN30 TN90