

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5118788号
(P5118788)

(45) 発行日 平成25年1月16日 (2013. 1. 16)

(24) 登録日 平成24年10月26日 (2012. 10. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/107 (2006. 01)

C O 7 D 491/107 C S P

A 6 1 K 31/438 (2006. 01)

A 6 1 K 31/438

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/24 (2006. 01)

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 13/02 (2006. 01)

A 6 1 P 13/02

請求項の数 12 (全 511 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-504447 (P2008-504447)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月31日 (2006. 3. 31)
 (65) 公表番号 特表2008-534613 (P2008-534613A)
 (43) 公表日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/012081
 (87) 国際公開番号 W02006/105442
 (87) 国際公開日 平成18年10月5日 (2006. 10. 5)
 審査請求日 平成21年3月31日 (2009. 3. 31)
 (31) 優先権主張番号 60/667, 177
 (32) 優先日 平成17年3月31日 (2005. 3. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/393, 133
 (32) 優先日 平成18年3月30日 (2006. 3. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505464866
 アドラー コーポレーション
 アメリカ合衆国、19341 ペンシルバ
 ニア州、エクストン、ペンシルバニア ド
 ライブ 700
 (74) 代理人 100104411
 弁理士 矢口 太郎
 (74) 代理人 100099656
 弁理士 山口 康明
 (72) 発明者 ドール、ローランド、イー、
 アメリカ合衆国、19406 ペンシルバ
 ニア州、キング オブ プルシア、536
 エリオット ストリート

最終頁に続く

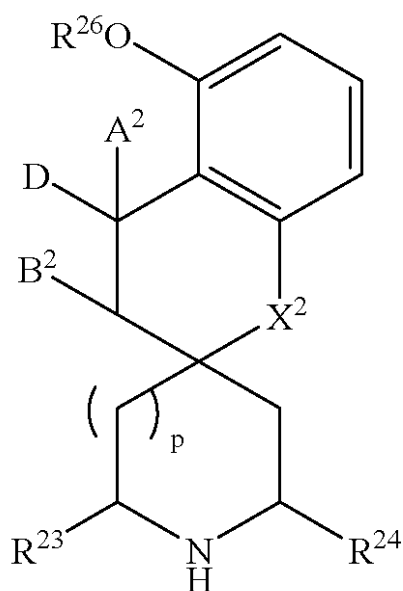
(54) 【発明の名称】 スピロ複素環式誘導体およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 X X V I I I の化合物であって、

【化 1】

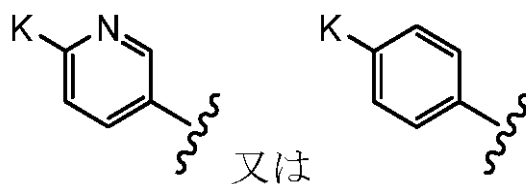


XXVIII

式中、

Dは、

【化 2】



であり、

Kはカルボキシ ($-\text{COOH}$)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-}$ アルキル、4個の窒素を備えた5員を有するヘテロアリアル、又はN-アルキルアミノカルボニル ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-}\text{C}_{4-}\text{アルキル})$)であり、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれHであり、

R^{26} は $\text{C}_{1-}\text{C}_{6-}$ アルキル又は水素であり、

pは1であり、

A^2 及び B^2 はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、

X^2 は $-\text{O}-$ である、

化合物、或いはそれらの立体異性体、薬学的許容可能な塩。

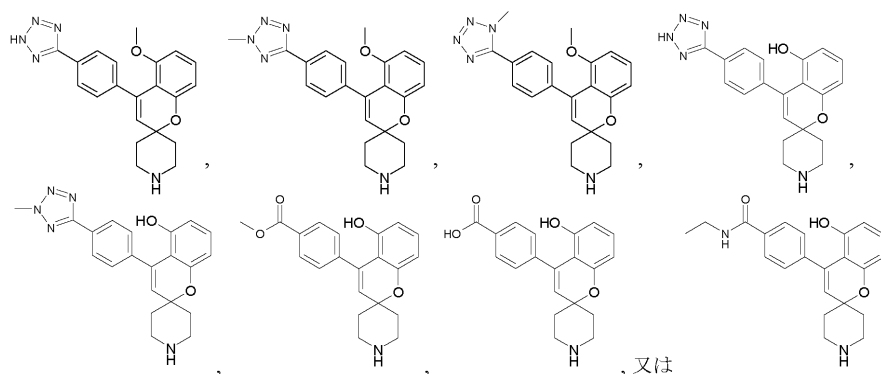
【請求項 2】

請求項1記載の化合物において、 R^{26} はHである、化合物。

【請求項 3】

請求項1記載の化合物において、この化合物は、

【化 3】



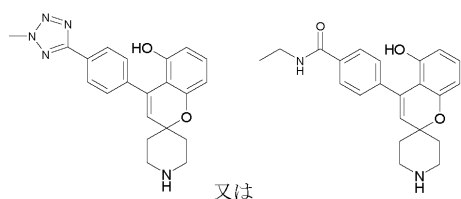
10

である、化合物。

【請求項 4】

請求項 3 記載の化合物において、この化合物は、

【化 4】



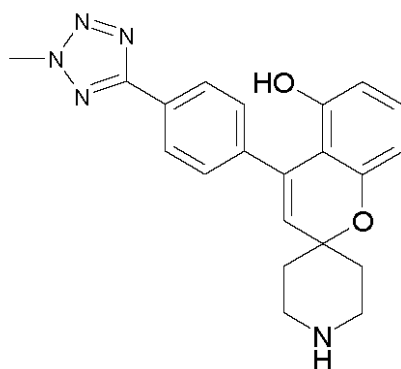
20

である、化合物。

【請求項 5】

請求項 4 記載の化合物において、この化合物は、

【化 5】



30

である、化合物。

【請求項 6】

薬学的に許容可能な担体と、請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物とを有する薬学的組成物。

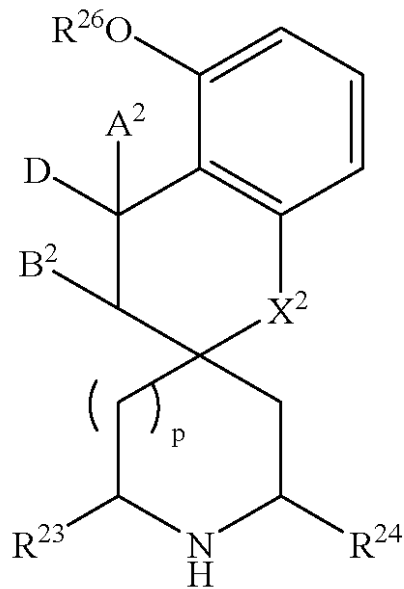
【請求項 7】

それを必要とする患者においてδオピオイド受容体に結合させるための薬剤の製造における化合物の使用であって、

この化合物は化学式 X X V I I I の構造を有し、

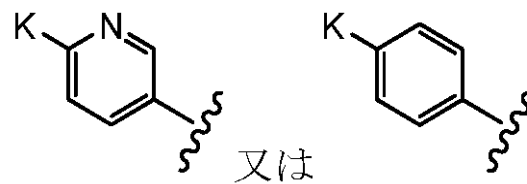
40

【化 6】



XXVIII

式中、
Dは、
【化 7】



であり、
Kはカルボキシ ($-\text{COOH}$)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_1$ アルキル、4個の窒素を備えた5員を有するヘテロアリアル、又はN-アルキルアミノカルボニル ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$) であり、
R²³及びR²⁴はそれぞれ独立してHであり、
R²⁶はC₁-C₆アルキル又は水素であり、
pは1であり、
A²及びB²はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、
X²は-O-である、
化合物、或いはそれらの立体異性体、薬学的許容可能な塩の使用。

【請求項 8】

請求項 7 記載の使用において、前記化合物は、前記患者の中枢神経系に位置するδオピオイド受容体に結合するものである、使用。

【請求項 9】

請求項 7 記載の使用において、前記化合物は、前記患者の中枢神経系の末梢に位置するδオピオイド受容体に結合するものである、使用。

【請求項 10】

10

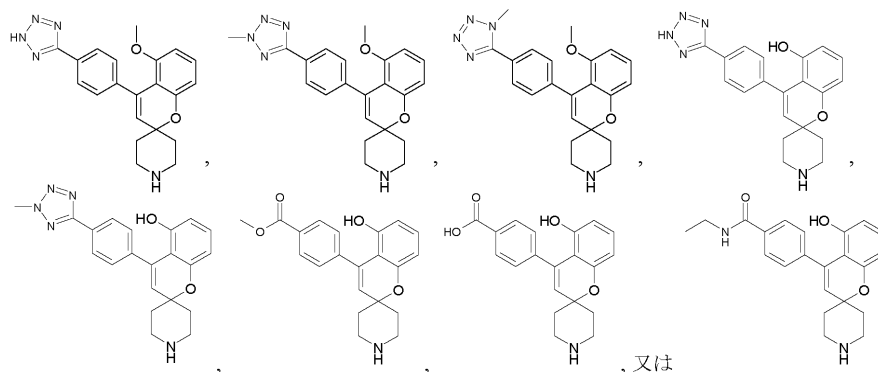
20

30

40

50

請求項 7 記載の使用において、前記化合物は、
【化 8】



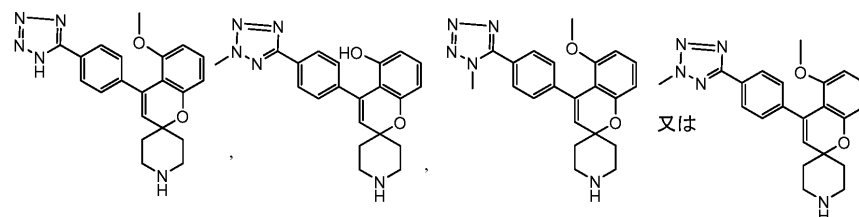
10

からなる群から選択されるものである、使用。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 記載の使用において、前記化合物は、

【化 9】



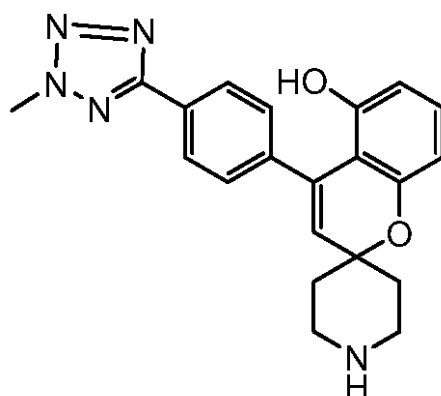
20

からなる群から選択されるものである、使用。

【請求項 1 2】

請求項 1 0 記載の使用において、前記化合物は、

【化 9】



30

40

である、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2005年3月31日付け出願の米国仮出願番号第60/667,177号、および2006年3月30日付け出願の米国仮出願番号第11/393,133号に対して優先権を主張するものであり、その開示は全体として本願明細書に組み込まれるものとする。

50

【0002】

本発明は、スピロ複素環式誘導体（スピロ（2H-1-ベンゾピラン-2，4'-ペリジンの誘導体を含む）、その化合物を含む薬学的組成物、及びその薬学的使用方法に関する。ある種の実施形態では、前記スピロ複素環式誘導剤は、 δ オピオイド受容体の配位子であり、とりわけ、痛み、不安、胃腸管系の障害、および他の δ オピオイド受容体の介在した疾患の治療および／または予防に有用である。

【背景技術】

【0003】

ヒトを含む多くの種では、中枢神経および末梢神経系の両方に、少なくとも3つの異なるオピオイド受容体（ μ 、 δ 、及び κ ）が存在する。Lord, J. A. H. ら, Nature, 1977, 267, 495。様々な動物モデルにおいて δ オピオイド受容体を活性化すると、痛覚欠如が誘発される。Moulin ら, Pain, 1985, 23, 213。一部の研究によると、 δ オピオイド受容体において作用する鎮痛剤は、 μ および κ オピオイド受容体活性化に関連する副作用がないことが示唆されている。Galligan ら, J. Pharm. exp. Ther., 1985, 229, 641。 δ オピオイド受容体はまた、循環器系における役割を有することが確認されている。また、 δ 受容体のリガンドは、免疫調節活性を有することも示されている。Dondio ら, Exp. Opin. Ther. Patents, 1997, 10, 1075。更に、選択的 δ オピオイド受容体アゴニストは、器官および細胞の生存を促進することが示されている。Su, T-P, Journal of Biomedical Science, 2000, 9 (3), 195-199。従って、 δ オピオイド受容体のリガンドは、鎮痛剤、抗高血圧剤、免疫修飾物質、および／または心臓疾患の治療のための物質として、その使用の可能性を見出すことが可能である。

【0004】

多くの選択的な δ オピオイドリガンドは、天然ペプチドであるため、全身的経路による投与に適していない。一部の非ペプチド性 δ オピオイド受容体リガンドが開発されている。例えば、E. J. Bilsky ら, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, 273 (1), 359-366、国際公開第WO93/15062号パンフレット、国際公開第WO95/04734号パンフレット、国際公開第WO95/31464号パンフレット、国際公開第WO96/22276号パンフレット、国際公開第WO97/10216号パンフレット、国際公開第WO01/46192号パンフレット、国際公開第WO02/094794号パンフレット、国際公開第WO02/094810号パンフレット、国際公開第WO02/094811号パンフレット、国際公開第WO02/094812号パンフレット、国際公開第WO02/48122号パンフレット、国際公開第WO03/029215号パンフレット、国際公開第WO03/033486号パンフレット、特許第4275288号明細書、欧州特許第EP-A-0, 864, 559号明細書、米国特許第A-5, 354, 863号明細書、米国特許第B-6, 200, 978号明細書、米国特許第B-6, 436, 959号明細書および米国特許出願公開第2003/0069241号明細書を参照。

【0005】

多数の非ペプチド性 δ オピオイド受容体修飾物質が存在しているが、望ましくない副作用を最小限に留めながら有益な医薬的特徴を提供する方法において使用可能な、選択的な δ オピオイド受容体活性を有する化合物に対して、今だに満たされていない必要性が残されている。本発明は、これらと共に、他の重要な目的を対象とする。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【特許文献1】

10

20

30

40

50

<u>米国特許第 5, 1 0 6, 9 9 8 号明細書</u> <u>【特許文献 2】</u>	
<u>米国特許第 5, 1 3 2, 3 0 7 号明細書</u> <u>【特許文献 3】</u>	
<u>米国特許第 5, 3 4 9, 0 6 5 号明細書</u> <u>【特許文献 4】</u>	
<u>米国特許第 5, 3 5 4, 8 6 3 号明細書</u> <u>【特許文献 5】</u>	
<u>米国特許第 5, 6 5 6, 4 2 0 号明細書</u> <u>【特許文献 6】</u>	10
<u>米国特許第 5, 3 5 6, 9 1 5 号明細書</u> <u>【特許文献 7】</u>	
<u>米国特許第 5, 3 8 7, 8 5 7 号明細書</u> <u>【特許文献 8】</u>	
<u>米国特許第 5, 4 0 3, 8 4 6 号明細書</u> <u>【特許文献 9】</u>	
<u>米国特許第 5, 6 2 8, 9 3 5 号明細書</u> <u>【特許文献 1 0】</u>	
<u>米国特許第 5, 7 0 5, 1 0 2 号明細書</u> <u>【特許文献 1 1】</u>	20
<u>米国特許第 5, 7 8 6, 3 7 8 号明細書</u> <u>【特許文献 1 2】</u>	
<u>米国特許第 5, 9 9 0, 1 3 1 号明細書</u> <u>【特許文献 1 3】</u>	
<u>米国特許第 6, 0 2 2, 8 9 5 号明細書</u> <u>【特許文献 1 4】</u>	
<u>米国特許第 6, 0 3 1, 1 1 5 号明細書</u> <u>【特許文献 1 5】</u>	
<u>米国特許第 6, 0 4 0, 3 0 8 号明細書</u> <u>【特許文献 1 6】</u>	30
<u>米国特許第 6, 1 5 3, 6 2 7 号明細書</u> <u>【特許文献 1 7】</u>	
<u>米国特許第 6, 2 0 0, 9 7 8 号明細書</u> <u>【特許文献 1 8】</u>	
<u>米国特許第 6, 2 1 8, 4 2 4 号明細書</u> <u>【特許文献 1 9】</u>	
<u>米国特許第 6, 3 1 9, 9 3 9 号明細書</u> <u>【特許文献 2 0】</u>	
<u>米国特許第 6, 4 1 7, 2 0 9 号明細書</u> <u>【特許文献 2 1】</u>	40
<u>米国特許第 6, 4 3 6, 9 5 9 号明細書</u> <u>【特許文献 2 2】</u>	
<u>米国特許第 6, 5 9 6, 7 5 8 号明細書</u> <u>【特許文献 2 3】</u>	
<u>米国特許第 6, 6 4 5, 9 7 3 号明細書</u> <u>【特許文献 2 4】</u>	
<u>米国特許第 7, 2 2 6, 9 3 3 号明細書</u> <u>【特許文献 2 5】</u>	
<u>米国特許第 7, 3 3 8, 9 6 2 号明細書</u> <u>【特許文献 2 6】</u>	50

<u>米国特許出願公開第01/0056103号明細書</u> <u>【特許文献27】</u>	
<u>米国特許出願公開第02/0115653号明細書</u> <u>【特許文献28】</u>	
<u>米国特許出願公開第02/0193420号明細書</u> <u>【特許文献29】</u>	
<u>米国特許出願公開第03/0069241号明細書</u> <u>【特許文献30】</u>	
<u>米国特許出願公開第04/0106652号明細書</u> <u>【特許文献31】</u>	10
<u>米国特許出願公開第04/0082612号明細書</u> <u>【特許文献32】</u>	
<u>米国特許出願公開第05/0159438号明細書</u> <u>【特許文献33】</u>	
<u>米国特許出願公開第06/0270695号明細書</u> <u>【特許文献34】</u>	
<u>国際公開第93/15062号パンフレット</u> <u>【特許文献35】</u>	
<u>国際公開第93/17026号パンフレット</u> <u>【特許文献36】</u>	20
<u>国際公開第93/19755号パンフレット</u> <u>【特許文献37】</u>	
<u>国際公開第94/17045号パンフレット</u> <u>【特許文献38】</u>	
<u>国際公開第95/04734号パンフレット</u> <u>【特許文献39】</u>	
<u>国際公開第95/31464号パンフレット</u> <u>【特許文献40】</u>	
<u>国際公開第96/22276号パンフレット</u> <u>【特許文献41】</u>	30
<u>国際公開第97/10216号パンフレット</u> <u>【特許文献42】</u>	
<u>国際公開第99/04795号パンフレット</u> <u>【特許文献43】</u>	
<u>国際公開第99/29674号パンフレット</u> <u>【特許文献44】</u>	
<u>国際公開第00/39113号パンフレット</u> <u>【特許文献45】</u>	
<u>国際公開第01/36423号パンフレット</u> <u>【特許文献46】</u>	40
<u>国際公開第01/46192号パンフレット</u> <u>【特許文献47】</u>	
<u>国際公開第01/83476号パンフレット</u> <u>【特許文献48】</u>	
<u>国際公開第01/85145号パンフレット</u> <u>【特許文献49】</u>	
<u>国際公開第02/48122号パンフレット</u> <u>【特許文献50】</u>	
<u>国際公開第02/094782号パンフレット</u> <u>【特許文献51】</u>	50

<u>国際公開第02／094783号パンフレット</u>	
<u>【特許文献52】</u>	
<u>国際公開第02／094784号パンフレット</u>	
<u>【特許文献53】</u>	
<u>国際公開第02／094785号パンフレット</u>	
<u>【特許文献54】</u>	
<u>国際公開第02／094786号パンフレット</u>	
<u>【特許文献55】</u>	
<u>国際公開第02／094794号パンフレット</u>	
<u>【特許文献56】</u>	10
<u>国際公開第02／094810号パンフレット</u>	
<u>【特許文献57】</u>	
<u>国際公開第02／094811号パンフレット</u>	
<u>【特許文献58】</u>	
<u>国際公開第02／094812号パンフレット</u>	
<u>【特許文献59】</u>	
<u>国際公開第03／029215号パンフレット</u>	
<u>【特許文献60】</u>	
<u>国際公開第03／033486号パンフレット</u>	
<u>【特許文献61】</u>	20
<u>国際公開第03／037342号パンフレット</u>	
<u>【特許文献62】</u>	
<u>国際公開第03／057223号パンフレット</u>	
<u>【特許文献63】</u>	
<u>国際公開第04／026819号パンフレット</u>	
<u>【特許文献64】</u>	
<u>国際公開第04／035541号パンフレット</u>	
<u>【特許文献65】</u>	
<u>国際公開第04／035574号パンフレット</u>	
<u>【特許文献66】</u>	30
<u>国際公開第04／041784号パンフレット</u>	
<u>【特許文献67】</u>	
<u>国際公開第04／041800号パンフレット</u>	
<u>【特許文献68】</u>	
<u>国際公開第04／041801号パンフレット</u>	
<u>【特許文献69】</u>	
<u>国際公開第04／041802号パンフレット</u>	
<u>【特許文献70】</u>	
<u>国際公開第04／060321号パンフレット</u>	
<u>【特許文献71】</u>	40
<u>国際公開第04／062562号パンフレット</u>	
<u>【特許文献72】</u>	
<u>国際公開第04／063157号パンフレット</u>	
<u>【特許文献73】</u>	
<u>国際公開第04／063157号パンフレット</u>	
<u>【特許文献74】</u>	
<u>国際公開第2005／019157号パンフレット</u>	
<u>【特許文献75】</u>	
<u>欧州特許第0362119号明細書</u>	
<u>【特許文献76】</u>	50

<u>欧州特許第0376524号明細書</u> <u>【特許文献77】</u>	
<u>欧州特許第0401958号明細書</u> <u>【特許文献78】</u>	
<u>欧州特許第0420266号明細書</u> <u>【特許文献79】</u>	
<u>欧州特許第0582338号明細書</u> <u>【特許文献80】</u>	
<u>欧州特許第0600147号明細書</u> <u>【特許文献81】</u>	10
<u>欧州特許第0708164号明細書</u> <u>【特許文献82】</u>	
<u>欧州特許第0864559号明細書</u> <u>【特許文献83】</u>	
<u>中国特許第1,390,221号明細書</u> <u>【特許文献84】</u>	
<u>欧州特許第1179551号明細書</u> <u>【特許文献85】</u>	
<u>特許第4,275,288号明細書</u> <u>【特許文献86】</u>	20
<u>特許第9,301,973号明細書</u> <u>【特許文献87】</u>	
<u>国際公開第2005/033073号パンフレット</u> <u>【特許文献88】</u>	
<u>国際公開第98/28275号パンフレット</u> <u>【非特許文献】</u>	
<u>【非特許文献1】</u> Yang, shizang et al., "Structure-activity relationship of rubiscolins as δ opioid peptides", Peptides, 2003, 24, 503-508	30
<u>【非特許文献2】</u> DeHaven, R. N., et al., "Characterization of Opioid Receptors", Current Protocols in Pharmacology, 2000, John Wiley & sons, 1.4.1-1.4.12	
<u>【非特許文献3】</u> Raynor, K., et al., "Pharmacological Characterization of The Cloned K-, Δ -And M-Opioid Receptors", Molecular Pharmacology, 1994, 45, 330-334	40
<u>【非特許文献4】</u> Schultz, J. J. et al, "Ischemic Preconditioning and Morphine-Induced Cardioprotection Involve the delta-Opioid Receptor in the Intact Rat heart", J. Mol. Cell. Cardiol. 1997, 29. 2187-2195	
<u>【非特許文献5】</u> Schultz J. J. et al., "Ischemic Preconditioning is Mediated by a Peripheral Opioid Receptor Mechanism in the Intact Rat He	50

art", J. Mol. Cell. Cardiol., 1997, 29, 1355-1362

【非特許文献6】

Watson, M. J. et al., "ARD-353 [4-((2R, 5S)-4(R)-(4-Diethylcarbamoylphenyl)(3-hydroxyphenyl)methyl)-2, 5-dimethylpiperazin-1-ylmethyl] benzoic Acid], A Novel Nonpeptide δ Receptor Agonist, Reduces Myocardial Infarct Size without Central Effects, "J. Pharm. Exp. Ther., 2006, 316 (1), 423-430

10

【非特許文献7】

Xenopoulos, N. P. et al., "Morphine Mimics Ischemic Preconditioning in Human Myocardium during PTCA", J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31 (Suppl. A), 65A-66A, Abstract No. 810-3

【非特許文献8】

Bhargava, H. N., et al., "Effect of nitric oxide synthase inhibition on tolerance to the analgesic action of D-Pen², D-Pen⁵ enkephalin and morphine in the mouse, "Neuropeptides, 1996, 30 (3) 219-233

20

【非特許文献9】

Bilsky, E. J., et al., "SNC 80, a selective, nonpeptidic and systemically active opioid delta agonist, "J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 1995, 273 (1), 359-366

【非特許文献10】

Bilsky E. J., et al., "Effects of naloxone and D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-Pen-Thr-NH₂ and the protein kinase inhibitors H7 and H8 on acute morphine dependence and antinociceptive tolerance in mice, "J. Pharmacol. & Exp. Ther., 1996, 277 (1), 484-490

30

【非特許文献11】

Borlongan, C. V., et al., "Delta opioid peptide (D-ALA², D-LEU⁵) enkephalin: linking hibernation and neuroprotection, "Frontiers in Bioscience, 2004, 9), 3392-3398

【非特許文献12】

40

Dondio, G., et al., "Central & peripheral nervous systems; non-peptide δ opioid agonists and antagonists, "Exp. Opin. Ther. Patents, 1997, 7 (10), 1075-1098

【非特許文献13】

Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 27th Ed., W. B. Saunders co., Phila., 1988, page 375

【非特許文献14】

Dourish, C. T., et al., "Enhancement of mor

50

phine analgesia and prevention of morphine tolerance in the rat by the cholecystokinin antagonist L-364,718, "Eur. J. of Pharmacol.", 1988, 147, 469-472

【非特許文献15】

Fraser, M. O. et al., "Urinary incontinence: neuropharmacological approaches, "Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2003, Chapter 6, 51-60

【非特許文献16】

Galligan, J. J. et al., "Cerebral delta opioid receptors mediate analgesia but not the intestinal motility effects of intracerebroventricularly administered opioids, "J. Pharm. & Exp. Ther., 1984, 229 (3), 641-648

【非特許文献17】

Jain, K. K., "A guide to drug evaluation for chronic pain, "Emerging Drugs, 2005, 5 (2), 241-257

【非特許文献18】

Livingston, E. H., et al., "Postoperative Ileus, "Digestive Diseases and Sciences, 1990, 35 (1) 121-132

【非特許文献19】

Lord, J. A. H., et al., "Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors, "Nature, 1977, 267, 495-499

【非特許文献20】

Mao, J., et al., "Oral administration of dextromethorphan prevents the development of morphine tolerance in rats, "Pain, 1996, 67, 361-368

【非特許文献21】

Moreland, R. B. et al., "Emerging Pharmacologic approaches for the treatment of lower urinary tract disorders, "Perspectives in Pharmacology, 2004, 308 (3), 797-804

【非特許文献22】

Moulin, D. E., et al., "The analgesic efficacy of intrathecal D-Ala2-D-Leu5-enkephalin in cancer patients with chronic pain, "1985, 23, 213-221

【非特許文献23】

Nichols, M. L., et al., "Enhancement of the antiallodynic and antinociceptive efficacy of spinal morphine by antisera to dynorphin A (1-13) or MK-801 in a nerve-ligation model of peripheral neuropathy, "Pain, 1997, 69, 317-322

10

20

30

40

50

【非特許文献24】

Resnick, J., "Delayed gastric emptying and postoperative Ileus after nongastric abdominal surgery: Part I, "Am. J. of Gastroenterology, 1997, 92 (5)、751-762

【非特許文献25】

Resnick, J., "Delayed gastric emptying and postoperative Ileus after nongastric abdominal surgery: Part I, "Am. J. of Gastroenterology, 1997, 92 (5)、934-940

10

【非特許文献26】

Su, T. -P., "Delta opioid peptide [D-Ala², D-Leu⁵] enkephaline promotes cell survival, "J. of Biomedical Science, 2000, 7, 195-199

【非特許文献27】

Ennaceur, A. et al., "A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data, Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59

20

【非特許文献28】

Yang, Shuzhang, et al., "Effect on rubisco lin, a δ opioid peptide derived from Rubisco, on memory consolidation" peptides (2003), 24, 325-328

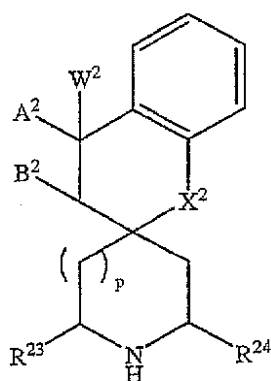
【0006】

一実施例において、本発明は、化学式XIVの化合物を対象とし、
式中、

【0007】

【化99】

30



XIV

40

【0008】

W² はアリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールは、ヒドロキシ、アミノカルボニル (−C(=O)−NH₂)、N−アルキルアミノカルボニル (−C(=O)−NH(アルキル))、及びN, N−ジアルキルアミノカルボニル (−C(=O)−N(アルキル)(アルキル)) から独立して選択される0〜3個の基で置換されており、

R²³ 及び R²⁴ はそれぞれ独立してH又はアルキルであるが、ただし R²³ 及び R²⁴ の少なくとも1つはアルキルであり、

50

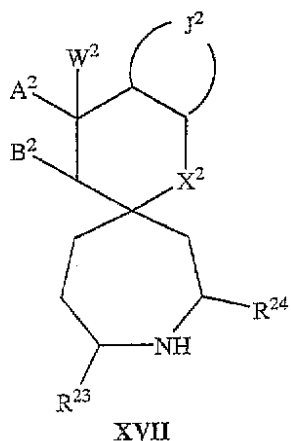
p は 1 又は 2 であり、
 A^2 及び B^2 はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成し、更に、
 X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ である、化合物、
 或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、
 酸の塩水和物、又は N-オキシドである。

【0009】

別の実施形態において、本発明は、化学式 X V I I の化合物を対象としており、

【0010】

【化100】



【0011】

式中、

W^2 はアリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールはヒドロキシ、アミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$)、N-アルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-NH$ (アルキル))、及び N, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル)) から独立して選択される 0～3 個の基で置換されており、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立して H 又はアルキルであり、

A^2 及び B^2 はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成し、

X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり、更に、

J^2 は、結合している炭素原子と共に、ハロ、ヒドロキシ、及び $S(=O)_2$ -アルキルから独立して選択される 0～3 個の基で置換された 6 員アリール環を形成するものである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N-オキシドであり、

ただし、

W^2 がパラ-ジエチルアミノカルボニルフェニルであり、 X^2 が O であり、更に A^2 及び B^2 が共に二重結合を形成する場合、前記 J^2 のアリール環は、ハロ、及びアルキル基が $C_2 \sim C_6$ アルキルである $-S(=O)_2$ -アルキルから独立して選択される少なくとも 1 つの基で置換されおり、更に

W^2 がパラ-ジエチルアミノカルボニルフェニルであり、 X^2 が O であり、更に A^2 及び B^2 がそれぞれ H である場合、前記 J^2 のアリール環は、ハロ、ヒドロキシ、及び $-S(=O)_2$ -アルキルから独立して選択される 1～3 個の基で置換されており、

前記化学式 X V I I の化合物は、

【0012】

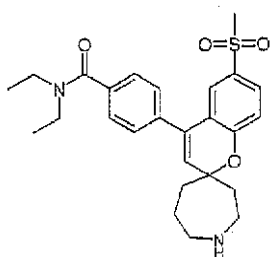
【化101】

10

20

30

40



【0013】

以外のものである。

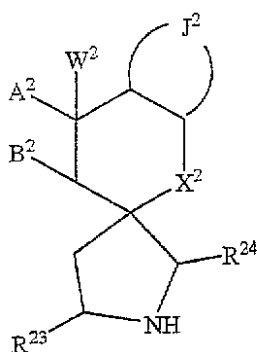
10

【0014】

また別の実施形態において、本発明は、化学式XXの化合物を対象としており、

【0015】

【化102】



20

XX ;

【0016】

式中、

W² はアリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールは、ヒドロキシ、アミノカルボニル (—C(=O)—NH₂)、N-アルキルアミノカルボニル (—C(=O)—NH(アルキル))、及びN, N-ジアルキルアミノカルボニル (—C(=O)—N(アルキル)(アルキル)) から独立して選択される0～3個の基で置換されており、

30

R²³ 及び R²⁴ はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

A² 及び B² はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、

X² は—CH₂—又は—O—であり、更に、

J² は、結合している炭素原子と共に、0～3個のヒドロキシ又はハロ基で独立して置換された6員アリール環を形成するものである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドであり、

40

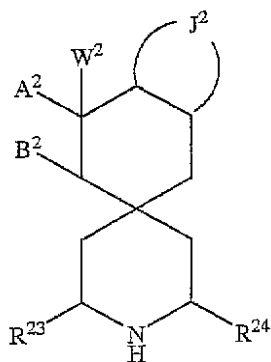
ただし、

前記化学式XXの化合物は、4-[(4-N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニル]—スピロ[2H, 1-ベンゾピラン-2, 3'-ピロリジン] 以外のものである

更に別の実施形態において、本発明は化学式XXIIの化合物を対象としており、

【0017】

【化103】



XXII

【0018】

式中、

W² はアリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールは、ヘテロアリール、ヒドロキシ、カルボキシ(−COOH)、−C(=O)−アルキル、−C(=O)−アリール、−C(=O)−O−アルキル、−S(=O)₂−N(アルキル)(アルキル)、アミノカルボニル(−C(=O)−NH₂)、N−アルキルアミノカルボニル(−C(=O)−NH(アルキル))、及びN, N−ジアルキルアミノカルボニル(−C(=O)−N(アルキル)(アルキル))から独立して選択される0〜3個の基で置換されてお

10

20

り、R²³ 及び R²⁴ はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

A² 及び B² はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成しており、更に、

J² は、結合している炭素原子と共に、ハロ、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、−S(=O)₂−アルキル、−S(=O)₂−NH₂、−S(=O)₂−NH(アルキル)、−S(=O)₂−N(アルキル)(アルキル)、カルボキシ(−COOH)、−C(=O)−O−アルキル、及びN, N−ジアルキルアミノカルボニル(−C(=O)−N(アルキル)(アルキル))から独立して選択される0〜3個の基で置換された6員アリール環を形成するものである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN−オキシドであり、

30

ただし、

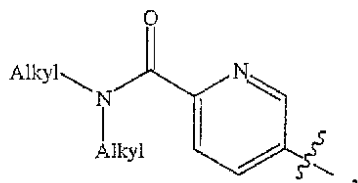
W² がパラ−ジエチルアミノカルボニルフェニル、パラ−プロピル−2−イルアミノカルボニルフェニル、又はパラ−ペンチル−3−イルアミノカルボニルフェニルであり、R²³ 及び R²⁴ がそれぞれHであり、更にA及びBがそれぞれHであるか或いは共に二重結合を形成している場合、J² は非置換フェニル又はアニシル以外のものであり、更に

W² が以下の

【0019】

【化104】

40



【0020】

であり、R²³ 及び R²⁴ がそれぞれHであり、更にA及びBが共に二重結合を形成する場合、J² は非置換フェニル以外のものである。

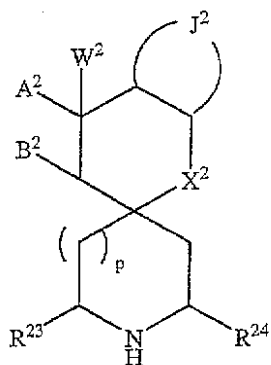
【0021】

別の実施形態において、本発明は化学式XXVの化合物を対象としており、

50

【0022】

【化105】



XXV ;

10

【0023】

式中、

W^2 は選択的に $-C(=O)-$ アルキル又は $-C(=O)-$ アリールで置換されたアリールであり、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立して H 又はアルキルであり、

20

p は 1 又は 2 であり、

A^2 及び B^2 はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成しており、

X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり、更に

J^2 は、結合している炭素原子と共に、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-S(=O)_2-$ アルキル、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NH$ (アルキル)、 $-S(=O)_2-N$ (アルキル) (アルキル)、 $-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル)、カルボキシ ($-COOH$)、及び $-C(=O)-O-$ アルキルから独立して選択される 0~3 個の基で置換された 6 員アリール環を形成するものである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N-オキシドであり、

30

ただし、

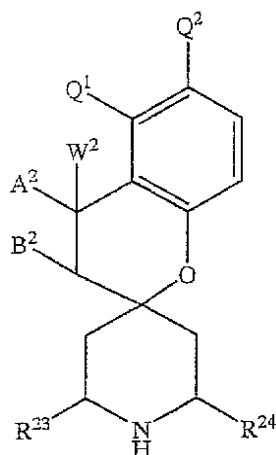
前記化学式 XXV の化合物は 4-フェニルスピロ [2H, 1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン] 以外のものである。

【0024】

更に別の実施形態において、本発明は化学式 XXVII の化合物を対象としており、

【0025】

【化106】



XXVII

【0026】

式中、

W² はパラージアルキルアミノカルボニルフェニルであり、前記フェニル基は更に、テトラゾリル、N-アルキルテトラゾリル、ヒドロキシ、カルボキシ(−COOH)、及びアミノカルボニル(−C(=O)−NH₂)から独立して選択される1〜2個の基で選択的に置換されており、

R²³及びR²⁴はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

A²及びB²はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成しており、

Q¹及びQ²はそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロ、又はヘテロシクロアルキルである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドであり、

ただし、

Q¹及びQ²の一方がヒドロキシであって、もう一方がHであるか、或いはQ¹及びQ²が共にヒドロキシである場合、前記W²のフェニル基は、更に、テトラゾリル、N-アルキルテトラゾリル、ヒドロキシ、カルボキシ(−COOH)、及びアミノカルボニル(−C(=O)−NH₂)から選択される1〜2個の基で置換されており、

Q¹、Q²、R²³、及びR²⁴がそれぞれHであり、前記W²のフェニル基が更に1つのヒドロキシで置換されている場合、A²及びB²はそれぞれHであり、

W²がパラージアルキルアミノカルボニルフェニルである場合、Q¹、Q²、R²³、及びR²⁴の少なくとも1つはH以外のものであり、

W²がパラージアルキルアミノカルボニルフェニルであり、R²³及びR²⁴がそれぞれHであり、更にQ²がハロである場合、Q¹はH又はヒドロキシ以外のものであり、

W²がパラージアルキルアミノカルボニルフェニルであり、R²³及びR²⁴がそれぞれHであり、Q¹がメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブトキシ、又はシクロペントキシであり、更にQ²がHである場合、A²及びB²はそれぞれHであり、更に、

W²がパラージアルキルアミノカルボニルフェニルであり、R²³及びR²⁴がそれぞれHであり、及びQ¹がH又はOHである場合、Q²はメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブトキシ、又はシクロペントキシ以外のものである。

【0027】

更に別の実施形態において、本発明は化学式XXVIIの化合物を対象としており、

【0028】

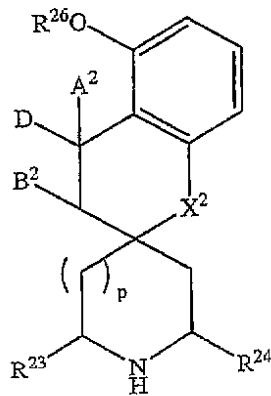
【化107】

10

20

30

40



XXVIII ;

10

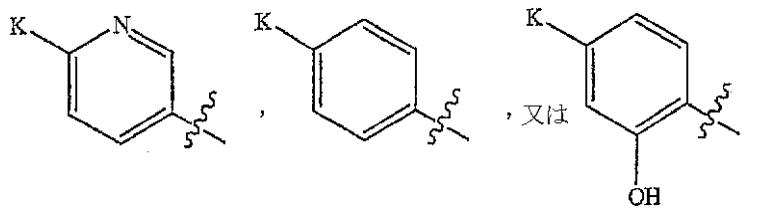
【0029】

式中、

Dは、

【0030】

【化108】



20

【0031】

であり、

Kはカルボキシ ($-\text{COOH}$)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}$ (アルキル) (アルキル)、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アミノカルボニル ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$)、又はN-アルキルアミノカルボニル ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ (アルキル)) であり、

30

R^{23} 、 R^{24} 、及び R^{26} はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

pは1又は2であり、

A^2 及び B^2 はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、

X^2 は $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-$ である、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドである。

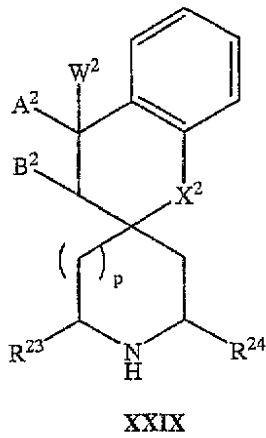
【0032】

別の実施形態において、本発明は、化学式XXIXを対象としており、

【0033】

【化109】

40



10

【0034】

式中、

W² はパラ-N (アルキル) , N (アルキル-Z) アミノカルボニルアリール、又はパラ-N (アルキル) , N (アルキル-Z) アミノカルボニルヘテロアリールであり、前記 W² のアリール又はヘテロアリール環はヒドロキシ及びアルコキシから独立して選択される 0 ~ 2 個の基で置換されており、

Z はアルコキシ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノであり、

R²³ 及び R²⁴ はそれぞれ独立して H 又はアルキルであり、

p は 1 又は 2 であり、

A² 及び B² はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成し、

X² は -CH₂- 又は -O- である、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N-オキシドである。

20

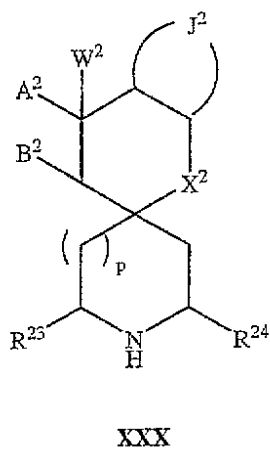
【0035】

更に別の実施形態において、本発明は、化学式 XXX を対象としており、

【0036】

【化110】

30



40

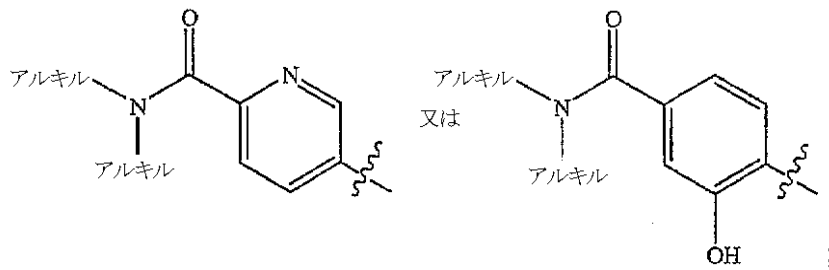
【0037】

式中、

W² は

【0038】

【化111】



【0039】

であり、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立して H 又はアルキルであり、

p は 1 又は 2 であり、

A^2 及び B^2 はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成し、

X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり、更に

J^2 は、結合している炭素原子と共に、ハロ又はハロアルコキシから独立して選択される 1～3 個の基で置換された 6 員アリール環を形成するものである、化合物、

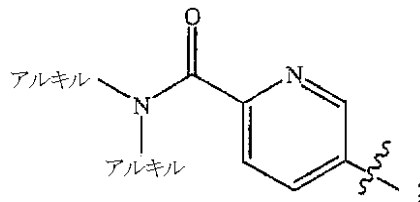
或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N-オキシドであり、

ただし、

W^2 が

【0040】

【化112】



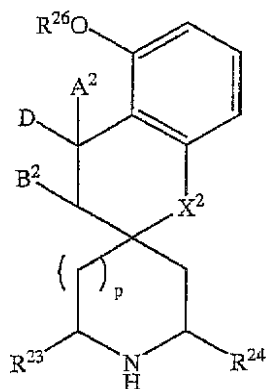
【0041】

である場合、前記 J^2 のアリール環は少なくとも 1 つのハロアルコキシで置換されているものである。

【0042】

更に別の実施形態において、本発明は、化学式 XXXI を対象としており、

【化113】



XXXII

【0043】

式中、

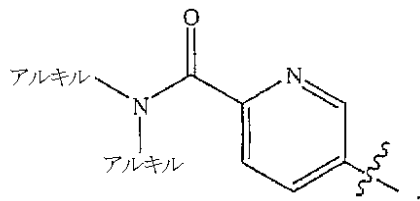
D は N (アルキル)、N (アルキル) アミノカルボニルヘテロアリールであり、

R^{23} 、 R^{24} 、及び R^{26} はそれぞれ独立して H 又はアルキルであり、

p は 1 又は 2 であり、
 A^2 及び B^2 はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成し、更に
 X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ である、化合物、
 或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物
 、酸の塩水和物、又は N-オキシドであり、
 ただし、
 D が以下の化学式、

【0044】

【化114】



10

【0045】

であり、 X^2 が $-O-$ である場合、 A^2 及び B^2 はそれぞれ H である。

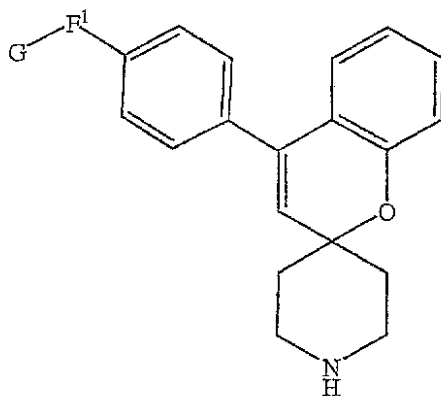
【0046】

更に別の実施形態において、本発明は、化学式 XXXIII を対象としており、

【0047】

20

【化115】



30

XXXIII

;

【0048】

式中、

F^1 はヘテロアリールであり、更に、

G は、 NH_2 、 $NHC(=O)$ アルキル、 $NH(C(=O)N(H)$ アルキル、又は $NHS(=O)_2$ アルキルで置換された $C_1 \sim 6$ アルキレンである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物
 、酸の塩水和物、又は N-オキシドである。

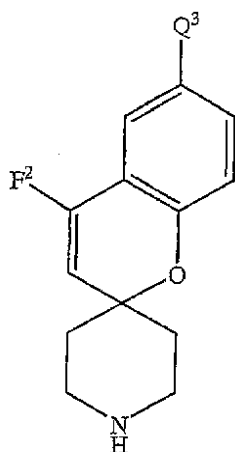
40

【0049】

更に別の実施形態において、本発明は、化学式 XXXIV を対象としており、

【0050】

【化116】



XXXIV ;

10

【0051】

式中、

F^2 はアリール又はヘテロアリールであり、更に、

Q^3 はヒドロキシ又はアルコキシである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドである。

20

【0052】

また別の実施形態において、本発明は、薬学的組成物を対象としており、

薬学的許容可能な担体、及び例えば化学式XIV、XVII、XX、XXII、XXV、XXVII、XXVIIA、XXVIII、XXIX、XXX、XXXII、XXXIII、及びXXXIVの化合物など、本願明細書に記載されている化合物を含む。

【0053】

又別の実施形態において、本発明は、それを必要とする患者において、オピオイド受容体を結合させる方法を対象としており、当該方法は、

前記患者に、例えば化学式XIV、XVII、XX、XXII、XXV、XXVII、XXVIIA、XXVIII、XXIX、XXX、XXXII、XXXIII、及び／又はXXXIVの化合物などを含む本願明細書に記載された化合物の有効量を投与する工程を含む。

30

【0054】

本発明のこれら及びその他の実施形態は、以下の詳細な説明によってより明らかになるものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0055】

本発明は、スピロ環複素環誘導体、これらの化合物を含む医薬品、およびこれらの薬学的使用法に関するものである。本発明は、同時係属の2004年10月1日出願の米国特許出願第10/957,554号および2003年10月1日出願の仮出願第60/507,864号の主題に関するもので、全開示内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

40

【0056】

特定の実施形態では、前記スピロ環複素環誘導体は前記 δ オピオイド受容体のリガンドであり、とりわけ、前記 δ オピオイド受容体により媒介または調節されることがある疾患および状態を治療および／または予防する方法において有用と考えられ、この疾患および状態には、例えば、疼痛、胃腸疾患、尿失禁および過活動膀胱などの泌尿生殖器系疾患、免疫調節障害、炎症性疾患、呼吸機能障害、不安、気分障害、ストレス関連疾患、注意欠陥・多動性障害、交感神経系疾患、うつ病、咳、運動障害、特に中枢神経系に対する外傷

50

、脳卒中、心不整脈、緑内障、性機能障害、ショック、脳浮腫、脳虚血、心臓バイパス手術および移植術に続く脳機能異常、全身性エリテマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、てんかん、臓器移植および皮膚移植の拒絶、および物質依存症を含む。他の特定の実施形態では、前記スピロ環複素環誘導体が前記 δ オピオイド受容体のリガンドであり、とりわけ、臓器および細胞の生存を改善する方法、心筋梗塞後に心保護を提供する方法、麻酔の必要性を軽減する方法、麻酔状態を実現および／または維持する方法、および患者を対象にオピオイド受容体の変性または機能障害を検出、画像化、またはモニターする方法において有用と考えられる。

【0057】

上記および本開示の中で使用したとおり、他に指示がない限り、以下の用語は以下の意味を有するものと理解される。

【0058】

「アルキル」は、約1～約20炭素原子（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）、好ましくは、本明細書では「低級アルキル」と呼ぶ約1～約8炭素原子、より好ましくは約1～約6、いっそう好ましくは約1～約4、最も好ましくは約2～約3の炭素原子を有し、選択的に置換された飽和直鎖または分岐鎖炭化水素を指す。特定の好適な別の実施形態において、前記アルキル基が、より好ましくは、1炭素原子を有する。アルキル基は、これだけに限らないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルフェニル、2, 2-ジメチルブチル、および2, 3-ジメチルブチルを含む。

【0059】

本明細書に用いるとおり、「アルキレン」は一般式 $-(CH_2)_n-$ を有し、選択的に置換された二価アルキルラジカルを指し、*n*は1～10、好ましくは1～6、最も好ましくは1～4である。別の実施形態において、*n*が好ましくは4～6である。限定されない例には、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、およびヘキサメチレンを含む。

【0060】

「シクロアルキル」は、その構造の中に1若しくはそれ以上の環を有し、約3～約20炭素原子（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）、最も好ましくは約3～約10炭素原子を有する、選択的に置換されたアルキル基を指す。多環構造は架橋があるか、融合した環構造とすることができる。シクロアルキル基には、これだけに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、2-[4-イソプロピル-1-メチル-7-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル]、2-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレニル]、およびアダマンチルを含む。

【0061】

「アルキルシクロアルキル」は、1若しくはそれ以上のアルキル置換基を有するシクロアルキル基を有し、選択的に置換された環系であり、シクロアルキルおよびアルキルは各々すでに定義されたとおりである。典型的なアルキルシクロアルキル基には、例えば、2-メチルシクロヘキシル、3, 3-ジメチルシクロペンチル、トランス-2, 3-ジメチルシクロオクチル、および4-メチルデカヒドロナフタレニルを含む。

【0062】

「ヘテロシクロアルキル」は、シクロアルキルラジカルで構成され、選択的に置換された環系を指し、少なくとも1つの環の中で、1若しくはそれ以上の炭素原子環員が、独立してO、S、N、およびNHから成る群から選択されたヘテロ原子群で置換されるが、シクロアルキルはすでに定義されたとおりである。合計約5～約14の炭素原子環員およびヘテロ原子環員（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）を有するヘテロシクロアルキル環系が好ましい。他の好適な実施形態では、前記ヘテロ環基が1若しくはそれ以上の芳香環と融合することができる。典型的なヘテロシ

10

20

30

40

50

クロアルキル基には、これだけに限らないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピペラジニル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロクロメチル、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピラニル、1, 2, 3, 4, 一テトラヒドロキノリル、オクタヒドロ [2] ピリンジニル、デカヒドロシクロオクタ [c] フラニル、テトラヒドロキノリル、およびイミダゾリジニルを含む。

【0063】

「アルキルヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルキル基を有し、1若しくはそれ以上のアルキル置換基を有する選択的に置換された環系であり、ヘテロシクロアルキルおよびアルキルは各々すでに定義されたとおりである。典型的なアルキルヘテロシクロアルキル基には、例えば、2-メチルピペリジニル、3, 3-ジメチルピロリジニル、トランス-2, 3-ジメチルモルホリニル、および4-メチルデカヒドロキノリニルを含む。

10

【0064】

「アルケニル」は、約2～約10炭素原子および1若しくはそれ以上の二重結合（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）を有し、選択的に置換されたアルキル基を指し、アルキルはすでに定義されたとおりである。

【0065】

「アルキニル」は、約2～約10炭素原子および1若しくはそれ以上の三重結合（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）を有し、選択的に置換されたアルキル基を指し、アルキルはすでに定義されたとおりである。

20

【0066】

「アリール」は、約5～約50炭素原子（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）を有し、選択的に置換されたモノー、ジー、トリー、または他の多環芳香環系を指し、約6～約10炭素が好ましい。限定されない例には、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフェナントレニルを含む。

【0067】

「アラルキル」は、アリール置換基を有し、約6～約50炭素原子（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）を有するアルキルラジカルから成る、選択的に置換された部分を指し、約6～約10炭素が好ましい。限定されない例には、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチル、およびジフェニルエチルを含む。

30

【0068】

「ハロ」はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード部分、好ましくはフルオロを指す。

【0069】

「ヘテロアリール」は、選択的に置換されたアリール環系を指し、環の少なくとも1つの中で、1若しくはそれ以上の炭素原子環員が、独立してO、S、N、およびNHから成る群から選択されたヘテロ原子群で置換されるが、アリールはすでに定義されたとおりである。合計約5～約14炭素原子環員およびヘテロ原子環員（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）を有するヘテロアリール基が好ましい。典型的なヘテロアリール基には、これだけに限らないが、ピリル、フリル、ピリジル、1, 2, 4-チアジアゾイル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、チオフェニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、およびイソキサゾリルを含む。ヘテロアリールは、炭素またはヘテロ原子を介して前記分子の残りの部分に結合することができる。

40

【0070】

「ヘテロアリールアルキル」および「ヘテロアラルキル」の各々は、選択的に置換されたヘテロアリール置換アルキルラジカルを指し、ヘテロアリールおよびアルキルはすでに

50

定義されたとおりである。限定されない例には、例えば、2-(1H-ピロール-3-イル)エチル、3-ピリジルメチル、5-(2H-テトラゾリル)メチル、および3-(ピリミジン-2-イル)-2-メチルシクロペンタニルを含む。

【0071】

「パーハロアルキル」はアルキル基を指し、2若しくはそれ以上のハロゲン原子がハロ(F、Cl、Br、I)原子で置換され、アルキルはすでに定義されたとおりである。典型的なパーハロアルキル基には、例えば、パーフルオロメチルおよびジフルオロメチルなどのパーハロメチルを含む。

【0072】

「アルコキシ」および「アルコキシル」は、選択的に置換されたアルキル- O -基を指し、アルキルはすでに定義されたとおりである。典型的なアルコキシおよびアルコキシル基には、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、およびヘプトキシを含む。

10

【0073】

「アルケニルオキシ」は選択的に置換されたアルケニル- O -基を指し、アルケニルはすでに定義されたとおりである。典型的なアルケニルオキシおよびアルケニルオキシル基には、例えば、アリロキシ、ブテニルオキシ、ヘプテニルオキシ、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ、および2, 2-ジメチルアリロキシを含む。

【0074】

「アルキニルオキシ」は選択的に置換されたアルキニル- O -基を指し、アルキニルはすでに定義されたとおりである。典型的なアルキニルオキシおよびアルキニルオキシル基には、例えば、プロパルギルオキシ、ブチニルオキシ、ヘプチニルオキシ、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ、および2, 2-ジメチルプロパルギルオキシを含む。

20

【0075】

「アリールオキシ」および「アリールオキシル」は選択的に置換されたアリール- O -基を指し、アリールはすでに定義されたとおりである。典型的なアリールオキシおよびアリールオキシル基には、例えば、フェノキシおよびナフトキシを含む。

【0076】

「アラルコキシ」および「アラルコキシル」は選択的に置換されたアラルキル- O -基を指し、アラルキルはすでに定義されたとおりである。典型的なアラルコキシおよびアラルコキシル基には、例えば、ベンジルオキシ、1-フェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、および3-ナフチルヘプトキシを含む。

30

【0077】

「シクロアルコキシ」は選択的に置換されたシクロアルキル- O -基を指し、シクロアルキルはすでに定義されたとおりである。典型的なシクロアルコキシには、例えば、シクロプロパノキシ、シクロブタノキシ、シクロペンタノキシ、シクロヘキサノキシ、およびシクロヘプタノキシを含む。

【0078】

「ヘテロアリールオキシ」は選択的に置換されたヘテロアリール- O -基を指し、ヘテロアリールはすでに定義されたとおりである。典型的なヘテロアリールオキシ基には、これだけに限らないが、ピリルオキシ、フリルオキシ、ピリジルオキシ、1, 2, 4-チアジアゾイルオキシ、ピリミジルオキシ、チエニルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジルオキシ、キノリルオキシ、イソキノリルオキシ、チオフェニルオキシ、ベンゾチエニルオキシ、イソベンゾフリルオキシ、ピラゾリルオキシ、インドリルオキシ、プリニルオキシ、カルバゾイルオキシ、ベンズイミダゾリルオキシ、およびイソキサゾリルオキシを含む。

40

【0079】

「ヘテロアラルコキシ」は選択的に置換されたヘテロアリールアルキル- O -基を指し、ヘテロアリールアルキルはすでに定義されたとおりである。典型的なヘテロアラルコキシ基には、これだけに限らないが、ピリルエチルオキシ、フリルエチルオキシ、ピリジル

50

メチルオキシ、1, 2, 4-チアジアゾリルプロピルオキシ、ピリミジルメチルオキシ、チエニルエチルオキシ、イソチアジアゾリルブチルオキシ、およびイミダゾリル-2-メチルプロピルオキシを含む。

【0080】

「ヘテロシクロアルキルアリール」は、ヘテロシクロアルキル置換基を有するアリールラジカルから成る、選択的に置換された環系を指し、ヘテロシクロアルキルおよびアリールはすでに定義されたとおりである。典型的なヘテロシクロアルキルアリール基には、これだけに限らないが、モルホリニルフェニル、ピペリジニルナフチル、ピペリジニルフェニル、テトラヒドロフラニルフェニル、およびピロリジニルフェニルを含む。

【0081】

「アルキルヘテロアリール」は、アルキル置換基を有するヘテロアリールラジカルから成る、選択的に置換された環系を指し、ヘテロアリールおよびアルキルはすでに定義されたとおりである。典型的なアルキルヘテロアリール基は、これだけに限らないが、メチルピリル、エチルフリル、2, 3-ジメチルピリジル、N-メチル-1, 2, 4-チアジアゾリル、プロピルピリミジル、2-ブチルチエニル、メチルイソチアジアゾリル、2-エチルイミダゾリル、ブチルテトラゾリル、5-エチルベンゾチエニル、およびN-メチルインドリルを含む。アルキルヘテロアリール基は、炭素またはヘテロ原子を介して前記分子の残りの部分に結合することができる。

【0082】

「ヘテロアリールアリール」は、ヘテロアリール置換基を有するアリールラジカルから成る、選択的に置換された環系を指し、ヘテロアリールおよびアリールはすでに定義されたとおりである。典型的なヘテロアリールアリール基は、これだけに限らないが、ピリルフェニル、フリルナフチル、ピリジルフェニル、1, 2, 4-チアジアゾリルナフチル、ピリミジルフェニル、チエニルフェニル、イソチアジアゾリルナフチル、イミダゾリルフェニル、テトラゾリルフェニル、ピラジニルナフチル、ピリミジルフェニル、キノリルフェニル、イソキノリルナフチル、チオフェニルフェニル、ベンゾチエニルフェニル、イソベンゾフリルナフチル、ピラゾリルフェニル、インドリルナフチル、プリニルフェニル、カルバゾリルナフチル、ベンズイミダゾリルフェニル、およびイソキサゾリルフェニルを含む。ヘテロアリールアリールは、炭素またはヘテロ原子を介して前記分子の残りの部分に結合することができる。

【0083】

「アルキルヘテロアリールアリール」は、アルキルヘテロアリール置換基を有し、約12～約50炭素原子（およびこの炭素原子の範囲および特定数の全組み合わせおよび下位の組み合わせ）を有するアリールラジカルから成る、選択的に置換された環系を指し、約12～約30炭素が好ましく、アリールおよびアルキルヘテロアリールはすでに定義されたとおりである。典型的なヘテロアリールアリール基は、これだけに限らないが、メチルピリルフェニル、エチルフリルナフチル、メチルエチルピリジルフェニル、ジメチルエチルピリミジルフェニル、およびジメチルチエニルフェニルを含む。

【0084】

典型的には、置換された化学構造は水素を置換する1若しくはそれ以上の置換基を含む。典型的な置換基は、例えば、ハロ（例えば、F、Cl、Br、I）、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、スピロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ（-OH）、オキソ（=O）、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ニトロ（-NO₂）、シアノ（-CN）、アミノ（-NH₂）、-N-置換アミノ（-NHR"）、-N、N-二置換アミノ（-N(R")R"）、カネボキシル（-COOH）、-C(=O)R"、-OR"、-C(=O)OR"、-C(=O)NH₂R"、-NHC(=O)R"、アミノカルボニル（-C(=O)NH₂）、-N-置換アミノカルボニル（-C(=O)NHR"）、-N、N-二置換アミノカルボニル（-C(=O)N(R")R"）、チオール、チオレート（SR"）、スルホン酸およびそのエステル（SO₃R"）、ホスホ

10

20

30

40

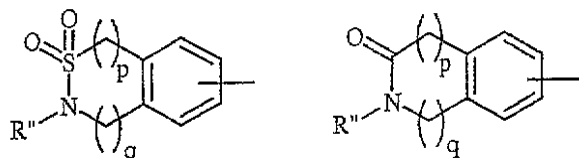
50

ン酸およびそのモノエステル ($P(=O)OR''OH$) およびジエステル ($P(=O)OR''OR''$)、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2NHR''$ 、 $S(=O)_2NR''R''$ 、 $SO_2NHC(=O)R''$ 、 $NHS(=O)_2R''$ 、 $NR''S(=O)_2R''$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $NHC(=O)NHR''$ 、 $NHC(=O)NR''R''$ 、 $NR''C(=O)NHR''$ 、 $NR''C(=O)NR''R''$ 、 $NR''C(=O)R''$ 、 $NR''C(=N-CN)NR''R''$ などを含む。アリール置換基は $(CH_2)_pSO_2NR''(CH_2)_q$ および $(CH_2)_pCO_2NR''(CH_2)_q$ も含むことができ、 p および q は独立して 0～3 の整数であり、前記メチレン単位は 1, 2 配置で結合し、以下のタイプの置換アリールを生じることもある。

【0085】

10

【化117】



【0086】

前述の置換基に関し、各 R'' 部分は、独立して H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルのいずれにもすることができ、または $(R''(R''))$ が窒素原子に結合している場合は、 R'' および R'' をまとめて 4～8 員環の窒素ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、前記ヘテロシクロアルキル環は選択的に、例えば、1 若しくはそれ以上の追加 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ (アルキル) $-$ 、または $-N$ (アリール) $-$ 基で中断される。

20

【0087】

本明細書に用いるとおり、「*」は分子中にラセミ体ではない立体異性中心があることを示し、一方の立体異性体 (R または S) が優位であるが、この中心での絶対的な配置は最終的に確立されていない。このことは、前記アスタリスクの付いた炭素原子における分子配置は R が 50% 以上、または S が 50% 以上であると述べることで、同等に表現される。より好ましくは、前記化合物、またはその立体異性中心は「かなり濃度が高い」、さらに好ましくは、かなり鏡像異性純度が高い。

30

【0088】

本明細書に用いるとおり、前記「かなり濃度が高い」という用語は、立体異性体または立体異性中心を指す場合、少なくとも約 60%、好ましくは約 70%、より好ましくは約 80%、いっそう好ましくは約 90% で、一方の立体異性体または立体異性中心が前記混合物中で優位であることを示しており、少なくとも約 95% で一方の立体異性体または立体異性中心があることがさらに好ましい。いくつかの好適な実施形態では、前記化合物は「かなり鏡像異性純度が高い」、つまり、少なくとも約 97.5%、より好ましくは約 99%、さらに好ましくは約 99.5% で一方の立体異性体が優位である。例えば、立体異性中心を有する化合物は 2 つの立体異性体の一方 (R または S) であると考えられ、単一炭素原子について、原子の空間配置のみが異なる。前記「*」は前記 2 異性体の量が同等ではないことを示している。化合物が 2 若しくはそれ以上の立体異性中心を有する場合、アスタリスクで示される各中心が個別に評価される。少なくとも 1 つの中心で一方の立体異性体 (R または S) が優位である場合は、ここに示した定義の範囲内では非ラセミ体と考えられる。考えられる非ラセミ化合物の範囲は、1 つの立体異性体が単一のキラル中心で優位である点から広がり、前記化合物のすべての立体異性中心がそれぞれ個別に R または S である化合物まで、およびその化合物を含む全組み合わせおよび下位の組み合わせを含む。

40

【0089】

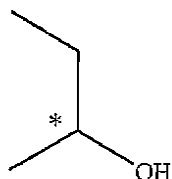
前記「*」の使用は、例えば 4* など、化合物の識別番号で表現することができ、前記

50

特定化合物の少なくとも1つのキラル中心で立体化学的配置が確立されていないことを示す。例えば以下の構造など、「*」を問題のキラル中心に隣接して置くことで、構造内で前記特定中心が同定される。

【0090】

【化118】



10

【0091】

化合物によっては、いくつかのキラル中心がある。単一構造中に2つのアスタリスク「*」がある場合は、2つのラセミ対が存在すると考えられるが、各対はもう一方の対に対してジアステレオマーであることを示している。そのようなものとして、2つのキラル中心を有する鏡像異性体の最初の対が、例えば、(R, R)および(S, S)の配置を有すると考えられる。また、第2の対は、例えば(R, S)および(S, R)の配置を有する。あるいは、前記(R, R)および(S, S)対など、互いに鏡像異性の関係にある2つの立体異性体のみが最初に提供された場合、前記アスタリスクは、前記鏡像異性体で個々の鏡像異性体の濃度が高くなった(部分的に分離された)、また好ましくは完全に分離されたことを示している可能性がある。

20

【0092】

「リガンド」または「モジュレーター」は、受容体に結合して複合体を形成する化合物を指し、アゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト、インバースアゴニストを含む。

【0093】

「アゴニスト」は、受容体に結合し、完全な薬理反応を引き出すことのできる複合体を形成する化合物を指し、典型的には関与する受容体の性質に特有のもので、不活性受容体と活性受容体間の平衡を変化させることができる。

【0094】

「部分アゴニスト」は、前記受容体の高い割合が前記化合物で占有されている場合でも、受容体に結合し、完全な薬理反応のうちある割合のみを引き出すことのできる複合体を形成する化合物を指し、典型的には関与する受容体の性質に特有のものである。

30

【0095】

「アンタゴニスト」は、受容体に結合するが、典型的には占有されていない受容体と同じように、反応を引き出すことのできない化合物を指し、好ましくは、不活性受容体と活性受容体間の平衡を変化させない。

【0096】

「インバースアゴニスト」は、受容体に結合し、前記受容体の不活性配置を選択的に安定化させることのできる複合体を形成する化合物を指す。

【0097】

「プロドラッグ」は、望みの反応部位に到達する活性種の量を最大限にするように特別に設計された化合物を指し、それ自体は典型的には不活性であるか、望みの活性に対して最小限の活性しか示さないが、生体内変換によって生物学的に活性な代謝物に変換される。

40

【0098】

「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、原子または基の空間配置が異なる化合物を指す。

【0099】

「N-オキシド」は、芳香族複素環または第3級アミンの基本窒素原子が酸化され、正の形式電荷を有する第4級窒素と負の形式電荷を有する結合酸素原子を与える化合物を指

50

す。

【0100】

「水和物」は、ここに示したとおり、前記分子形態に水が関与し、つまり前記 $H-OH$ 結合が離れず、例えば、前記式 $R \cdot H_2O$ で表すことができる化合物を指し、 R は本明細書に説明されたとおりの化合物である。特定の化合物は、例えば、一水和物($R \cdot H_2O$)、二水和物($R \cdot 2H_2O$)、三水和物($R \cdot 3H_2O$)など、1つ以上の水和物を形成することができる。

【0101】

本明細書に用いるとおり、「ハロアルコキシ」は、前記アルコキシのアルキル部分の水素1つ、好ましくは2若しくはそれ以上がハロ原子で置換されたアルコキシ基を指し、アルコキシ、アルキル、およびハロはそれぞれすでに説明したとおりである。

10

【0102】

「溶媒和物」は、前記分子形態に溶媒が関与し、つまり前記溶媒が配位結合し、例えば、式 $R \cdot (\text{溶媒})$ で表すことができる化合物を指し、 R は本発明の化合物である。特定の化合物は、例えば一溶媒和物($R \cdot (\text{溶媒})$)、または例えば二溶媒和物($R \cdot 2(\text{溶媒})$)、三溶媒和物($R \cdot 3(\text{溶媒})$)など、 n が1を超える整数であるポリ溶媒和物($R \cdot n(\text{溶媒})$)を含む1つ以上の溶媒和物、または n が整数である、例えば $R \cdot n/2(\text{溶媒})$ 、 $R \cdot n/3(\text{溶媒})$ 、 $R \cdot n/4(\text{溶媒})$ などのヘミ溶媒和物(hemisolvates)を形成することができる。本明細書の溶媒和物は、例えばメタノール/水などの混合溶媒を含み、それ自体、前記溶媒和物が前記溶媒和物中に1若しくはそれ以上の溶媒和物を含むことができる。

20

【0103】

「酸水和物」は、1若しくはそれ以上の塩基部分を有する化合物と1若しくはそれ以上の酸部分を有する少なくとも1つの化合物との結合を介して、または1若しくはそれ以上の酸部分を有する化合物と1若しくはそれ以上の塩基部分を有する少なくとも1つの化合物との結合を介して形成される複合体を指し、前記複合体はさらに水分子と結合することで水和物を形成し、前記水和物はすでに定義されたとおりであり、 R は本明細書に前述した複合体である。

【0104】

「薬学的に許容される塩」は、前記公開化合物の誘導体を指し、前記親化合物がその酸性または塩基性塩を作ることによって修飾される。薬学的に許容される塩の例には、これだけに限らないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などを含む。前記薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性無機または有機酸から形成された、前記親化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような従来の非毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など無機酸に由来する塩、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸など有機酸から調整した塩を含む。これらの生理学的に許容される塩は、当技術分野で周知の方法、例えば、水性アルコール中で過剰な酸を用い、前記遊離アミン塩基を溶解するか、水酸化物などのアルカリ金属塩またはアミンで遊離カルボン酸を中和することで調整される。

30

40

【0105】

本明細書に説明されている化合物は、代替形態で使用または調整することができる。例えば、多くのアミノ含有化合物は、酸付加塩として使用または調整することができる。そのような塩は前記化合物の単離および取扱特性を改善することが多い。例えば、前記試薬、反応条件などによって、本明細書に説明された化合物は、例えば塩酸塩またはトシル酸塩として使用または調整することができる。同形結晶性形状、すべてのキラルおよびラセミ体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、および酸塩水和物も、本発明の範囲内であると

50

企図される。

【0106】

本明細書に説明された特定の酸性または塩基性化合物は、双性イオンとして存在することもある。遊離酸、遊離塩基、および双性イオンを含むすべての形態の化合物は、本発明の範囲内であると企図される。塩基性窒素原子と酸性基の両方を含む化合物は、双性イオンの形態と平衡状態となることが多いことは、当技術分野で周知である。従って、例えば、塩基性窒素と酸性基の両方を含み、本明細書に説明された前記化合物は、常に、対応する双性イオンの言及も含む。

【0107】

「効果的な量」は、本明細書に説明されたとおり、特定の疾患、障害、状態、または副作用による症状を阻害、予防、または治療する治療効果があると考えられる、化合物の量を指す。そのような疾患、障害、状態、および副作用は、これだけに限らないが、 δ オピオイド受容体の結合に関連した病的状態（例えば、疼痛の治療および／または予防に関連したもの）を含み、前記治療または予防が、例えば本明細書に説明されたとおり、細胞、組織、または受容体を化合物と接触させることで、その活性を作動させる状態を有する。従って、例えば、前記「効果的な量」という用語は、例えば、疼痛治療に対して、本明細書に説明された化合物、オピオイド、またはオピオイド置換と関連して使用する場合、前記疼痛状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、胃腸障害に活性を示す化合物と関連して使用した場合、典型的に胃腸障害に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、泌尿生殖器系疾患の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に泌尿生殖器系疾患および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、免疫調節障害の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に免疫調節障害および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、炎症性疾患の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に炎症性疾患および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、呼吸機能障害の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に呼吸機能障害および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、不安、気分障害、ストレス関連疾患、および注意欠陥・多動性障害の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に不安、気分障害、ストレス関連疾患、注意欠陥・多動性障害、および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、交感神経系疾患の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に交感神経系疾患および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、咳の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に咳および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、運動障害の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に運動障害および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、中枢神経系の外傷の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に中枢神経系および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、脳卒中、心不整脈、または緑内障の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に脳卒中、心不整脈、緑内障、および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、性機能障害の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に性機能障害および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」とい

10

20

30

40

50

う用語は、臓器および細胞の生存改善に有用な化合物と関連して使用した場合、臓器保存を含む、最小許容レベルの臓器または細胞生存の維持および／または改善を指す[MSOffice1]。前記「効果的な量」という用語は、心筋梗塞の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、心筋梗塞後の心保護を提供するために必要な、最小レベルの化合物を指す。前記「効果的な量」という用語は、ショック、脳浮腫、脳虚血、心臓バイパス手術および移植術に続く脳機能異常、全身性エリテマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、てんかん、および臓器移植および皮膚移植の拒絶の治療および／または予防に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的にショック、脳浮腫、脳虚血、心臓バイパス手術および移植術に続く脳機能異常、全身性エリテマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、てんかん、および臓器移植および皮膚移植の拒絶および他の関連状態に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療および／または予防を指す。前記「効果的な量」という用語は、物質依存症の治療に有用な化合物と関連して使用した場合、典型的に物質依存症および他の関連疾患に伴う症状、疾患、障害、および状態の治療を指す。前記「効果的な量」という用語は、麻酔の必要性を軽減するか、麻酔状態を実現および／または維持する上で有用な化合物と関連して使用した場合、最小限許容される麻酔状態の実現および／または維持を指す。

10

【0108】

「薬学的に許容される」は、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益／リスク比と釣り合い、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題または合併症を生じずに、ヒトおよび動物の組織との接触に適した、これらの化合物、物質、成分、および／または

20

【0109】

「～と併用して」、「併用療法」、および「配合剤」は、特定の実施形態において、例えば、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、および／またはXXXIVの化合物を含む、本明細書に説明された化合物、および例えば、オピオイド、麻酔薬（例えば、吸入麻酔薬、催眠薬、抗不安薬、神経筋遮断薬およびオピオイドなど）、抗パーキンソン病薬（例えば、運動障害、特にパーキンソン病を治療または予防する場合）、抗うつ薬（例えば、気分障害、特にうつ病を治療または予防する場合）、尿失禁治療薬（例えば、泌尿生殖器系疾患を治療または予防する場合）、神経痛または神経因性疼痛を含む疼痛治療薬、および／または他の任意選択の成分（例えば、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗炎症薬、麻酔薬およびその混合物など）を含む1若しくはそれ以上の追加薬物を患者に同時投与することを指す。併用投与する場合、各成分は同時に投与するか、異なる時点で、どのような順序でも、連続的に投与される。従って、各成分は別に投与されるが、望みの治療効果を提供できるように十分近い間隔で投与される。

30

【0110】

「投与単位」は、単位用量として、治療すべき特定の個人に適した、物理的に不連続の単位を指す。各単位は、必要な薬学的担体と併用で、望みの治療効果を生じるように計算された、所定量の活性化合物を含むことができる。本発明の投与単位形態の仕様は、（a）前記活性化合物および達成すべき特定の治療効果、および（b）そのような活性化合物を配合する際に当技術分野に固有の制限によって決定される。

40

【0111】

「疼痛」は、実際の、または潜在的組織損傷と関連しているか、そのような損傷に関して説明される、不快な感覚または情動的経験の認識または状態を指す。「疼痛」は、これだけに限らないが、疼痛に関する2つの広域分類、つまり急性および慢性疼痛を含む（Buschmann, H., Christoph, T., Friderichs, E., Maul, C., Sundermann, B, eds., Analgesics, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2002, Jain, K. K. "A Guide to Drug Evaluation fo

50

r Chronic Pain", Emerging Drugs, 5 (2), 241-257 (2000))。限定されない疼痛の例には、例えば、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、体性痛、神経痛、神経因性疼痛、AIDSによる疼痛、癌疼痛、幻肢痛、および心因性疼痛、および痛覚過敏から生じる疼痛、関節リウマチによる疼痛、片頭痛、異痛症などを含む。

【0112】

「胃腸障害」は、胃、小腸、および大腸の疾患を集合的に指す。限定されない胃腸障害の例には、例えば、下痢、悪心、嘔吐、術後嘔吐、オピオイドによる嘔吐、過敏性腸症候群、オピオイド大腸機能障害、炎症性腸疾患、大腸炎、胃運動性の亢進、胃内容排出の促進、小腸推進運動(propulsion)の刺激、大腸推進運動の刺激、非推進運動性部分収縮の大きさの減少、オディ括約筋関連疾患、肛門括約筋緊張に伴う疾患、直腸膨張による反射性弛緩障害、胃、胆管、膵臓または腸の分泌関連疾患、腸内容物からの水の吸収変化、胃食道逆流、胃不全麻痺、筋けいれん、膨満、膨張、腹部または上腹部の疼痛および不快感、非潰瘍誘発性消化不良、胃炎、または経口投与薬物または栄養素の吸収変化を含む。

10

【0113】

「泌尿生殖器系疾患」は、泌尿器および生殖器の疾患を集合的に指す。限定されない泌尿生殖器系疾患の例には、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁および良性前立腺肥大などの尿失禁(つまり、不随意性の尿消失)、過活動膀胱疾患、尿貯留、腎疝痛、糸球体腎炎、および間質性膀胱炎を含む。

20

【0114】

「過活動膀胱疾患」は、尿失禁の有無にかかわらず、切迫した症状を伴う状態を指し、典型的には頻尿および夜間頻尿の増加を伴う。過活動膀胱疾患には、典型的に、不安定膀胱と呼ばれる不随意性の膀胱収縮の尿力学的所見が伴う。

【0115】

「免疫調節障害」は、免疫系の障害または過剰刺激で特徴付けられる疾患を集合的に指す。限定されない免疫調節障害の例には、自己免疫疾患(関節炎、皮膚移植に伴う自己免疫疾患、臓器移植に伴う自己免疫疾患、および手術に伴う自己免疫疾患など)、膠原病、アレルギー、抗腫瘍薬の投与に伴う副作用、抗ウイルス薬の投与に伴う副作用、多発性硬化症、およびギランバレー症候群を含む。

30

【0116】

「炎症性疾患」は、損傷組織の細胞的事象で特徴付けられる疾患を集合的に指す。限定されない炎症性疾患の例には、関節炎、乾癬、喘息、および炎症性腸疾患を含む。

【0117】

「呼吸機能障害」は、呼吸および／または肺への気流に障害がある状態を指す。限定されない呼吸機能障害の例には、喘息、無呼吸、咳、慢性閉塞性肺疾患、および肺水腫を含む。

【0118】

「肺水腫」は、肺の細胞間組織空間に異常な大量の体液があることを指す。

【0119】

「不安」は、現実、非現実、または想像上の危険予想に対する心理生理学的反応から成る不快な情動状態を指し、表面上は認識されない精神内部の葛藤から生じる。

40

【0120】

「気分障害」は、主な特徴として気分のかく乱を有する疾患を指し、うつ病、両極性躁うつ病、境界性人格障害、および季節性情動障害を含む。

【0121】

「うつ病」は、悲しみ、絶望、および落胆の感情で特徴付けられる憂うつ感の精神状態を指し、憂うつ、気分変調、および大うつ病を含む。

【0122】

「ストレス関連疾患」は、過覚醒(hyperarousal)または低覚醒(hyp

50

o arousal) 状態と、熟慮 (hypervigilance) または短慮 (hypovigilance) で特徴付けられる疾患を集合的に指す。限定されないストレス関連疾患の例には、外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、対人恐怖、および強迫性障害を含む。

【0123】

「注意欠陥・多動性障害」は、神経刺激の処理が困難なため、行動を制御できないことで特徴付けられる状態を指す。

【0124】

「交感神経系疾患」は、自律神経系のかく乱で特徴付けられる疾患を集合的に指す。限定されない交感神経系疾患の例には、高血圧などを含む。

10

【0125】

「咳」は咳をしている状態を指し、「鎮咳」薬は前記咳反応を調節する物質を指す。

【0126】

「運動障害」は、過または低筋活動および共調運動の不随意症状を指す。運動障害の限定されない例には、振戦、パーキンソン病、トゥレット症候群、レストレスレッグ症候群などの睡眠時異常行動（睡眠障害）、術後の震え、およびジスキネジーを含む。

【0127】

「中枢神経系の外傷」は、脊髄または脳の物理的外傷を指す。

【0128】

「脳卒中」は脳の酸素不足による状態を指す。

20

【0129】

「心不整脈」は、心拍または心臓の鼓動の異常として現れる、心臓の電気活動かく乱で特徴付けられる状態を指す。心不整脈患者は、動悸から失神まで、様々な症状を経験することがある。

【0130】

「緑内障」は、眼内圧の上昇で特徴付けられる眼性疾患を集合的に指し、視神経円板の病理学的変化と典型的な視野の異常を引き起こす。

【0131】

「性機能障害」は、男性または女性性器のかく乱、障害、または異常を集合的に指し、これだけに限らないが、早漏および勃起不全を含む。

30

【0132】

「心保護」は、心臓の機能障害、心不全、再かん流傷害を保護または回復させる状態または物質を指す。

【0133】

「心筋梗塞」は、局所的な酸素不足によって生じる心筋の不可逆的傷害を指す。

【0134】

「依存症」は、連続的な物質の渴望、および場合によっては、処方上の使用または法的使用以外の作用に対して前記物質を使用する必要があることで特徴付けられる、強迫性薬物乱用（アルコール、ニコチン、または薬物）のパターンを指す。

【0135】

40

「麻酔状態」は、感觸または感覚の消失状態を指し、触覚または他の感覚すべての消失のみならず、手術または他の疼痛処置を遂行できるように導入される場合の痛覚の消失も含み、特に記憶喪失、痛覚脱失、筋肉弛緩および鎮静を含む。

【0136】

「臓器および細胞の生存改善」は、最小許容レベルの臓器または細胞生存の維持および／または改善を指す。

【0137】

「患者」は、哺乳類、好ましくはヒトを含む動物を指す。

【0138】

「副作用」は、薬物の投与によって利益を得よう求められている結果以外で、特に組

50

織または臓器系に対し、薬物によって生じる有害作用として、薬物または処置が使用される結果以外の結果を指す。例えば、オピオイドの場合、「副作用」という用語は、例えば、便秘、悪心、嘔吐、呼吸困難、および掻痒などの状態を指すことがある。

【0139】

すべての可変部がすべての成分またはすべての処方で2回以上発生する場合、各発生の定義は他のすべての発生の定義と独立する。置換基および／または可変部の組み合わせは、そのような組み合わせで化合物が安定する場合のみ可能である。

【0140】

本明細書に使用された化学式および化学名は、基礎となる化学化合物を正確かつ精密に反映していると考えられる。しかし、本発明の性質と価値は、全体または一部がこれらの化学式の理論的正確さに依存しない。従って、本明細書に使用された式、および対応して示された化合物に起因する化学名は、すべての特定互変異性型またはすべての特定の光学または幾何異性体に限定した場合を含め（そのような立体化学が明確に定義されている場合を除く）、いかなる方法でも本発明を制限する意図がないことは理解される。

【0141】

特定の好適な実施形態では、本発明の化合物、医薬品および方法が末梢性 δ オピオイドモジュレーター化合物に関与することがある。前記「末梢性」という用語は、前記化合物が主に生理系および中枢神経系の外部にある成分に作用することを示している。好適な形態では、本発明の方法で利用される前記末梢性 δ オピオイドモジュレーター化合物が、胃腸組織などの末梢組織で高レベルの活性を示すが、CNS活性は低下させ、好ましくは実質的にCNS活性を示さない。本明細書に用いたとおり、前記「実質的にCNS活性を示さない」という表現は、本法で利用された化合物の薬理学的活性の約50%未満が前記CNSで示され、本法で利用された化合物の薬理学的活性の好ましくは約25%未満、より好ましくは約10%未満、さらに好ましくは約5%未満、および最も好ましくは0%が前記CNSに示されることを意味する。

【0142】

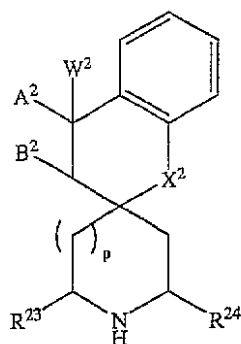
さらに、本発明の特定の実施形態では、前記 δ オピオイドモジュレーター化合物が血液脳関門を実質的に通過しないことが好ましい。本明細書に用いるとおり、前記「実質的に通過しない」という表現は、本法で利用された化合物の重量で約20%未満が前記血液脳関門を通過し、好ましくは前記化合物の重量で約15%未満、より好ましくは重量で約10%未満、さらに好ましくは重量で約5%未満、および最も好ましくは重量で0%が前記血液脳関門を通過することを意味する。特定の化合物は、例えば、静脈内投与後の血漿および脳中濃度を決定することで、CNSの浸透について評価することができる。

【0143】

従って、一実施例において、本発明は、化学式XIVの化合物を対象とし、式中、

【0144】

【化119】



XIV

;

10

20

30

40

50

【0145】

W² はアリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールは、ヒドロキシ、アミノカルボニル(−C(=O)−NH₂)、N−アルキルアミノカルボニル(−C(=O)−NH(アルキル))、及びN, N−ジアルキルアミノカルボニル(−C(=O)−N(アルキル)(アルキル))から独立して選択される0〜3個の基で置換されており、

R^{2 3} 及び R^{2 4} はそれぞれ独立してH又はアルキルであるが、ただし R^{2 3} 及び R^{2 4} の少なくとも1つはアルキルであり、

p は1又は2であり、

A² 及び B² はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、更に、

X² は−CH₂−又は−O−である、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN−オキシドである。

【0146】

化学式XIVの化合物の好適な実施形態では、

W² がアリールまたはヘテロアリールである。W² がアリールの場合は、前記アリール環が好ましくはフェニルである。W² がヘテロアリールの場合は、前記ヘテロアリール環が好ましくはピリジルである。

【0147】

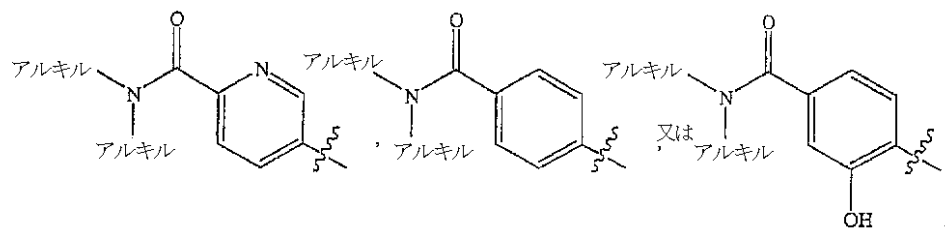
上記に説明したとおり、W² は独立してヒドロキシ、アミノカルボニル(−C(=O)−NH₂)、N−アルキルアミノカルボニル(−C(=O)−NH(アルキル))、およびN, N−ジアルキルアミノカルボニル(−C(=O)−N(アルキル)(アルキル))から選択された0〜3置換基で置換される。好適な実施形態では、W² は独立してヒドロキシ、アミノカルボニル(−C(=O)−NH₂)、N−アルキルアミノカルボニル(−C(=O)−NH(アルキル))、およびN, N−ジアルキルアミノカルボニル(−C(=O)−N(アルキル)(アルキル))から選択された1〜2置換基で置換される。より好ましくは、W² はN, N−ジアルキルアミノカルボニルおよび/またはヒドロキシで置換される。

【0148】

化学式XIVの化合物の好適な実施形態において、W² は、

【0149】

【化120】

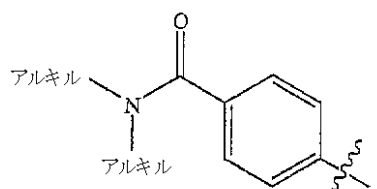


【0150】

であり、より好ましくは、

【0151】

【化121】



【0152】

である。

【0153】

W² が N-アルキルアミノカルボニル (—C(=O)—NH(アルキル)) または N, N-ジアルキルアミノカルボニル (—C(=O)—N(アルキル)(アルキル)) で置換された実施形態では、前記アルキル基が好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、2炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態では、前記アルキル基がエチルである。

【0154】

化学式XIVの化合物の好適な実施形態では、pが1である。

【0155】

化学式XIVの化合物の好適な実施形態では、A²とB²が一緒に二重結合を形成する。

【0156】

化学式XIVの化合物の好適な実施形態では、X²が—O—である。

【0157】

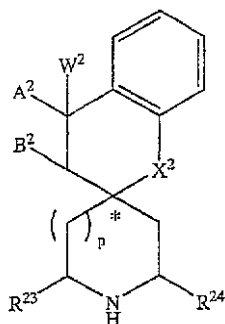
化学式XIVの化合物の好適な実施形態では、R²³およびR²⁴がそれぞれ独立してHまたはアルキル、好ましくはHまたはC₁—C₃アルキル、より好ましくはHまたはメチルである。特定の好適な実施形態では、R²³およびR²⁴の一方がHであり、もう一方がアルキルである。

【0158】

好適な実施形態において、化学式XIVの化合物は、以下の化学式XVを有しており、

【0159】

【化122】



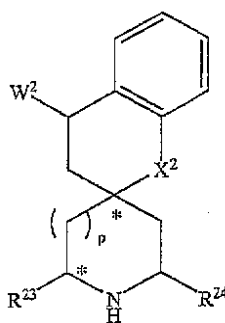
XV

【0160】

より好ましくは、化学式XVIの化合物は、以下の

【0161】

【化123】



XVI

【0162】

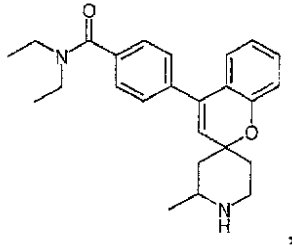
である。

【0163】

好適な実施形態において、前記化学式XIVの化合物は、

【0164】

【化124】



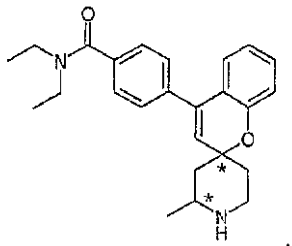
10

【0165】

であり、より好ましくは、

【0166】

【化125】



20

【0167】

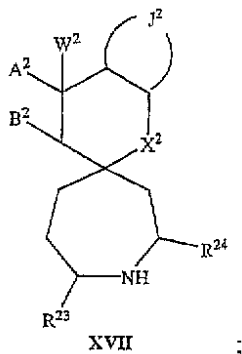
である。

【0168】

別の実施形態において、本発明は、化学式XVIの化合物を対象としており、

【0169】

【化126】



40

【0170】

式中、

W^2 はアリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールはヒドロキシ、アミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$)、N-アルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-NH$ (アルキル))、及びN, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル)) から独立して選択される0~3個の基で置換されており、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

A^2 及び B^2 はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、

X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり、更に、

50

J² は、結合している炭素原子と共に、ハロ、ヒドロキシ、及び S (=O)₂-アルキルから独立して選択される 0～3 個の基で置換された 6 員アリール環を形成するものである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N-オキシドであり、

ただし、

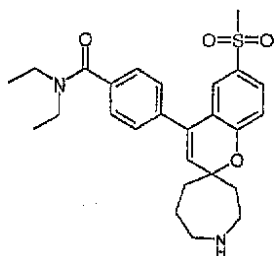
W² がパラ-ジエチルアミノカルボニルフェニルであり、X² が O であり、更に A² 及び B² が共に二重結合を形成する場合、前記 J² のアリール環は、ハロ、及びアルキル基が C₂～C₆ アルキルである -S (=O)₂-アルキルから独立して選択される少なくとも 1 つの基で置換されおり、更に

W² がパラ-ジエチルアミノカルボニルフェニルであり、X² が O であり、更に A² 及び B² がそれぞれ H である場合、前記 J² のアリール環は、ハロ、ヒドロキシ、及び -S (=O)₂-アルキルから独立して選択される 1～3 個の基で置換されており、

前記化学式 X V I I の化合物は、

【0171】

【化127】



【0172】

以外のものである

化学式 X V I I の化合物の好適な実施形態では、W² がアリールまたはヘテロアリールである。W² がアリールの場合は、前記アリール環が好ましくはフェニルである。W² がヘテロアリールの場合は、前記ヘテロアリール環が好ましくはピリジルである。

【0173】

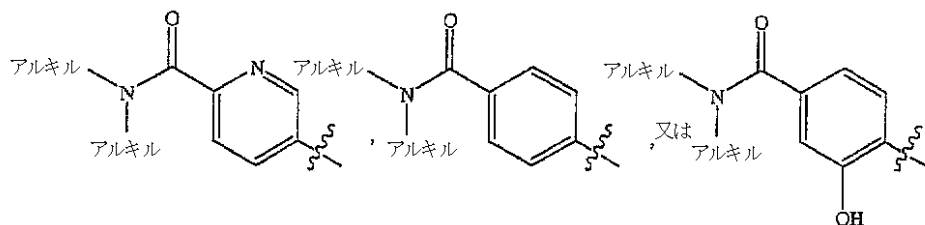
上記に説明したとおり、W² は独立してヒドロキシ、アミノカルボニル (-C (=O) -NH₂)、N-アルキルアミノカルボニル (-C (=O) -NH (アルキル))、および N, N-ジアルキルアミノカルボニル (-C (=O) -N (アルキル) (アルキル)) から選択された 0～3 置換基で置換される。好適な実施形態では、W² は独立してヒドロキシ、アミノカルボニル (-C (=O) -NH₂)、N-アルキルアミノカルボニル (-C (=O) -NH (アルキル))、および N, N-ジアルキルアミノカルボニル (-C (=O) -N (アルキル) (アルキル)) から選択された 1～2 置換基で置換される。より好ましくは、W² は N, N-ジアルキルアミノカルボニルおよび/またはヒドロキシで置換される。

【0174】

化学式 X V I I の化合物の好適な実施形態において、W² は、

【0175】

【化128】



10

20

30

40

50

【0176】

である。

【0177】

W² がN-アルキルアミノカルボニル (—C(=O)—NH(アルキル)) またはN, N-ジアルキルアミノカルボニル (—C(=O)—N(アルキル)(アルキル)) で置換された実施形態では、前記アルキル基が好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、2炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態では、前記アルキル基がエチルである。

【0178】

化学式XV I Iの化合物の好適な実施形態において、X² は—O—である。

10

【0179】

化学式XV I Iの化合物の好適な実施形態において、A² とB² は一緒に二重結合を形成する。

【0180】

化学式XV I Iの化合物の好適な実施形態において、R^{2 3} およびR^{2 4} はそれぞれ独立してHまたはアルキル、好ましくはHまたはC₁～C₃アルキル、より好ましくはHまたはメチルであり、まださらに好ましくはHである。

【0181】

化学式XV I Iの化合物の好適な実施形態において、結合する炭素原子と一緒に考えた場合、J² は6員環アリール環、好ましくはフェニルを形成する。

20

【0182】

上述したとおり、J² は独立してハロ、ヒドロキシ、および—S(=O)₂—アルキルから選択された1～3置換基、好ましくは0～2、より好ましくは0～1置換基で置換される。J² がハロで置換される実施形態では、前記ハロ基が好ましくはフルオロである。J² が—S(=O)₂—アルキルで置換される実施形態において、前記アルキル基は、好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、1～2炭素のアルキル基がいっそう好ましく、メチルまたはエチルがさらによりいっそう好ましい。

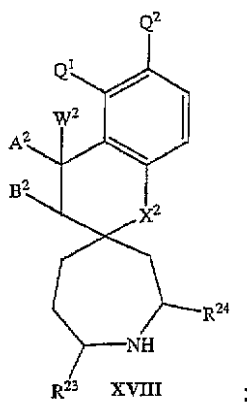
【0183】

好適な実施形態において、前記化学式XV I Iの化合物は、以下の化学式XV I I Iであり、

30

【0184】

【化129】



40

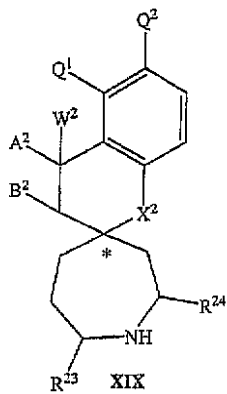
【0185】

式中、

Q¹ およびQ² はそれぞれ独立してH、ハロ、ヒドロキシ、または—S(=O)₂—アルキルである。Q¹ またはQ² がハロの実施形態では、前記ハロ基が好ましくはフルオロである。Q¹ またはQ² が—S(=O)₂—アルキルの実施形態では、前記アルキル基が好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、1～2炭素のアルキル基がいっそう好ましく、メチルまたはエチルがまださらに好ましい。いっそう好

50

ましくは、前記化学式X V I I Iの化合物は、以下の化学式X I X
 【0186】
 【化130】



10

【0187】
 である。

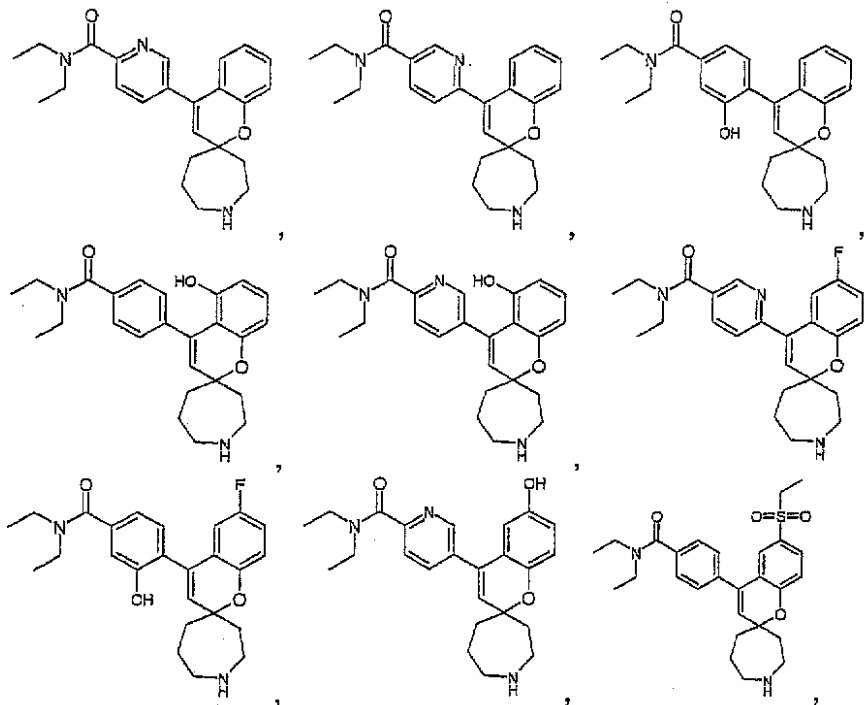
【0188】

好適な実施形態において、前記化学式X V I Iの化合物は、以下の構造

【0189】

【化131-1】

20

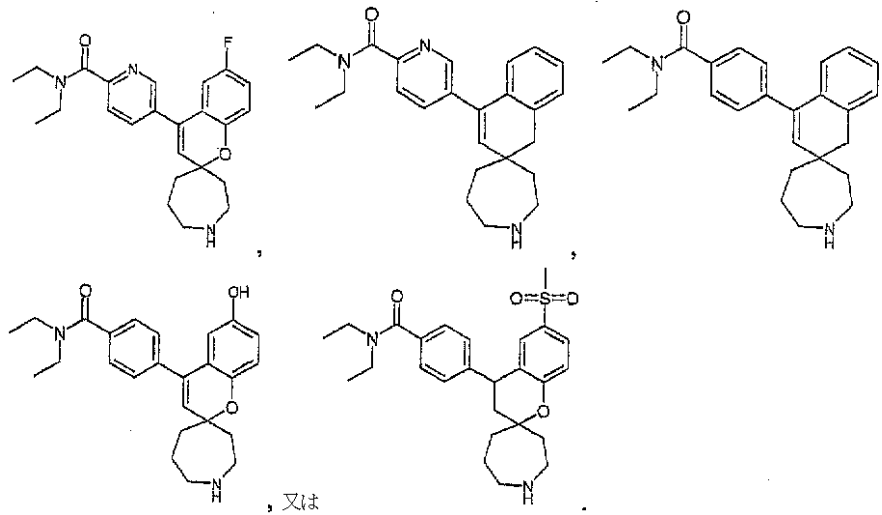


30

【0190】

【化131-2】

40



【0191】

を有する。

【0192】

特定の実施形態において、前記化合物は、そのRおよびS体、または(R, R)、(S, S)、(R, S)、および(S, R)の鏡像異性体のいずれかに分離されるか、その非ラセミ混合物のいずれかに部分的に分離されるていても良い。

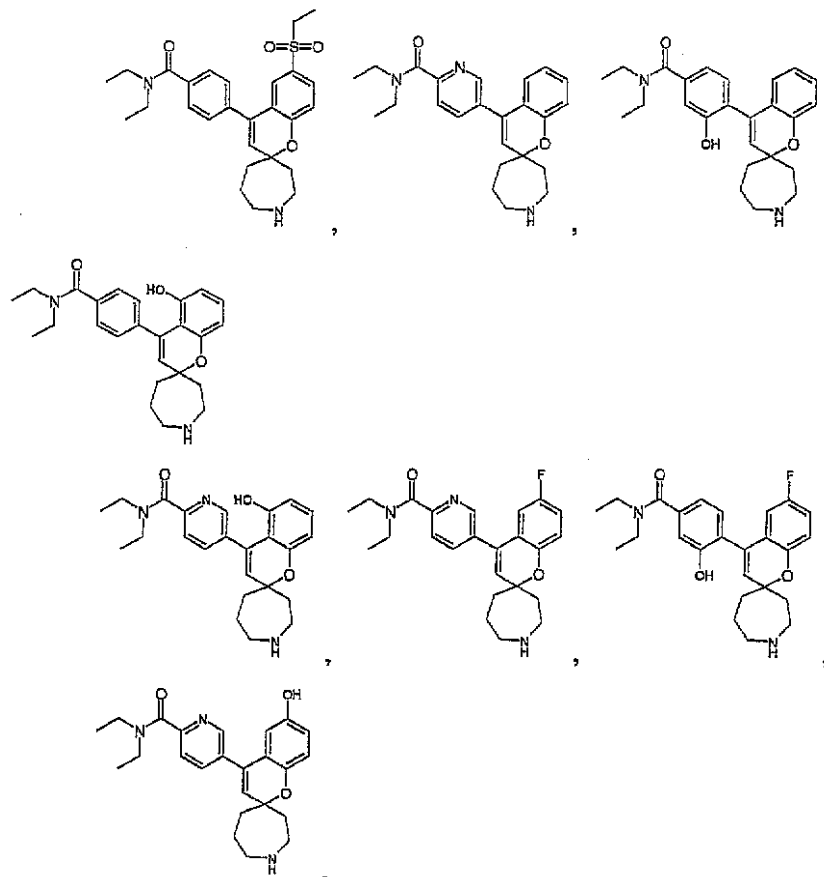
20

【0193】

より好ましくは、前記式XVIIの化合物は、以下の構造

【0194】

【化132-1】



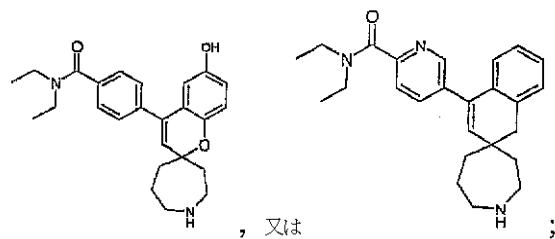
30

40

【0195】

50

【化 1 3 2 - 2】



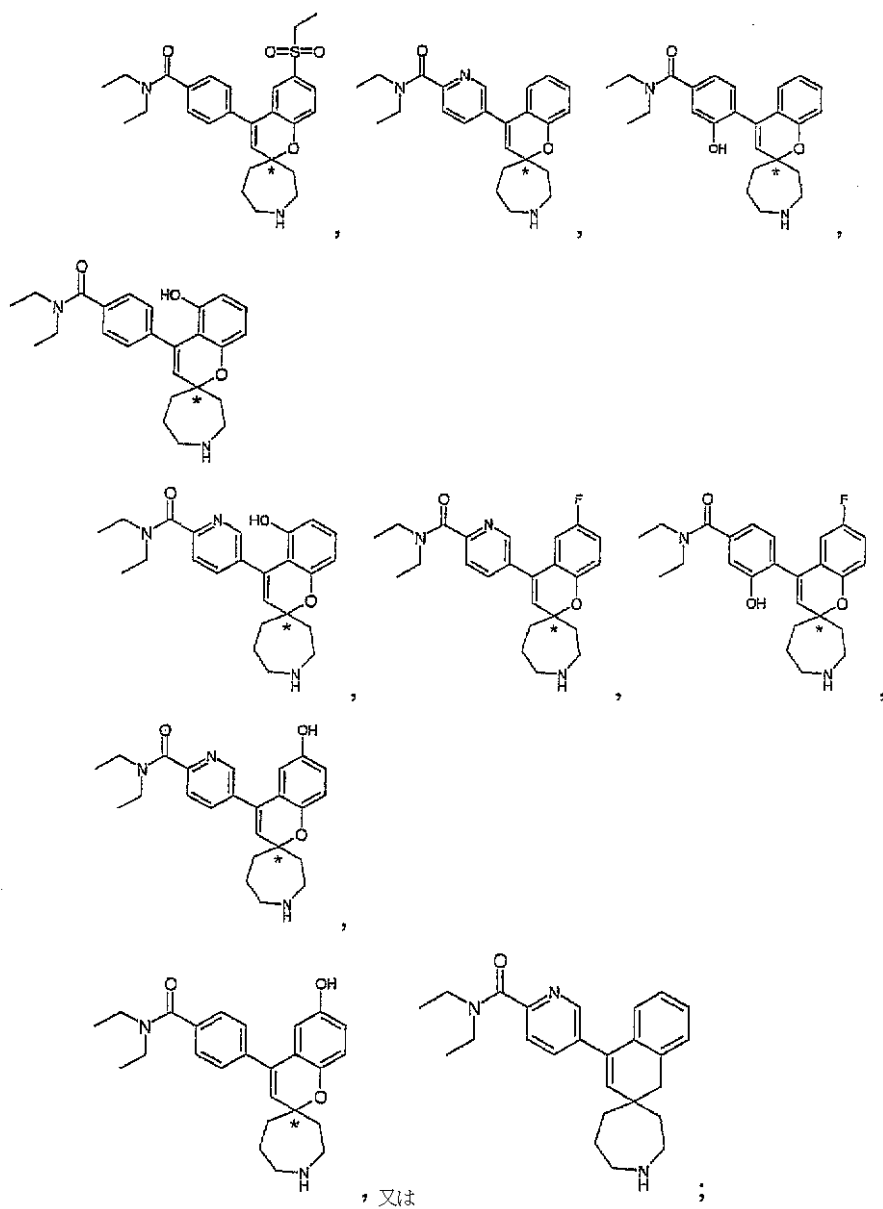
【0196】

であり、さらにより好ましくは、

10

【0197】

【化 1 3 3】



20

30

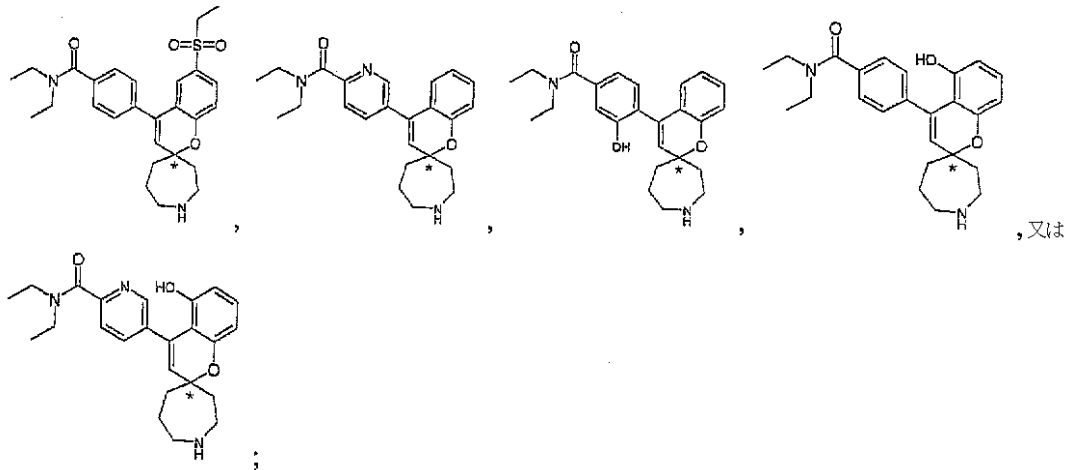
40

【0198】

更により一層好ましくは、

【0199】

【化 1 3 4】



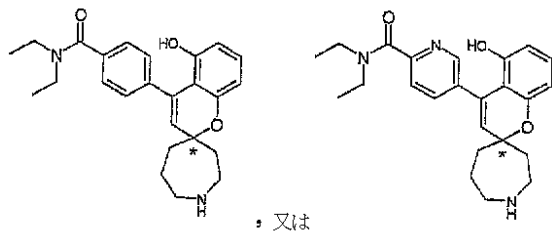
10

【0200】

さらに好ましくは、

【0201】

【化135】



20

【0202】

である。

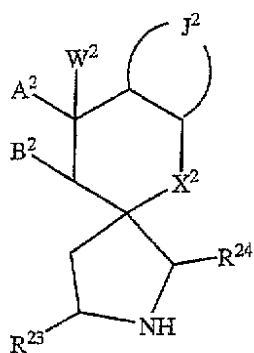
【0203】

特定の実施形態において、本発明は、化学式XXの化合物を対象としており、

【0204】

【化136】

30



XX

;

40

【0205】

W^2 はアリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールは、ヒドロキシ、アミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$)、N-アルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-NH$ (アルキル))、及びN, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル)) から独立して選択される0~3個の基で置換されており、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

50

A² 及び B² はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成し、

X² は -CH₂- 又は -O- であり、更に、

J² は、結合している炭素原子と共に、0～3 個のヒドロキシ又はハロ基で独立して置換された 6 員アリール環を形成するものである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N-オキシドであり、

ただし、

前記化学式 XX の化合物は、4-[(4-N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニル]スピロ[2H, 1-ベンゾピラン-2, 3'-ピロリジン] 以外のものである。

【0206】

10

化学式 XX の化合物の好適な実施形態において、W² は、アリールまたはヘテロアリールである。W² がアリールの場合、前記アリール環は、好ましくはフェニルである。W² がヘテロアリールの場合、前記ヘテロアリール環は、好ましくはピリジルである。

【0207】

上記に説明したとおり、W² は独立してヒドロキシ、アミノカルボニル (-C(=O)-NH₂)、N-アルキルアミノカルボニル (-C(=O)-NH(アルキル))、および N, N-ジアルキルアミノカルボニル (-C(=O)-N(アルキル)(アルキル)) から選択された 0～3 置換基で置換される。好適な実施形態では、W² は独立してヒドロキシ、アミノカルボニル (-C(=O)-NH₂)、N-アルキルアミノカルボニル (-C(=O)-NH(アルキル))、および N, N-ジアルキルアミノカルボニル (-C(=O)-N(アルキル)(アルキル)) から選択された 1～2 置換基で置換される。より好ましくは、W² は N, N-ジアルキルアミノカルボニルおよび/またはヒドロキシで置換されるものである。

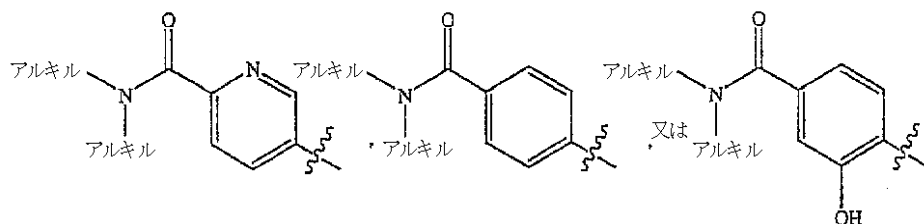
20

【0208】

化学式 XX の化合物の好適な実施形態において、W² は、

【0209】

【化137】



30

【0210】

である。

【0211】

W² が N-アルキルアミノカルボニル (-C(=O)-NH(アルキル)) または N, N-ジアルキルアミノカルボニル (-C(=O)-N(アルキル)(アルキル)) で置換された実施形態において、前記アルキル基は、好ましくは低級アルキルであり、1～3 炭素のアルキル基がより好ましく、2 炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態では、前記アルキル基はエチルである。

40

【0212】

化学式 XX の化合物の好適な実施形態において、A² と B² は一緒に二重結合を形成する。

【0213】

化学式 XX の化合物の好適な実施形態において、X² は -O- である。

【0214】

化学式 XX の化合物の好適な実施形態において、R²³ および R²⁴ は、それぞれ独立して H またはアルキル、好ましくは H または C₁-C₃ アルキル、より好ましくは H また

50

はメチル、まださらに好ましくはHである。

【0215】

化学式XXの化合物の好適な実施形態において、 J^2 は、結合する炭素原子と共に、6員環アリール環、好ましくはフェニルを形成する。

【0216】

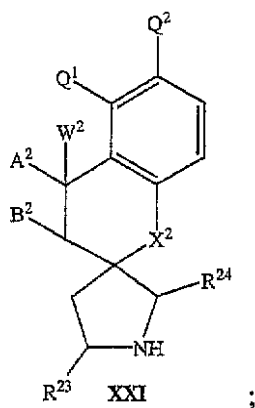
上述したとおり、 J^2 は独立して0～3、好ましくは0～2、より好ましくは0～1個のヒドロキシまたはハロ基、まださらに好ましくは、0～1個のヒドロキシ基で置換される。

【0217】

好適な実施形態において、前記化学式XXの化合物は、以下の化学式XXIを有しており、

【0218】

【化138】



【0219】

式中、

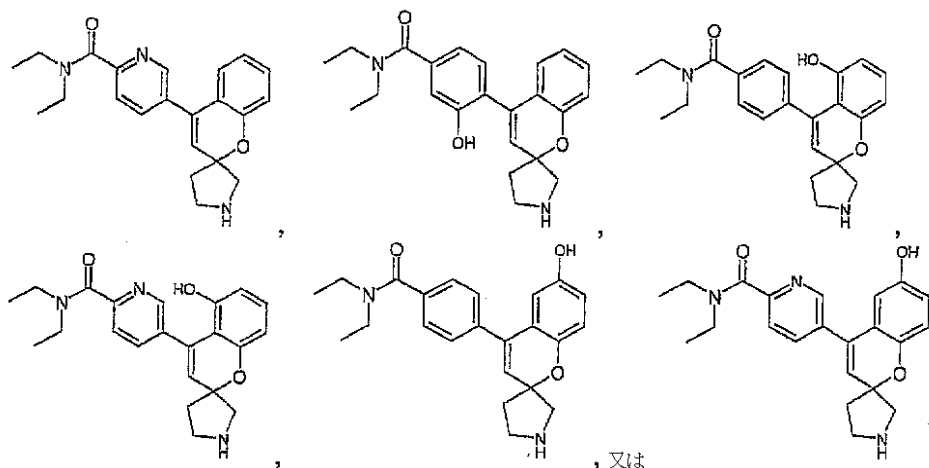
Q^1 および Q^2 はそれぞれ独立してH、ヒドロキシ、またはハロである。 Q^1 および Q^2 の少なくとも1つがハロである実施形態において、前記ハロは、好ましくはフルオロである。

【0220】

好適な実施形態において、前記化学式XXの化合物は、以下の構造

【0221】

【化139】



【0222】

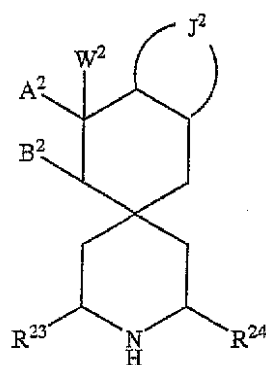
を有するものである。

【0223】

別の実施形態において、本発明は、化学式XXIIの化合物を対象としており、

【0224】

【化140】



XXII

10

【0225】

式中、

W^2 はアリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールは、ヘテロアリール、ヒドロキシ、カルボキシ ($-COOH$)、 $-C(=O)-$ アルキル、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-O-$ アルキル、 $-S(=O)_2-N$ (アルキル) (アルキル)、アミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$)、 N -アルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-NH$ (アルキル))、及び N 、 N -ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル)) から独立して選択される0～3個の基で置換されており、

20

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立して H 又はアルキルであり、

A^2 及び B^2 はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成しており、更に、

J^2 は、結合している炭素原子と共に、ハロ、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-S(=O)_2-$ アルキル、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NH$ (アルキル)、 $-S(=O)_2-N$ (アルキル) (アルキル)、カルボキシ ($-COOH$)、 $-C(=O)-O-$ アルキル、及び N 、 N -ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル)) から独立して選択される0～3個の基で置換された6員アリール環を形成するものである、化合物、

30

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N -オキシドであり、

ただし、

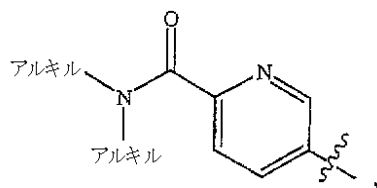
W^2 がパラ-ジエチルアミノカルボニルフェニル、パラ-プロピル-2-イルアミノカルボニルフェニル、又はパラ-ペンチル-3-イルアミノカルボニルフェニルであり、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれ H であり、更に A 及び B がそれぞれ H であるか或いは共に二重結合を形成している場合、 J^2 は非置換フェニル又はアニシル以外のものであり、更に

W^2 が以下の

【0226】

40

【化141】



【0227】

であり、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれ H であり、更に A 及び B が共に二重結合を形成する場合、 J^2 は非置換フェニル以外のものである

50

化学式X X I Iの化合物の好適な実施形態において、 W^2 は、アリールまたはヘテロアリールである。 W^2 がアリールの場合、前記アリール環は好ましくはフェニルである。 W^2 がヘテロアリールの場合、前記ヘテロアリール環は、好ましくはピリジルである。

【0228】

上記に説明したとおり、 W^2 は独立してヒドロキシ、アミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$)、N-アルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-NH$ (アルキル))、およびN, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル))から選択された0~3置換基で置換される。好適な実施形態において、 W^2 は独立してヒドロキシ、アミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$)、N-アルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-NH$ (アルキル))、およびN, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル))から選択された1~2置換基で置換される。より好ましくは、 W^2 はN, N-ジアルキルアミノカルボニルおよび/またはヒドロキシで置換されたものである。

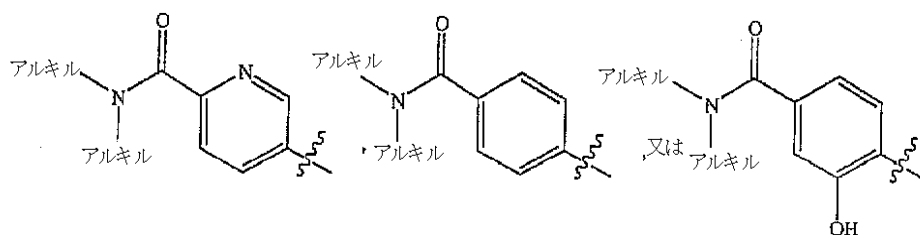
10

【0229】

化学式X X I Iの化合物の好適な実施形態において、 W^2 は、

【0230】

【化142】



20

【0231】

である。

【0232】

W^2 がN-アルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-NH$ (アルキル)) またはN, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル))で置換された実施形態において、前記アルキル基は、好ましくは低級アルキルであり、1~3炭素のアルキル基がより好ましく、2炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基はエチルである。

30

【0233】

化学式X X I Iの化合物の好適な実施形態において、 R^{23} および R^{24} は、それぞれ独立してHまたはアルキル、好ましくはHまたは $C_1 \sim C_3$ アルキル、より好ましくはHまたはメチル、まださらに好ましくはHである。

【0234】

化学式X X I Iの化合物の好適な実施形態において、 J^2 は、結合する炭素原子と共に、6員環アリール環、好ましくはフェニルを形成する。

【0235】

上述したとおり、 J^2 は、独立してハロ、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-S(=O)_2$ -アルキル、 $-S(=O)_2$ - NH_2 、 $-S(=O)_2$ -NH (アルキル)、 $-S(=O)_2$ -N (アルキル) (アルキル)、カルボキシ ($-COOH$)、 $-C(=O)-O$ -アルキル、およびN, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル))から選択される0~3置換基、好ましくは0~2置換基で置換されたものである。 J^2 がアルコキシ、 $-S(=O)_2$ -アルキル、 $-S(=O)_2$ -NH (アルキル)、 $-S(=O)_2$ -N (アルキル) (アルキル)、 $-C(=O)-O$ -アルキル、またはN, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル))で置換された実施形態において、前記アルキル基は、好ましくは低級アルキルであり、1~3炭素のアルキル基がより好ましく、1~2炭素のアルキル基が

40

50

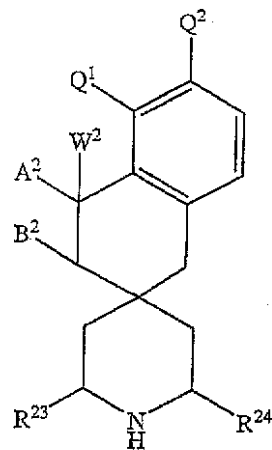
いっそう好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基は、メチルまたはエチルである。J²がハロで置換された実施形態において、前記ハロ基は、好ましくはフルオロである。

【0236】

化学式XXIIの化合物の好適な実施形態において、この化合物は、以下の化学式XXIIIを有しており、

【0237】

【化143】



XXIII

;

【0238】

式中、

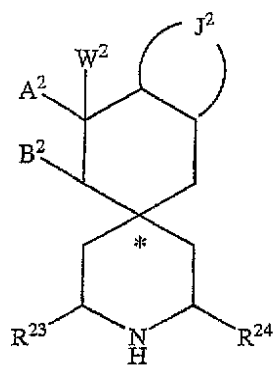
Q¹およびQ²はそれぞれ独立して、H、ハロ、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、-S(=O)₂-アルキル、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(アルキル)、-S(=O)₂-N(アルキル)(アルキル)、カルボキシ(-COOH)、-C(=O)-O-アルキル、またはN、N-ジアルキルアミノカルボニル(-C(=O)-N(アルキル)(アルキル))である。特定の好適な実施形態において、Q¹またはQ²の少なくとも1つはHであり、より好ましくは、Q¹またはQ²の一方はHである。Q¹またはQ²がアルコキシ、-S(=O)₂-アルキル、-S(=O)₂-NH(アルキル)、-S(=O)₂-N(アルキル)(アルキル)、-C(=O)-O-アルキル、またはN、N-ジアルキルアミノカルボニル(-C(=O)-N(アルキル)(アルキル))である実施形態において、前記アルキル基は、好ましくは低級アルキルであり、1~3炭素のアルキル基がより好ましく、1~2炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基は、メチルまたはエチルである。Q¹またはQ²がハロである実施形態において、前記ハロ基は、好ましくはフルオロである。特定の好適な実施形態において、Q¹またはQ²の一方はHである。

【0239】

好適な実施形態において、前記化学式XXIIの化合物は、以下の化学式XXIV

【0240】

【化144】



XXIV

10

【0241】

を有する。

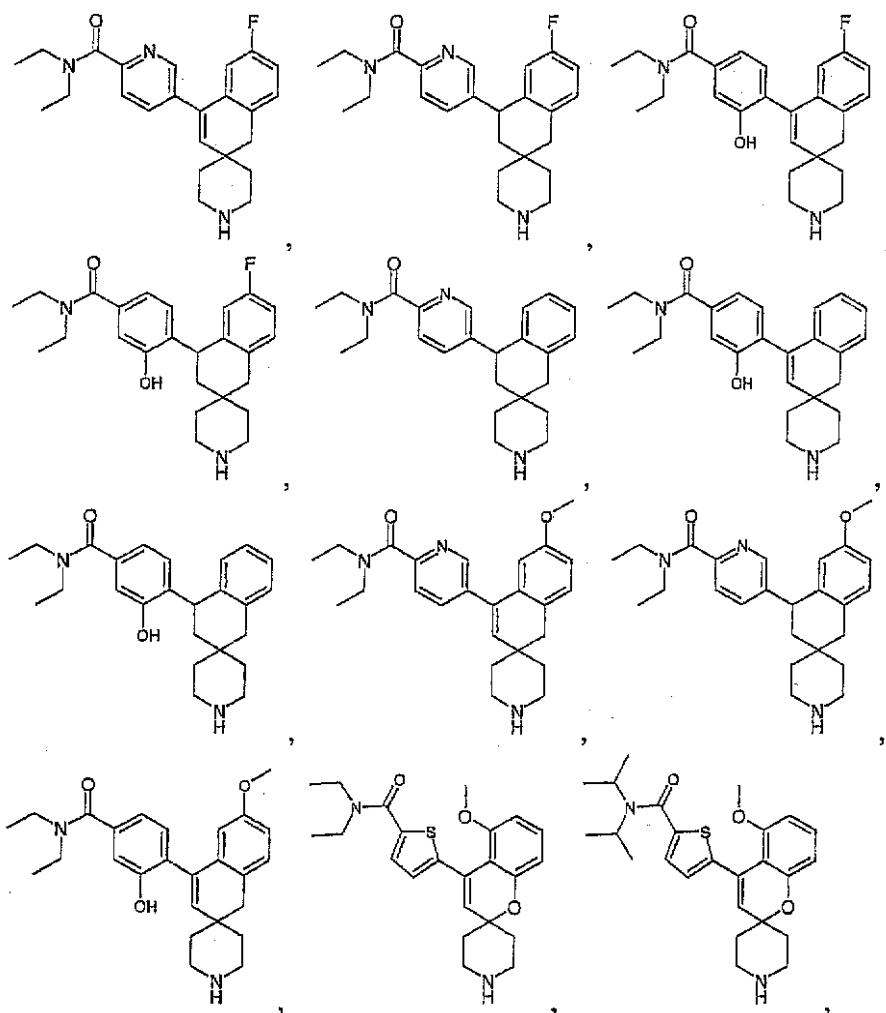
【0242】

好適な実施形態において、前記化学式XXIIの化合物は、以下の構造

【0243】

【化145-1】

20

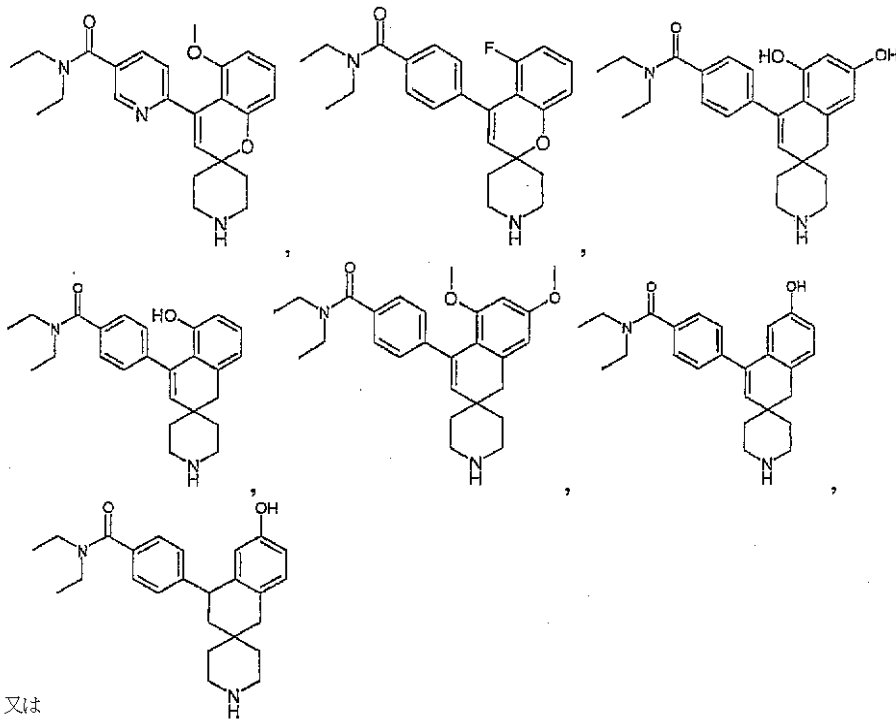


30

40

【0244】

【化145-2】



10

又は

【0245】

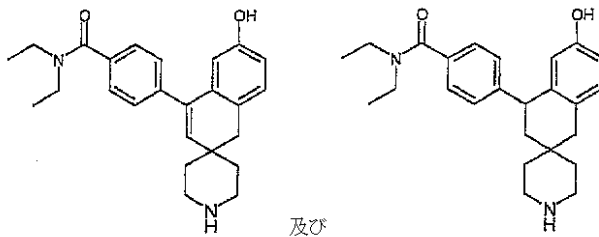
を有する。

【0246】

好適な実施形態において、化学式XXIIの化合物は、以下の構造

【0247】

【化146】



及び

30

【0248】

を有する。

【0249】

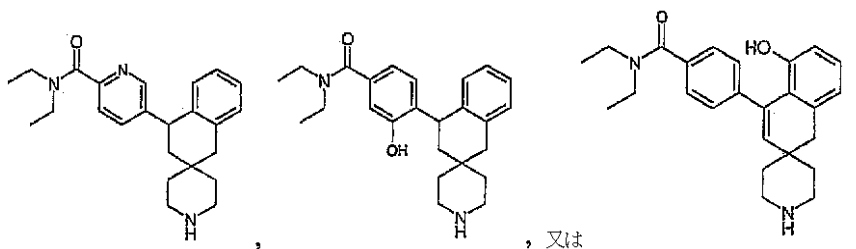
特定の実施形態において、上述の化合物は、そのRおよびS体、または(R, R)、(S, S)、(R, S)、および(S, R)鏡像異性体のいずれかに分離されるか、或いはその非ラセミ混合物のいずれかに部分的に分離されていても良い。

【0250】

より好ましくは、化学式XXIIの化合物は、以下の構造

【0251】

【化147】



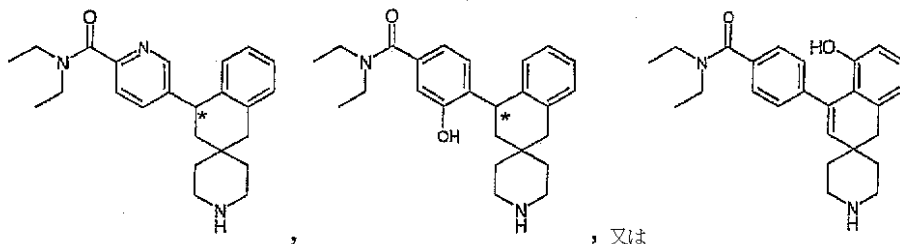
, 又は

;

【0252】

50

を有しており、
 いっそう好ましくは、
 【0253】
 【化148】



10

【0254】

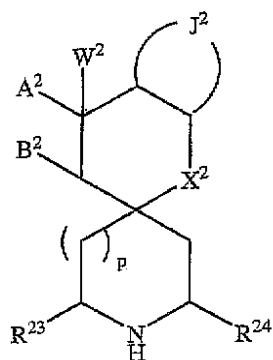
を有する。

【0255】

別の実施形態において、本発明は、化学式XXVの化合物を対象としており、

【0256】

【化149】



XXV

;

20

【0257】

式中、

W²は選択的に-C(=O)-アルキル又は-C(=O)-アリールで置換されたアリールであり、

R²³及びR²⁴はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

pは1又は2であり、

A²及びB²はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成しており、

X²は-CH₂-又は-O-であり、更に

J²は、結合している炭素原子と共に、ヒドロキシ、アルコキシ、-S(=O)₂-アルキル、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(アルキル)、-S(=O)₂-N(アルキル)(アルキル)、-C(=O)-N(アルキル)(アルキル)、カルボキシ(-COOH)、及び-C(=O)-O-アルキルから独立して選択される0~3個の基で置換された6員アリール環を形成するものである、化合物、

40

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドであり、

ただし、

前記化学式XXVの化合物は4-フェニルスピロ[2H, 1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン]以外のものである。

【0258】

化学式XXVの化合物の好適な実施形態において、W²はアリール、より好ましくはフ

50

ェニルである。

【0259】

W² が -C(=O)-アルキルで置換された実施形態において、前記アルキル基は、好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、1炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基はメチルである。

【0260】

W² が -C(=O)-アリールで置換された実施形態において、前記アリール基は、好ましくは6員環アリール環、より好ましくはフェニルである。

【0261】

化学式XXVの化合物の好適な実施形態において、A²とB²は、一緒に二重結合を形成する。

【0262】

化学式XXVの化合物の好適な実施形態において、X²は-O-である。

【0263】

化学式XXVの化合物の好適な実施形態において、pは1である。

【0264】

化学式XXVの化合物の好適な実施形態において、R²³およびR²⁴はそれぞれ独立してHまたはアルキル、好ましくはHまたはC₁～C₃アルキル、より好ましくはHまたはメチル、まださらに好ましくはHである。

【0265】

化学式XXVの化合物の好適な実施形態において、J²は、結合する炭素原子と共に、6員環アリール環、好ましくはフェニルを形成する。

【0266】

上記に説明したとおり、J²は、独立してハロ、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、-S(=O)₂-アルキル、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(アルキル)、-S(=O)₂-N(アルキル)(アルキル)、カルボキシ(-COOH)、-C(=O)-O-アルキル、およびN、N-ジアルキルアミノカルボニル(-C(=O)-N(アルキル)(アルキル))から選択された0～3置換基、好ましくは0～2置換基、まださらに好ましくは0～1置換基で置換される。J²がアルコキシ、-S(=O)₂-アルキル、-S(=O)₂-NH(アルキル)、-S(=O)₂-N(アルキル)(アルキル)、-C(=O)-O-アルキル、またはN、N-ジアルキルアミノカルボニル(-C(=O)-N(アルキル)(アルキル))で置換された実施形態において、前記アルキル基は好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、1～2炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基はメチルまたはエチルである。J²がハロで置換される実施形態において、前記ハロ基は好ましくはフルオロである。

【0267】

好適な実施形態において、前記化学式XXVの化合物は以下の化学式XXVIを有しており

【0268】

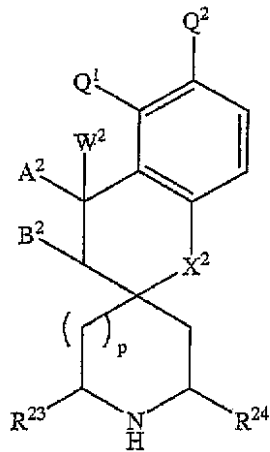
【化150】

10

20

30

40



XXVI

;

【0269】

式中、

Q¹ および Q² はそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-S(=O)_2-$ アルキル、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NH$ (アルキル)、 $-S(=O)_2-N$ (アルキル) (アルキル)、 $-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル)、カルボキシ ($-COOH$)、または $-C(=O)-O-$ アルキルである。Q¹ または Q² がアル
20
コキシ、 $-S(=O)_2-$ アルキル、 $-S(=O)_2-NH$ (アルキル)、 $-S(=O)_2-N$ (アルキル) (アルキル)、 $-C(=O)-O-$ アルキル、または N, N-ジアル
キルアミノカルボニル ($-C(=O)-N$ (アルキル) (アルキル)) である実施形態に
おいて、前記アルキル基は好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がよ
り好ましく、1～2炭素のアルキル基がいっそう好ましい。

【0270】

特に好適な実施形態において、前記アルキル基はメチルまたはエチルである。Q¹ また
は Q² がハロの実施形態において、前記ハロ基は好ましくはフルオロである。

【0271】

好適な実施形態において、前記化学式 XXV の化合物は以下の構造

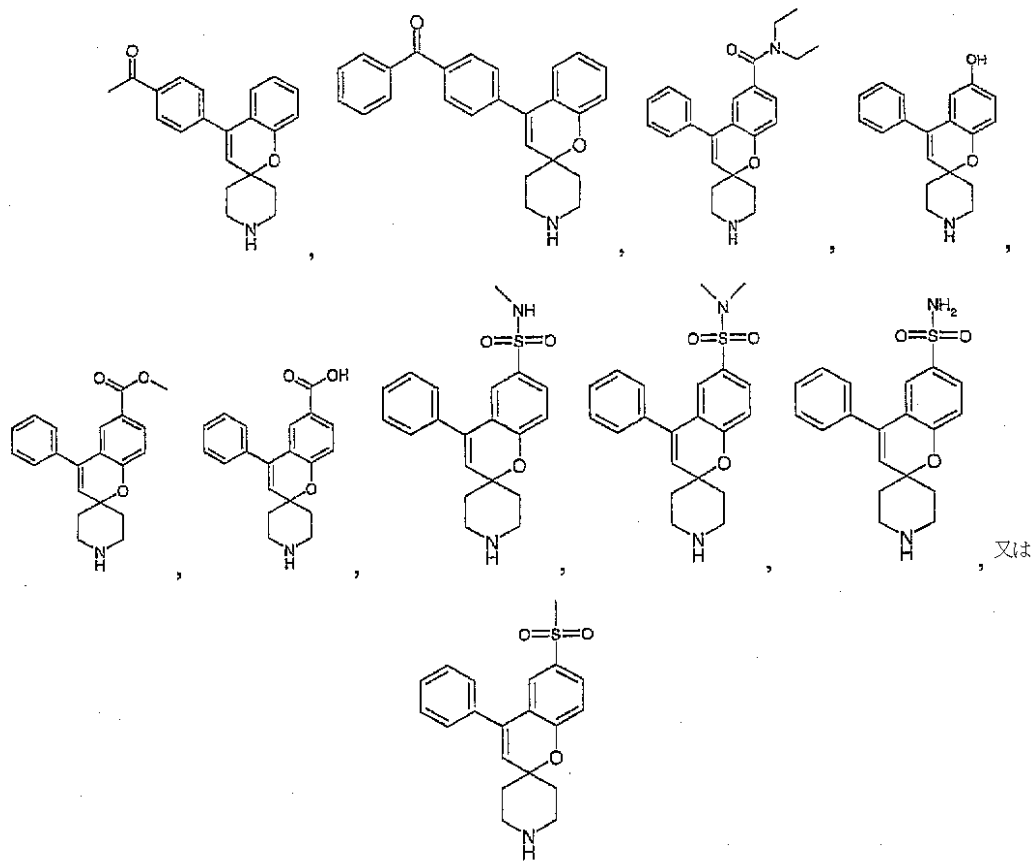
【0272】

【化151】

10

20

30



【0273】

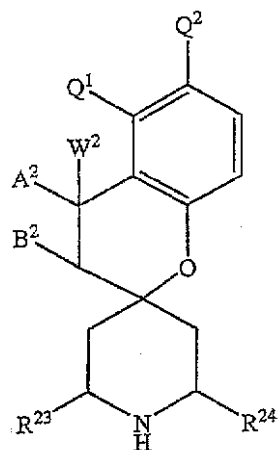
を有する。

【0274】

別の実施形態において、本発明は、化学式XXVIIの化合物を対象としており、

【0275】

【化152】



XXVII

【0276】

式中、

W^2 はパラ-ジアルキルアミノカルボニルフェニルであり、前記フェニル基は更に、テトラゾリル、N-アルキルテトラゾリル、ヒドロキシ、カルボキシ ($-COOH$)、及びアミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$) から独立して選択される1~2個の基で選択的に置換されており、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

A^2 及び B^2 はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成しており、

Q^1 及び Q^2 はそれぞれ独立して、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロ、又はヘテロシクロアルキルである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N-オキシドであり、

ただし、

Q^1 及び Q^2 の一方がヒドロキシであって、もう一方が H であるか、或いは Q^1 及び Q^2 が共にヒドロキシである場合、前記 W^2 のフェニル基は、更に、テトラゾリル、N-アルキルテトラゾリル、ヒドロキシ、カルボキシ ($-COOH$)、及びアミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$) から選択される 1~2 個の基で置換されており、

Q^1 、 Q^2 、 R^{23} 、及び R^{24} がそれぞれ H であり、前記 W^2 のフェニル基が更に 1 つのヒドロキシで置換されている場合、 A^2 及び B^2 はそれぞれ H であり、

W^2 がパラ-ジアルキルアミノカルボニルフェニルである場合、 Q^1 、 Q^2 、 R^{23} 、及び R^{24} の少なくとも 1 つは H 以外のものであり、

W^2 がパラ-ジアルキルアミノカルボニルフェニルであり、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれ H であり、更に Q^2 がハロである場合、 Q^1 は H 又はヒドロキシ以外のものであり、

W^2 がパラ-ジアルキルアミノカルボニルフェニルであり、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれ H であり、 Q^1 がメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブトキシ、又はシクロペントキシであり、更に Q^2 が H である場合、 A^2 及び B^2 はそれぞれ H であり、更に、

W^2 がパラ-ジアルキルアミノカルボニルフェニルであり、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれ H であり、及び Q^1 が H 又は OH である場合、 Q^2 はメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブトキシ、又はシクロペントキシ以外のものである

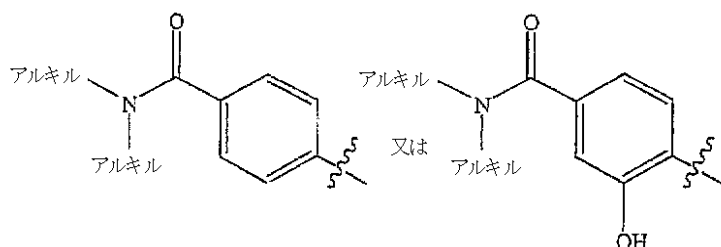
式 XXV I I の化合物の好適な実施形態において、 W^2 はパラ-ジアルキルアミノカルボニルフェニルである。上記に説明したとおり、 W^2 はさらに選択的に、独立してテトラゾリル、N-アルキルテトラゾリル、ヒドロキシ、カルボキシ ($-COOH$)、およびアミノカルボニル ($-C(=O)-NH_2$) から選択された 1~2 置換基で置換される。 W^2 が 1~2 置換基で置換される好適な実施形態において、 W^2 は好ましくはヒドロキシで置換されたものである。

【0277】

化学式 XXV I I の化合物の好適な実施形態において、 W^2 は

【0278】

【化153】



【0279】

である。

【0280】

W^2 が N, N-ジアルキルアミノカルボニル ($-C(=O)-N(\text{アルキル})(\text{アルキル})$) で置換された実施形態において、前記アルキル基は、好ましくは低級アルキルであり、1~3 炭素のアルキル基がより好ましく、2 炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態では、前記アルキル基がエチルである。

【0281】

化学式 XXV I I の化合物の好適な実施形態において、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ独立して H またはアルキル、好ましくは H または $C_1 \sim C_3$ アルキル、より好ましくは H またはメチル、まださらに好ましくは H である。

【0282】

化学式XXVIIの化合物の好適な実施形態において、 Q^1 および Q^2 はそれぞれ独立してH、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロ、またはヘテロシクロアルキルである。 Q^1 または Q^2 がアルコキシの実施形態において、前記アルコキシは好ましくは C_1-C_3 アルコキシ、より好ましくは C_1 アルコキシ、またさらに好ましくは、メトキシである。 Q^1 または Q^2 がハロの実施形態において、前記ハロ基は好ましくはフルオロである。 Q^1 または Q^2 がヘテロシクロアルキルの実施形態において、前記シクロアルキルは好ましくは5または6員環ヘテロシクロアルキル、より好ましくはピロリジニルまたはモルホリニルである。 Q^1 または Q^2 がハロアルコキシの実施形態において、前記アルコキシは1若しくはそれ以上、好ましくは2若しくはそれ以上のフルオロ原子で置換されたものである。

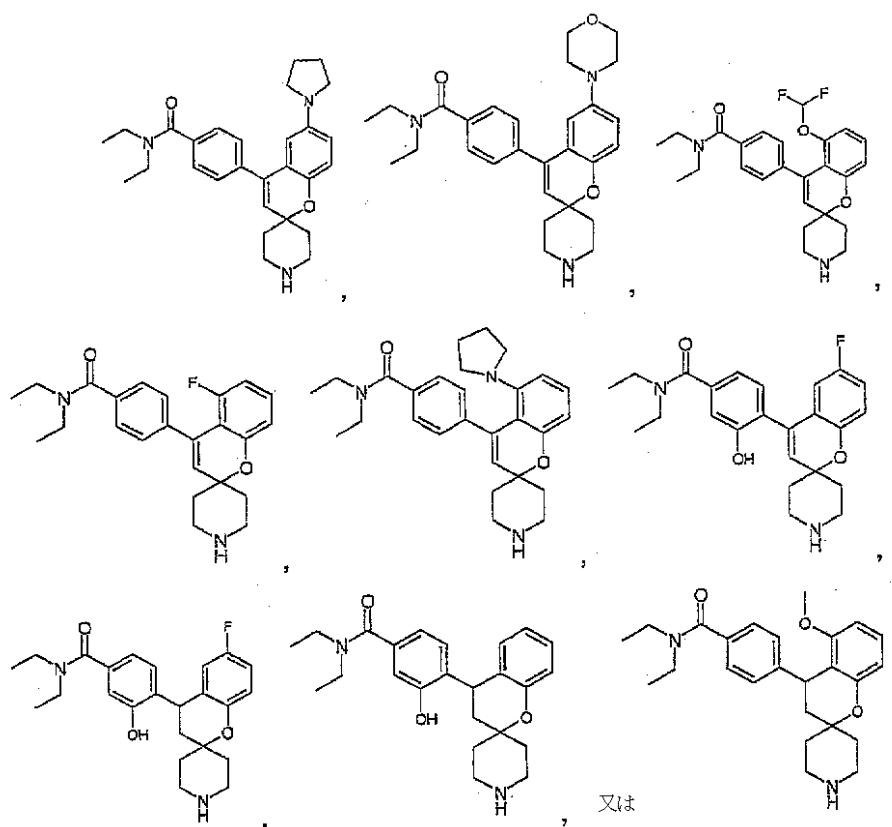
10

【0283】

好適な実施形態において、前記化学式XXVIIの化合物は、以下の構造

【0284】

【化154】



20

30

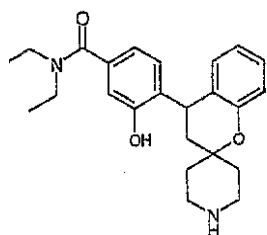
【0285】

を有しており、
より好ましくは、

40

【0286】

【化155】



【0287】

50

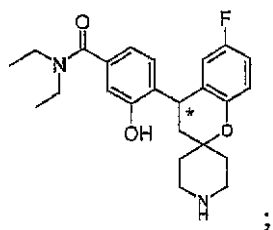
を有するものである。

【0288】

一部の好適な実施形態において、前記化学式XXVIIの化合物は以下の構造

【0289】

【化156】



10

【0290】

を有しており、

式中、本明細書に上述のとおり、「*」はキラル中心を示す。特定の好適な実施形態では、前記化合物はかなり鏡像異性純度が高い。

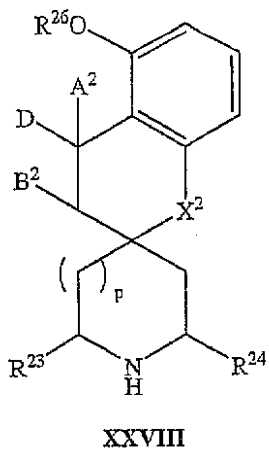
【0291】

別の実施形態において、本発明は、化学式XXVIIIの化合物を対象としており、

【0292】

【化157】

20



30

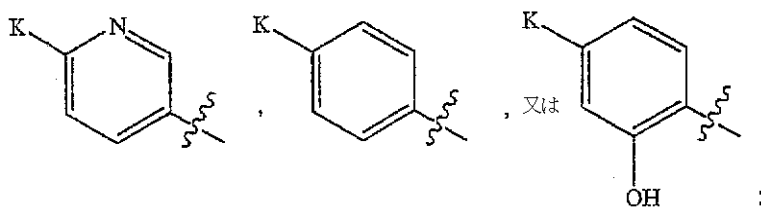
【0293】

式中、

Dは、

【0294】

【化158】



40

【0295】

であり、

Kはカルボキシ ($-\text{COOH}$)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}$ (アルキル) (アルキル)、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アミノカルボニル ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$)、又はN-アルキルアミノカルボニル ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ (

50

アルキル)) であり、

R^{23} 、 R^{24} 、及び R^{26} はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

pは1又は2であり、

A^2 及び B^2 はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、

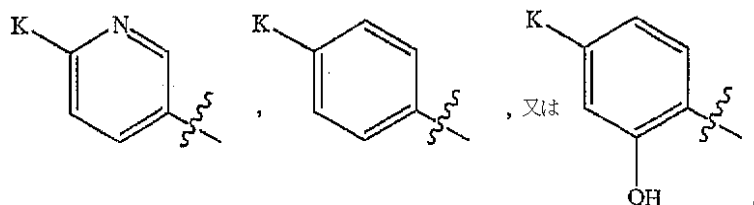
X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ である、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドである

化学式XXVIIの化合物の好適な実施形態において、Dは、

【0296】

【化159】



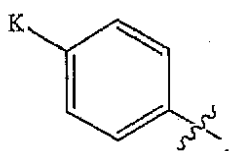
【0297】

であり、

より好ましくは、

【0298】

【化160】



【0299】

である。

【0300】

Kが $-S(=O)_2-N$ (アルキル)(アルキル)、またはN-アルキルアミノカルボニル($-C(=O)-NH$ (アルキル))である、化学式XXVIIの化合物の好適な実施形態において、前記アルキル基は、好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、2炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態では、前記アルキル基はエチルである。

【0301】

Kが $C(=O)-O$ -アルキルまたはアルキルテトラゾリルである、化学式XXVIIの化合物に関する好適な実施形態において、前記アルキル基は好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、1～2炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基はメチルまたはエチルである。

【0302】

Kがヘテロアリアルまたはアルキルヘテロアリアルである、化学式XXVIIの化合物に関する好適な実施形態において、前記ヘテロアリアル基は好ましくは5員環ヘテロアリアル、より好ましくはテトラゾリル環である。

【0303】

化学式XXVIIの化合物の好適な実施形態において、 A^2 と B^2 は一緒に二重結合を形成するものである。

【0304】

化学式XXVIIの化合物の好適な実施形態において、pは1である。

【0305】

化学式XXVIIの化合物の好適な実施形態において、 X^2 は $-O-$ である。

10

20

30

40

50

【0306】

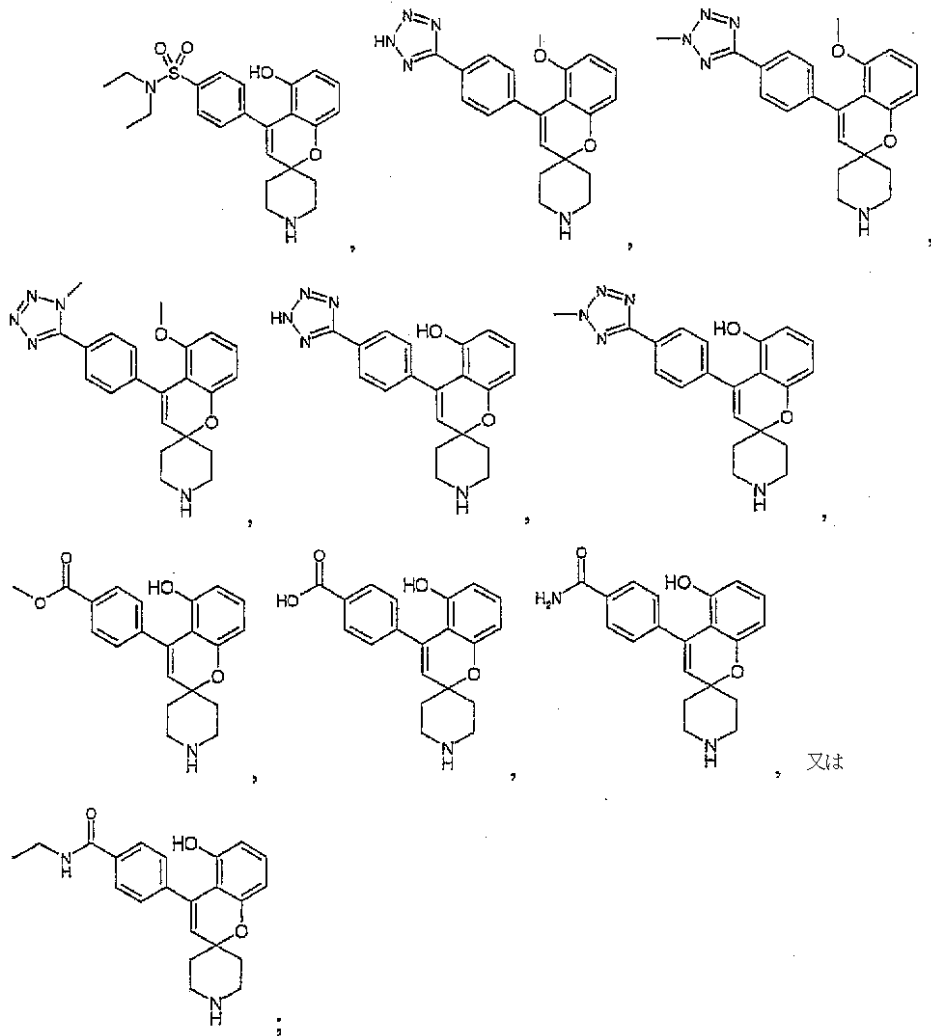
化学式XXVIIの化合物の好適な実施形態において、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{26} はそれぞれ独立してHまたはアルキル、好ましくはHまたは C_1-C_3 アルキル、より好ましくはHまたはメチル、まださらに好ましくはHである。特定の好適な実施形態において、 R^{23} および R^{24} の一方はHであり、もう一方がアルキルである。

【0307】

好適な実施形態において、化学式XXVIIの化合物は以下の構造

【0308】

【化161】

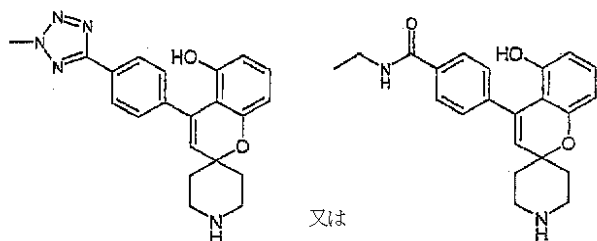


【0309】

を有しており、
より好ましくは、

【0310】

【化162】



10

20

30

40

50

【0311】

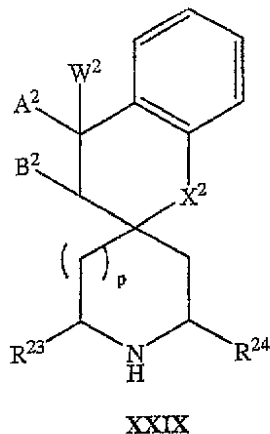
を有するものである。

【0312】

別の実施形態において、本発明は、化学式XXIXの化合物を対象としており、

【0313】

【化163】



10

【0314】

式中、

W² はパラ-N (アルキル), N (アルキル-Z) アミノカルボニルアリール、又はパラ-N (アルキル), N (アルキル-Z) アミノカルボニルヘテロアリールであり、前記 W² のアリール又はヘテロアリール環はヒドロキシ及びアルコキシから独立して選択される 0～2 個の基で置換されており、

Z はアルコキシ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノであり、

R²³ 及び R²⁴ はそれぞれ独立して H 又はアルキルであり、

p は 1 又は 2 であり、

A² 及び B² はそれぞれ H であるか、或いは共に二重結合を形成し、

X² は -CH₂- 又は -O- である、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又は N-オキシドである。

20

30

【0315】

化学式XXIXの化合物の好適な実施形態において、W² はパラ-N (アルキル), N (アルキル-Z) -アミノカルボニルアリールまたはパラ-N (アルキル), N (アルキル-Z) -アミノカルボニルヘテロアリールである。W² がパラ-N (アルキル), N (アルキル-Z) アミノカルボニルアリールの場合、前記アリール環は好ましくはフェニルである。パラ-N (アルキル), N (アルキル-Z) アミノカルボニルヘテロアリールの場合、前記ヘテロアリール環は好ましくはピリジルである。

【0316】

上述したとおり、W² はヒドロキシおよびアルコキシから独立して選択された 0～2 置換基で置換される。好適な実施形態において、W² は独立してヒドロキシおよびアルコキシ、より好ましくはヒドロキシから選択された 0～1 置換基で置換される。

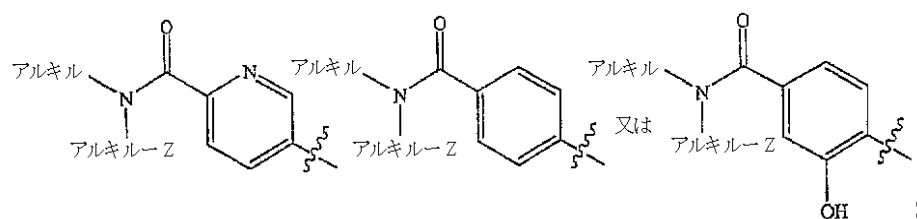
40

【0317】

化学式XXIXの化合物の好適な実施形態において、W² は、

【0318】

【化164】



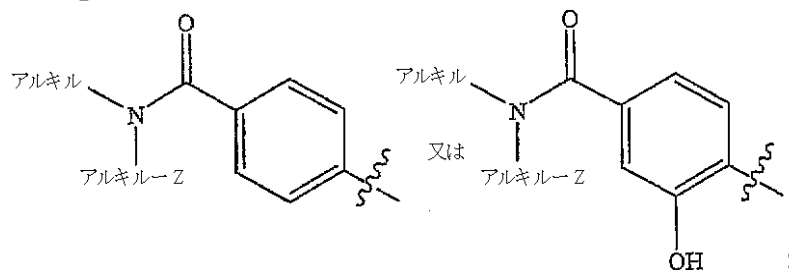
【0319】

より好ましくは、

【0320】

10

【化165】



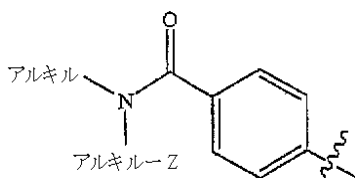
【0321】

20

まださらに好ましくは、

【0322】

【化166】



【0323】

である。

30

【0324】

W² がパラ-N (アルキル) , N (アルキル-Z) アミノカルボニルアリールまたはパラ-N (アルキル) , N (アルキル-Z) アミノカルボニルヘテロアリールである実施形態において、前記アルキル基は好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、2個の炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基はエチルである。

【0325】

化学式XXIXの化合物の好適な実施形態において、pは1である。

【0326】

化学式XXIXの化合物の好適な実施形態において、A²とB²は一緒に二重結合を形成する。

40

【0327】

化学式XXIXの化合物の好適な実施形態において、X²は-O-である。

【0328】

化学式XXIXの化合物の好適な実施形態において、R²³およびR²⁴はそれぞれ独立してHまたはアルキル、好ましくはHまたはC₁-C₃アルキル、より好ましくはHまたはメチルである。特定の好適な実施形態において、R²³およびR²⁴の一方はHであり、もう一方がアルキルである。

【0329】

化学式XXIXの化合物の好適な実施形態において、Zはアルコキシ、アルキルアミノ

50

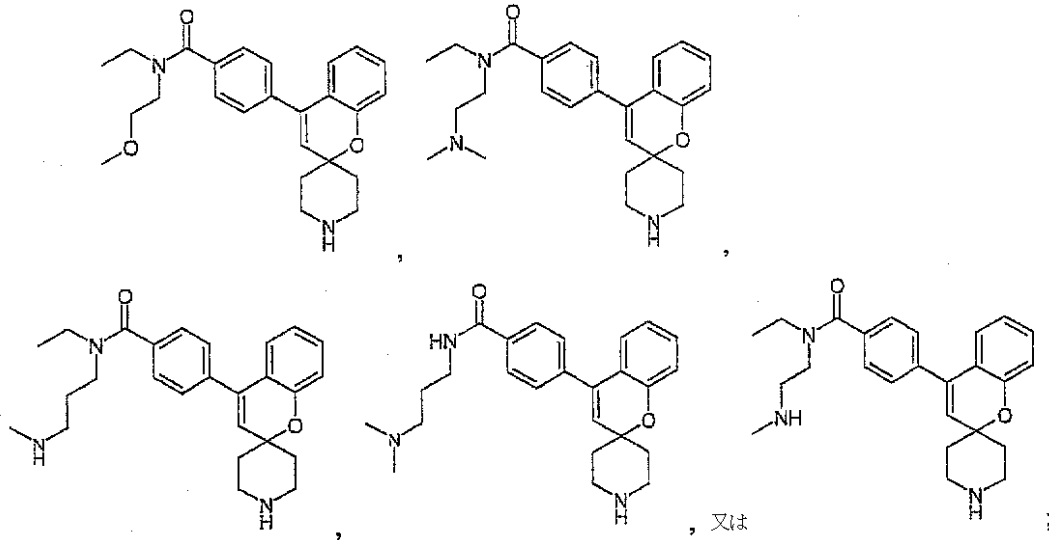
、またはジアルキルアミノであり、好ましくはアルコキシである。Zがアルコキシ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノである実施形態において、前記アルキル基は好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、1炭素のアルキル基がいっそう好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基はメチルである。

【0330】

特定の実施形態において、前記化学式XXIXの化合物は、以下の構造

【0331】

【化167】



10

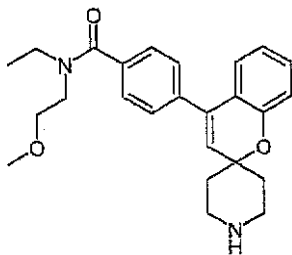
20

【0332】

を有しており、
より好ましくは、

【0333】

【化168】



30

【0334】

を有するものである。

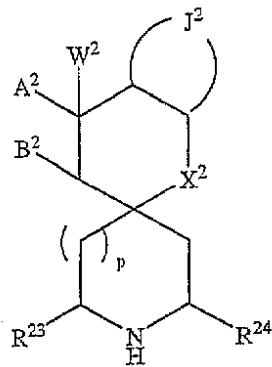
【0335】

別の実施形態において、本発明は、化学式XXXの化合物を対象としており、

40

【0336】

【化169】



XXX

;

10

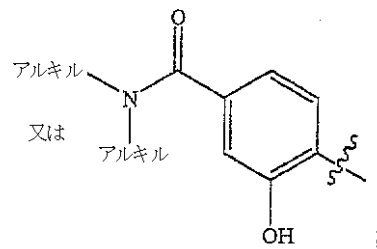
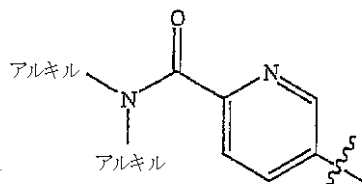
【0337】

式中、

 W^2 は

【0338】

【化170】



;

20

【0339】

であり、

 R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、 p は1又は2であり、 A^2 及び B^2 はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、 X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり、更に J^2 は、結合している炭素原子と共に、ハロ又はハロアルコキシから独立して選択される1～3個の基で置換された6員アリール環を形成するものである、化合物、

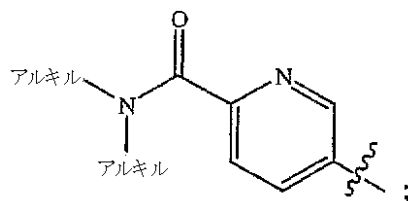
或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドであり、

ただし、

 W^2 が

【0340】

【化171】



;

40

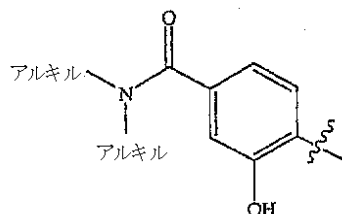
【0341】

である場合、前記 J^2 のアリール環は少なくとも1つのハロアルコキシで置換されているものである化学式XXXの化合物の好適な実施形態において、 W^2 は、

50

【0342】

【化172】



【0343】

である。

10

【0344】

化学式XXXの化合物の好適な実施形態において、pは1である。

【0345】

化学式XXの化合物の好適な実施形態において、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ独立してHまたはアルキル、好ましくはHまたは C_1-C_3 アルキル、より好ましくはHまたはメチル、まださらに好ましくはHである。特定の好適な実施形態において、 R^{23} および R^{24} の一方はHであり、もう一方がアルキルである。

【0346】

化学式XXXの化合物の好適な実施形態において、 J^2 は、結合する炭素原子と共に、6員環アリール環、好ましくはフェニルを形成する。 J^2 が独立してハロまたはハロアルコキシから選択される1～3置換基で置換される実施形態において、前記ハロまたはハロアルコキシのハロ基は好ましくはフルオロである。

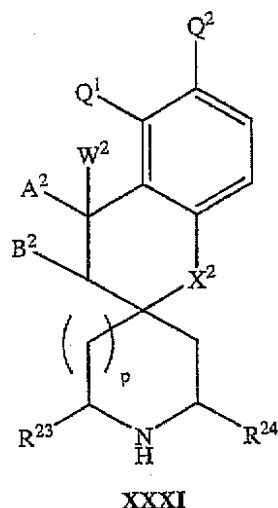
20

【0347】

好適な実施形態において、前記化学式XXXの化合物は、以下の化学式XXXIを有しており、

【0348】

【化173】



30

40

【0349】

式中、

Q^1 および Q^2 はそれぞれ独立してH、ハロ、またはハロアルコキシであり、その条件として、 Q^1 と Q^2 の少なくとも1つがH以外である。 Q^1 または Q^2 がハロまたはハロアルコキシの実施形態において、前記ハロまたはハロアルコキシのハロ基は好ましくはフルオロである。

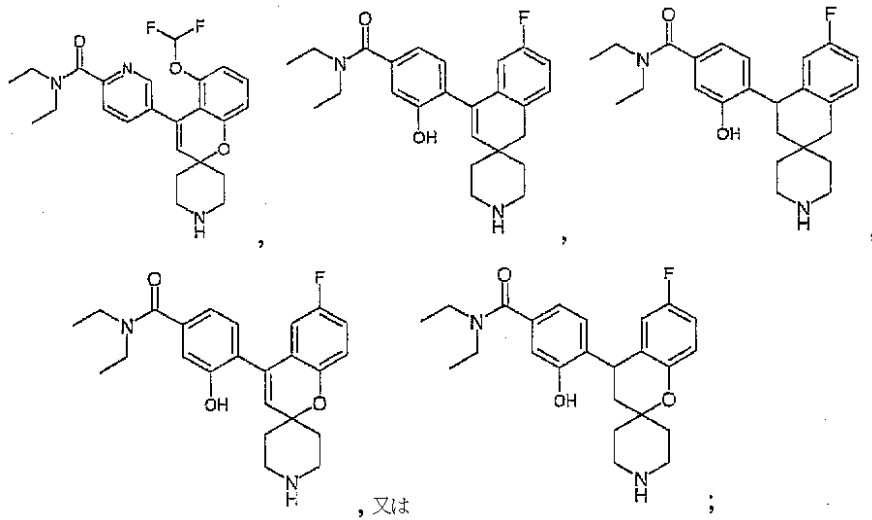
【0350】

好適な実施形態において、前記化学式XXXの化合物は以下の構造

50

【0351】

【化174】



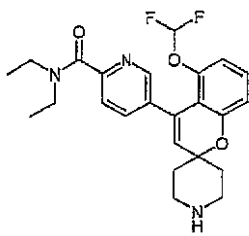
【0352】

であり、

より好ましくは、

【0353】

【化175】



【0354】

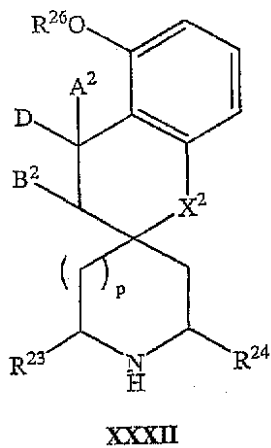
を有するものである。

【0355】

別の実施形態において、本発明は、化学式XXXIIの化合物を有しており、

【0356】

【化176】



【0357】

式中、

DはN（アルキル）、N（アルキル）アミノカルボニルヘテロアリールであり、

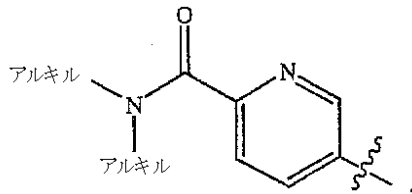
50

R^{23} 、 R^{24} 、及び R^{26} はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、
 p は1又は2であり、
 A^2 及び B^2 はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成し、更に
 X^2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ である、化合物、
 或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、
 酸の塩水和物、又はN-オキシドであり、
 ただし、

Dが以下の化学式、

【0358】

【化177】



10

【0359】

であり、 X^2 が $-O-$ である場合、 A^2 及び B^2 はそれぞれHである

DがN(アルキル)、N(アルキル)アミノカルボニルヘテロアリールである化学式XXXIIの化合物に関する実施形態において、前記ヘテロアリール基は好ましくはピリジンまたはチエニルである。

20

【0360】

DがN(アルキル)、N(アルキル)アミノカルボニルヘテロアリールである化学式XXXIIの化合物に関する実施形態において、前記アルキル基は好ましくは低級アルキルであり、1～3炭素のアルキル基がより好ましく、2～3炭素のアルキル基がもっと好ましい。特に好適な実施形態において、前記アルキル基はエチルまたはイソプロピルである。

【0361】

化学式XXXIIの化合物の好適な実施形態において、 A^2 および B^2 はそれぞれHである。

30

【0362】

化学式XXXIIの化合物の好適な実施形態において、 X_2 が $-O-$ である。

【0363】

化学式XXXIIの化合物の好適な実施形態において、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{26} がそれぞれ独立してHまたはアルキル、好ましくはHまたは C_1-C_3 アルキル、より好ましくはHまたはメチル、まださらに好ましくはHである。特定の好適な実施形態において、 R^{23} および R^{24} の一方がHであり、もう一方がアルキルである。

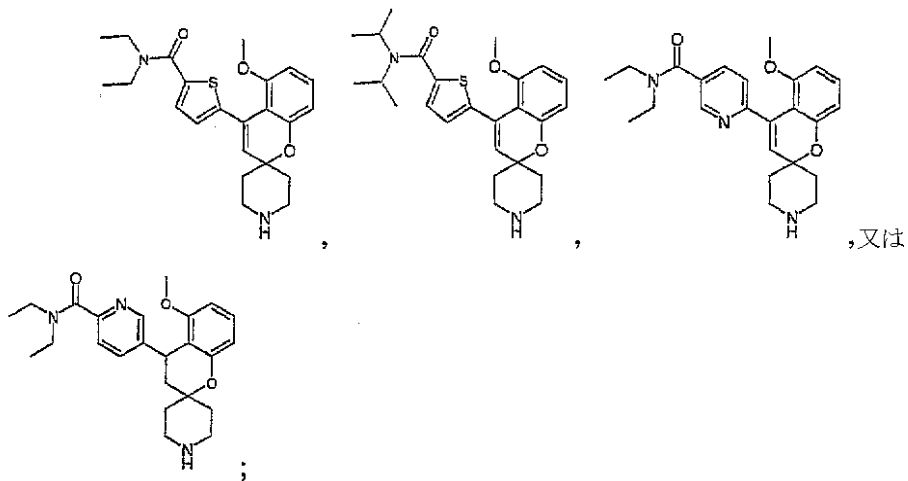
【0364】

特定の実施形態において、前記化学式XXXIIの化合物は、以下の構造

【0365】

【化178】

40



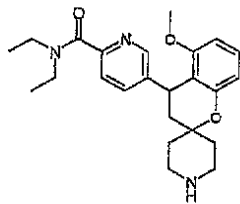
10

【0366】

を有するものであり、
好ましくは、

【0367】

【化179】



20

【0368】

を有するものである。

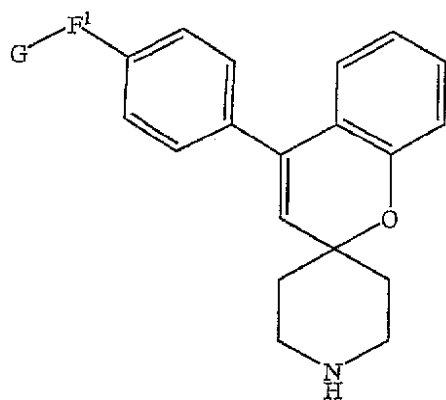
【0369】

別の実施形態において、本発明は、部分的に、化学式XXXIIIの化合物を対象としており、

30

【0370】

【化180】



40

XXXIII

;

【0371】

式中、

F¹ はヘテロアリアルであり、更に、

Gは、NH₂、NHC(=O)アルキル、NH(C(O)N(H)アルキル、又はNH
S(=O)₂アルキルで置換されたC₁~6アルキレンである、化合物、

50

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドである。

【0372】

上記化学式XXXIIIにおいて、F¹はヘテロアリールであり、好ましくは1～4ヘテロ原子を有する5または6員環ヘテロアリールであり、2～4ヘテロ原子がより好ましい。特定のより好適な実施形態では、F¹が5員環ヘテロアリールであり、いっそう好ましくはテトラゾールである。

【0373】

また上記化学式XXXIIIにおいて、GはNH₂、NH C(=O)アルキル、NH C(O)N(H)アルキル、またはNH S(=O)₂アルキルで置換されたC₁₋₆アルキレンである。好適な実施形態において、GはNH₂で置換されたC₁₋₆アルキレンである。他の好適な実施形態において、GはNH C(=O)アルキルで置換されたC₁₋₆アルキレンである。さらに他の好適な実施形態では、GがNH S(=O)₂アルキルで置換されたC₁₋₆アルキレンである。より好ましくは、GはNH₂で置換されたC₁₋₆アルキレンである。

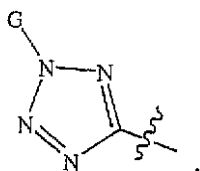
10

【0374】

化学式XXXIIIの化合物に関するいくつかの好適な実施形態において、F¹-Gは

【0375】

【化181】



20

【0376】

である。

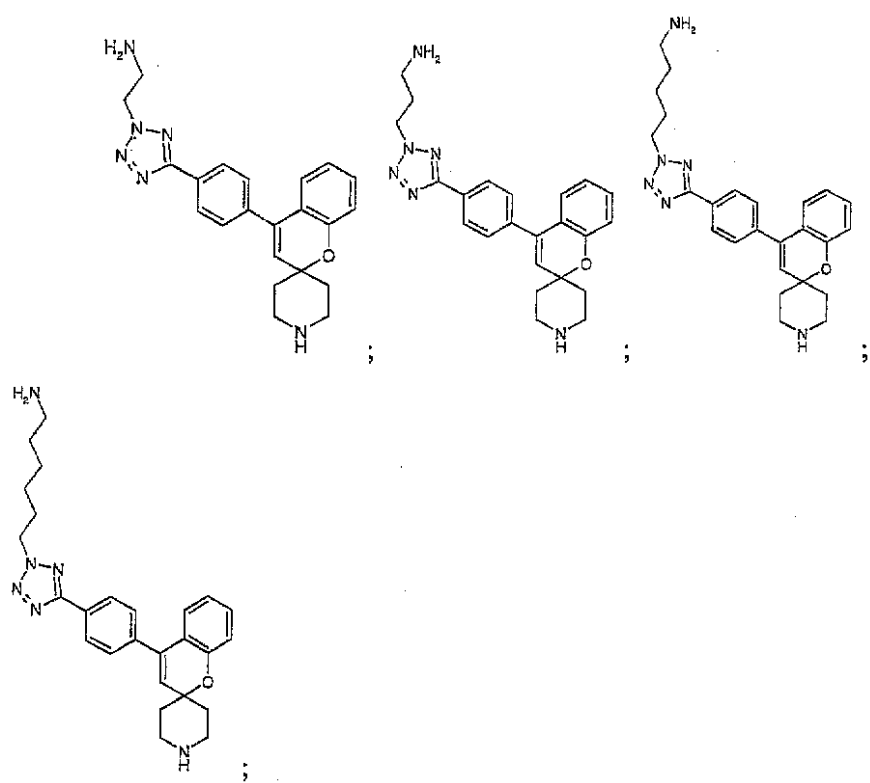
【0377】

特定の好適な実施形態において、前記化学式XXXIIIの化合物は、以下からなる群から選択されるものである

【0378】

【化182-1】

30

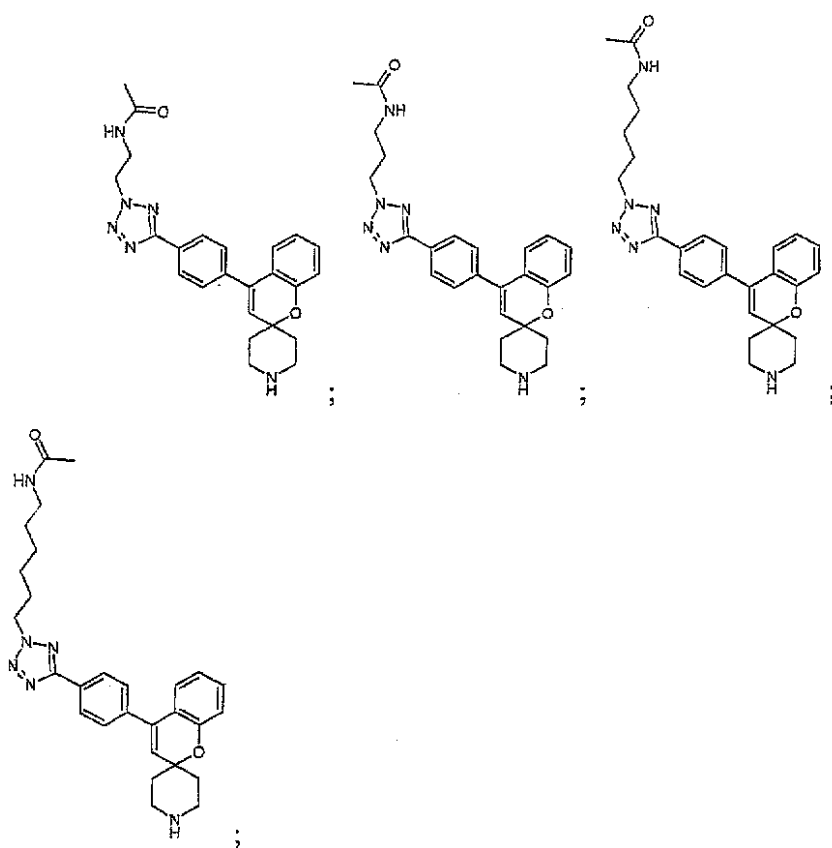


10

20

【0379】

【化182-2】

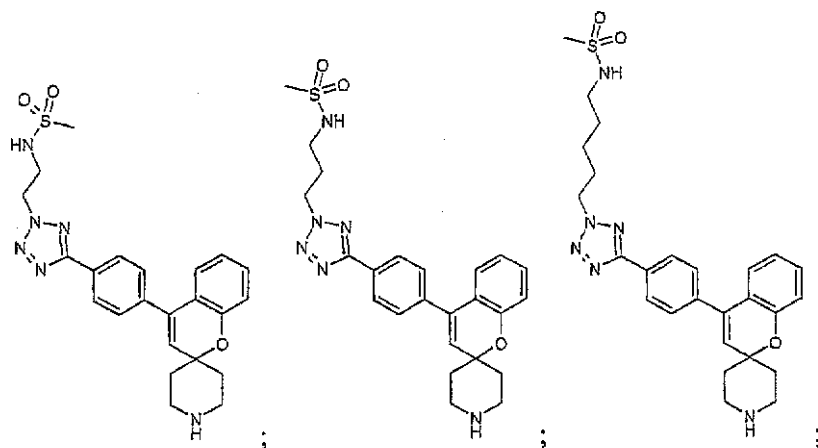


30

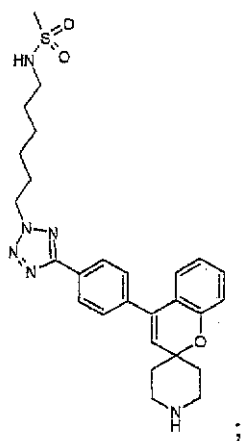
40

【0380】

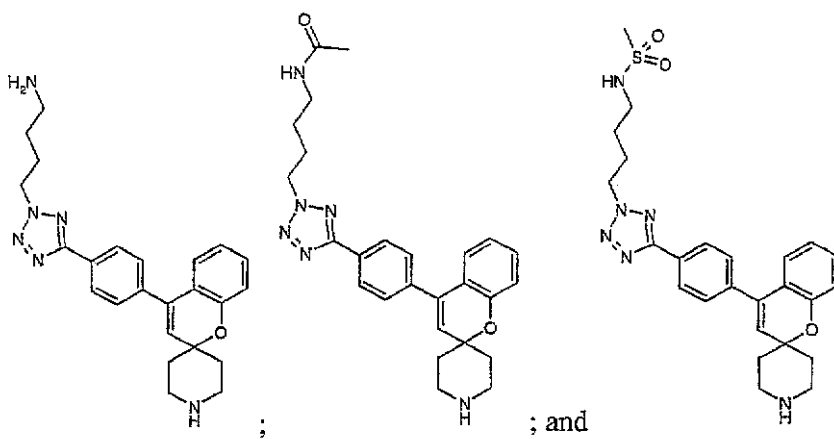
【化182-3】



10



20



30

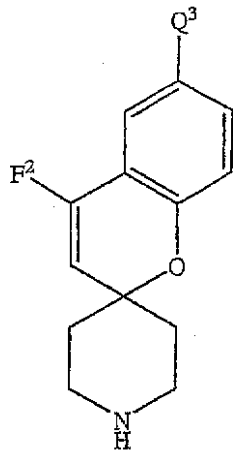
【0381】

1 実施形態において、本発明は、部分的に、化学式 XXXIV の化合物を対象としており、

【0382】

【化183】

40



XXXIV ;

10

【0383】

式中、

F^2 はアリール又はヘテロアリールであり、更に、

Q^3 はヒドロキシ又はアルコキシである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドである。 20

【0384】

上記化学式XXXIVにおいて、 F^2 はアリールまたはヘテロアリールである。 F^2 がアリールの場合、好ましくは C_{6-10} アリールであり、より好ましくは C_6 アリールであり、フェニルはさらに好ましい。 F^2 がヘテロアリールの場合、好ましくは C_{6-10} ヘテロアリールであり、ピリジルまたはベンゾチオフェニルがより好ましい。

【0385】

また上記式XXXIVにおいて、 Q^3 はヒドロキシまたはアルコキシであり、好ましくはヒドロキシである。

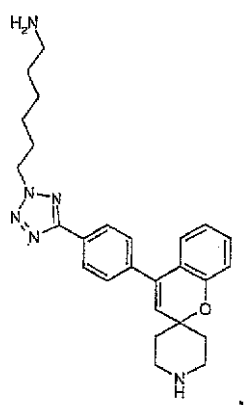
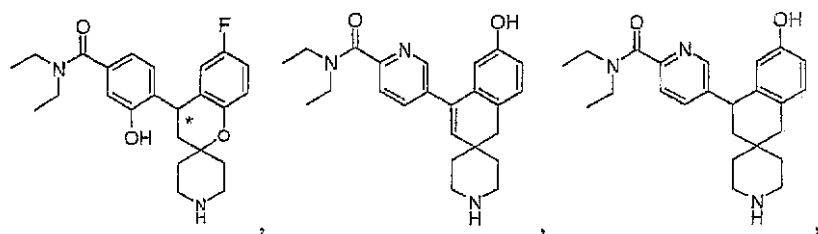
【0386】

別の実施形態において、本発明の化合物は以下からなる群から選択されるものであり、

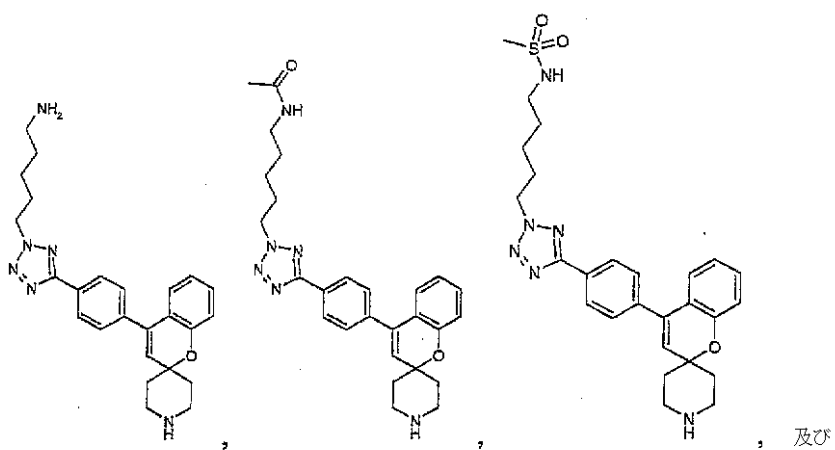
30

【0387】

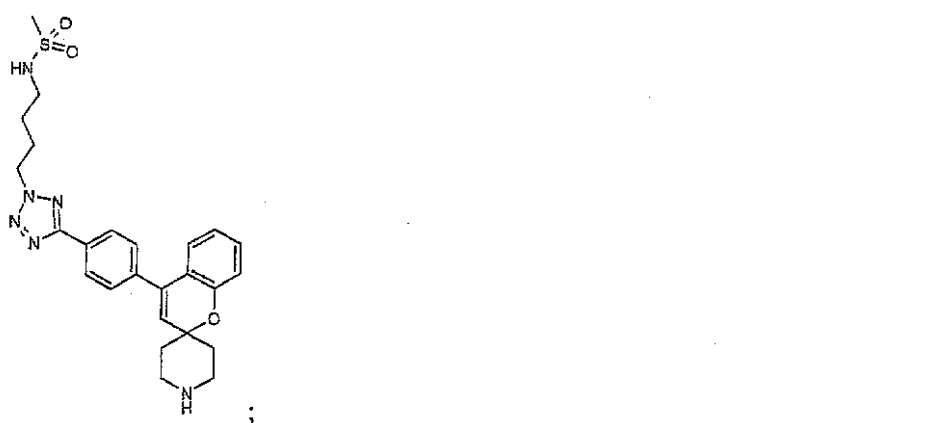
【化184】



10



20



30

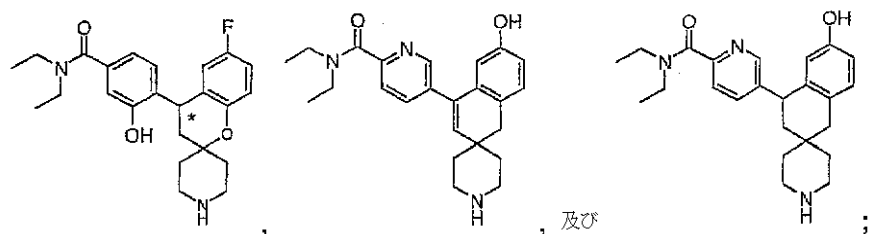
40

【0388】

より好ましくは以下からなる群から選択されるもの、

【0389】

【化185】



【0390】

または、その立体異性体、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、またはN-オキシドである。

10

【0391】

本発明はさらに薬学的組成物を対象としており、

薬学的に許容される担体、および例えば、化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIIA、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、および/またはXXXIVの化合物を含む、本明細書に記載した化合物の効果的な量を有する。特定の実施形態において、前記薬学的組成物は、さらに効果的な量の、少なくとも1つのオピオイドを有する。

【0392】

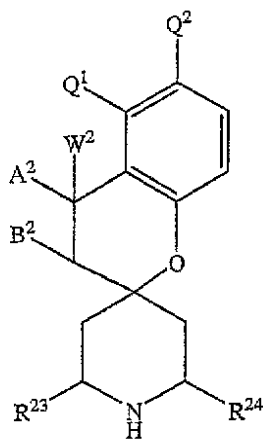
好適な実施形態において、本発明は、薬学的組成物を対象としており、

20

薬学的に許容される担体、および効果的な量の化学式XXVIIAの化合物を有しており、

【0393】

【化186】



XXVIIA

30

【0394】

式中、

40

W² は、パラージアルキルアミノカルボニルフェニルであり、前記フェニル基は更に、テトラゾリル、N-アルキルテトラゾリル、ヒドロキシ、カルボキシ(−COOH)、及びアミノカルボニル(−C(=O)−NH₂)から独立的に選択される1〜2個の基で選択的に置換されており、

R²³ 及び R²⁴ はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、

A² 及び B² はそれぞれHであるか、或いは共に二重結合を形成しており、更に、

Q¹ 及び Q² はそれぞれ独立してH、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロ、又はヘテロシクロアルキルである、化合物、

或いは、それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸の塩水和物、又はN-オキシドであり、

50

ただし、

Q^1 及び Q^2 の一方がヒドロキシであって、もう一方がHである場合、前記 W^2 のフェニル基は、更に、テトラゾリル、N-アルキルテトラゾリル、ヒドロキシ、カルボキシ（ $-COOH$ ）、及びアミノカルボニル（ $-C(=O)-NH_2$ ）から選択される1～2個の基で置換されており、

Q^1 、 Q^2 、 R^{23} 、及び R^{24} がそれぞれHであり、前記 W^2 のフェニル基が更に1つのヒドロキシで置換されている場合、 A^2 及び B^2 はそれぞれHであり、

W^2 がパラージアルキルアミノカルボニルフェニルである場合、 Q^1 、 Q^2 、 R^{23} 、及び R^{24} の少なくとも1つはH以外のものであり、

W^2 がパラージアルキルアミノカルボニルフェニルであり、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれHであり、更に Q^2 がハロである場合、 Q^1 はH以外のものであり、

W^2 がパラージアルキルアミノカルボニルフェニルであり、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれHであり、 Q^1 がメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブトキシ、又はシクロペントキシであり、 Q^2 がHである場合、 A^2 及び B^2 はそれぞれHであり、更に

W^2 がパラージアルキルアミノカルボニルフェニルであり、 R^{23} 及び R^{24} がそれぞれHであり、更に Q^1 がHである場合、 Q^2 はメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブトキシ、又はシクロペントキシ以外のものである。

【0395】

本明細書に説明された化合物は、全身麻酔および管理下での麻酔治療時に使用する麻酔薬として有用と考えられる。異なる特性を持つ薬物を併用すると、麻酔状態（例えば、記憶喪失、痛覚脱失、筋肉弛緩および鎮静）を維持するために必要な、バランスの取れた作用を達成できることが多い。この併用には、吸入麻酔薬、催眠薬、抗不安薬、神経筋遮断薬、およびオピオイドを含む。

【0396】

上記の教義いずれにおいても、本明細書に説明された化合物は、本明細書に説明された化学式の1化合物、またはその立体異性体、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシド、または同形結晶体とすることができる。

【0397】

本法で採用された化合物および本発明の組成は、プロドラッグの形態で存在することができる。本明細書に用いるとおり、「プロドラッグ」は、例えば、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、および／またはXXXIV、または例えば式XXVIIIAの化合物など、本明細書に説明された他の化学式または化合物に従い、*in vivo*で、そのようなプロドラッグが哺乳類被験者に投与された場合、前記活性な親薬物を放出する、共有結合で結合されたすべての担体を含むことが意図される。プロドラッグは多数の望ましい医薬品の質（例えば、溶解性、生物学的利用能、加工など）を高めることが知られているため、本明細書に説明された前記化合物は、望ましい場合はプロドラッグの形態で送達されることがある。従って、本発明ではプロドラッグを含む組成および方法を企図する。例えば、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIIIA、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、および／またはXXXIVなど、本発明で採用された前記化合物のプロドラッグは、前記修飾が日常の操作、またはインビボで前記親化合物に開裂するような方法で、前記化合物に存在する官能基を修飾することにより、調整することができる。

【0398】

従って、プロドラッグには、例えば本明細書に説明された化合物を含み、前記プロドラッグが哺乳類被験者に投与される場合、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシ基が、開裂してそれぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、または遊離カルボン酸を形成する基に結合する。例としては、これだけに限らないが、アルコールおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸

、および安息香酸誘導体、およびメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジル、およびフェネチルエステルなどのアルキル、炭素環、アリール、およびアルキルアリールエステルを含む。

【0399】

本明細書に説明された化合物は、1若しくはそれ以上の非対称に置換された炭素原子を含み、光学活性体またはラセミ体に単離することができる。従って、特定の立体化学または異性体が具体的に示されていない限り、一構造についてすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ体およびすべての幾何異性体が意図される。そのような光学活性体を調整および単離する方法は、当技術分野で周知である。例えば、立体異性体の混合物は、これだけに限らないが、ラセミ体の分離、順相、逆相、およびキラルクロマトグラフィー、選択的塩形成、再結晶などの標準的方法によって、またはキラル出発原料から、または慎重な標的キラル中心の合成によるキラル合成により分離することができる。

10

【0400】

本明細書に説明された化合物は、当業者に周知の多数の方法で調整することができる。前記化合物は、例えば以下に説明する方法、または当業者が理解するその変形形態により合成することができる。本発明と関連して開示されるすべてのプロセスは、ミリグラム、グラム、マルチグラム、キログラム、マルチキログラム、または商業スケールを含むあらゆるスケールで実施されることが企図される。

【0401】

容易に理解されるとおり、合成の経過中、提示された官能基には保護基を含むこともある。保護基はそれ自体が、ヒドロキシル基およびカルボキシル基など、官能基に選択的に付加するか官能基から脱離することができる、化学的官能基として知られている。これらの基は化学化合物中に存在し、前記化合物が受ける化学反応条件に対して不活性な機能性を与える。様々な保護基は、すべて本発明で利用することができる。好適な保護基には、ベンジルオキシカルボニル基およびtert-ブチルオキシカルボニル基を含む。本発明に沿って利用することができる他の好適な保護基については、Greene, T. W. およびWuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d Ed., Wiley&Sons, 1991で説明されているものもあり、全開示内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

20

30

【0402】

本明細書に説明される前記δアゴニスト化合物は、前記活性薬物を患者体内の薬物の作用部位に接触させる、いかなる方法によっても投与することができる。前記化合物は、個々の治療薬として、または治療薬の併用で、医薬品と同時に使用できる、すべての従来法で投与することができる。例えば、これらは医薬品中の単独の活性薬物として投与することができ、または例えばオピオイド麻酔薬など、他の治療上活性な成分と併用することができる。このような併用では、本明細書に説明された特定の化合物が、治療効果を達成するために必要なオピオイドの量を減少させることで、依存症または掻痒などのオピオイドに伴う有害な副作用を軽減しながら、例えば疼痛の回復など、同等またはさらに向上した治療活性を提供することがある。

40

【0403】

前記化合物は、好ましくは、選択された投与経路、および例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1980)で報告されている標準的な薬務に基づいて選択された薬学的担体と併用され、全開示内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0404】

前記薬学的担体に加え、前記式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、

50

および／またはXXXIVの化合物を少なくとも1つのオピオイド、好ましくはμオピオイド受容体モジュレーター化合物と同時投与することができる。特定の実施形態では、前記式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIIIおよび／またはXXXIVの化合物と、少なくとも1つのオピオイド、好ましくはμオピオイド受容体モジュレーター化合物の併用は、相乗的な鎮痛効果を提供する。即時の配合剤の利用は、確立された動物モデルを用い、当業者が決定することができる。適切なオピオイドには、制限なく、アルフェentanil、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルヒネ、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオアフエチルブチレート (dioaphetylbutyrate)、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン (ethylmethythiambutene)、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルヒネ、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、ロペラミド、メペリジン (ペチジン)、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン (myrophine)、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン (nicomorphine)、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルフィン、ノルピナノン (norpinanone)、オピウム、オキシコドン、オキシモルヒネ、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキシソン、フェノモルファン、ファナゾシン (phanazocine)、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン (propheptazine)、プロメドール (promedol)、プロペリジン (properidine)、プロピラム、プロボキシフェン、スルフェンタニル (sulfentanil)、チリジン、トラマドール、そのジアステレオ異性体、その薬学的に許容される塩、その複合体、およびその混合物を含む。

【0405】

本組成の疼痛の回復および／またはオピオイド配合剤は、さらに、鎮痛薬および／または咳－風邪用鎮咳配合剤に從來から利用される、1若しくはそれ以上の活性成分を含むことができる。そのような従来の成分には、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、フェニルプロパノールアミン、フェニレフリン、クロルフェニラミン、カフェイン、および／またはグアイフェネシンを含む。前記オピオイド成分に含まれる典型的または従来の成分については、例えばPhysicians' Desk Reference、1999に報告され、全開示内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0406】

加えて、前記オピオイド成分は、さらに、前記オピオイドの鎮痛効果を高めるため、および／または鎮痛耐性の発症を抑えるために設計される、1若しくはそれ以上の化合物を含むことができる。そのような化合物には、例えば、デキストロメトルファンまたは他のNMDAアンタゴニスト (Mao, M. J. et al., Pain 1996, 67, 361)、L-364, 718および他のCCKアンタゴニスト (Dourish, C. T. et al., Eur J Pharmacol 1988, 147, 469)、NOS阻害薬 (Bhargava, H. N. et al., Neuropeptides 1996, 30, 219)、PKC阻害薬 (Bilsky, E. J. et al., J Pharmacol Exp Ther 1996, 277, 484)、およびダイノルフィンアンタゴニストまたは抗血清 (Nichols, M. L. et al., Pain 1997, 69, 317)を含む。前述の各文書の全開示内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0407】

前記オピオイドの鎮痛効果を高める、および／または鎮痛耐性の発症を抑える他のオピオイド、任意選択の従来のオピオイド成分、および任意選択の化合物であって、本発明の方法および組成に利用される化合物は、上記に例示したものに加え、一度、本開示の教義を身につければ、当業者の1人に容易に明らかとなるだろう。

【0408】

本明細書に説明された化合物は、選択された投与経路、例えば、経口または非経口に適合された様々な剤形で、哺乳類宿主に投与することができる。この点において、非経口投与には、静脈内、筋肉内、皮下、直腸、眼球内、滑液嚢内、経皮、眼、舌下、および口腔を含む経上皮、眼、皮膚、眼球、直腸、および吸入エアロゾルによる鼻孔吸入を含む局所の経路による投与を含む。

10

【0409】

前記活性化合物は、例えば不活性な希釈剤または同化食用担体とともに経口投与することができ、または外側が硬いか柔らかいゼラチンカプセルに封入することができ、または錠剤に圧縮することができ、または直接食事の食物に含めることができる。経口治療用の投与では、前記活性化合物を賦形剤と配合し、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハースなどの剤形で使用することができる。そのような組成および製剤は、好ましくは少なくとも0.1%の活性化合物を含む必要がある。前記組成および製剤の割合は当然変動し、例えば、適宜重量単位で約2～約6%とすることができる。そのような治療上有用な組成中の活性化合物の量は、好ましくは、適切な投与量が得られるものとする。本発明に沿った好適な組成または製剤は、経口投与単位形が約0.1～約1000mgの活性化合物を含むように調整することができる。

20

【0410】

前記錠剤、トローチ、ピル、カプセルなどは、トラガカント、アカシア、コーンスターチ、またはゼラチンなどの結合剤、第二リン酸カルシウムなどの賦形剤、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、スクロース、ラクトース、またはサッカリンなどの甘味剤、またはペパーミント、ウィンターグリーン油、チェリー香料などの香料の1若しくはそれ以上を含むこともできる。前記投与単位形がカプセルの場合、前記タイプの物質に加え、液体担体を含むことができる。他の様々な物質が、コーティング剤として、またそれ以外の場合は前記投与単位の物理的形狀を修正するために存在することがある。例えば、錠剤、ピル、またはカプセルはシュラック、糖またはその両方でコーティングすることができる。シロップまたはエリキシル剤は、前記活性化合物、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラベン、色素およびチェリーまたはオレンジ香料などの香料を含むことができる。当然、すべての投与単位形の調整に使用される物質は、利用される量では薬学的に純粋で、実質的に毒性がないことが好ましい。加えて、前記活性化合物は持続放出性製剤に含めることができる。

30

【0411】

前記活性化合物は、非経口または腹腔内で投与することもできる。遊離塩基または薬学的に許容される塩など、前記活性化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合した水中に調整することができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物中、およびオイル中に分散して調整することもできる。通常の保存および使用条件下では、これらの製剤は、微生物の増殖を防ぐ防腐剤を含むことができる。

40

【0412】

注入用に適した剤形には、例えば、滅菌水溶液または分散液、および滅菌注入用水溶液または分散液の即時調整用滅菌粉末を含む。すべての場合において、前記剤形は好ましくは滅菌され、容易な注入可能性(syringability)を提供する液体である。好ましくは、製造および保存の条件下で安定であり、好ましくは、細菌および真菌などの微生物の汚染作用を防ぐように保存される。前記担体は、例えば、水、エタノール、ポリ

50

オール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、その適切な混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒とすることができる。適切な流動性は、例えばレクチンなどのコーティングを使用し、分散の場合は必要な粒子サイズを維持し、界面活性剤を使用することで維持することができる。前記微生物の作用の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなど、様々な抗菌薬および抗真菌薬により達成することができる。多くの場合、例えば糖または塩化ナトリウムなどの等張剤を含めることが好ましい。前記注入可能な組成の持続的吸収は、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど、吸収を遅らせる薬物を使用することで達成することができる。

【0413】

10

滅菌注入用溶液は、前記活性化合物を必要な量で適切な溶媒中に、上記に列挙した様々な他の成分と一緒に加えることで調整することができ、この後必要に応じて、ろ過滅菌を行う。分散液は、前記滅菌済み活性成分を、基本となる分散媒、および上記に列挙した必要な他の成分を含む滅菌溶媒に加えることで調整できる。前記滅菌注入用溶液の調整に用いる滅菌粉末の場合、好適な調整法には、前記活性成分の粉末、および事前に滅菌したそのろ過溶液から望みの追加成分を生じる、減圧乾燥および凍結乾燥法を含むことがある。

【0414】

本発明の治療用化合物は、単独または薬学的に許容される担体との併用で、患者に投与することができる。前述のとおり、活性成分と担体の相対的割合は、例えば前記化合物の溶解性および化学的性質、選択した投与経路、および標準的な薬務によって決定することができる。

20

【0415】

本明細書に説明された前記化合物の投与量は、予防または治療に最も適しているが、投与形態、選択した特定の化合物、および治療中の特定患者の生理的特徴によって変化する。最初は少量を使用し、必要であれば、前記状況下で望みの効果が得られるまで、少しずつ増量することができる。ラットを用いた生理的研究に基づく治療用ヒト投与量は、1日あたり約0.01mg～約100mg/kg体重の範囲であり、この範囲の全組み合わせおよび下位の組み合わせとこの中の特定投与量も含まれる。別法として、前記治療用ヒト投与量を約0.4mg～約10gまたはそれ以上とすることができ、1日1回から数回、数種類の投与単位で投与することができる。一般的に言えば、経口投与にはより多い投与量が必要となる。

30

【0416】

さらに、治療に用いる場合に必要な前記化合物、またはその活性塩または誘導体の量は、選択した特定の塩だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、および患者の年齢と状態によって変化し、最終的には担当医または臨床医の自由裁量によるものであることは理解される。

【0417】

前記望みの用量は、都合良くは、単一用量、または例えば1日2回、3回、4回若しくはそれ以上の下位用量で適切な間隔で投与される分割用量として提示される。前記下位用量自体は、さらに例えば、吸入器による複数回の吸入または多数の眼への点眼投与など、多数の分離し大まかに間隔の空いた投与に分割することができる。

40

【0418】

前記用量は、当業者に周知の技術により、前記化合物の放出を制御することで提供することもできる。

【0419】

本明細書に説明された前記化合物は、オピオイドに追加するかその代わりとして、前記任意選択の薬学的に許容される担体に追加して、他の任意選択の活性成分と製剤化することもできる。他の活性成分は、これだけに限らないが、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、ステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬を含む抗炎症薬、麻酔薬、およびその混合物を含む。そのような追加成分には、以下のいずれかを含む。

50

【0420】

a. 抗菌剤

アミカシン (Amikacin)、アプラマイシン (Apramycin)、アルベカシン (Arbekacin)、バンベルマイシン (Bambermycins)、ブチロシン (Butirosin)、ジベカシン (Dibekacin)、ジヒドロストレプトマイシン (Dihydrostreptomycin)、ホーチミシン (Fortimicin(s))、フラジオマイシン (Fradhiomycin)、ゲンタマイシン (Gentamicin)、イセパマイシン (Isipamicin)、カナマイシン (Kanamycin)、ミクロノマイシン (Micronomicin)、ネオマイシン (Neomycin)、ネオマイシンアンデシルネート (Neomycin Undecylenate)、ネチルマイシン (Netilmicin)、パロモマイシン (Paromomycin)、リボスタマイシン (Ribostamycin)、シソマイシン (Sisomicin)、スペクチノマイシン (Spectinomycin)、ストレプトマイシン (Streptomycin)、ストレプトナイコジド (Streptonicozid) 及びトブラマイシン (Tobramycin) などのアミノグリコシド；

アジダムフェニコール (Azidamfenicol)、クロラムフェニコール (Chloramphenicol)、パルミチン酸クロラムフェニコール (Chloramphenicol Palmirate)、パントテン酸クロラムフェニコール (Chloramphenicol Pantothenate)、フローフェニコール (Florfenicol)、チアンフェニコール (Thiamphenicol) などのアンフェニコール (Amphenicols)；

リファミド (Rifamide)、リファンピン (Rifampin)、リファマイシン (Rifamycin) 及びリファキシミン (Rifaximin) などのアンサマイシン (Ansamycins)；

β-ラクタム (β-Lactams)；

イミペネム (Imipenem) などのカルバペネム (Carbapenems)；

1-カルバ (dethia) セファロスפורリン (1-Carba(dethia) Cephalosporin)、セファクター (Cefactor)、セファドロキシル (Cefadroxil)、セファマンドール (Cefamandole)、セファトリジン (Cefatrizine)、セファゼドン (Cefazedone)、セファゾリン (Cefazolin)、セフィキシム (Cefixime)、セフメノキシム (Cefmenoxime)、セフォジジム (Cefodizime)、セフォニシド (Cefonicid)、セフォペラゾン (Cefoperazone)、セフォラニド (Ceforanide)、セフォタキシム (Cefotaxime)、セフォチアム (Cefotiam)、セフピミゾール (Cefpimizole)、セフピリミド (Cefpirimide)、セフポドキシムプロキシチル (Cefpodoxime Proxetil)、セフロキサジン (Cefroxadine)、セフソロジン (Cefsulodin)、セフトアジジン (Ceftazidime)、セフテラム (Cefteram)、セフテゾール (Ceftezole)、セフチブテン (Ceftibuten)、セフチゾキシム (Ceftizoxime)、セフトリアキソン (Ceftriaxone)、セフロキシム (Cefuroxime)、セフゾナム (Cefuzonam)、セファセトリルナトリウム (Cephacetrile Sodium)、セファレキシン (Cephalexin)、セファログリシン (Cephaloglycin)、セファロリジン (Cephaloridine)、セファロスפורリン (Cephalosporin)、セファロチン (Cephalothin)、セファピリンナトリウム (Cephapirin Sodium)、セファラジン (Cephradine) 及びピブセファレキシン (Pivcefalexin) などのセファロスפורリン (Cephalosporins)；

セフブペラゾン (Cefbuperazone)、セフメタゾール (Cefmetazole)、セフミノクス (Cefminox)、セフェタン (Cefetan) 及びセフォキシチン (Cefoxitin) などのセファマイシン (Cephamycins)；

10

20

30

40

50

アズトレオナム (Aztreonam)、カルモナム (Carumonam) 及びチゲモナン (Tigemonan) などのモノバクタム (Monobactams) ;

フロモксеフ (Flomoxef) 及びモキサラクタム (Moxolactam) などのオキサセフェム (Oxacephems) ;

アミジノシリン (Amidinocillin)、アミジノシリン (Amdinocillin)、ピボキシル (Pivoxil)、アモキシシリン (Amoxicillin)、アンピシラン (Ampicillin)、アパルシリン (Apalcillin)、アスポキシリン (Aspoxicillin)、アジドシラン (Azidocillin)、アズロシラン (Azlocillin)、バカンピシリン (Bacampicillin)、ベンジルペニシリン酸 (Benzylpenicillinic Acid)、ベンジルペニシリン (Benzylpenicillin)、カルベニシリン (Carbenicillin)、カルフェシリン (Carfecillin)、カリンダシリン (Carindacillin)、クロメトシリン (Clometocillin)、クロキサシリン (Cloxacillin)、シクラシリン (Cyclacillin)、ジクロキサシリン (Dicloxacillin)、ジフェニシリン (Diphenicillin)、エピシリン (Epicillin)、フェンベニシリン (Fenbenicillin)、フロキシシリン (Floxacin)、ヘタシリン (Hetacillin)、レナンピシリン (Lenampicillin)、メタンピシリン (Metampicillin)、メチシリン (Methicillin)、メズロシリン (Mezlocillin)、ナフシリン (Nafcillin)、オキサシリン (Oxacillin)、ペナメシリン (Penamercillin)、ペネタメートヒドリオジド (Penethamate Hydriodide)、ペニシリンGベナタミン (Penicillin G Benethamine)、ペニシリンGベンザチン (Penicillin G Benzathine)、ペニシリンGベンズヒドリルアミン (Penicillin G Benzhydrylamine)、ペニシリンGカルシウム (Penicillin G Calcium)、ペニシリンGヒドロガミン (Penicillin G Hydragamine)、ペニシリンGカリウム (Penicillin G Potassium)、ペニシリンG. プロカイン (Penicillin G. Procaine)、ペニシリンN (Penicillin N)、ペニシリンO (Penicillin O)、ペニシリンV (Penicillin V)、ペニシリンVベンザチン (Penicillin V Benzathine)、ペニシリンVヒドラバミン (Penicillin V Hydrabamine)、ペニメピサイクリン (Penimepicycline)、フェネチシリン (Phenethicillin)、ピペラシリン (Piperacillin)、ピバピシリン (Pivapicillin)、プロピシリン (Propicillin)、キナシリン (Quinacillin)、スルベニシリン (Sulbenicillin)、タランピシリン (Talampicillin)、テモシリン (Temocillin) 及びチカルシリン (Ticaracillin) などのペニシリン (Penicillins) ;

クリンダマイシン (Clindamycin) 及びリンコマイシン (Lincomycin) などのリンコスミド (Lincosumides) ;

アジスロマイシン (Azithromycin)、カルボマイシン (Carbomycin)、クラリスロマイシン (Clarithromycin)、エリスロマイシン (Erythromycin(s)) およびその誘導体、ジョサマイシン (Josamycin)、ロイコマイシン (Leucomycins)、ミデカマイシン (Midecamycins)、ミオカマイシン (Miokamycin)、オレアンドマイシン (Oleandomycin)、プリマイシン (Primycin)、ロキタマイシン (Rokitamycin)、ロサラマイシン (Rosaramycin)、ロキシスロマイシン (Roxithromycin)、スピラマイシン (Spiramycin) 及びトロレアンドマイシン (Troleandomycin) などのマクロライド (Macrolides) ;

アジスロマイシン (Azithromycin)、カルボマイシン (Carbomycin)、クラリスロマイシン (Clarithromycin)、エリスロマイシン (Erythromycin(s)) およびその誘導体、ジョサマイシン (Josamycin)、ロイコマイシン (Leucomycins)、ミデカマイシン (Midecamycins)、ミオカマイシン (Miokamycin)、オレアンドマイシン (Oleandomycin)、プリマイシン (Primycin)、ロキタマイシン (Rokitamycin)、ロサラマイシン (Rosaramycin)、ロキシスロマイシン (Roxithromycin)、スピラマイシン (Spiramycin) 及びトロレアンドマイシン (Troleandomycin) などのマクロライド (Macrolides) ;

アジスロマイシン (Azithromycin)、カルボマイシン (Carbomycin)、クラリスロマイシン (Clarithromycin)、エリスロマイシン (Erythromycin(s)) およびその誘導体、ジョサマイシン (Josamycin)、ロイコマイシン (Leucomycins)、ミデカマイシン (Midecamycins)、ミオカマイシン (Miokamycin)、オレアンドマイシン (Oleandomycin)、プリマイシン (Primycin)、ロキタマイシン (Rokitamycin)、ロサラマイシン (Rosaramycin)、ロキシスロマイシン (Roxithromycin)、スピラマイシン (Spiramycin) 及びトロレアンドマイシン (Troleandomycin) などのマクロライド (Macrolides) ;

アジスロマイシン (Azithromycin)、カルボマイシン (Carbomycin)、クラリスロマイシン (Clarithromycin)、エリスロマイシン (Erythromycin(s)) およびその誘導体、ジョサマイシン (Josamycin)、ロイコマイシン (Leucomycins)、ミデカマイシン (Midecamycins)、ミオカマイシン (Miokamycin)、オレアンドマイシン (Oleandomycin)、プリマイシン (Primycin)、ロキタマイシン (Rokitamycin)、ロサラマイシン (Rosaramycin)、ロキシスロマイシン (Roxithromycin)、スピラマイシン (Spiramycin) 及びトロレアンドマイシン (Troleandomycin) などのマクロライド (Macrolides) ;

アジスロマイシン (Azithromycin)、カルボマイシン (Carbomycin)、クラリスロマイシン (Clarithromycin)、エリスロマイシン (Erythromycin(s)) およびその誘導体、ジョサマイシン (Josamycin)、ロイコマイシン (Leucomycins)、ミデカマイシン (Midecamycins)、ミオカマイシン (Miokamycin)、オレアンドマイシン (Oleandomycin)、プリマイシン (Primycin)、ロキタマイシン (Rokitamycin)、ロサラマイシン (Rosaramycin)、ロキシスロマイシン (Roxithromycin)、スピラマイシン (Spiramycin) 及びトロレアンドマイシン (Troleandomycin) などのマクロライド (Macrolides) ;

10

20

30

40

50

アンフォマイシン (Amphomycin)、バシトラシン (Bacitracin)、カプレオマイシン (Capreomycin)、コリスチン (Colistin)、エンドゥラシジン (Enduracidin)、エンビオマイシン (Enviomycin)、フサファンギン (Fusafungine)、グラミシジン (Gramicidin(s))、グラミシジン S (Gramicidin S)、ミカマイシン (Mikamycin)、ポリマイキシン (Polymyxin)、ポリマイキシンβ-メタンスルホン酸 (Polymyxin β-Methanesulfonic Acid)、プリステナマイシン (Pristinamycin)、リストセチン (Ristocetin)、テイコプラニン (Teicoplanin)、チオストレプトン (Thiostrepton)、ツベラクチノマイシン (Tuberactinomycin)、チロシジン (Tyrocidine)、チロトリシン (Tyrothricin)、バンコマイシン (Vancomycin)、ビオマイシン (Viomycin(s))、ヴァージニアマイシン (Virginiamycin) 及び亜鉛バシトラシン (Zinc Bacitracin) などのポリペプチド；

10

スパイシクリン (Spicycline)、クロルテトラシクリン (Chlortetracycline)、クロモシクリン (Clomocycline)、デメクロシクリン (Demeclocycline)、ドキシシクリン (Doxycycline)、グアメシクリン (Guamecycline)、リメシクリン (Lymecycline)、メクロシクリン (Meclocycline)、メタシクリン (Methacycline)、ミノシクリン (Minocycline)、オキシテトラシクリン (Oxytetracycline)、ペニメピシクリン (Penimepicycline)、ピバシクリン (Pipacycline)、ロリテトラシクリン (Rolitetetracycline)、サンシクリン (Sancycline)、セノシクリン (Senocyclin) 及びテトラシクリン (Tetracycline) などのテトラシクリン (Tetracyclines)；及び、

20

シクロセリン (Cycloserine)、ムピロシン (Mupirocin)、ツベリン (Tuberin) などの他の抗菌剤である。

【0421】

b. 合成抗菌剤

ブロジモプリム (Brodinoprim)、テトロキソプリム (Tetroxoprim) 及びトリメトプリム (Trimethoprim) などの2, 4-ジアミノピリミジン；

30

フラルタドン (Furaltadone)、フラズリウム (Furazolum)、ニフラデン (Nifuradene)、ニフラテル (Nifuratel)、ニフロフォルリン (Nifurfoline)、ニフラピリノール (Nifurpirinol)、ニフラプラジン (Nifurprazine)、ニフラトイノール (Nifurtoinol) 及びニトロフラントイン (Nitrofurantoin) などのニトロフラン (Nitrofurans)；

アミフロキサシン (Amifloxacin)、シノキサシン (Cinoxacin)、シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)、ジフロキサシン (Difloxacin)、エノキサシン (Enoxacin)、フレロキサシン (Fleroxacin)、フロメキン (Flumequine)、ロメフロキサシン (Lomefloxacin)、ミロキサシン (Miloxacin)、ナリジキシ酸 (Nalidixic Acid)、ノルフロキサシン (Norfloxacin)、オフロキサシン (Ofloxacin)、オキシリン酸 (Oxolinic Acid)、ペルフロキサシン (Perfloxacin)、ピペミジン酸 (Pipemidic Acid)、ピロミジン酸 (Piromidic Acid)、ロソキサシン (Rosoxacin)、テマフロキサシン (Temafloracin) 及びトスフロキサシン (Tosufloxacin) などのキノロン (Quinolones) 及びその類似体；

40

アセチルスルファメトキシピラジン (Acetyl Sulfamethoxypyra

50

zine)、アセチルスルフィソキサゾール (Acetyl Sulfoxazole)、アゾスルファミド (Azosulfamide)、ベンジルスルファミド (Benzylsulfamide)、クロラミン-β (Chloramine-β)、クロラミン-T (Chloramine-T)、ジクロラミン-T (Dichloramine-T)、フルモサルファチアゾール (Formosulfathiazole)、N. sup. 2-ホルミル-スルフィソミジン (N. sup. 2-Formyl-sulfisomidine)、N. sup. 4-β-D-グルコシルスルファニラミド (N. sup. 4-β-D-Glucosylsulfanilamide)、マフェニド (Mafenide)、4'- (メチル-スルファモイル) スルファニラニリド (4'- (Methyl-sulfamoyl) sulfanilamide)、p-ニトロスルファチアゾール (p-Nitrosulfathiazole)、ノプリルスルファミド (Noprylsulfamide)、フタルルスルファセタミド (Phthalylsulfacetamide)、フタルルスルファチアゾール (Phthalylsulfathiazole)、サラゾスルファジミジン (Salazosulfadimidine)、スクシニルスルファチアゾール (Succinylsulfathiazole)、スルファベンザミド (Sulfabenzamide)、スルファセタミド (Sulfacetamide)、スルファクロルピリダジン (Sulfachlorpyridazine)、スルファシリソイジン (Sulfachrysoidine)、スルファシチン (Sulfacytine)、スルファジアジン (Sulfadiazine)、スルファジクラミド (Sulfadicroamide)、スルファジメトキシ (Sulfadimethoxine)、スルファドキシ (Sulfadoxine)、スルファエチドール (Sulfaethidole)、スルファグアニジン (Sulfaguanidine)、スルファグアノール (Sulfaguanol)、スルファレン (Sulfalene)、スルファロキシン酸 (Sulfaloxic Acid)、スルファメラジン (Sulfamerazine)、スルファメター (Sulfameter)、スルファメタジン (Sulfamethazine)、スルファメチゾール (Sulfamethizole)、スルファメトミジン (Sulfamethomidine)、スルファメトキサゾール (Sulfamethoxazole)、スルファメトキシピリダジン (Sulfamethoxypyridazine)、スルファメトロール (Sulfametrole)、スルファミドクリソイジン (sulfamidochrysoidine)、スルファモキソール (Sulfamoxole)、スルファニラミド (Sulfanilamide)、スルファニラミドメタンスルホン酸トリエタノールアミン塩 (Sulfanilamidomethanesulfonic Acid Triethanolamine Salt)、4-スルファニラミドサリサイクリン酸 (4-Sulfanilamidosalicylic Acid)、N⁴-スルファニリルスルファニラミド (N⁴-Sulfanilylsulfanilamide)、スルファニリルウレア (Sulfanilylurea)、N-スルファニル-3, 4-キシラミド (N-Sulfanilyl-3, 4-xylamide)、スルファニトラン (Sulfanitran)、スルファペリン (Sulfaperine)、スルファフェナゾール (Sulfaphenazole)、スルファプロキシリン (Sulfaproxyline)、スルファピラジン (Sulfapyrazine)、スルファピリジン (Sulfapyridine)、スルファソミゾール (Sulfasomizole)、スルファシマジン (Sulfasymazine)、スルファチアゾール (Sulfathiazole)、スルファチオウレア (Sulfathiourea)、スルファトラミド (Sulfatolamide)、スルフィソミジン (Sulfisomidine) 及びスルフィソキサゾール (Sulfoxazole) などのスルホンアミド (Sulfonamides) ;

アセダプソン (Acedapsone)、アセジアスルホン (Acediasulfone)、アセトスルホン (Acetosulfone)、ダプソン (Dapsone)、ジアチモスルホン (Diathymosulfone)、グルコスルホン (Glucosu

10

20

30

40

50

l fone)、ソラスルホン (Solasulfone)、スクシスルホン (Succisulfone)、スルファニル酸 (Sulfanilic Acid)、p-スルファニルベンジルアミン (p-Sulfanilylbenzylamine)、p, p'-スルフォニルジアニリン-N, N'-ジガラクトシド (p, p'-sulfonyldianiline-N, N'-digalactoside)、スルフォキソン (Sulfoxone) 及びチアゾールスルホン (Thiazolsulfone) などのスルホン (Sulfones) ;

クロフォクトール (Cllofocitol)、ヘキセジン (Hexedine)、マガイニン (Magainins)、メテナミン (Methenamine)、メテナミンアンヒドロメチレン-クエン酸 (Methenamine Anhydromethylene-citrate)、メテナミン馬尿酸 (Methenamine Hippurate)、メテナミンマンデレート (Methenamine Mandelate)、メテナミンスルフォサリチル酸 (Methenamine Sulfosalicylate)、ニトロキソリン (Nitroxoline)、スクアラミン (Squalamine) 及びキシボモール (Xibomol) などの他の薬剤。

【0422】

c. 抗真菌薬 (抗生剤)

アンフォテリシン-B (Amphotericin-B)、カンジシジン (Candididin)、ダーモスタチン (Dermostatin)、フィリピン (Filipin)、フンギクロミン (Fungichromin)、ハチマイシン (Hachimycin)、ハマイシン (Hamycin)、ルセンソマイシン (Lucensomycin)、メパートリシン (Mepartricin)、ナタマイシン (Natamycin)、ナイスタチン (Nystatin)、ペシロシン (Pecilocin)、ペリマイシン (Perimycin) などのポリエン (Polyenes) ; 及びアザセリン (Azaserine)、グリセオフォルビン (Griseofulvin)、オリゴマイシン (Oligomycins)、ピロールニトリン (Pyrrolnitrin)、シクサニン (Siccadin)、ツベルシジン (Tubercidin) 及びビリジン (Viridin) などの他の薬剤。

【0423】

d. 抗真菌薬 (合成)

ナフチフィン (Naftifine) 及びテルビナフィン (terbinafine) などのアリラミン (Allylamines) ;

ビフォナゾール (Bifonazole)、ブトコナゾール (Butoconazole)、クロルダントイン (Chlordantoin)、クロルミダゾール (Chlormidazole)、クロコナゾール (Cloconazole)、クロトリマゾール (Clotrimazole)、エコナゾール (Econazole)、エニルコナゾール (Enilconazole)、フィンチコナゾール (Finticonazole)、イソコナゾール (Isoconazole)、ケトコナゾール (Ketoconazole)、ミコナゾール (Miconazole)、オモコナゾール (Omoconazole)、オキシコナゾール硝酸 (Oxiconazole Nitrate)、スルコナゾール (Sulconazole) 及びチオコナゾール (Tioconazole) などのイミダゾール (Imidazoles) ;

フルコナゾール (Fluconazole)、イトラコナゾール (Itraconazole)、ターコナゾール (Terconazole) などのトリアゾール (Triazoles) ;

アクリソルシン (Acrisorcine)、アモロルフィン (Amorolfine)、ビフェナミン (Biphenamine)、ブロモサリチルクロラニリド (Bromosalicylchloranilide)、ブクロサミド (Buclosamide)、クロフェネシン (Chlophenesine)、シクロピロックス (Ciclopirox)、クロキシキン (Cloxyquin)、コパラフィネート (Coparaffin

10

20

30

40

50

ate)、ジアムタゾール(Diamthazole)、ジヒドロクロライド(Dihydrochloride)、エグザラミド(Exalamide)、フルシトシン(Flucytosine)、ハレタゾール(Halethazole)、ヘキセチジン(Hexetidine)、ルフルカーバン(Loflucarban)、ニフラテル(Nifuratel)、カリウムヨウ化物(Potassium Iodide)、プロピオン酸(Propionic Acid)、ピリチオン(Pyriithione)、サリチルアニリド(Salicylanilide)、スルベンチン(Sulbentine)、テノニトロゾール(Tenonitrozole)、トルシクレート(Tolciclate)、トリンデート(Tolindate)、トルナフテート(Tolnaftate)、トリセチン(Tricetin)、ウジョチオン(Ujothion)及びウンデシレン酸(Undecylenic Acid)などの他の薬剤。

10

【0424】

e. 抗緑内障剤

ダピプラゾーク(Dapiprazole)、ジクロフェナミド(Dichlorophenamide)、ジピベフリン(Dipivefrin)及びピロカルパイン(Pilocarpine)などの抗緑内障剤。

【0425】

f. 抗炎症剤

コルチコステロイド(Corticosteroids)、エトフェナメート(Etofenamate)、メクロフェナミン酸(Meclofenamic Acid)、メファナミン酸(Mefanamic Acid)、ニフルミン酸(Niflumic Acid)などのアミノアリルカルボキシル酸誘導体(aminoarylcarboxylic Acid Derivatives)；

20

アセメタシン(Acemetacin)、アムフェナックシンメタシン(Amfenac Cinmetacin)、クロピラック(Clopirac)、ジクロフェナック(Diclofenac)、フェンクロフェナック(Fenclofenac)、フェンクロラック(Fenclorac)、フェンクロジン酸(Fenclozic Acid)、フェンチアザック(Fentiazac)、グルカメタシン(Glucametacin)、イソゼパック(Isozepac)、ロナゾラック(Lonazolac)、メチアシニン酸(Metiazinic Acid)、オキサメタシン(Oxametacin)、プログルメタシン(Proglumetacin)、スリンダック(Sulindac)、チアラミド(Tiaramide)及びトルメチン(Tolmetin)などのアリール酢酸誘導体(Arylacetic Acid Derivatives)；
ブチブフェン(Butibufen)及びフェンブフェン(Fenbufen)などのアリール酪酸誘導体(Arylbutyric Acid Derivatives)；
クリダナック(Clidanac)、ケトロラック(Ketorolac)及びチノリジン(Tinoridine)などのアリールカルボキシリン酸(Arylcarboxylic Acids)；

30

ブクロキシ酸(Bucloxic Acid)、カルプロフェン(Carprofen)、フェノプロフェン(Fenoprofen)、フルノキサプロフェン(Flunoxaprofen)、イブプロフェン(Ibuprofen)、イブプロキサム(Ibuproxam)、オキサプロジン(Oxaprozin)、ピケトプロフェン(Piketoprofen)、ピルプロフェン(Pirprofen)、プラノプロフェン(Pranoprofen)、プロチジニン酸(Protizinic Acid)及びチアプロフェニン酸(Tiaprofenic Add)などのアリールプロピニン酸誘導体(Arylpropionic Acid Derivatives)；

40

メピリゾール(Mepirizole)などのピラゾール(Pyrazoles)；
クロフェゾン(Clofezone)、フェプラゾン(Feprazone)、モフェブタゾン(Mofebutazone)、オキシエンブタゾン(Oxyphenbutazone)、フェニルブタゾン(Phenylbutazone)、フェニルピラゾリジニ

50

ノン (Phenyl Pyrazolidinones)、スクシブゾン (Suxibuzone) 及びチアゾリノブタゾン (Thiazolinobutazone) などのピラゾロン (Pyrazolones) ;

ブロモサリゲニン (Bromosaligenin)、フェンドサル (Fendosal)、グリコールサリチル酸 (Glycol Salicylate)、メサラミン (Mesalamine)、1-ナフチルサリチル酸 (1-Naphthyl Salicylate)、オルサラジン (Olsalazine) 及びスルファサラジン (Sulfasalazine) などのサリチル酸誘導体 (Salicylic Acid Derivatives) ;

ドロキシカム (Droxicam)、イソキシカム (Isoxicam) 及びピロキシカム (Piroxicam) などのチアジンカルボキサミド (Thiazinecarboxamides) ;

e-アセトアミドカプロイン酸 (e-Acetamidocaproic Acid)、S-アデノシルメチオニン (S-Adenosylmethionine)、3-アミノ-4-ヒドロキシブチリン酸 (3-Amino-4-hydroxybutyric Acid)、アミキセトリン (Amixetrine)、ベンダザック (Bendazac)、ブコローム (Bucolome)、カルバゾン (Carbazones)、ジフェンピラミド (Difenpiramide)、ジタゾール (Ditazol)、グアイアズレン (Guaiazulene)、マイコフェノール酸のヘテロサイクリンアミノアルキルエステル及び誘導体 (Heterocyclic Aminoalkyl Esters of Mycophenolic Acid and Derivatives)、ナブメトン (Nabumetone)、ニメスリド (Nimesulide)、オルゴテイン (Orgotein)、オキサセプロール (Oxaceprol)、オキサゾール誘導体 (Oxazole Derivatives)、パラニリン (Paranyline)、ピフォキシメ (Pifoxime)、2-置換-4, 6-ジ-三級ブチル-s-ヒドロキシ-1, 3-ピリミジン (2-substituted-4, 6-di-tertiary-butyl-s-hydroxy-1, 3-pyrimidines)、プロカゾン (Proquazone) 及びテニダップ (Tenidap) などの他の薬剤。

【0426】

g. 抗敗血症剤

アレキシジン (Alexidine)、アンバゾン (Ambazone)、クロルフエキシジン (Chlorhexidine) 及びピクロキシジン (Picloxydine) などのグアニジン (Guanidines) ;

ボミル塩化物 (Bomyl Chloride)、カルシウムヨウ素酸塩 (Calcium Iodate)、ヨウ素 (Iodine)、ヨードモノクロライド (Iodine Monochloride)、ヨードトリクロライド (Iodine Trichloride)、ヨードホルム (Iodoform)、ポビドン-ヨード (Povidone-Iodine)、ヒポクトライトナトリウム (Sodium Hypochlorite)、ヨウ素酸ナトリウム (Sodium Iodate)、シムクロセン (Symclosene)、ヨウ化チモール (Thymol Iodide)、トリクロカルバン (Triclocarban)、トリクロサン (Triclosan) 及びトロクロセンカリウム (Troclosene Potassium) などのハロゲン/ハロゲン化合物 ;
フラゾリドン (Furazolidone)、2-(メトキシメチル)-5-ニトロフラン (2-(Methoxymethyl)-5-Nitrofuran)、ニドロキシゾン (Nidroxyzone)、ニフロキシム (Nifuroxime)、ニフルジド (Nifurzide) 及びニトロフラゾン (Nitrofurazone) などのニトロフラン (Nitrofurans) ;

アセトメロクトール (Acetomerocetol)、クロロキシレノール (Chloroxylenol)、ヘキサクロロフェン (Hexachlorophene)、1-ナフチルサリチル酸 (1-Naphthyl Salicylate)、2, 4, 6-トリ

10

20

30

40

50

ブローモ-*m*-クレゾール (2, 4, 6-Tri bromo-*m*-cresol) 及び 3', 4', 5-トリクロロサリチルアニリド (3', 4', 5-Trichlorosalicylanilide) などのフェノール;

アミノキノリド (Aminoquinuride)、クロロキシ (Chloroxine)、クロルキナルドール (Chlorquinaldol)、クロキシキン (Cloxyquin)、エチルヒドロキユプリン (Ethylhydrocupreine)、ハルキノール (Halquinol)、ヒドラスチン (Hydrastine)、8-ヒドロキシキノリン (8-Hydroxyquinoline) 及びサルフェート (Sulfate) などのキノリン (Quinolines); 及び

ホウ酸 (Boric Acid)、クロロアゾジン (Chloroazodin)、*m*-クレシルアセチル酸 (*m*-Cresyl Acetate)、銅二価硫酸 (Cupric sulfate) 及びイヒタモール (Ichthammol) などの他の薬剤。

10

【0427】

h. 抗ウイルス剤

2-アセチル-ピリジン 5-((2-ピリジルアミノ)チオカルボニル)チオカルボノヒドラゾン (2-Acetyl-Pyridine 5-((2-pyridylamino)thiocarbonyl)Thiocarbonohydrazone)、アシクロビル (Acyclovir)、ジデオキシアデノシン (Dideoxyadenosine)、ジデオキシシチジン (Dideoxycytidine)、ジデオキシイノシン (Dideoxyinosine)、エドクスジン (Edoxudine)、フロクスリジン (Floxuridine)、ガンシクロビル (Ganciclovir)、イドクスリジン (Idoxuridine)、MADU、ピリジノン (Pyridinone)、トリフルリジン (Trifluridine)、ビドラルビン (Vidrarbine) 及びジドブドリン (Zidovudline) などのプリン/ピリミジノン (Pyrimidinones);

20

アセチルロイシンモノエタノールアミン (Acetyl leucine Monoethanolamine)、アクリジナミン (Acridinamine)、アルキルイソオキサゾール (Alkylisooxazoles)、アマンタジン (Amantadine)、アミジノマイシン (Amidinomycin)、クミンアルデヒドチオセミカルブゾン (Cuminaldehyde Thiosemicarbazone)、フォスカメットナトリウム (Foscarnet Sodium)、ケトキサール (Kethoxal)、キゾザイム (Lysozyme)、メチサゾン (Methisazone)、モロキシジン (Moroxydine)、ポドフィロトキシ (Podophyllotoxin)、リバビリン (Ribavirin)、リマンタジン (Rimantadine)、スタリマイシン (Stallimycin)、スタトロ (Statolon)、チモシン (Thymosins)、トロマンタジン (Tromantadine) 及びゼナゾン酸 (Xenazoic Acid) などの他の薬剤。

30

【0428】

i. 神経痛/神経因性疼痛用薬剤

アスピリン、アセトアミノフェン及びイブプロフェンなどの軽度OTC薬鎮痛剤。

40

コデイン (codeine) などの麻薬性鎮痛剤。

カルバマゼピン (carbamazepine)、ギャバペンチン (gabapentin)、ラモトリジン (lamotrigine) 及びフェニトイン (phenytoin) などの抗発作性薬物。

アミトリプチリン (amitryptiline) などの抗降下剤。

【0429】

j. 鬱の治療用薬剤

フルオキセチン (Fluoxetine)、パロキセチン (Paroxetine)、フルボキサミン (Fluvoxamine)、シタプロラム (Citalopram) 及びセルトラリン (Sertraline) などの選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SS

50

R I s)。

イミパラミン (Imipramine)、アミトリプチリン (Amitriptyline)、デシパラミン (Desipramine)、ノルトリプチリンプロトリプチリン (Nortriptyline Protriptyline)、トリミプラミン (Trimipramine)、ドキセピン (Doxepin)、アモキサピン (Amoxapine) 及びクロミプラミン (Clomipramine) などの三環系抗鬱剤。

トラニルシプロミン (Tranylcypromine)、フェネルジン (Phenelzine) 及びイソカルボキサジド (Isocarboxazid) などのモノアミノキシダーゼ阻害剤 (MAOIs)。

アモキシピン (Amoxipine)、マプロチリン (Maprotiline) 及びトラゾドン (Trazodone) などの複素環系抗鬱剤。

ベンラファキシン (Venlafaxine)、ネファゾドン (Nefazodone) 及びミラタザピン (Mirtazapine) などの他の薬剤。

【0430】

k. 失調症の治療用薬剤

プロパンテリン (propantheline) などの抗コリン作用薬。

オキシブチニン (oxybutynin)、トルテロジン (tolterodine)、及びフラボキサート (flavoxate) などの抗鎮痙剤。

イミプラミン (imipramine) 及びドキセピン (doxepin) などの三環系抗鬱剤。

トルテロジン (tolterodine) などのカルシウムチャンネル遮断薬。

テルブタリン (terbutaline) などのベータアゴニスト。

【0431】

l. 抗パーキンソン病薬剤

デプレニル (Deprenyl)、アマンタジン (Amantadine)、レボドパ (Levodopa) 及びカルビドパ (Carbidopa)。

【0432】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする患者において、オピオイド受容体、好ましくはδオピオイド受容体と結合する方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIIA、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む、本明細書に記載されたような化合物の有効量を前記患者に投与する工程を有するものである。前記δオピオイド受容体は、中枢神経系に或いは中枢神経系の末梢に位置付けされるものである。特定の好ましい実施形態において、本発明の化合物の結合は、前記オピオイド受容体の活性を、好ましくはアゴニストとして調節する。特定の好ましい実施形態において、化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIIA、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物は、実質的に血管脳関門を通過できない。好ましくは、本明細書に記載されたような前記化合物は、末梢性に選択的である。

【0433】

本発明のスピロ環状複素環誘導体及びこれら化合物を含有した薬学的組成物は、多数の方法で使用される。特定の実施形態において、前記スピロ環状複素環誘導体は、δオピオイド受容体のリガンドであり、例えば胃腸障害、尿失禁（例えばストレス性尿失禁、切迫性尿失禁及び良性前立腺肥大症、及び過活動性膀胱障害）を含む泌尿生殖器路障害（以下の参考文献R. B. Moreland et al., Perspectives in Pharmacology, Vol. 308 (3), pp. 797-804 (2004) 及びM. O. Fraser, Annual Reports in Medicinal Chemistry, Chapter 6, pp. 51-60 (2003) を参照の

こと、これらはこの参照によって本明細書に組み込まれる)、免疫調節障害、炎症性障害、呼吸機能障害、鬱病、不安症、気分障害、ストレス関連性障害、交感神経系障害、咳 (tussis)、運動障害、外傷性障害、脳卒中、心不整脈、緑内障、性機能不全、ショック、脳浮腫、大脳虚血、心臓バイパス手術及び移植からの大脳欠損、全身性エリテマトーデス、ホジキン病、シェーグレン症候群、癲癇、及び臓器移植や皮膚衣装における拒絶、及び物質依存症を治療及び／予防するための方法において、inter aliaで有用である。特定の他の実施形態において、スピロ環状複素環誘導体は、 δ オピオイド受容体のリガンドであり、心筋梗塞に続く心保護を提供するための方法において、麻酔状態を提供し維持するための方法において、及び患者におけるオピオイド受容体の分解或いは機能不全を検出、画像化或いはモニタリングする方法において、inter aliaで有用である。

10

【0434】

従って、本発明の好ましい実施形態によると、痛みを予防或いは治療する方法が提供され、その方法は例えば、化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む、本明細書に記載されたような化合物の有効量を、前記患者に投与する工程を有するものである。

【0435】

特定の好ましい実施形態において、痛みを予防或いは治療する本方法はさらに、神経痛及び／若しくは神経因性疼痛の治療用の薬剤の有効量を患者に投与する工程を有するものである。

20

【0436】

別の実施形態において、本発明は、胃腸機能不全を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書に記載されたような化合物の有効量を、そのような治療を必要とする患者へ投与する工程を有するものである。

【0437】

別の実施形態において、本発明は、尿失禁（例えばストレス性尿失禁、切迫性尿失禁及び良性前立腺肥大症、及び過活動性膀胱障害）などの泌尿生殖器路障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書に記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

30

【0438】

特定の好ましい実施形態において、泌尿生殖器路障害を予防或いは治療する本方法はさらに、尿失禁の治療用の薬剤の有効量を患者に投与する工程を有するものである。

40

【0439】

別の実施形態において、本発明は、免疫調節障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書に記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。免疫調節障害とは、これに限定されるものではないが、自己免疫疾患、膠原病、アレルギー、抗腫瘍剤の投与に関連した副作用、及び抗ウイルス剤の投与に関連した副作用を含む。自己免

50

疫疾患とは、これに限定されるものではないが、関節炎、皮膚移植に関連した自己免疫疾患、臓器移植に関連した自己免疫疾患、及び手術に関連した自己免疫疾患を含む。

【0440】

別の実施形態において、本発明は、炎症性障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。免疫性障害とは、これに限定されるものではないが、関節炎、乾癬、喘息、或いは炎症性腸疾患を含む。

10

【0441】

別の実施形態において、本発明は呼吸機能障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。呼吸機能障害は、これに限定されるものではないが、喘息或いは肺浮腫を含む。

【0442】

20

別の実施形態において、本発明は、不安症を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0443】

別の実施形態において、本発明は気分障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

30

【0444】

特定の好ましい実施形態において、気分障害を予防或いは治療する本発明はさらに、鬱病の治療用薬剤の有効量を患者に投与する工程を有するものである。

【0445】

別の実施形態において、本発明はストレス関連性障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。ストレス関連性障害は、これに限定されるものではないが、外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、及び社会恐怖症強迫性障害を含む。

40

【0446】

別の実施形態において、本発明は注意欠陥多動性障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、

50

XXX I I I 及び／若しくはXXX I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0447】

別の実施形態において、本発明は交感神経系障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I 及び／若しくはXXX I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0448】

別の実施形態において、本発明は咳 (t u s s i s) を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I 及び／若しくはXXX I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0449】

別の実施形態において、本発明は、振戦、パーキンソン病、トゥレット症候群及びジスキネジアを含む運動障害を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I 及び／若しくはXXX I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0450】

特定の好ましい実施形態において、運動障害を予防或いは治療する本方法はさらに、パーキンソン病の治療用薬剤の有効量を患者に投与する工程を有するものである。

【0451】

別の実施形態において、本発明は、脊髄或いは脳を含む中枢神経系に対する外傷性障害を治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I 及び／若しくはXXX I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0452】

別の実施形態において、本発明は脳卒中を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I 及び／若しくはXXX I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0453】

別の実施形態において、本発明は心不整脈を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I 及び／若しくはXXX I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0454】

別の実施形態において、本発明は緑内障を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I及び／若しくはX X X I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0455】

別の実施形態において、本発明は、早発性射精を含む性機能不全を予防或いは治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I及び／若しくはX X X I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

10

【0456】

別の実施形態において、本発明は、ショック、脳浮腫、大脳虚血、心臓バイパス手術及び移植からの大脳欠損、全身性エリテマトーデス、ホジキン病、シェーグレン症候群、癲癇、及び臓器移植や皮膚衣装における拒絶から成る群から選択された症状を治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I及び／若しくはX X X I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

20

【0457】

別の実施形態において、本発明は、アルコール、ニコチン或いはオピオイドなどの薬剤への依存症を含む物質依存症を治療するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I及び／若しくはX X X I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

30

【0458】

別の実施形態において、本発明は臓器及び細胞の生存を改善するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I A、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I及び／若しくはX X X I Vの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0459】

臓器及び細胞の生存、及び臓器保存を改善するための方法における本化合物を評価する及び／若しくは使用する技術は、例えばC. V. Borlongan et al., Frontiers in Bioscience (2004), 9 (Suppl.), 3392-3398, Su, Journal of Biomedical Science (Basel) (2000), 7 (3), 195-199、及び米国特許第5,656,420号に記載されており、これらに開示されたことはこの参照によってその全体が本明細書に組み込まれるものである。

40

【0460】

別の実施形態において、本発明は心筋梗塞に続く心保護を提供するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、

50

XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。

【0461】

別の実施形態において、本発明は麻酔の必要性を減少させるための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそ

10

【0462】

別の実施形態において、本発明は麻酔状態を作り出す或いは維持するための方法に関するものであり、その方法は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の有効量をそのような治療を必要とする患者に投与する工程を有するものである。前記方法はさらに、本発明の化合物と同時に投与される麻酔薬を前記患者に投与する工程を有するものである。適切な麻酔薬は、例えば吸入麻酔薬、睡眠薬、抗不安薬、神経筋遮断薬及びオ

20

【0463】

本発明の化合物及び薬学的組成物で治療される及び／若しくは予防される付加的な疾患及び／若しくは障害は、例えば国際公報第WO2004/062562 A2号、第WO2004/063157 A1号、第WO2004/063193 A1号、第WO2004/041801 A1号、第WO2004/041784 A1号、第WO2004/041800 A1号、第WO2004/060321 A2号、第WO2004/035541 A1号、第WO2004/035574 A2号、第WO2004041802 A1号、米国公報第US2004082612 A1号、国際公報第WO2004026819 A2号、第WO2003057223 A1号、第WO2003037342 A1号、第WO2002094812 A1号、第WO2002094810 A1号、第WO2002094794 A1号、第WO2002094786 A1号、第WO2002094785 A1号、第WO2002094784 A1号、第WO2002094782 A1号、第WO2002094783 A1号、第WO2002094811 A1号に記載されているものを含み、これらに開示されたことはこの参照によ

30

【0464】

特定の実施形態において、本発明は、例えば化学式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII及び／若しくはXXXIVの化合物を含む本明細書で記載されたような化合物の放射線標識化誘導体及び同位体的に標識された誘導体に関するものである。適切な標識は、例えば²H、³H、¹¹C、¹³C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁸O、¹⁸F及び³⁴Sを含む。そのような標識化誘導体は、例えば代謝産物道程研究及びそれと同等の研究用に陽電子放出断層撮影図を用いるような生物学研究に有用である。そのような診断画像化方法は、例えば本発明の化合物の放射線標識化誘導体或いは同位体的に標識された誘導体を患者へ投与し、例えば陽電子放出断層撮影図などの適切なエネルギーの適用

40

50

によって前記患者を画像化する工程を有するものである。同位体的に及び放射線標識化誘導体は、当業者にはよく知られた技術を用いて準備される。

【0465】

本発明は、以下の特異的な、限定されない実施例を参照することによって説明されるであろう。有機合成の分野の当業者は、本発明の化合物に対する他の合成経路が存在することを理解するであろう。本明細書で使用された試薬及び中間体は商業的に利用可能である、若しくは標準的な文献手順に従って調合されるであろう。

【0466】

調合の方法

表1、2及び3に記載された実施例は、スキーム1～57に従って調合される。化合物1A-1Uの合成は、スキーム1に概略されている。2'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体1.1a-1.1mは、室温での適切な(neat)ピロリジン中(方法1A)の、或いはピロリジン存在下での還流メタノール中(方法1B)の1-Boc-4-ピペリドンと縮合され、N-Boc-スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン]-4(3H)-オン誘導体1.3を提供する。ケトン1.3のエノールトリフレート誘導体1.5への変換は、N-フェニルビス(トリフルオロメタネスルフォニミド)1.4をトリフレート化試薬として使用して達成される。テトラキストリフェニルフォスフィリンパラジウム(tetrakis triphenyl phosphine palladium)(0)(方法1C)、若しくは活性型炭素上のパラジウム(10wt. %、乾燥基板)(方法1D)、リチウム塩化物、及び炭酸ナトリウムの水溶液の存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体1.5と、4-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸1.6(Comb i-Blocks Inc. から商業的に利用可能)或いは2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン1.7とのスズキ型カップリングは、化合物1.8を産出し、この化合物は酸性条件下(方法1E: 無水HCl, ジエチルエーテル, 室温、或いは方法1F: 適切なトリフルオロアセチル酸、室温)で最終産物(化合物1A-1T)へと変換された。ボロントリプロマイドを用いた化合物1Gのジメチル化は、対応するフェノール誘導体(化合物1U)を提供する。ボロン化誘導体1.7は2, 5-ジブロモピリジン1.9から4工程で調合される。2, 5-ジブロモピリジンのn-ブチルリチウムでの処理は、対応するリチウム化誘導体を提供し、これは二酸化炭素と反応し5-ブロモピリジン-2-カルボキシル酸1.10を提供する。カルボキシル酸誘導体1.10のオキサリル塩化物での処理は、アシクロライド1.11を製造し、これはジエチルアミン1.12と反応し5-ブromo-2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)-ピリジン1.13を提供する。アリル臭化物1.13の対応するボロン誘導体1.7への変換は、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン1.14及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物([Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂]と省略される)を用いて達成された。

【0467】

化合物2A-2Fの合成は、スキーム2に概説してある。2'-5'-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体2.1は、ピロリジンの存在下で還流メタノールにおいて1-Boc-4-ピペリドン1.2と縮合され、N-Boc-スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン]-4(3H)-オン2.2を提供し、これはtert-ブチルジメチルシリル塩化物2.3を用いてシリルエーテル誘導体2.4に変換される。ケトン2.4のエノールトリフレート誘導体2.5への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルフォニミド)1.4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)(方法1C)、或いは活性型炭素上のパラジウム(10wt. %; 乾燥基板)(方法1D)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液の存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおける4-(N, N-ジエチルアミ

ノカルボニ)ーフェニルボロン酸 1. 6 或いは 2-(N, N-ジエチルカルボニル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル)-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリジン 1. 7 とのエノールトリフレート誘導体 2. 5 のスズキ型カップリングは、化合物 2. 6 を産出する。テトラヒドロフランにおけるテトラブチルアンモニウムフッ化物 (T B A F) を用いた 2. 6 のシリル保護基の除去は、フェノール誘導体 2. 7 を産出し、これは酸性条件下で最終産物化合物 2 A 及び 2 B へ変換される。フェノール 2. 7 からの各エーテル誘導体 2. 9 の調合は、適切なアルキルボロミド (2. 8 a、2. 8 b) (方法 2 A)、或いはアルキルヨード (2. 8 c) 試薬 (方法 2 C) を用いたアルキル化反応によって達成される。いくつかの実施例において、エーテル誘導体 2. 9 は、ミツノブ条件、すなわち、トリフェニルフォスフィン及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D) (方法 2 B) の存在下で、適切なアルコール (2. 8 d、2. 8 e) とのフェノール 2. 7 の縮合を用いて、フェノール 2. 7 からのも得られる。塩酸での B o c 誘導体 2. 9 の処理は、最終化合物 2 C-F を提供した。

【0468】

化合物 3 A-A C の合成は、スキーム 3 に概説されている。トリフレート誘導体 3. 1 へのフェノール 2. 7 の変換は、トリフレート化試薬 N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルフォニミド) 1. 4 を用いて達成される。パラジウム触媒性 3. 1 のカルボニル化は、パラジウム (I I) 酢酸、1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン (d p p f) 及びカルボンモノキシドを用いたメタノール或いはジメチルスルホキシド/メタノールの混合物において行われ、メチルエステル 3. 2 を提供し、これは塩基条件下で加水分解されカルボキシル酸誘導体 3. 3 を生じる。カップリング試薬として O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を用いた、様々なアミン (3. 4 a-3. 5 q) とのカルボキシル酸 3. 3 のカップリングは、一級、二級及び三級アミド 3. 5 を産出した。塩酸での B o c 誘導体 3. 2、3. 3 及び 3. 5 の処理は、最終化合物 3 A-3 Y を提供した。テトラキストリフェニルフォスフィリンパラジウム (0)、及び/若しくはジクロロエチレン [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン, [P d (d p p f) C l₂ C H₂ C l₂]、リチウム塩化物、及び炭酸ナトリウム水溶液の存在下でのグリコールジメチルエーテルにおける様々な有機ボロン試薬 (3. 6 a-3. 6 d) でのトリフレート誘導体 3. 1 a (X=C H) のスズキ型カップリングは、化合物 3. 7 を産出し、これは酸性条件下で最終産物 (化合物 3 Z-3 A C) へ変換される。

【0469】

化合物 4 A-4 I の合成は、スキーム 4 に概説されている。トリエチルアミン存在下でのテトラヒドロフランにおけるトリフルオ酢酸無水物での化合物 1 A の処理は、トリフルオロアセトアミド誘導体 4. 2 を提供し、これは硫黄化試薬として硫黄トリオキシド N, N-ジメチルホルムアミド複合体 (4. 3) を用いてスルフォニル塩化物 4. 4 へ変換される。様々な一級及び二級アミン (3. 4、4. 5) との 4. 4 の縮合は、スルホンアミド誘導体 4. 6 を産出し、これは塩基条件下で化合物 4 A-4 G へ変換される。アセトニトリルにおけるアンモニウム水酸化物とのスルフォニル塩化物 4. 4 の処理は、スルホンアミド化合物 4. 8 を提供し、これはさらに t e r t-ブチルオキシカルボニル無水物 (4. 7) との処理によってその t e r t-ブチルオキシカルボニル (B o c) 誘導体 4. 8 として保護される。アセチル無水物 (4. 9) を用いた 4. 8 のアセチル化は、アセチルスルホンアミド誘導体 4. 10 を生じ、これはイオドトリメチルシランでの処理によって化合物 4 I へ変換される。

【0470】

化合物 5 A の合成は、スキーム 5 に記載されている。スルフォニル塩化物誘導体 4. 4 とのヒドラジンヒドレート (5. 1) の縮合は、スルフォニルヒドラジド 5. 2 を提供し、これはナトリウム酢酸の存在下のメチルイオジン (2. 8 e) での処理によってスルホン 5. 3 へ変換される。塩基条件下 (炭酸カリウム、メタノール/テトラヒドロフラン/

10

20

30

40

50

水)での5. 3のトリフルオロアセトアミド保護基の脱保護は、最終化合物5 Aを提供した。

【0471】

化合物6 A-6 Eの合成は、スキーム6に記載されている。ニトロ化試薬としてニトロニウムテトラフルオロボレート複合体(6. 1)を用いたトリフルオロアセトアミド4. 2のニトロ化は、主産物としてモノニトロアイソマー6. 2を提供した。チン(II)塩化二水和物(6. 3)を用いた6. 2のニトロ官能性の還元は、アニリン誘導体6. 4を生じ、これはスルフォニル塩化物誘導体6. 5或いはアセチル塩化物(6. 7)と反応し、それぞれスルホンアミド6. 6或いはアセトアミド6. 8を提供する。塩基条件下(炭酸カリウム、メタノール/テトラヒドロフラン/水)での6. 2、6. 4、6. 6及び6. 8のトリフルオロアセトアミド保護基の脱保護は、最終化合物(化合物6 A-6 E)を提供した。

【0472】

化合物7 A-7 Eの合成は、スキーム7に記載されている。トリス(ジイベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) $[Pd_2(dba)_3]$ 、1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィン)フェロセン(dppf)及びナトリウムtert-ブトキシド存在下でのトルエンにおけるジフェニルメタンイミン(7. 1)とのトリフレート誘導体3. 1aのBuchwald型カップリングは、ベンゾフェノンイミン誘導体7. 2を産出し、これはナトリウム酢酸存在下のヒドロキシルアミン塩酸塩での処理によってアニリン7. 3へ変換される。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおけるメタンスルフォニル塩化物(7. 4)との7. 3の処理は、ビスメタンスルホンアミド7. 5を提供し、これは塩基条件下でモノメタンスルホンアミド誘導体7. 6へ加水分解される。酸性条件下でのtert-ブチルオキシカルボニル保護基の脱保護は、最終化合物7 Aを提供する。化合物7 Bは、7. 6から2工程を経て得られる。ナトリウム水酸化物存在下のテトラヒドロフランにおけるメチルイオジン(2. 8c)での7. 6のアルキル化は、N-メチルスルホンアミド7. 7を提供し、これは酸性条件下で化合物7 Bへ変換される。トリエチルアミン存在下のジクロロメタンにおけるメタンスルフォニル塩化物(7. 4)でのアニリン誘導体6. 4の処理は、ビスメタンスルホンアミド7. 8を提供し、これは塩基条件下でモノメタンスルホンアミド誘導体化合物7 Aへ加水分解される。一連のこの反応の間、N-メチルペリジン誘導体化合物7 Cは、副産物として同定される。化合物7 A及び7 Cが含まれる混合物の分離は、化合物7 A/7 Cの混合物を、Boc誘導体7. 6及び未反応化合物7 Cを提供するtert-ブチルオキシカルボニル無水物(4. 7)で第一処理し、その後フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて化合物7 Cを精製することによって達成される。トリス(ジイベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) $[Pd_2(dba)_3]$ 、フォスフィンリガンド2-(ジ-tert-ブチルフォスフィン)ビスフェニル7. 9及びリン酸カリウムの存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるピロリジン(3. 4k)或いはモルフォリン(3. 4p)とのトリフレート誘導体3. 1aのBuchwald型カップリングは、誘導体7. 10を産出し、これは酸性条件下で化合物7 D、Eへ変換される。

【0473】

化合物8 A-8 Fの合成は、スキーム8に概説している。2'-3'-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体8. 1は、ピロリジンの存在下での還流メタノールにおいて1-Boc-4-ペリドン1. 2と縮合され、N-Boc-スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 4'-ペリジン]-4(3H)-オン誘導体8. 2を提供し、tert-ブチルジメチルシリル塩化物2. 3を用いてシリルエーテル誘導体8. 3へ変換される。ケトン8. 3は、トリフレート化試薬N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)1. 4を用いてエノールトリフレート誘導体8. 4へ変換された。活性型炭素上のパラジウム(10wt. %; 乾燥基板)、リチウム塩化物、及び炭酸ナトリウム水溶液の存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおける4-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸1. 6或いは2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)-5-(

4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル) ピペリジン1. 7とのエノールトリフレート誘導体8. 4のスズキ型カップリングは、化合物8. 5を産出する。テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) のテトラヒドロフラン溶液を用いた8. 5のシリル保護基の除去は、フェノール誘導体8. 6を生じ、酸性条件下で最終産物 (化合物8 A及び8 B) へ変換される。フェノール8. 6からのエーテル誘導体8. 7の調合は、適切なアルキル臭化物 (2. 8 a) 或いはメチルヨウ化物 (2. 8 c) 試薬を用いたアルキル化によって達成された。塩酸でのBoc誘導体8. 7の処理は、最終産物8 C-8 Fを提供した。

【0474】

化合物9 A-9 Bの合成は、スキーム9に概説されている。2'-4'-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体9. 1は、ピロリジンの存在下で還流メタノールにおいて1-Boc-4-ピペリドン1. 2と縮合され、N-Boc-スピノ [2H-1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン]-4 (3H)-オン誘導体9. 2を提供し、これはtert-ブチルジメチルシリル塩化物2. 3を用いてシリルエーテル誘導体9. 3へ変換される。エノールトリフレート誘導体9. 4へのケトン9. 3の変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4を用いて達成される。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物、及び炭酸ナトリウム水溶液の存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおける4- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニル硼酸1. 6とのエノールトリフレート誘導体9. 4のスズキ型カップリングは、フェノール誘導体9. 5を生じる (シリル保護基の同時除去はスズキ型カップリング条件下で起こる)。炭酸カリウム存在下でのアセトンにおける (ブロモメチル) シクロプロパン (2. 8 a) でのフェノール9. 5のアルキル化は、エーテル誘導体9. 6を提供し、これは酸性条件下で化合物9 Aへ変換される。炭酸セシウム存在下でのN, N-ジメチルホルムアミドにおけるメチルクロロジフロロ酢酸 (9. 7) でのフェノール9. 5の処理は、エーテル誘導体9. 8を提供し、これは酸性条件下で化合物9 Bへ変換される。

【0475】

化合物10 A-10 Jの合成は、スキーム10に概説されている。トリフレート誘導体10. 1へのフェノール9. 5の変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4を用いて達成される。パラジウム触媒性10. 1のカルボニル化は、パラジウム (II) 酢酸、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf)、及びカルボンモノキシドを用いて混合物N, N-ジメチルホルムアミド/メタノールにおいて行われ、メチルエステル10. 2を提供し、これは塩基性条件下で加水分解されカルボキシル酸誘導体10. 3を産出する。カップリング試薬としてO- (7-ジベンゾトリアゾール-1-イル) N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (HATU) (方法10 B) 或いはO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (方法10 A) を用いた様々なアミン (3. 4 a, c, j, k, p; 1. 12) とのカルボキシル酸10. 3のカップリングは、一級、二級及び三級アミド10. 4を産出する。ジメチルアミド誘導体10. 4 b ($R_1 = H$, $R_2 = CH_3$) は、密閉チューブにおけるメタノール中のメチルアミン (3. 4 b) とのエステル10. 2の混合物を加熱することによって得られる。塩酸でのBoc誘導体10. 2、10. 3及び10. 4の処理は、最終産物10 A-10 Iを提供する。テトラヒドロフランにおけるリチウムボロヒドライドでのエステル10. 2の処理は、一級アルコール10. 5を提供し、これは酸性条件下で化合物10 Jへ変換される。

【0476】

化合物11 A-11 Iの合成は、スキーム11に概説されている。2'-6'-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体11. 1は、ピロリジンの存在下での還流メタノールにおいて1-Boc-4-ピペリドン1. 2と縮合され、N-Boc-スピノ [2H-1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン]-4 (3H)-オン誘導体11. 2を提供し、これは

クロロ（メトキシ）メタン（11.3）を用いてメトキシメチル（MOM）エーテル誘導体11.4へ変換される。エノールトリフレート誘導体11.5へのケトン11.4の変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1.4を用いて達成される。テトラキストリフェニルフォスフィリンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液の存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおける4-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1.6或いは2-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキソボロラン-2-イル）ピリジン1.7とのエノールトリフレート誘導体11.5のスズキ型カップリングは、化合物11.6を産出する。塩酸（ジオキサンの無水溶液）存在下、室温でのメタノールにおけるMOM及び11.6のBoc保護基の除去は、フェノール化合物11A及び11Bを産出し、これはtert-ブチロキシカルボニル無水物（4.7）での処理によって対応するBoc誘導体11.7へ変換される。対応するフェノール11.7a [X=CH] 或いは11.7b [X=N] からのエーテル誘導体11.9a [X=CH; R=CH₂c(C₃H₅)]、11.9b [X=N; R=CH₂c(C₃H₅)] 及び11.9d [X=N; R=c(C₅H₉)] の調合は、ミツノブ条件、すなわち、トリフェニルフォスフィン及びジエチルアゾジカルボキシレート（DEAD）存在下でのジクロロメタンにおけるシクロプロピルメタノール（2.8e）或いはシクロペンタノール（11.10）とのフェノール11.7a或いは11.7bの縮合を用いることによって達成された。シクロブチルエーテル11.9c [X=CH; R=c(C₄H₇)] は、炭酸カリウム存在下でのアセトンにおいてブromoシクロブタンでの対応するフェノール11.7a [X=CH] のアルキル化によって得られた。塩酸でのBoc誘導体11.9の処理は、最終化合物11C-11Fを提供した。炭酸セシウム存在下でのN，N-ジメチルホルムアミドにおけるメチルクロロジフオロ酢酸（9.7）でのフェノール11.2の処理は、エーテル誘導体11.11を提供した。エノールトリフレート誘導体11.12へのケトン11.11の変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1.4を用いて達成された。ジクロロ[1，1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物、リン酸カリウム及び臭化カリウム存在下でのジオキサンにおける4-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1.6或いは2-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキソボロラン-2-イル）ピリジン1.7とのエノールトリフレート誘導体11.12のスズキ型カップリングは、化合物11.13を産出した。塩酸（ジエチルエーテルの無水溶液）存在下、室温でのジクロロメタンにおける11.13のBoc保護基の除去は、化合物11G及び11Hを産出した。対応するボロン誘導体11.14へのアリル臭化物32.2bの変換は、4，4，5，5-テトラメチル-2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン1.14及びジクロロ[1，1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィリンパラジウム（0）、臭化カリウム及びリン酸カリウム存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロン誘導体11.14とのエノールトリフレート誘導体11.5のスズキ型カップリングは、化合物11.15を産出した。塩酸（ジエチルエーテルの無水溶液）存在下、室温でのメタノールにおけるBoc及び11.15のMOM保護基の除去は、化合物11Iを産出した。

【0477】

化合物12A-12Lの合成はスキーム12に概説されている。トリフレート誘導体12.1へのフェノール11.2の変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1.4を用いて達成される。メチル塩化亜鉛（12.2a）、プロピル臭化亜鉛（12.2b）或いはブチル臭化亜鉛（12.2c）での12.1のネギシ型カップリングで触媒されたパラジウムは、触媒としてテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）を用いてテトラヒドロフランにおいて行われ、ケト

10

20

30

40

50

ン 1 2. 3 を提供した。エノールトリフレート誘導体 1 2. 4 へのケトン 1 2. 3 の変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。方法 1 C (テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物、炭酸ナトリウム水溶液、エチレングリコールジメチルエーテル) 或いは方法 1 2 A (テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、臭化カリウム、リン酸カリウム、ジオキサン) を用いた、4-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 1. 6 或いは 2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-yl)ピリジン 1. 7 とのエノールトリフレート誘導体 1 2. 4 のスズキ型カップリングは、化合物 1 2. 5 を産出した。塩酸(ジエチルエーテルの無水溶液)の存在下、室温でのジクロロメタンにおける 1 2. 5 の Boc 保護基の除去は、化合物 1 2 A 及び 1 2 H-1 2 L を産出した。1 2. 1 のカルボニル化を触媒したパラジウムは、混合物 N, N-ジメチルホルムアミド/メタノールにおいてパラジウム(II)酢酸、1, 3-ビス(ジフェニルフォスフィノ)プロパン(dppp)及びカルボンモノキシドにおいて行われ、メチルエステル 1 2. 6 を提供し、これは塩基性条件下(リチウム水酸化物、メタノール/テトラヒドロフラン)で加水分解されカルボン酸誘導体 1 2. 7 を生じた。カップリング試薬として O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)を用いたジメチルアミン(3. 4 j)とのカルボン酸 1 2. 7 のカップリングは、ジメチルアミノカルボニル誘導体 1 2. 8 を産出した。エノールトリフレート誘導体 1 2. 9 への 1 2. 8 の変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。エチレングリコールジメチルエーテルにおけるテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物、及び炭酸ナトリウム水溶液の存在下での 4-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 1. 6 とのエノールトリフレート誘導体 1 2. 9 のスズキ型カップリングは、化合物 1 2. 10 を産出した。塩酸(ジエチルエーテルの無水溶液)存在下、室温でのジクロロメタンにおける 1 2. 10 の Boc 保護基の除去は、化合物 1 2 G ($R_1 = R_2 = CH_3$) を産出した。エノールトリフレート誘導体 1 2. 11 への 1 2. 6 の変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。エチレングリコールジメチルエーテルにおけるテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下での 4-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 1. 6 とのエノールトリフレート誘導体 1 2. 11 のスズキ型カップリングは、エステル 1 2. 12 を産出し、これは塩基性条件下(カリウム tert-ブトキシド、ジエチルエーテル、水)で加水分解されカルボン酸 1 2. 13 を生じた。カップリング試薬として O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)を用いた様々なアミン(1 2. 15 或いは 3. 4 b-3. 4 d)とのカルボン酸 1 2. 13 のカップリングは、一級及び二級アミノカルボニル誘導体 1 2. 14 を産出した。塩酸での Boc 誘導体 1 2. 13 及び 1 2. 14 の処理は、最終化合物 1 2 B-1 2 F を提供した。

【0478】

化合物 1 3 A-1 3 S の合成はスキーム 1 3 に概説されている。ピロリジン存在下での還流メタノールにおいて 2'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体 1. 1 a は、1-Boc-4-ピペリドン 1. 2 と縮合され、N-Boc-スピロ[2H-1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン]-4(3H)-オン 1. 3 a を提供した。1. 3 a のエノールトリフレート誘導体 1. 5 a への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物、及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおける 4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(1 3. 1) とのエノールトリフレート誘導体 1. 5 a のスズキ型カップリングは、エステル 1 3. 2 を産出し、これは塩基性条件下(リチウム水酸化物、メタノール/テトラ

ヒドロフラン／水)で加水分解されカルボン酸 13. 3 を提供した。カップリング試薬として *O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いたカルボン酸 13. 3 の様々なアミン (3. 4 a-3. 4 c, 3. 4 e, 3. 4 j-3. 4 k, 3. 4 o-3. 4 q; 13. 4 a-13. 4 h) とのカップリングは、一級、二級及び三級アミノカルボニル誘導体 13. 5 を産出した。Boc 誘導体 13. 3 及び 13. 5 の塩酸での処理は、最終化合物 13 A-13 R を提供した。塩基性条件下 (水酸化ナトリウム、エタノール／テトラヒドロフラン) での化合物 13 O の加水分解は、カルボン酸化合物 13 S を提供した。

【0479】

化合物 14 A-14 C の合成は、スキーム 14 に概説されている。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物、及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 1. 5 a の 4-シアノフェニルボロン酸 (14. 1) とのスズキ型カップリングは、シアン化物 14. 2 を産出し、これはイソプロパノール／水の溶液においてアジ化ナトリウム (14. 3) 及び臭化亜鉛を用いてテトラゾール 14. 4 へ変換される。トリエチルアミン存在下での N, N-ジメチルホルムアミドにおける 14. 4 のメチルヨウ化物 (2. 8 c) でのアルキル化は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離される 2 つの位置異性体 14. 5 (主異性体) 及び 14. 6 (副異性体) を産出した。14. 4、14. 5 及び 14. 6 の Boc 保護基は塩酸を用いて除去され、化合物 14 A-14 C を産出した。或いは 14. 4 の Boc 保護基はさらにトリフルオロ酢酸を用いて除去され、14 A を生じた。

【0480】

化合物 15 A-15 N の合成は、スキーム 15 に概説されている。トリエチルアミン存在下での N, N-ジメチルホルムアミドにおける 14. 4 のアルキル臭化物誘導体 15. 1 a-15. 1 e でのアルキル化は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離された位置異性体 15. 2 (主異性体 s) 及び 15. 3 (副異性体 s) を産出した。15. 2 及び 15. 3 の Boc 保護基は塩酸を用いて除去され、化合物 15 A-15 J を産出した。塩基性条件下 (水酸化ナトリウム、メタノール (或いはエタノール)／テトラヒドロフラン／水) での化合物 15 A 或いは 15 C-15 E の加水分解はそれぞれ、対応するカルボキシル酸化合物 15 K-15 N を提供した。いくつかの実施例において、化合物 15 K-15 N はさらに、15. 2 から 2 つの工程、すなわち 15. 2 のエステル官能基の基礎的加水分解と、その後の酸性条件下での Boc 誘導体 15. 4 の脱保護によっても得られた。

【0481】

化合物 16 A-16 C の合成は、スキーム 16 に概説されている。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物、及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 1. 5 a の 3-シアノフェニルボロン酸 (16. 1) とのスズキ型カップリングは、シアン化物 16. 2 を産出し、これはイソプロパノール／水の溶液においてアジ化ナトリウム (14. 3) 及び臭化亜鉛を用いてテトラゾール 16. 3 へ変換される。トリエチルアミン存在下での N, N-ジメチルホルムアミドにおける 16. 3 のメチルヨウ化物 (2. 8 c) でのアルキル化は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離される 2 つの位置異性体 16. 4 (主異性体) 及び 16. 5 (副異性体) を産出した。16. 3、16. 4、及び 16. 5 の Boc 保護基は塩酸を用いて除去され、化合物 16 A-16 C を産出した。

【0482】

化合物 17 A-17 F の合成は、スキーム 17 に概説されている。トリエチルアミン存在下での N, N-ジメチルホルムアミドにおける 16. 3 のアルキル臭化物誘導体 15. 1 a 或いは 15. 1 c でのアルキル化は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離される位置異性体 17. 1 (主異性体) 及び 17. 2 (副異性体) を産出した。トリエチルアミン存在下での N, N-ジメチルホルムアミドにおける 16. 3 の 4-(2-ブ

10

20

30

40

50

ロモエチル) モルフォリン (17. 3) でのアルキル化は、異性体 17. 4 を産出した。17. 1、17. 2 及び 17. 4 の Boc 保護基は塩酸を用いて除去され、化合物 17 A-17 D を産出した。塩基性条件下 (水酸化ナトリウム、メタノール/テトラヒドロフラン/水) での化合物 17 A 及び 17 B の加水分解はそれぞれ、対応するカルボキシル酸化合物 17 E 及び化合物 17 F を提供した。いくつかの実施例において、化合物 17 E 及び 17 F はさらに、17. 1 から 2 つの工程、すなわち、11. 7 のエステル官能基の基礎的加水分解と、その後の酸性条件下での Boc 誘導体 17. 5 の脱保護によっても得られる。

【0483】

化合物 18 A-18 C の合成は、スキーム 18 に概説されている。カップリング試薬として O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TB TU) を用いたジイソプロピルエチルアミン存在下でのアセトニトリルにおけるカルボン酸 13. 3 の塩化アンモニウム (3. 4 a) とのカップリングは、一級アミノカルボニル誘導体 13. 5 a を産出し、これは Lawesson's 試薬 (18. 1) [2, 4-ビス (4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチオ-2, 4-ジフオスフェタン-2, 4-ジスルフィド] を用いてチオアミド 18. 2 へ変換される。チオアミド 18. 2 の 1-ブロモ-3, 3-ジメチルブタン-2-オン (18. 3 a) 或いは 2-ブロモ-1-フェニルエタノン (18. 3 b) との縮合はチアゾール誘導体 18. 4 を産出し、これは酸性条件下で最終化合物 (化合物 18 A 及び 18 B) へ変換される。トリエチルアミン存在下でのエタノールにおけるニトリル誘導体 14. 2 の塩酸ヒドロキシルアミン (18. 5) との縮合は N-ヒドロキシベンズアミジン誘導体 18. 6 を産出し、これは還流ピリジンにおいて塩化アセチル (6. 7) と反応し、1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体 18. 7 を生じる。酸性条件下での 18. 7 の Boc 官能基の脱保護は、化合物 18 C を産出した。

【0484】

化合物 19 A-19 D の合成は、スキーム 19 に概説されている。2'-ヒドロキシアセトフェノン 1. 1 a は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいてベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (19. 1) と縮合され、N-Cbz-スピロ [2H-1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン]-4 (3H)-オン (19. 2) を提供する。ケトン 19. 2 のエノールトリフレート誘導体 19. 3 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。エノールトリフレート 19. 3 の対応するボロン誘導体 19. 4 への変換は、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン 1. 14 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 ([Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂] と省略される) を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロネート誘導体 19. 4 の tert-ブチル 4-ブロモフェニルカルバメート 19. 5 とのスズキ型カップリングは、tert-ブチロキシカルボニル (Boc) 保護性アニリン誘導体 19. 6 を産出した。19. 6 の酸性加水分解はアニリン誘導体 19. 7 を提供し、これは塩化アシル 19. 8 a、19. 8 b、塩化イソプロピルスルフォニル (6. 5 b) 或いはエチルイソシアヌ酸 (19. 11) を反応し、それぞれ対応するアミド誘導体 19. 9、スルホンアミド誘導体 19. 10 或いは尿素誘導体 19. 12 を生じた。誘導体 19. 9、19. 10 及び 19. 12 は、イオドトリメチルシランでの処理によって化合物 19 A-19 D へ変換された。

【0485】

化合物 20 A-20 R の合成は、スキーム 20 に概説されている。三級アミン誘導体化合物 20 A-20 R は、還元試薬としてアルデヒド 20. 1 a-20. 1 d 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いる反応性アミノ化方法 (方法 20 A 或いは 20 B) によって

10

20

30

40

50

、或いはアルキル化試薬としてブロマイド 2. 8 a、20. 2 a-e を用いたアルキル化方法（方法 20 C）によって、一般構造式 20 I の二級アミンから得られた。

【0486】

化合物 21 A-21 F の合成は、スキーム 21 に概説されている。ボロントリフルオライドジエチルエーテル存在下での 1-Boc-4-ピペリドン 1. 2 のエチルジアゾ酢酸（21. 1）との縮合は、そのエノール型（21. 2）と平衡状態にある 1-tert-ブチル 4-エチル 3-オキソアゼパン-1, 4-ジカルボキシレートを提供した。酸性条件下での 21. 2 の脱カルボキシ化後のエステル加水分解は、アゼパン-3-オン（21. 3）を提供し、これは tert-ブチロキシカルボニル無水物（4. 7）での処理によってその Boc 誘導体 21. 4 として保護された。2'-ヒドロキシアセトフェノン 1. 1 a は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいて 21. 4 と縮合されラセミケトン 21. 5 を提供した。21. 5 の エノールトリフレート誘導体 21. 6 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 21. 6 の 4-（N, N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸（1. 6）とのスズキ型カップリングはラセミ誘導体 21. 7 を産出し、これは酸性条件下で加水分解され化合物 21 A（ラセミ混合物）を生じた。21. 7 に由来する 2 つの鏡像異性体、すなわち化合物 21. 7 a 及び 21. 7 b は、キラル HPLC によって分離された。純粋鏡像異性体 21. 7 a 及び 21. 7 b はそれぞれ、酸性条件下において化合物 21 B 及び 21 C へ変換された。化合物 21 B 及び 21 C のパラジウム触媒性水素付加はそれぞれ、化合物 21 D（ジアステレオ異性体混合物）及び 21 E（ジアステレオ異性体混合物）を産出した。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおける化合物 21 A のベンジルクロロギ酸（21. 8）での処理は Cbz-保護性誘導体 21. 9 を提供し、これは硫酸化試薬として硫黄三酸化物 N, N-ジメチルホルムアミド複合体（4. 3）を用いて塩化スルフォニル 21. 10 へ変換された。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおける 21. 10 のエチルアミン（3. 4 c）との縮合は、エチルスルホンアミド誘導体 21. 11 を産出し、これはイオドトリメチルシランでの処理によって化合物 21 F へ変換された。

【0487】

化合物 22 A-22 F の合成は、スキーム 22 に概説されている。トリエチルアミン存在下でのテトラヒドロフランにおける化合物 21 B（最も活性な鏡像異性体）のトリフルオロ酢酸無水物（4. 1）での処理は、トリフルオロアセタミド誘導体 22. 1 を提供し、これは硫酸化試薬として硫黄三酸化物 N, N-ジメチルホルムアミド複合体（4. 3）を用いて塩化スルフォニル 22. 2 へ変換された。22. 2 の様々な一級アミン（3. 4 b、3. 4 c、3. 4 d、3. 4 g）との縮合は、スルホンアミド誘導体 22. 3 を産出し、これは塩基性条件下で化合物 22 A-22 D へ変換された。ヒドラジン水和物（5. 1）の塩化スルフォニル誘導体 22. 2 との縮合は、スルホニルヒドラジド 22. 4 を提供し、これは酢酸ナトリウム存在下でメチルヨウ化物（2. 8 c）及びエチルヨウ化物（22. 6）で処理することによってそれぞれスルホン 22. 5 及び 22. 7 へ変換された。塩基性条件下（炭酸カリウム、メタノール、水）での 22. 5 及び 22. 7 のトリフルオロアセタミド保護基の脱保護は、対応するメチルスルホン（化合物 22 E）及びエチルスルホン（化合物 22 F）誘導体を提供した。

【0488】

化合物 23 A-23 C の合成は、スキーム 23 に概説されている。2'-ヒドロキシアセトフェノン 1. 1 a は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいて tert-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート（23. 1 a）或いは tert-ブチル 3-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（23. 1 b）と縮合され、それぞれラセミケトン 23. 2 a（n=0）及び 23. 2 b（n=1）を提供した。ケトン 23. 2 のエノールトリフレート誘導体 23. 3 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニ

ルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体23. 3の4-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1. 6とのスズキ型カップリングは、Boc誘導体23. 4を産出し、これは酸性条件下で最終産物化合物23A及び23B（ラセミ混合物）へ変換された。2'-ヒドロキシアセトフェノン1. 1aはさらに、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいて1-Boc-4-ノルトロピノン（23. 5）とも縮合され、ケトン23. 6を提供した。ケトン23. 6のエノールトリフレート誘導体23. 7への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体23. 7の4-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1. 6とのスズキ型カップリングは、Boc誘導体23. 8を産出し、これは酸性条件下で最終産物化合物23Cへ変換された。

10

【0489】

化合物24A-24Gの合成は、スキーム24に概説されている。2'-ヒドロキシアセトフェノン1. 1aは、ピロリジン存在下で還流メタノールにおいて1, 4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタール（24. 1）と縮合され、ケトン24. 2を提供した。ケトン24. 2のエノールトリフレート誘導体24. 3への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体24. 3の4-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1. 6とのスズキ型カップリングは、誘導体24. 4を産出し、これは酸性条件下でケトン化合物24Aへ変換された。ケトン化合物24Aの還元は、水素化ホウ素ナトリウム存在下でのテトラヒドロフランにおいて行われ対応するアルコール誘導体化合物24B及び24Cを提供した。還元試薬としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元アミノ化条件下でのケトン化合物24Aのプロピルアミン（3. 4d）或いはジメチルアミン（3. 4j）での処理は、アミノ化合物24D-24Gを提供した。

20

30

【0490】

化合物25Aの合成は、スキーム25に概説されている。2'-ヒドロキシアセトフェノン1. 1aはさらに、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいてテトラヒドロピラン-4-オン（25. 1）と縮合し、ケトン25. 2を提供した。ケトン25. 2のエノールトリフレート誘導体25. 3への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体25. 3の4-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1. 6とのスズキ型カップリングは、化合物25Aを産出した。

40

【0491】

化合物26A-26Bの合成は、スキーム26に概説されている。1. 5aの4-シアノベンジル臭化亜鉛（26. 1）とのパラジウム触媒性ネギシ型カップリングは、触媒としてテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）を用いてテトラヒドロフランにおいて行われ、ニトリル26. 2を提供した。ニトリル26. 2の酸性加水分解は、カルボン酸誘導体26. 3a及び26. 3bを提供した（化合物26. 3a及び26. 3bはカラムクロマトグラフィーによって分離された；しかしながら以下の工程は混合物26. 3a/26. 3bを用いて行われた）。塩酸存在下での混合物26. 3a/26. 3bのメタノールでの処理は、ペペリジンエステル26. 4a/26. 4bを産出し、これはtert-ブチロキシカルボニル無水物（4. 7）での処理によって対応するBoc誘

50

導体 26. 5 a / 26. 5 b へ変換された。塩基性条件下でのエステル 26. 5 a / 26. 5 b の加水分解は、カルボン酸誘導体 26. 6 a / 26. 6 b を生じた。カップリング試薬として *O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いたカルボン酸誘導体 26. 6 a / 26. 6 b のジエチルアミン (1. 12) とのカップリングは、ジメチルアミノカルボニル誘導体 26. 7 a / 26. 7 b を産出した。塩酸 (ジオキサンの無水溶液) 存在下、室温でのジクロロメタンにおける 26. 7 a / 26. 7 b の Boc 保護基の除去は、カラムクロマトグラフィーによって分離される化合物 26 A 及び 26. 8 を産出した。化合物 26. 8 のパラジウム触媒性水素付加は、化合物 26 B を産出した。

【0492】

化合物 27 A - 27 W の合成は、スキーム 27 に概説されている。飽和誘導体 (化合物 27 A、27 D、27 G、27 H、27 K、27 N 及び 27 W、それらのラセミ混合物として) は、活性型炭素上のパラジウム (10 wt. % (乾燥基板)) (方法 27 A) 或いは炭素上の水素化パラジウム (20 wt. % Pd (乾燥基板)) (Pearlman's 触媒 (方法 27 B)) の存在下でのメタノールにおいて、それぞれ不飽和類似体 (化合物 1 A、1 D、2 C、1 N、1 O、1 S 及び 1 E) の水素付加によって得られた。炭素上の水素化パラジウム (20 wt. % Pd (乾燥基板)) (Pearlman's 触媒) 存在下での 11. 6 a の水素付加は、飽和誘導体 27. 1 を提供した。27. 1 の酸性加水分解は、化合物 27 T を提供した。活性型炭素上のパラジウム (10 wt. % (乾燥基板)) 存在下でのメタノールにおける 2. 7 a の加水分解は、飽和誘導体 27. 6 を提供した。27. 6 の酸性加水分解は、化合物 27 Q を提供した。27. 1 由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物 27. 4 及び 27. 5 を提供した。鏡像異性体 27. 4 及び 27. 5 は、酸性条件下でそれぞれ化合物 27 U 及び 27 V へ変換された。各ラセミ化合物 (化合物 27 A、27 D、27 G、27 H、27 K、27 N、27 Q 及び 27 W) 由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物 27 B、27 E、27 I、27 L、27 O、27 R (純粋鏡像異性体) 及び化合物 27 C、27 F、27 J、27 M、27 P、27 S (純粋鏡像異性体) を提供した。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおける化合物 27 B の (1 S) - (+) - 10-カンフル塩化スルフォニル (27. 2) (キラル分解試薬として使用) との縮合は、キラルスルホンアミド誘導体 27. 3 を提供した。27. 3 の絶対配置は X 線結晶解析によって決定され、従って化合物 27 B の絶対配置を決定し、その鏡像異性体である化合物 29 C を推測した。

【0493】

化合物 28 A - 28 E の合成は、スキーム 28 に概説されている。酢酸及び酢酸アンモニウム存在下でのベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (19. 1) のエチルシアノ酢酸 (28. 1) との縮合は、不飽和エステル 28. 2 を生じた。化合物 28. 2 は、ベンジル或いはメトキシベンジル塩化マグネシウム (それぞれ 28. 3 a 及び 28. 3 b) 及びシアニ化銅 (I) 由来の有機銅塩試薬との反応によって共役付加にさらされ、シアノ化エステル 28. 4 を産出した。90℃での共役付加産物 28. 4 a ($R^v = H$) の濃縮硫酸での処理はアミノケトン 28. 5 を提供した。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおける 28. 5 のベンジルククロギ酸 (21. 8) での処理は、対応する Cbz-保護性誘導体 28. 6 a ($R^v = H$) を提供した。160℃で少量の水を含有したジメチルスルホキシドにおける塩化ナトリウムでの処理による 28. 4 b ($R^v = OCH_3$) の脱カルボキシル化は、ニトリル 28. 9 を産出した。硫酸存在下でのメタノールでの処理による 28. 9 のニトリル官能基のメチルエステル基への加水分解は、対応するピペリジン誘導体を提供した (28. 9 の Cbz 保護基の切断は加水分解の間に起きた)。ピペリジン誘導体のベンジルククロギ酸での処理は、化合物 28. 10 を産出した。エステル 28. 10 はリチウム水酸化物で加水分解され、カルボン酸 28. 11 を提供した。結果として生じた塩化アシルの塩化アルミニウムとの反応後の酸 28. 11 の塩化オキサリルでの処理は、対応するスピロピペリジン誘導体を産出し、これはさらにベンジルククロギ酸での処理によってその CBz 誘導体 28. 6 b ($R^v = OCH_3$) として

10

20

30

40

50

保護された。ケトン 28. 6 のエノールトリフレート誘導体 28. 7 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 28. 7 の 4- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 1. 6 とのスズキ型カップリングは、誘導体 28. 8 を産出し、これはイオドトリメチルシランでの処理によって化合物 28 A 及び 28 B へ変換された。化合物 28 C 及び 28 D (ラセミ混合物) は、活性型炭素上のパラジウム (10 wt. % (乾燥基板)) 存在下でのメタノールにおける不飽和誘導体 28. 8 の水素付加によって得られた。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 28. 7 a ($R^v = H$) の 2- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル) ピリジン 1. 7 とのスズキ型カップリングは、誘導体 28. 12 を産出し、これはイオドトリメチルシランでの処理によって化合物 28 E へ変換された。

【0494】

化合物 29 A-29 D の合成は、スキーム 29 に概説されている。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) 存在下でのテトラヒドロフランにおけるエノールトリフレート 28. 7 a の 4- (エトキシカルボニル) フェニルヨウ化亜鉛 (29. 1) とのネギシ型カップリングはエステル 29. 2 を産出し、これはリチウム水酸化物で加水分解されカルボン酸 29. 3 を産出した。カップリング試薬として 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ化物 (ムカイヤマアシル化試薬) を用いたカルボン酸 29. 3 のイソプロピルアミン (3. 4 h) 或いは 1-エチルプロピルアミン (29. 4) とのカップリングは、二級アミノカルボニル誘導体 29. 5 を産出し、これはイオドトリメチルシランでの処理によって化合物 29 A 及び 29 B へ変換された。tert-ブチルアルコール存在下でのジフェニルフォスフォルアジド (29. 6) との反応によるカルボン酸 29. 3 のカーチス (Curtius) 転位は、tert-ブチロキシカルボニル (Boc) 保護性アニリン誘導体 29. 7 を提供した。29. 7 の酸性加水分解は、アニリン誘導体 29. 8 を提供し、これは塩化プロピオニル 29. 9 或いは塩化メタンсульフォニル (7. 4) と反応し、それぞれ対応するアミド誘導体 29. 10 或いはスルホンアミド誘導体 29. 11 を生じる。誘導体 29. 10 及び 29. 11 はそれぞれ、イオドトリメチルシランでの処理によって化合物 29 C 及び 29 D へ変換された。

【0495】

化合物 30 A の合成は、スキーム 30 に概説されている。トルエンにおける 1-ベンゾイル-4-ピペリドン (30. 1) のメチル (トリフェニルフォスフォラニリデン) 酢酸 (30. 2) とのウィッティング型 (Wittig type) 縮合は、不飽和エステル 30. 3 を生じた。化合物 30. 3 はベンゼンチオール (30. 4) での反応によって共役付加にさらされ、チオエーテル 30. 5 を生じた。共役付加産物 30. 5 の濃縮硫酸での処理は環化産物 30. 6 を提供し、これは氷酢酸における過酸化水素溶液を用いた酸化によってスルホン 30. 7 へ変換された。30. 7 の酸性加水分解はアミン 30. 8 を提供し、これは tert-ブチロキシカルボニル無水物 (4. 7) で処理され、Boc 保護性誘導体 30. 9 を生じた。ケトン 30. 9 のエノールトリフレート誘導体 30. 10 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 30. 10 の 4- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 1. 6 とのスズキ型カップリングは誘導体 30. 11 を産出し、これは酸性条件下で化合物 30 A へ変換された。

【0496】

化合物 31 A-31 A A の合成は、スキーム 31 に概説されている。テトラキストリフ

フェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体1.5aの商業的に利用可能なボロン酸誘導体13.1、14.1、16.1或いは31.1a-31.1uとのスズキ型カップリングはそれぞれ、化合物13.2、14.2、16.2及び31.2を産出した。化合物13.2、14.2、16.2及び31.2は、酸性条件下(方法1E:無水HCl、ジエチルエーテル、室温、或いは方法1F:適切なトリフルオロ酢酸(任意でジクロロメタン)、室温、若しくは方法31A:無水HCl、メタノール、ジオキサン、還流)で最終産物化合物31A-31Xへ変換された。テトラヒドロフランにおけるニトリル16.2の水素化リチウムアルミニウムでの処理は、ジアミン化合物31Yを提供し、これは塩化アセチル(6.7)或いは塩化メタンスルフォニル(7.4)を反応し、それぞれ対応するアミド誘導体化合物31Z或いはスルホンアミド誘導体化合物31AAを生じた。

【0497】

化合物32A-32Zの合成は、スキーム32に概説されている。エノールトリフレート1.5aの対応するボロン誘導体32.1への変換は、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン1.14及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物([Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂])として省略される)を用いて達成された。異なる条件下[方法1C:エチレングリコールジメチルエーテル、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物、炭酸ナトリウム水溶液;方法1D:エチレングリコールジメチルエーテル、活性型炭素上のパラジウム(10wt.%(乾燥基板))、リチウム塩化物、炭酸ナトリウム水溶液;方法12A:テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、臭化カリウム、リン酸カリウム、ジオキサン]でのボロネート誘導体32.1の様々な臭化アリル誘導体32.2とのスズキ型カップリングは、誘導体32.3を産出し、これは酸性条件下で32A-32I或いは32K-32Zへ変換された。tert-ブチルスルホンアミド誘導体化合物32.3bは、トリフルオロ酢酸での処理によってスルホンアミド化合物32Jへ変換された。スズキ型カップリング工程において使用された誘導体32.2は、以下のように調合された。カップリング試薬として2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ化物(ムカイヤマアシル化試薬)を用いたカルボン酸32.4のジエチルアミン(1.12)とのカップリングは、2-(4-ブロモフェニル)-N,N-ジエチルアセトアミド(32.2a)を産出した。スルホン誘導体32.2j-32.2pは、4-ブロモベンゼンチオール(32.7)から2工程を経て得られた。トリエチルアミン存在下でのアセトニトリル(方法32A)、或いは水素化ナトリウム存在下でのN,N-ジメチルホルムアミド(方法32B)におけるアルキル臭化物誘導体20.2、2.8或いは32.8での32.7のアルキル化は、チオエーテル誘導体32.9を提供し、これは過酸化水素水溶液存在下での氷酢酸においてスルホン誘導体32.2j-32.2pへ酸化された。トリエチルアミン存在下でのテトラヒドロフランにおける4-ブロモベンゼン-1-塩化スルフォニル(32.5)の様々なアミン(3.4、1.12、13.4或いは32.6)とのカップリングは、スルホンアミド32.2b-32.2iを提供した。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおけるN-メチル-4-ブロモアニリン(32.10)の様々な塩化アシル誘導体(19.8、32.11或いは6.7)でのアシル化は、アミド32.2q-32.2u、32.2X、32.2yを提供した。臭化アリル32.2v及び32.2wは商業的に利用可能である。

【0498】

化合物33A-33Nの合成は、スキーム33に概説されている。異なる条件下[方法1C:エチレングリコールジメチルエーテル、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物、炭酸ナトリウム水溶液;方法1D:エチレングリコールジメチルエーテル、活性型炭素上のパラジウム(10wt.%(乾燥基板))、リチウム塩化物、炭酸ナトリウム水溶液;方法33A:エチレングリコールジメチルエーテル、ジ

クロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 ($[Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2]$ として省略される)、リチウム塩化物、リン酸カリウム; 方法 33B: ジオキサン、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、臭化カリウム、リン酸カリウム] ポロネート誘導体 32. 1 の様々な臭化アリル誘導体 33. 1 とのスズキ型カップリングは、誘導体 33. 2 を生じ、これは酸性条件下で化合物 33A-33K、33M 及び 33N へ変換された。スズキ型カップリングに使用された誘導体 33. 1 は、商業的供給元から入手した (33. 1a-e, 1, m) 或いは以下のように調合した。カップリング試薬として *O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TB TU) を用いた 5-ブロモピリジン-3-カルボン酸 (33. 3) 或いは 6-ブロモピリジン-2-カルボン酸 (33. 4) のジエチルアミン (1. 12) とのカップリングはそれぞれ、ジエチルアミノカルボニル誘導体 33. 1f 及び 33. 1g を産出した。2, 5-ジブロモピリジン (1. 9) の *n*-ブチルリチウムでの処理は、対応するリチウム化誘導体を提供し、これは二酸化炭素と反応し 5-ブロモピリジン-2-カルボン酸 1. 10 を提供した。カルボン酸 1. 10 はさらに、商業的に利用可能な 5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル (33. 1e) の酸性加水分解によっても得られた。カルボン酸誘導体 1. 10 の塩化オキサリルでの処理は、塩化アシル 1. 11 を生じ、これはジメチルアミン (3. 4j)、エチルアミン (3. 4c) 或いはメチルアミン (3. 4b) と反応し、それぞれ対応するアミノカルボニル誘導体 33. 1h、33. 1i 及び 33. 1j を提供した。商業的に利用可能な 5-ブロモ-2-イオドピリミジン (33. 5) の *n*-ブチルリチウムでの処理は、対応するリチウム化誘導体を提供し、これは二酸化炭素と反応し 5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸 (33. 6) を提供した。カルボン酸誘導体 33. 6 の塩化オキサリルでの処理は塩化アシル 33. 7 を生じ、これはジエチルアミン 1. 12 と反応し 5-ブロモ-2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)-ピリミジン 33. 1k を提供した。

【0499】

酸性条件下でのニトリル誘導体 33. 2a の加水分解は、カルボン酸誘導体化合物 33E 及び化合物 33L を提供した。化合物 33E 及び化合物 33L は、カラムクロマトグラフィーによって容易に分離された。

【0500】

化合物 34A-34P の合成は、スキーム 34 に概説されている。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるポロネート誘導体 32. 1 の様々な臭化アリル誘導体 34. 1 とのスズキ型カップリングは、化合物 34. 2 を産出し、これは酸性条件下で最終産物化合物 34A-34P へ変換された。スズキ型カップリング工程で使用された誘導体 34. 1 は、以下のように調合された。カップリング試薬として *O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TB TU) を用いた 6-ブロモピリジン-3-カルボン酸 (34. 3)、5-ブロモチオフェン-2-カルボン酸 (34. 4)、4-ブロモチオフェン-2-カルボン酸 (34. 7) 或いは 5-ブロモフラン-2-カルボン酸 (34. 6) のジエチルアミン (1. 12) 或いはジイソプロピルアミン (3. 4o) とのカップリングは、ジエチルアミノカルボニル誘導体 34. 1a-d、f-i を産出した。トリエチルアミン存在下でのアセトニトリルにおける 5-ブロモチオフェン-2-塩化スルホニル (34. 5) のジエチルアミン (1. 12) とのカップリングは、スルホンアミド 34. 1e を提供した。カップリング試薬として *O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TB TU) を用いた商業的に利用可能なカルボン酸誘導体 34. 8a-34. 8f 及び 34. 9 のジエチルアミン (1. 12) とのカップリングは、対応するジエチルアミノカルボニル誘導体 34. 1j-34. 1o 及び 34. 1p を産出した。

【0501】

化合物 35 A 及び 35 B の合成は、スキーム 35 に概説されている。3-ヒドロキシ安息香酸 (35. 1) のヨウ素化は、3-ヒドロキシ-4-イオド安息香酸 (35. 2) を産出し、これは標準エステル化条件下でメチルエステル 35. 3 へ変換された。炭酸カリウム存在下でのアセトンにおけるフェノール誘導体 35. 3 のメチルヨウ化物 (2. 8 c) でのアルキル化は、メチルエーテル 35. 4 を産出し、これはリチウム水酸化物存在下でカルボン酸 35. 5 へ変換された。カップリング試薬として O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を用いたカルボン酸誘導体 35. 5 のジエチルアミン (1. 12) とのカップリングは、対応するジエチルアミノカルボニル誘導体 35. 6 を産出した。ボロントリブROMA イドを用いた 35. 6 のジメチル化は、フェノール誘導体 35. 7 を産出し、これはクロロ (メトキシ) メタン 11. 3 を用いてメチロキシメチル (MOM) エーテル誘導体 35. 8 へ変換された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロネート誘導体 32. 1 の 35. 6 とのスズキ型カップリングは、化合物 35. 9 を産出し、これは酸性条件下で最終産物化合物 35 A へ変換された。活性型炭素上のパラジウム (10 wt. % (乾燥基板)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロネート誘導体 32. 1 の 35. 8 とのスズキ型カップリングは、化合物 35. 10 を産出し、これは酸性条件下で最終産物化合物 35 B へ変換された。

【0502】

化合物 36 A 及び 36 B の合成は、スキーム 36 に概説されている。カップリング試薬として O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (H A T U) を用いた 4-ブromo-2-ヒドロキシ安息香酸 (36. 3) [サンドマイヤー (S a n d m e y e r) 条件下で 4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸 (36. 1) から得られた] とジエチルアミン (1. 12) とのカップリングは、対応するジエチルアミノカルボニル誘導体 36. 4 を産出した。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロネート誘導体 32. 1 の 36. 4 とのスズキ型カップリングは、化合物 36. 5 を産出し、これは酸性条件下で最終産物 (化合物 36 A) へ変換された。化合物 36 B は 2- (3-メトキシフェニル) エタンアミン (36. 6) から 7 工程を経て得られた。36. 6 のエチルクロロギ酸 (36. 7) とのカップリングは、エチルカルボネート誘導体 36. 8 を産出し、これはポリフォスフォリン酸の存在下で 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシイソキノリン-1- (2 H)-オン (36. 9) へ環化された。水素化ナトリウム存在下でのテトラヒドロフランにおける 36. 9 のエチルヨウ化物 (36. 10) でのアルキル化は、メチルエーテル 36. 11 を産出し、これはボロントリブROMA イドでの処理によってフェノール誘導体 36. 12 へ変換された。ピリジン存在下でのジクロロメタンにおける 36. 12 のトリフルオロメタンスルホン無水物 (36. 13) との縮合は、トリフレート誘導体 36. 14 を産出した。ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 ([P d (d p p f) C l₂ C H₂ C l₂] として省略される) 及びカリウム酢酸の存在下で N, N-ジメチルホルムアミドにおけるボロネート誘導体 32. 1 の 36. 14 とのスズキ型カップリングは、化合物 36. 15 を産出し、これは酸性条件下で最終産物 (化合物 36 B) へ変換された。

【0503】

化合物 37 A-37 B の合成は、スキーム 37 に概説されている。2'-ヒドロキシアセトフェノン 1. 1 a は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいて 1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-オン (37. 1) (ラセミ混合物) と縮合され、ラセミケトン 37. 2 及び 37. 3 を提供した。ジアステレオ異性体 37. 2 及び 37. 3 は、カラムクロマトグラフィーによって分離された。37. 2 のパラジウム触媒性水素化は、ピペリジン誘導体 37. 4 を産出し、これは t e r t -ブチロキシカルボニル無水物 (4. 7

）での処理によって 37. 5へ変換された。ケトン 37. 5のエノールトリフレート誘導体 37. 6への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 37. 6の4-（N, N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1. 6とのスズキ型カップリングは、Boc誘導体 37. 7を産出し、これは酸性条件下で最終産物化合物 37 A（ラセミ混合物）へ変換された。同様に、37. 3のパラジウム触媒性水素化は、ピペリジン誘導体 37. 8を産出し、これはtert-ブチロキシカルボニル無水物（4. 7）での処理によって37. 9へ変換された。ケトン 37. 9のエノールトリフレート誘導体 37. 10への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 37. 10の4-（N, N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1. 6とのスズキ型カップリングは、Boc誘導体 37. 11を産出し、これは酸性条件下で最終産物化合物 37 B（ラセミ混合物）へ変換された。

【0504】

化合物 38 A-38 Dの合成は、スキーム 38に概説されている。ピリジン及びピペリジン存在下でのベンジル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（19. 1）の2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサネ-4, 6-ジオン（メルダム酸（Mel drum's acid）；38. 1）との縮合は、誘導体 38. 2を生じた。化合物 38. 2は、4-フロロベンジル塩化マグネシウム（38. 3）及びヨウ化銅（I）由来の有機銅塩試薬での反応によって共役付加にさらされ、試案中のナトリウム塩 38. 4を産出した。共役付加産物 38. 4の加水分解及び脱炭酸は、水存在下でのN, N-ジメチルホルムアミドにおける38. 4溶液の加熱によって進行した。結果として生じた塩化アシルの塩化アルミニウムとの反応後の対応するカルボン酸誘導体 38. 5の塩化オキサリルでの処理は、対応するスピロピペリジン誘導体を産出し、これはさらにtert-ブチロキシカルボニル無水物（4. 7）での処理によってそのtert-ブチロキシカルボニル（Boc）誘導体 38. 6として保護された。ケトン 38. 6のエノールトリフレート誘導体 38. 7への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。ジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物{[Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂]}及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサネにおけるエノールトリフレート誘導体 38. 7の2-（N, N-ジエチルアミノカルボニル）-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン1. 7とのスズキ型カップリングは、誘導体 38. 8を産出し、これは酸性条件下で38 Aへ変換された。化合物 38 B（ラセミ混合物）は、活性型炭素上のパラジウム（10wt. %（乾燥基板））存在下でのメタノールにおける不飽和誘導体 38 Aの水素化によって得られた。エノールトリフレート 38. 7の対応するボロン誘導体 38. 9への変換は、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン1. 14及びジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物{[Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂]}を用いて達成された。ジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物{[Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂]}及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサネにおけるボロン誘導体 38. 9のヨウ化アリル誘導体 35. 8hとのスズキ型カップリングは、誘導体 38. 10を産出し、これは酸性条件下で38 Cへ変換された。活性型炭素上のパラジウム（10wt. %（乾燥基板））存在下でのメタノールにおける不飽和誘導体 38. 10の水素化は、化合物 38. 11を提供し、これは酸性条件下で38 Dへ変換された。

10

20

30

40

50

【0505】

化合物39A-39Gの合成は、スキーム39に概説されている。化合物38.2はベンジル塩化マグネシウム(28.3a)及びヨウ化銅(I)由来の有機銅塩試薬との反応によって共役付加にさらされ、試案中のナトリウム塩39.を産出した。共役付加産物39.1の加水分解及び脱炭酸は、水存在下でのN,N-ジメチルホルムアミドにおいて39.1の溶液を加熱することによって進行した。結果として生じた塩化アシルと塩化アルミニウムとの反応後の対応するカルボン酸誘導体39.2の塩化オキサリルでの処理は、対応するスピロペリジン誘導体を産出し、これはさらにベンジルクロロギ酸での処理によってそのCBZ誘導体28.6a($R^v=H$)として保護された。ケトン28.6aのエノールトリフレート誘導体28.7aへの変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)1.4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体28.7aの2-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリジン1.7とのスズキ型カップリングは、誘導体28.12を産出し、これは活性型炭素上のパラジウム(10wt.%(乾燥基板))存在下でのメタノールにおいて化合物39Aへ変換された。化合物39Aのtert-ブチロキシカルボニル無水物(4.7)での処理は、Boc誘導体39.3を提供した。39.3由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物39.4及び39.5を提供した。鏡像異性体39.4及び39.5はそれぞれ、酸性条件下で化合物39B及び39Cへ変換された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体28.7aのN,N-ジエチル-3-(メトキシメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド39.6とのスズキ型カップリングは、誘導体39.7を産出し、これはMOM保護基の酸性切断後のイオドトリメチルシランでの処理によって化合物39Dへ変換された。MOM保護基の酸性切断後の、活性型炭素上のパラジウム(10wt.%(乾燥基板))存在下でのメタノールにおける39.7の水素化は、化合物39Eを産出した。化合物39Eのtert-ブチロキシカルボニル無水物(4.7)での処理は、Boc誘導体39.8を提供した。39.8由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物39.9及び39.10を提供した。鏡像異性体39.9及び39.10はそれぞれ、酸性条件下で化合物39F及び39Gへ変換された。

【0506】

化合物40A-40Cの合成は、スキーム40に概説されている。化合物38.2は、4-メトキシベンジル塩化マグネシウム(28.3b)及びヨウ化銅(I)由来の有機銅塩試薬との反応によって共役付加にさらされ、試案中のナトリウム塩40.1を産出した。共役付加産物40.1の加水分解及び脱炭酸は、水存在下でのN,N-ジメチルホルムアミドにおいて40.1の溶液を加熱することによって進行した。結果として生じる塩化アシルと塩化アルミニウムとの反応後の対応するカルボン酸誘導体28.11の塩化オキサリルでの処理は、対応するスピロペリジン誘導体を産出し、これはさらにベンジルクロロギ酸での処理によってそのCBZ誘導体28.6b($R^v=OCH_3$)として保護された。ケトン28.6bのエノールトリフレート誘導体28.7bへの変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)1.4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体28.7bの2-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリジン1.7とのスズキ型カップリングは、誘導体40.2を産出し、これはイオドトリメチルシランでの処理によって化合物40Aへ変換された。活性型炭素上のパラジウム(10wt.%(乾燥基板))存在下でのメタノールにおける40.2の水素化は、化合物40B

(ラセミ混合物)を産出した。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体28.7bのN,N-ジエチル-3-(メトキシメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド39.6とのスズキ型カップリングは、誘導体40.3を産出し、これはイオドトリメチルシランでの処理によって化合物40Cへ変換された。

【0507】

化合物41A-41Eの合成は、スキーム41に概説されている。カップリング試薬としてO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N'-N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)を用いたカルボン酸13.3のN-エチル-2-メトキシエタンアミン(41.1)とのカップリングは、三級アミノカルボニル誘導体41.2を産出し、これは酸性条件下で化合物41Aへ変換された。カップリング試薬としてTBTUを用いたカルボン酸13.3のN-エチル-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(41.3)とのカップリングは、三級アミノカルボニル誘導体41.4を産出し、これは酸性条件下で化合物41Bへ変換された。カップリング試薬としてTBTUを用いたカルボン酸13.3のN-(3-(エチルアミノ)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセタミド(41.7)(N-エチルプロパン-1,3-ジアミン41.5のエチル2,2,2-トリフルオロ酢酸41.6での処理によって得られた)とのカップリングは、三級アミノカルボニル誘導体41.8を産出し、これは塩基性条件下で化合物41.9へ変換された。41.9の2-ニトロベンゼン-1-塩化スルフォニル(41.10)での処理は、スルホンアミド誘導体41.11を産出し、これはメチルヨウ化物での処理によって41.12へ変換された。41.12のチオフェノール-仲介性脱保護は、誘導体41.13を産出し、これは酸性条件下で最終化合物41Cへ変換された。カップリング試薬としてTBTUを用いたカルボン酸13.3のN,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン(41.14)とのカップリングは、三級アミノカルボニル誘導体41.15を産出し、これは酸性条件下で化合物41Dへ変換された。カップリング試薬としてTBTUを用いたカルボン酸13.3のN-(2-(エチルアミノ)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセタミド(41.17)(N-エチルエタン-1,2-ジアミン41.16のエチル2,2,2-トリフルオロ酢酸41.6での処理によって得られた)とのカップリングは、三級アミノカルボニル誘導体41.18を産出し、これは塩基性条件下で41.19へ変換された。化合物41.19のtert-ブチロキシカルボニル無水物(4.7)での処理は、ビス-Boc誘導体41.20を提供した。水素化ナトリウム存在下での41.20のメチルヨウ化物での処理は、誘導体41.21を産出し、これは酸性条件下で化合物41Eへ変換された。

【0508】

化合物42A-42Iの合成は、スキーム42に概説されている。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体21.6の2-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン1.7とのスズキ型カップリングは、化合物42.1(ラセミ混合物)を産出し、これは酸性条件下で化合物42Cへ変換された。42.1由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物42.2及び42.3を提供した。鏡像異性体42.2及び42.3はそれぞれ、酸性条件下で42A及び42Bへ変換された。エノールトリフレート21.6の対応するボロン誘導体42.4への変換は、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン1.14及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物{[Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂]}を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロン誘導体42.4と臭化アリル

10

20

30

40

50

34. 1aとのスズキ型カップリングは、化合物42. 5（ラセミ混合物）を産出し、これは酸性条件下で化合物42 Fへ変換された。42. 5由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物42. 6及び42. 7を提供した。鏡像異性体42. 6及び42. 7はそれぞれ、酸性条件下で化合物42 D及び42 Eへ変換された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロン誘導体42. 4のヨウ化アリル35. 8とのスズキ型カップリングは、化合物42. 8（ラセミ混合物）を産出し、これは酸性条件下で化合物42 Iへ変換された。42. 8由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物42. 9及び42. 10を提供した。鏡像異性体42. 9及び42. 10はそれぞれ、酸性条件下で化合物42 G及び42 Hへ変換された。

10

【0509】

化合物43 A-43 Fの合成は、スキーム43に概説されている。2'-6'-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体11. 1は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいてtert-ブチル4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート21. 4と縮合され誘導体43. 1を提供し、これはクロロ（メトキシ）メタン（11. 3）を用いてメトキシメチル（MOM）エーテル誘導体43. 2へ変換された。ケトン43. 2のエノールトリフレート誘導体43. 3への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体43. 3の4-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）フェニルボロン酸1. 6とのスズキ型カップリングは、化合物43. 4（ラセミ混合物）を産出した。塩酸（ジクロロメタンの無水溶液）存在下、室温でのメタノールにおける43. 4のMOM及びBoc保護基の除去は、化合物43 C（ラセミ混合物）を産出した。43. 4由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物43. 5及び43. 6を提供した。鏡像異性体43. 5及び43. 6はそれぞれ、酸性条件下で化合物43 A及び43 Bへ変換された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体43. 3の2-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキソボロラン-2-イル）ピリジン1. 7とのスズキ型カップリングは、化合物43. 7（ラセミ混合物）を産出した。塩酸（ジクロロメタン無水溶液）存在下、室温でのメタノールにおける43. 7のMOM及びBoc保護基の除去は、化合物43 F（ラセミ混合物）を産出した。43. 7由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物43. 8及び43. 9を提供した。鏡像異性体43. 8及び43. 9はそれぞれ、酸性条件下で化合物43 D及び43 Eへ変換された。

20

30

【0510】

化合物44 A-44 Fの合成は、スキーム44に概説されている。5'-フルオロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体1. 1dは、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいてtert-ブチル4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート21. 4と縮合され、誘導体44. 1を提供した。ケトン44. 1のエノールトリフレート誘導体44. 2への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム（0）、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体44. 2の2-（N，N-ジエチルアミノカルボニル）-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキソボロラン-2-イル）ピリジン1. 7とのスズキ型カップリングは、化合物44. 3（ラセミ混合物）を産出し、これは酸性条件下で化合物44 Cへ変換された。44. 3由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物44. 4及び44. 5を提供した。鏡像異性体44. 4及び44. 5はそれぞれ、酸性条件下で化合物44 A及び44 Bへ変換された。エノールトリフレート44. 2の対応するボロン誘導体44. 6への変換は、4，4，5，5-テトラメ

40

50

チルー 2- (4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン 1. 14 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 { [Pd (dppf) Cl₂ CH₂Cl₂] } を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロン誘導体 44. 6 の臭化アリル 34. 1a とのスズキ型カップリングは、化合物 44. 7 (ラセミ混合物) を産出し、これは酸性条件下で化合物 44 F へ変換された。44. 7 由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物 44. 8 及び 44. 9 を提供した。鏡像異性体 44. 8 及び 44. 9 はそれぞれ、酸性条件下で化合物 44 D 及び 44 E へ変換された。

10

【0511】

化合物 45 A-45 F の合成は、スキーム 45 に概説されている。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロン誘導体 44. 6 のヨウ化アリル 35. 8 とのスズキ型カップリングは、化合物 45. 1 (ラセミ混合物) を産出し、これは酸性条件下で化合物 45 C へ変換された。45. 1 由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物 45. 2 及び 45. 3 を提供した。鏡像異性体 45. 2 及び 45. 3 はそれぞれ、酸性条件下で化合物 45 A 及び 45 B へ変換された。2'-5'-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体 2. 1 は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいて tert-ブチル 4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート 21. 4 と縮合され、誘導体 45. 4 を提供し、これは tert-ブチルジメチルシリル塩化物 2. 3 を用いてシリルエーテル誘導体 45. 5 へ変換された。ケトン 45. 5 のエノールトリフレート誘導体 45. 6 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 45. 6 の 2- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン 1. 7 とのスズキ型カップリングは、化合物 45. 7 (ラセミ混合物) を産出し、これは酸性条件下で化合物 45 F へ変換された。45. 7 由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物 45. 8 及び 45. 9 を提供した。鏡像異性体 45. 8 及び 45. 9 はそれぞれ、酸性条件下で化合物 45 D 及び 45 E へ変換された。

20

30

【0512】

化合物 46 A-46 C の合成は、スキーム 46 に概説されている。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 45. 6 の 4- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 1. 6 とのスズキ型カップリングは、化合物 46. 1 (ラセミ混合物) を産出し、これは酸性条件下で化合物 46 C へ変換された。46. 1 のクロロ (メトキシ) メタン (11. 3) での処理は、メトキシメチル (MOM) エーテル誘導体 46. 2 (ラセミ混合物) を提供した。46. 2 由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物 46. 3 及び 46. 4 を提供した。鏡像異性体 46. 3 及び 46. 4 はそれぞれ、酸性条件下で化合物 46 A 及び 46 B へ変換された。

40

【0513】

化合物 47 A-47 F の合成は、スキーム 47 に概説されている。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 23. 3a の 2- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン 1. 7 とのスズキ型カップリングは、化合物 47. 1 (ラセミ混合物) を産出し、これは酸性条件下で化合物 47 A へ変換された。エノールトリフレート 23. 3a の対応するボロン誘導体 47. 2 への変換は、4, 4, 5, 5-テトラメチルー 2- (4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオ

50

キサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン1. 14及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物{[Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂]}を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるボロン誘導体47. 2のヨウ化アリル35. 8とのスズキ型カップリングは、化合物47. 3(ラセミ混合物)を産出し、これは酸性条件下で化合物47Bへ変換された。2'-6'-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体11. 1は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいてtert-ブチル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート23. 1aと縮合され、誘導体47. 4を提供し、これはクロロ(メトキシ)メタン(11. 3)を用いてメトキシメチル(MOM)エーテル誘導体47. 5へ変換された。ケトン47. 5のエノールトリフレート誘導体47. 6への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体47. 6の化合物1. 6とのスズキ型カップリングは、化合物47. 7(ラセミ混合物)を産出した。塩酸存在下、室温でのメタノールにおけるMOM及びBoc保護基の除去は、化合物47C(ラセミ混合物)を産出した。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体47. 6の2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン1. 7とのスズキ型カップリングは、化合物47. 8(ラセミ混合物)を産出した。塩酸存在下、室温でのメタノールにおける47. 8のMOM及びBoc保護基の除去は、化合物47D(ラセミ混合物)を産出した。2'-5'-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体2. 1は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいてtert-ブチル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート23. 1aと縮合され、誘導体47. 9を提供し、これはtert-ブチルジメチルシリル塩化物2. 3を用いてシリルエーテル誘導体47. 10へ変換された。ケトン47. 10のエノールトリフレート誘導体47. 11への変換は、トリフレート化試薬としてN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)1. 4を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体47. 11の化合物1. 6とのスズキ型カップリングは、化合物47. 12(ラセミ混合物)を産出し、これは酸性条件下で化合物47Eへ変換された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体47. 11の2-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン1. 7とのスズキ型カップリングは、化合物47. 13(ラセミ混合物)を産出し、これは酸性条件下で化合物47Fへ変換された。

【0514】

化合物48A-48Fの合成は、スキーム48に概説されている。ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるエノールトリフレート誘導体1. 5fの4-シアノフェニルボロン酸(14. 1)とのスズキ型カップリングは、シアン化物48. 1を産出し、これはイソプロパノール/水溶液においてアジ化ナトリウム(14. 3)及び臭化亜鉛を用いてテトラゾール48. 2へ変換された。トリエチルアミン存在下でのN, N-ジメチルホルムアミドにおける48. 2のメチルヨウ化物(2. 8c)でのアルキル化は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離された2つの位置異性体48. 3(主異性体)及び48. 4(副異性体)を産出した。48. 2、48. 3及び48. 4のBoc保護基は塩酸を用いて除去され、化合物48A-48Cを産出した

。エノールトリフレート 1. 5 f の対応するボロン誘導体 4 8. 5 への変換は、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン 1. 1 4 及びジクロロ [1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 { [Pd (d p p f) Cl₂ · CH₂ Cl₂] } を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、臭化カリウム及びリン酸カリウム存在下でのジオキサンにおけるボロン誘導体 4 8. 5 の臭化アリル 3 4. 1 a とのスズキ型カップリングは、化合物 4 8. 8 (ラセミ混合物) を産出し、これは酸性条件下で化合物 4 8 F へ変換された。ジクロロ [1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるボロン誘導体 4 8. 5 のブromochlorofenyl 誘導体 3 4. 1 c 及び 3 4. 1 d とのスズキ型カップリングはそれぞれ、化合物 4 8. 6 及び 4 8. 7 を産出した。化合物 4 8. 6 及び 4 8. 7 はそれぞれ、酸性条件下で化合物 4 8 D 及び 4 8 E へ変換された。

10

【0515】

化合物 4 9 A-4 9 D の合成は、スキーム 4 9 に概説されている。6'-フルオロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体 4 9. 1 は、ピロリジン存在下、0 °C でのメタノールにおいて 1-Boc-4-ピペリドン 1. 2 と縮合され、誘導体 4 9. 2 を提供した。ケトン 4 9. 2 のエノールトリフレート誘導体 4 9. 3 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 4 9. 3 の 4-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 1. 6 とのスズキ型カップリングは、化合物 4 9. 4 を産出し、これは酸性条件下で化合物 4 9 A へ変換された。4 9. 2 のピロリジンでの処理は、化合物 4 9. 5 を産出した。ケトン 4 9. 5 のエノールトリフレート誘導体 4 9. 6 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 4 9. 6 の 4-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 1. 6 とのスズキ型カップリングは、化合物 4 9. 7 を産出し、これは酸性条件下で化合物 4 9 B へ変換された。エノールトリフレート 1. 5 d の対応するボロン誘導体 4 9. 8 への変換は、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン 1. 1 4 及びジクロロ [1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 { [Pd (d p p f) Cl₂ · CH₂ Cl₂] } を用いて達成された。ジクロロ [1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるボロン誘導体 4 9. 8 のヨウ化アリル 3 5. 8 とのスズキ型カップリングは、化合物 4 9. 9 を産出し、これは酸性条件下で化合物 4 9 C へ変換された。活性型炭素上のパラジウム (10 wt. % (乾燥基板)) 存在下でのメタノールにおける不飽和誘導体 4 9 C の水素化は、化合物 4 9 D (ラセミ混合物) を提供した。

20

30

40

【0516】

化合物 5 0 A-5 0 D の合成は、スキーム 5 0 に概説されている。活性型炭素上のパラジウム (10 wt. % (乾燥基板))、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 2. 5 のフェニルボロン酸 3 1. 1 g とのスズキ型カップリングは、化合物 5 0. 1 を産出した。フェノール 5 0. 1 のトリフレート誘導体 5 0. 2 への変換は、トリフレート化試薬である N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。5 0. 2 のパラジウム触媒性カルボニル化は、パラジウム (I I) 酢酸、1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン (d p p f) 及びカルボンモノキsid を用いてジ

50

メチルスルホキシド／メタノールの混合物において実行され、メチルエステル 50. 3 を提供し、これは塩基性条件下で加水分解されカルボン酸誘導体 50. 4 を生じた。カップリング試薬として T B T U を用いたカルボン酸 50. 4 とジエチルアミン (1. 12) とのカップリングは、三級アミド 50. 5 を産出した。B o c 誘導体 50. 3、50. 4、50. 5 及び 50. 1 の塩酸での処理はそれぞれ、最終化合物 50 A－50 D を提供した。

【0517】

化合物 51 A－51 C の合成は、スキーム 51 に概説されている。2'-ヒドロキシアセトフェノン 1. 1 a は、ピロリジン存在下での還流メタノールにおいて t e r t -ブチル 2-メチルー 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (51. 1) (ラセミ混合物) と縮合され、ラセミケトン 51. 2 を提供した。ケトン 51. 2 のエノールトリフレート誘導体 51. 3 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1. 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、臭化カリウム及びリン酸カリウム存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 51. 3 の 4- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 1. 6 とのスズキ型カップリングは、B o c 誘導体 51. 4 (単一ピークとして溶出された産物) を産出し、これは酸性条件下で化合物 51 C へ変換された。中間産物 51. 4 のキラル分離は、分離産物 51. 5 及び 51. 6 を提供した。分離産物 51. 5 及び 51. 6 はそれぞれ、酸性条件下で化合物 51 A 及び 51 B へ変換された。

【0518】

化合物 52 A－52 F の合成は、スキーム 52 に概説されている。トリエチルアミン存在下でのテトラヒドロフランにおける化合物 21 C のトリフルオロ酢酸無水物 (4. 1) での処理は、トリフルオロアセタミド誘導体 52. 1 を提供し、これは硫酸化試薬として硫黄三酸化物 N, N-ジメチルホルムアミド複合体 (4. 3) を用いて塩化スルフォニル 52. 2 へ変換された。ヒドラジン水和物 (5. 1) の塩化スルフォニル誘導体 52. 2 との縮合は、スルホンヒドラジド 52. 3 を提供し、これは酢酸ナトリウム存在下においてメチルヨウ化物 (2. 8 c) で処理することによってスルホン 52. 4 へ変換された。塩基性条件下 (炭酸カリウム、メタノール、水) での 52. 4 のトリフルオロアセタミド保護基の脱保護は、メチルスルフォニル類似体 (化合物 52 A) [注意：化合物 52 A (化合物 21 C 由来) 及び 22 E (化合物 21 B 由来) は互いに対して鏡像異性体である] を提供した。化合物 22 E のパラジウム触媒性水素化はそれぞれ、化合物 52 B 及び 52 C を産出した。化合物 35 B、1 Q 及び 1 F のパラジウム触媒性水素化はそれぞれ、化合物 52 D、52 E 及び 52 F を産出した。

【0519】

化合物 53 A－53 F の合成は、スキーム 53 に概説されている。化合物 48. 2 及び 48. 3 の臭化水素酸での処理はそれぞれ、フェノール誘導体 53 A 及び 53 B を提供した。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) 及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるエノールトリフレート誘導体 11. 5 の 4- (カルボキシ) フェニルボロン酸 (53. 1) とのスズキ型カップリングは、カルボン酸誘導体 53. 2 を産出し、これは酸性条件下で 53 D へ変換された。カルボン酸誘導体 53 D は、古典的なエステル化条件、すなわち濃縮塩酸及びメタノール存在下でそのメチルエステル類似体 53 C へ変換された。カップリング試薬として O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を用いた、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニツヒ塩基) 存在下でのアセトニトリルにおけるカルボン酸 53. 2 の塩化アンモニウム (3. 4 a) とのカップリングは、一級アミノカルボニル誘導体 53. 3 を産出した。カップリング試薬として O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を用いた、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニツヒ塩基) 存在下でのアセトニトリルにおけるカルボン酸 53. 2 のエチルアミン (3. 4 c) とのカッ

プリングは、二級アミノカルボニル誘導体 5 3 . 4 を産出した。誘導体 5 3 . 4 の塩酸での処理は、最終化合物 5 3 F を提供した。誘導体 5 3 . 3 の塩酸での処理は、最終化合物 5 3 E を提供する。

【0520】

化合物 5 4 A 及び 5 4 B の合成は、スキーム 5 4 に概説されている。ピリジン及びペリジン存在下でのベンジル 4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート (5 4 . 1) (アゼパン-4-オン 2 1 . 3 のベンジルクロロギ酸での処理によって得られた) の 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (メルドラム酸; 3 8 . 1) との縮合は、誘導体 5 4 . 2 を産出した。化合物 5 4 . 2 は、ベンジル塩化マグネシウム (2 8 . 3 a) 及びヨウ化銅 (I) 由来の有機銅塩試薬との反応によって共役付加にさらされ、試案中のナトリウム塩 5 4 . 3 を産出した。共役付加産物 5 4 . 3 の加水分解及び脱炭素化は、水存在下での N, N-ジメチルホルムアミドにおいて 5 4 . 3 の溶液を加熱することによって進行した。結果として生じた塩化アシルの塩化アルミニウムとの反応後、対応するカルボン酸誘導体 5 4 . 4 の塩化オキサリルでの処理は、対応するスピロペリジン誘導体を産出し、これはさらに tert-ブチロキシカルボニル無水物 (4 . 7) での処理によってその tert-ブチロキシカルボニル (Boc) 誘導体 5 4 . 5 として保護された。ケトン 5 4 . 5 のエノールトリフレート誘導体 5 4 . 6 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1 . 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) 及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるエノールトリフレート誘導体 5 4 . 6 の 4- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 1 . 6 とのスズキ型カップリングは、化合物 5 4 . 7 を産出し、これは酸性条件下で化合物 5 4 A へ変換された。ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるエノールトリフレート誘導体 5 4 . 6 の 2- (N, N-ジエチルアミノカルボニル)-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル) ピリジン 1 . 7 とのスズキ型カップリングは、化合物 5 4 . 8 を産出し、これは酸性条件下で化合物 5 4 B へ変換された。

【0521】

化合物 5 5 A-C の合成は、スキーム 5 5 に概説されている。化合物 3 8 . 2 は、3, 5-ジメトキシベンジル臭化マグネシウム (5 5 . 1) 及びヨウ化銅 (I) 由来の有機銅塩試薬との反応による共役付加にさらされ、試案中のナトリウム塩 5 5 . 2 を産出した。共役付加産物 5 5 . 2 の加水分解及び脱炭酸化は、水存在下での 5 5 . 2 の N, N-ジメチルホルムアミド溶液を加熱することによって進行した。結果として生じた塩化アシルの塩化アルミニウムとの反応後の、対応するカルボン酸誘導体 5 5 . 3 の塩化オキサリルでの処理は、対応するスピロペリジン誘導体を産出し、これはさらにベンジルクロロギ酸での処理によってその CBZ 誘導体 5 5 . 4 として保護された。ケトン 5 5 . 4 のエノールトリフレート誘導体 5 5 . 5 への変換は、トリフレート化試薬として N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1 . 4 を用いて達成された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0)、リチウム塩化物及び炭酸ナトリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 5 5 . 5 の 4- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 1 . 6 とのスズキ型カップリングは、化合物 5 5 . 6 を産出し、これは、イオドトリメチルシランでの処理によって化合物 5 5 C へ、若しくはボロントリブロマイドでの処理によって化合物 5 5 A へ変換された。5 5 A の tert-ブチロキシカルボニル無水物 (4 . 7) での処理は、対応する Boc 誘導体 5 5 . 7 を提供した。5 5 . 7 の N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 1 . 4 との縮合は、対応するモノトリフレート誘導体 5 5 . 8 を提供し、これは 1, 3-ビス (ジフェニルフォスフィノ) プロパン (dppp) 及びパラジウム (II) 酢酸存在下のトリエチルシランでの処理によって化合物 5 5 . 9 へ変換された。5 5 . 9 の Boc-保護基の酸性脱保護は、化合物 5 5 B を提供した。

【0522】

化合物 56A-56D の合成は、スキーム 56 に概説されている。28. 8b のボロントリブロマイド-仲介性ジメチル化は、フェノール誘導体 56A を提供し、これは水素化条件下で化合物 56B へ変換された。同様に、40. 3 のボロントリブロマイド-仲介性ジメチル化は、フェノール誘導体 56C を提供し、これは水素化条件下で化合物 56D へ変換された。

【0523】

化合物 57A-57D の合成は、スキーム 57 に概説されている。トリエチルアミン存在下でのテトラヒドロフランにおける化合物 31J のトリフルオロ酢酸無水物 (4. 1) での処理は、トリフルオロアセタミド誘導体 57. 1 を提供し、これはスルホン化試薬として硫黄三酸化物 N, N-ジメチルホルムアミド複合体 (4. 3) を用いて塩化スルフォニル 57. 2 へ変換された。57. 2 のメチルアミン (3. 4b) 及びジメチルアミン (3. 4j) との縮合は、対応するスルホンアミド誘導体 57. 3 を産出し、これは塩基性条件下で化合物 57A 及び 57B へ変換された。57. 2 の水酸化アンモニウムとの縮合は、化合物 57C を産出した。ヒドラジン水和物 (5. 1) の塩化スルフォニル誘導体 57. 2 との縮合は、スルホニルヒドラジド 57. 4 を提供し、これは酢酸ナトリウム存在下におけるメチルヨウ化物 (2. 8c) での処理によってスルホン 57. 5 へ変換された。塩基性条件下 (炭酸カリウム、メタノール、水での) 57. 5 のトリフルオロアセタミド保護基の脱保護は、化合物 57D を提供した。

【0524】

化合物 58A-58D の合成は、スキーム 58 に概説されている。ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 ($[Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2]$ として省略される) 及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるエノールトリフレート誘導体 2. 5 の 3- (1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル) ピリジン (3. 6a) 或いはベンゾ [b] チオフェン-2-イルボロン酸 (31. 1n) とのスズキ型カップリングは、化合物 58. 1 を産出した。誘導体 58. 1a 及び 58. 1b は次に、酸性条件下でそれぞれ最終産物 58A 及び 58B へ変換された。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) 及び炭酸カリウム水溶液存在下でのエチレングリコールジメチルエーテルにおけるエノールトリフレート誘導体 2. 5 のフェニルボロン酸 (31. 1g) とのスズキ型カップリングは、化合物 58. 2 を産出した。テトラブチルアンモニウムフッ化物のテトラヒドロフラン溶液を用いた 58. 2 のシリル保護基の除去は、フェノール誘導体 58. 3 を産出した。フェノール 58. 3 からの各エーテル誘導体 58. 5 の調合は、適切なヨウ化アルキル或いは塩化アルキル (2. 8c, 58. 4) 試薬を用いたアルキル化反応によって達成された。Boc 誘導体 58. 5 の塩酸での処理は、最終化合物 58C-D を提供した。

【0525】

化合物 59A-59L の合成は、スキーム 59 に概説されている。化合物 59A-59L の合成に対する開始物質として使用されたアルキル臭化物誘導体は、商業的に利用可能である (59. 2a, 59. 2b) 或いは対応するアルコール (59. 2c 及び 59. 2d の調合) から調合された。トリエチルアミン存在下でのメタノールにおけるアミン 59. 2 のエチル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (59. 3) での処理は、トリフルオロアセタミド誘導体 59. 4 を提供した。5- (4-ブロモフェニル) -2H-テトラゾール (59. 6) (N, N-ジメチルホルムアミドにおける 4-ブロモベンズニトリル (59. 5) のアジ化ナトリウム及び塩化アンモニウムの処理によって得られた) のアルキル臭化物誘導体 59. 4 でのアルキル化は、誘導体 59. 7 を提供した。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) 及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるボロネート誘導体 32. 1 の臭化アリル誘導体 59. 7 とのスズキ型カップリングは、化合物 59. 8 を産出し、これは塩基性条件下で誘導体 59. 9 へ変換された。59. 9 の Boc 保護基は塩酸を用いて除去され、化合物 59A-59D を産出した。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおけるアミン 59. 9 の酢酸無水物での処理は、アセトアミド 59. 10 を提供し、これは酸性条件下で最終産物 59E-59H へ変換された。

トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおけるアミン 59. 9 の塩化スルフォニルメタンでの処理は、スルホンアミド 59. 11 を提供し、これは酸性条件下で最終産物 59 I – 59 L へ変換された。

【0526】

化合物 60 A – 60 C の合成は、スキーム 60 に概説されている。トリエチルアミン存在下でのメタノールにおけるアミン 60. 1 のエチル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (59. 3) での処理は、トリフルオロアセタミド誘導体 60. 2 を提供した。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおけるアルコール 60. 2 の塩化スルフォニルメタンでの処理は、メシル酸誘導体 60. 3 を提供した。5-(4-ブロモフェニル)-2H-テトラゾール (59. 6) のメシル酸誘導体 60. 3 でのアルキル化は、誘導体 60. 4 を提供した。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) 及び炭酸カリウム水溶液存在下でのジオキサンにおけるボロネート誘導体 32. 1 の臭化アリル誘導体 60. 4 とのスズキ型カップリングは、化合物 60. 5 を産出し、これは塩基性条件下で誘導体 60. 6 へ変換された。60. 6 の Boc 保護基は、塩酸を用いて除去され、化合物 60 A を産出した。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおけるアミン 60. 6 の無水酢酸での処理は、アセトアミド 60. 7 を提供し、これは酸性条件下で最終産物 60 B へ変換された。トリエチルアミン存在下でのジクロロメタンにおけるアミン 60. 6 のメタン塩化スルフォニルでの処理は、スルホンアミド 60. 8 を提供し、これは酸性条件下で最終産物 60 C へ変換された。

【0527】

化合物 61 A – 61 B の合成は、スキーム 61 に概説されている。61. 1 (49. 9 の水素化によって得られた) 由来の鏡像異性体のキラル分離は、化合物 61. 2 a 及び 61. 2 b を提供し、これはそれぞれ、酸性条件下で最終産物 61 A 及び 61 B へ変換された。TBTU 及びジイソプロピルエチルアミン (ヒューニッヒ塩基) 存在下でのアセトニトリルにおける化合物 21 C の 6-ブロモ-2-ナフトイン酸 (n a p h t h o i c a c i d) (61. 3) (キラル分解試薬として使用された) との縮合は、アミド誘導体 61. 4 を提供した。61. 4 の絶対配置は X 線結晶解析によって決定され、従って化合物 21 C の絶対配置を確証し、その鏡像異性体である 21 B (スキーム 21 も参照のこと) を推測した。

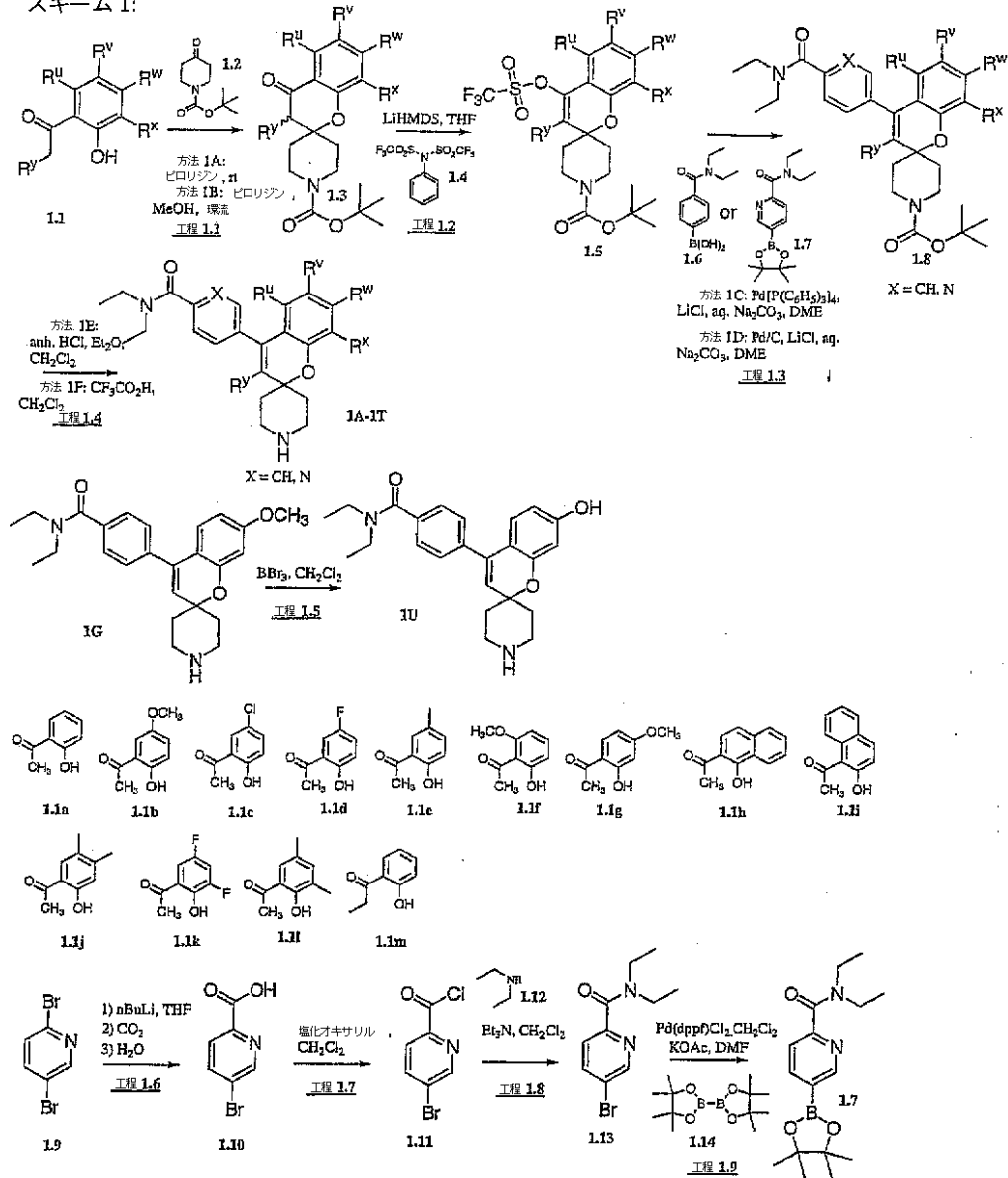
【0528】

いくつかの実施例において、本発明の化合物は鏡像異性の可能性を有しているが、ラセミ型で調合された。本分野の当業者が容易に理解するように、最初それらのラセミ体として調合された中間体或いは最終産物のラセミ混合物は、例えば 39 F 及び 39 G を導くような中間体の分離において、本明細書に記載されたようなラセミ体を含む任意の、いくつかの或いは全ての鏡像異性体へ部分的或いは完全に分離されるであろう。そのように、ラセミ混合物、ラセミ体が豊富に含まれる或いは立体異性体により豊富に含まれる混合物、及び純粋鏡像異性体は、本発明の範囲内であると考えられる。

【0529】

【化187】

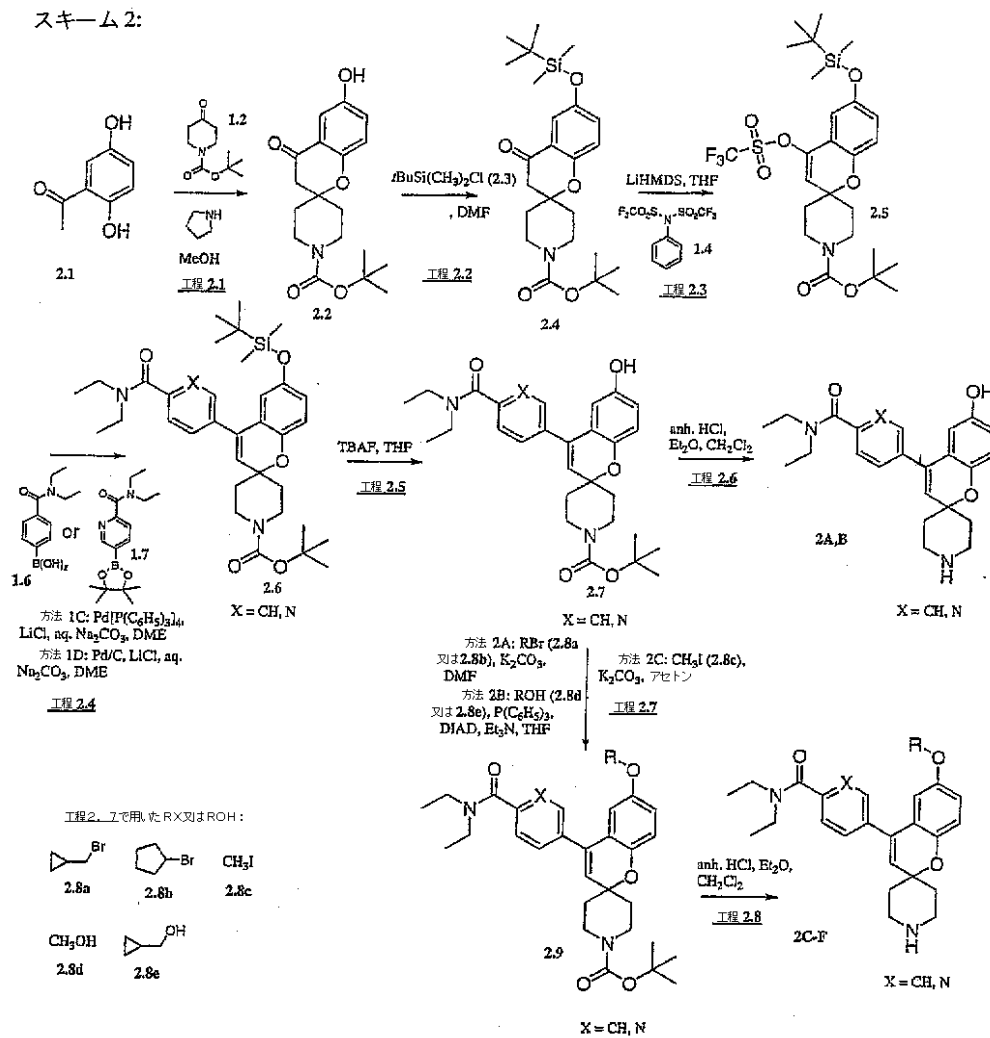
スキーム 1:



【0530】

【化188】

スキーム 2:



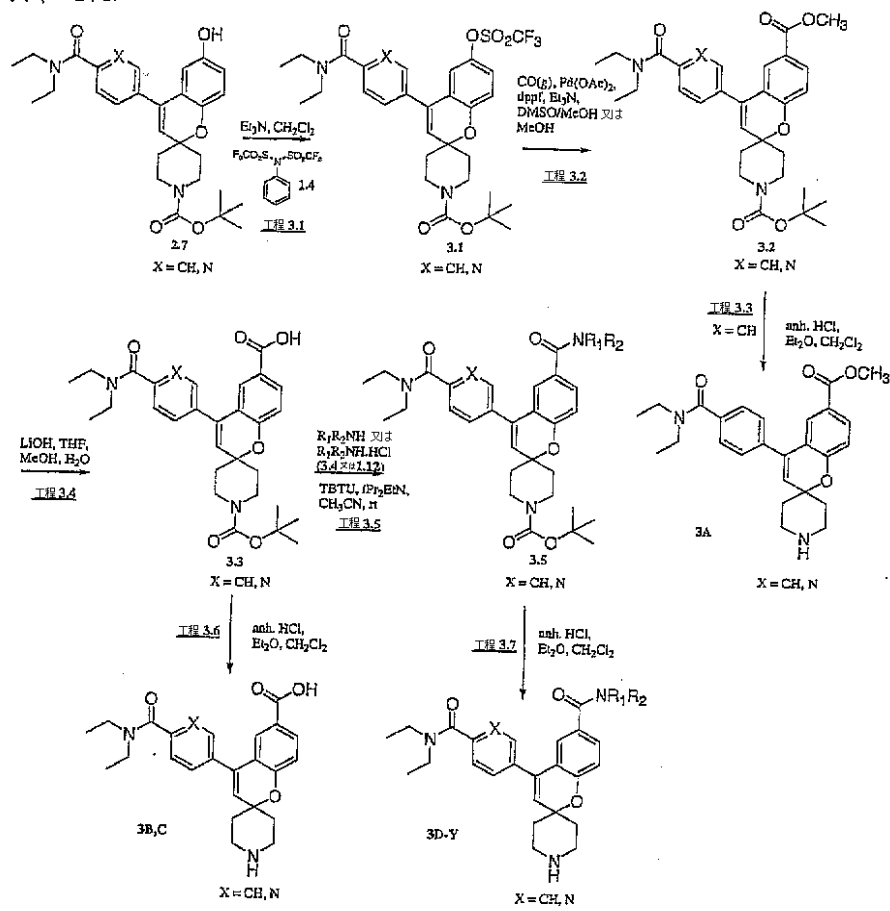
【 0 5 3 1 】
【化 1 8 9 】

10

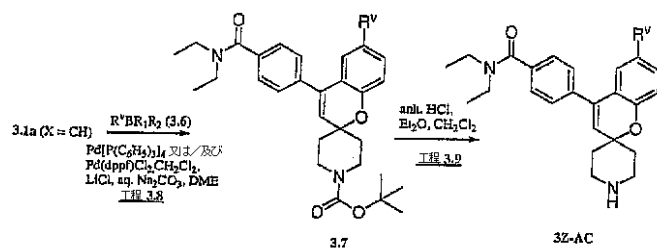
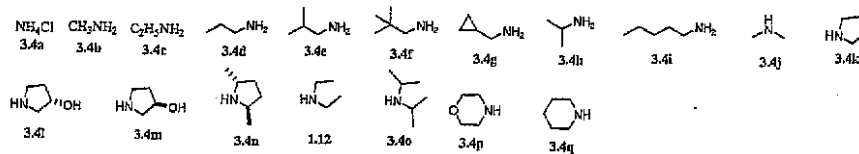
20

30

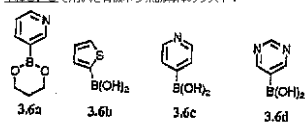
スキーム 3:



工程3.5で用いたアミンのリスト:



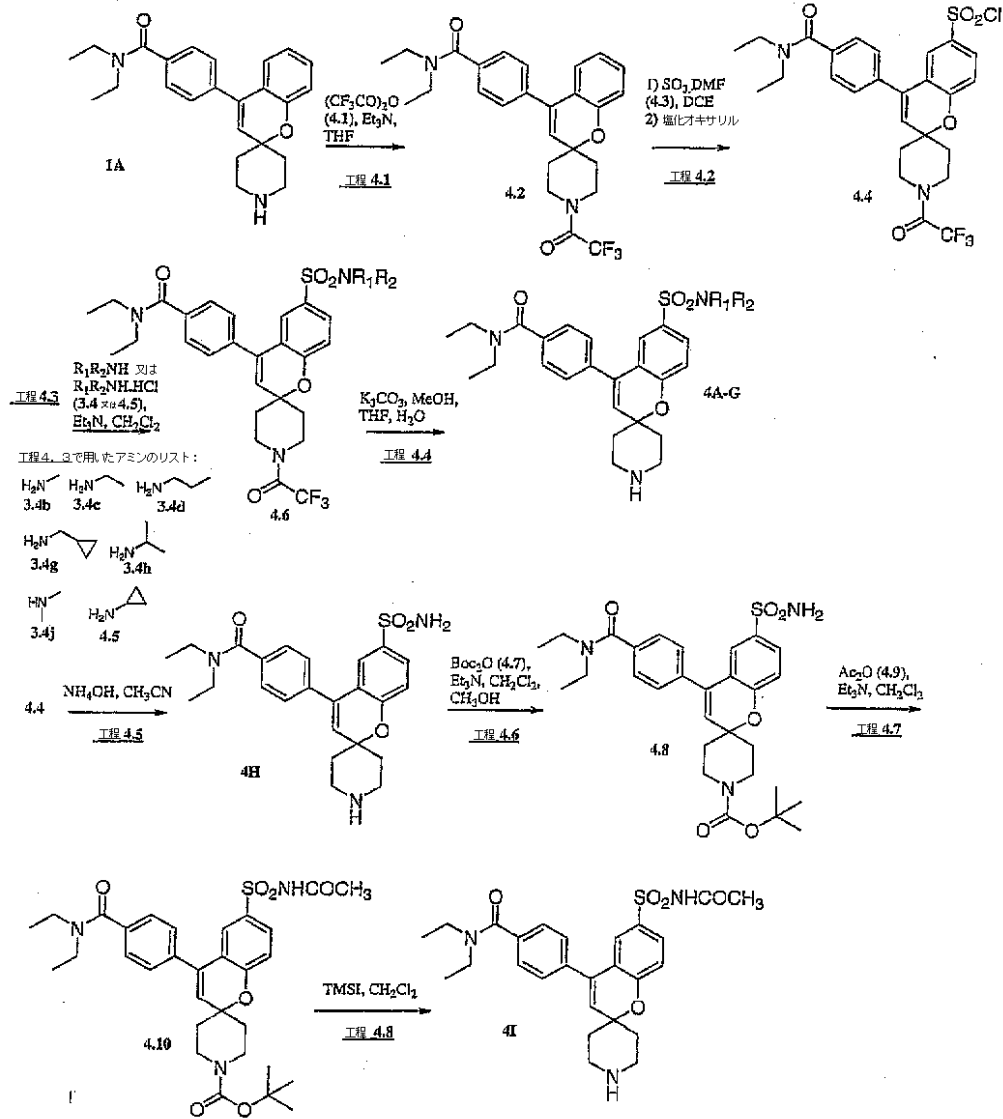
工程3.8で用いた有機ホウ素化合物のリスト:



【 0 5 3 2 】

【化 1 9 0】

スキーム 4:



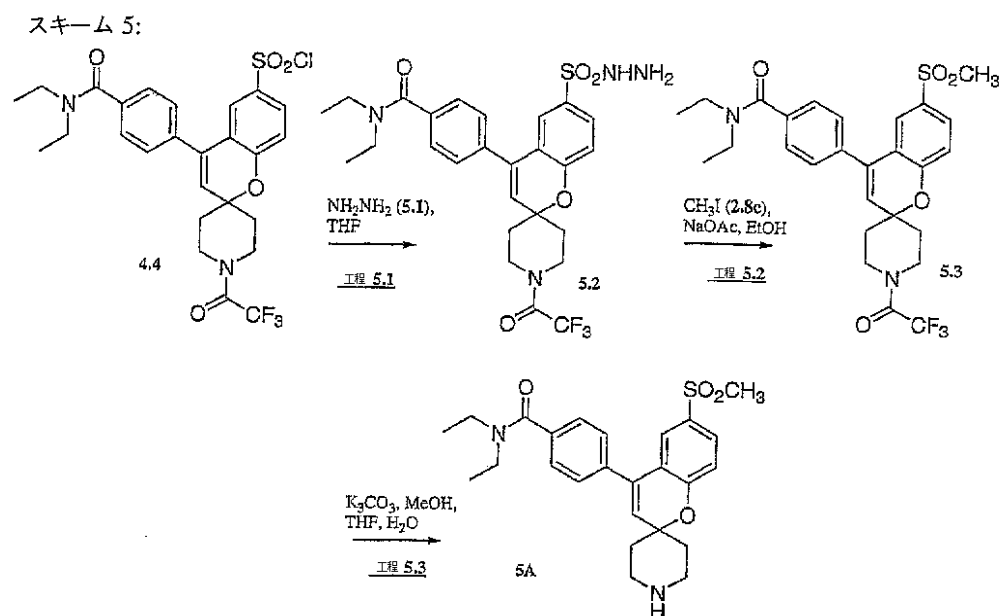
10

20

30

【 0 5 3 3 】

【 化 1 9 1 】



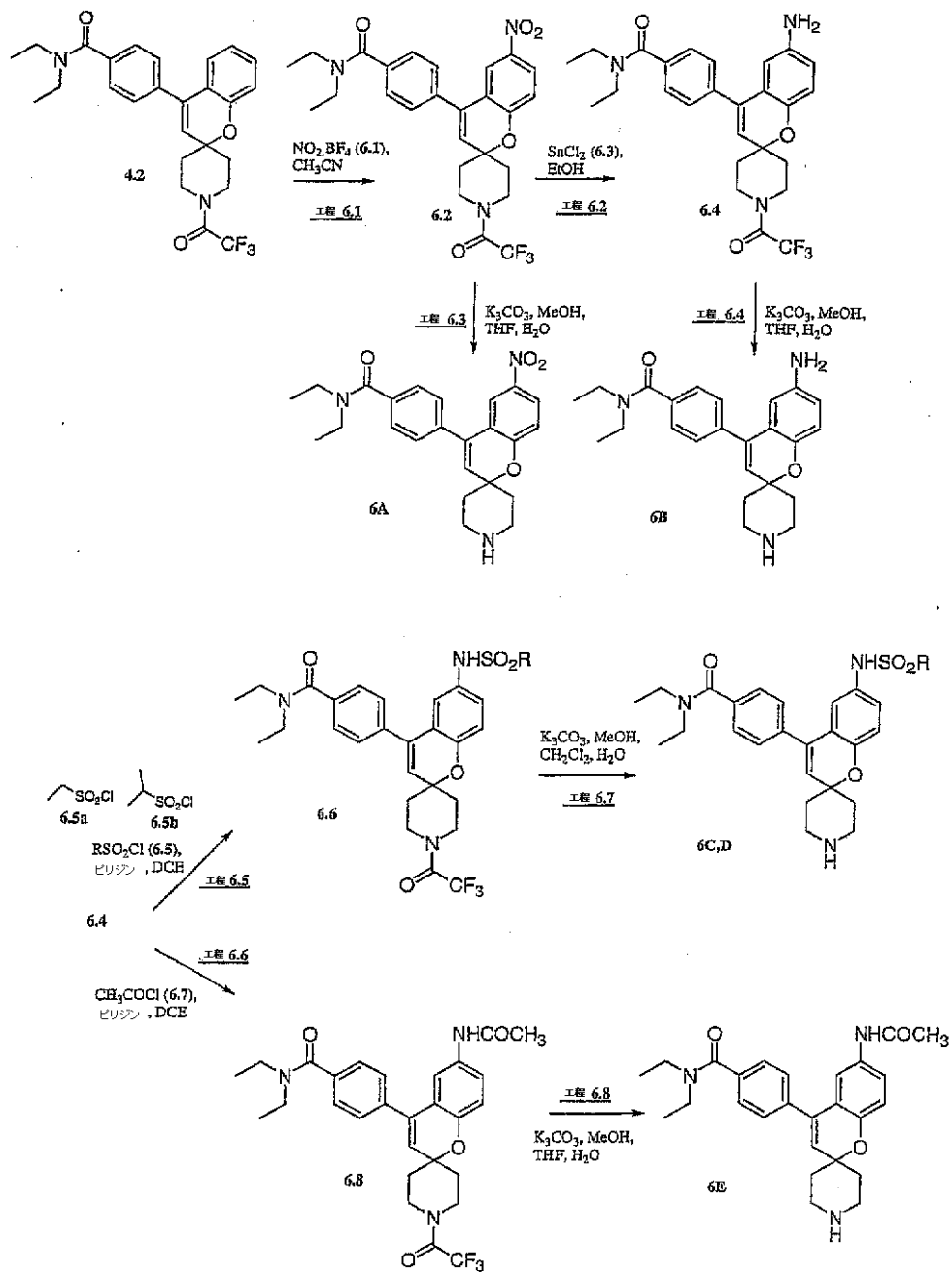
10

【 0 5 3 4 】

【 化 1 9 2 】

20

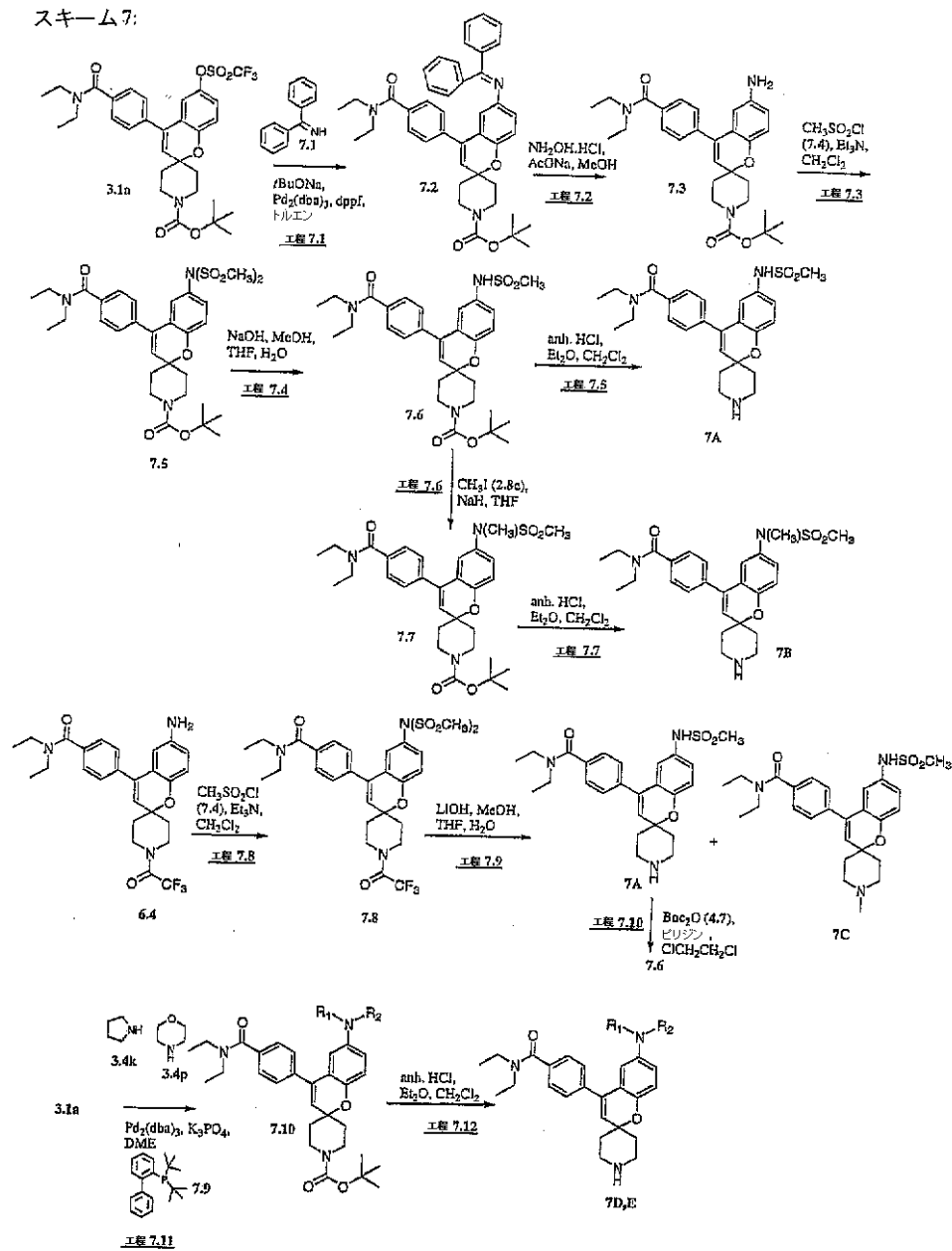
スキーム 6:



【 0 5 3 5 】

【 化 1 9 3 】

スキーム7:



【0536】

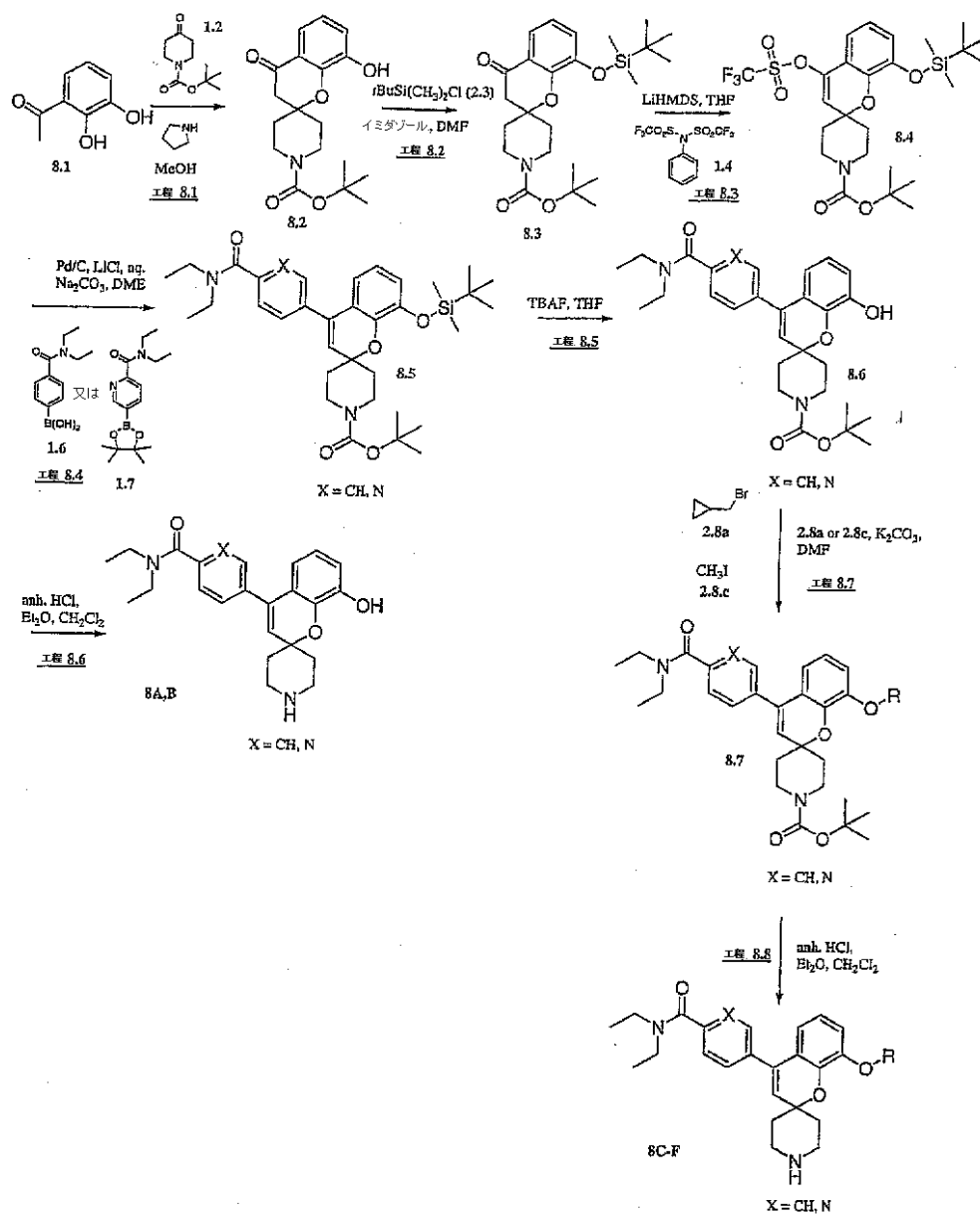
【化194】

10

20

30

スキーム 8:



10

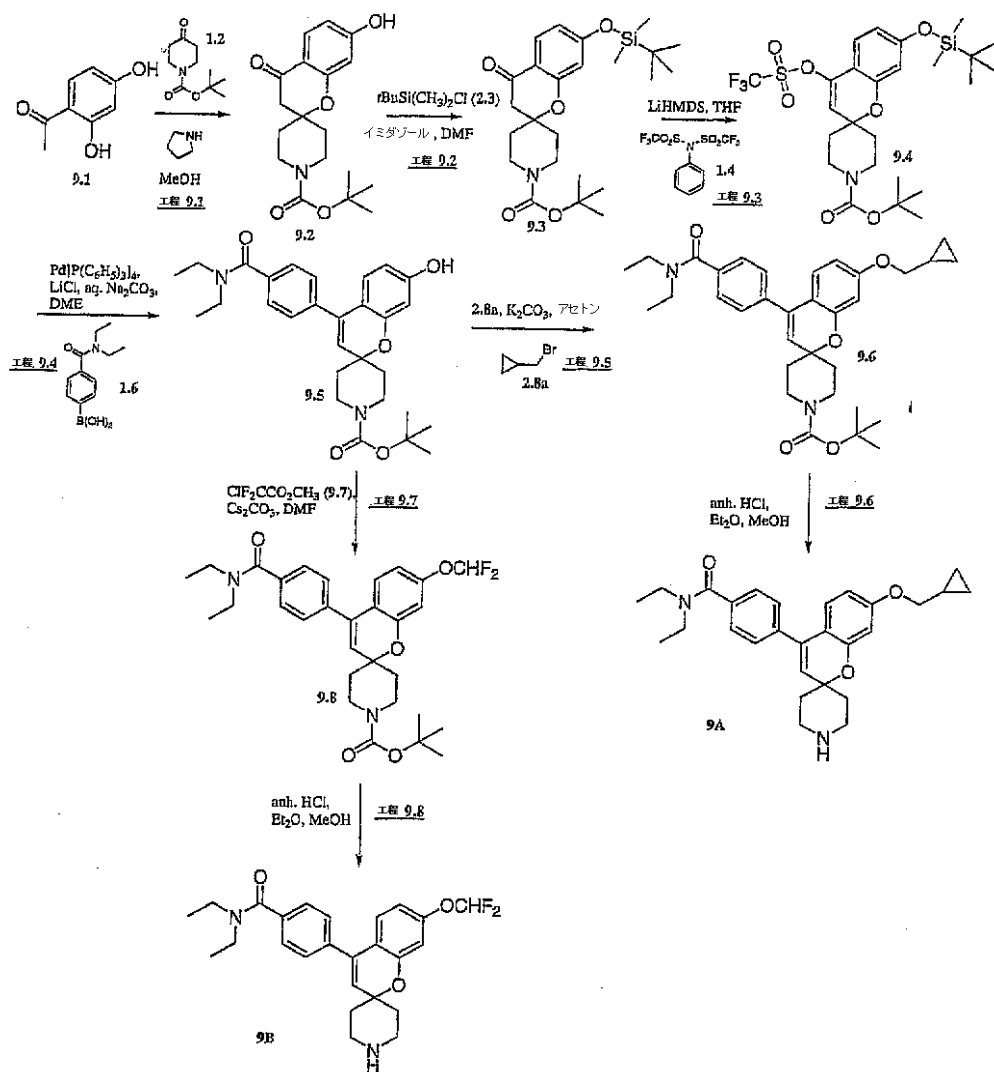
20

30

【0537】

【化195】

スキーム 9:



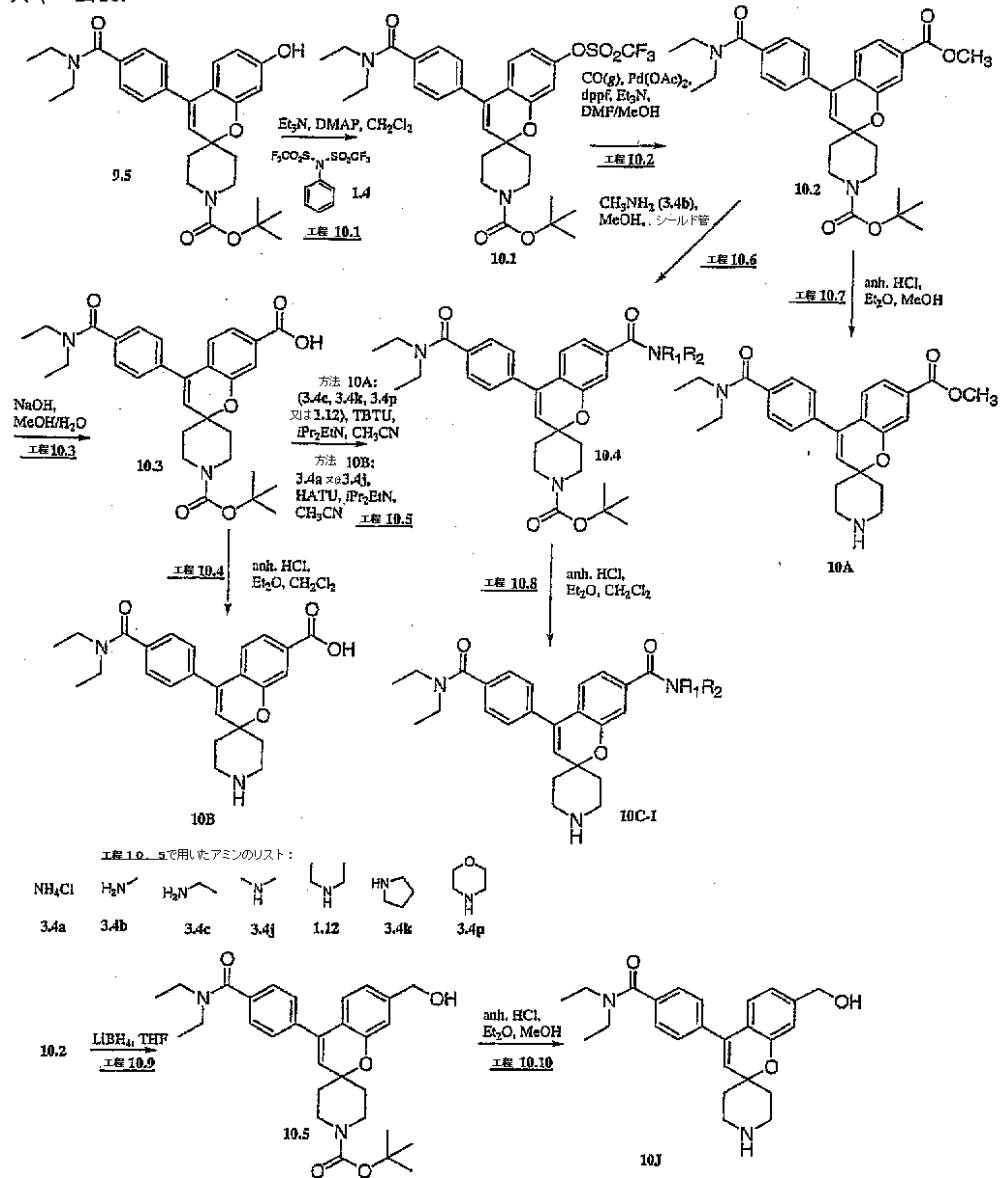
10

20

30

【 0 5 3 8 】
【 化 1 9 6 】

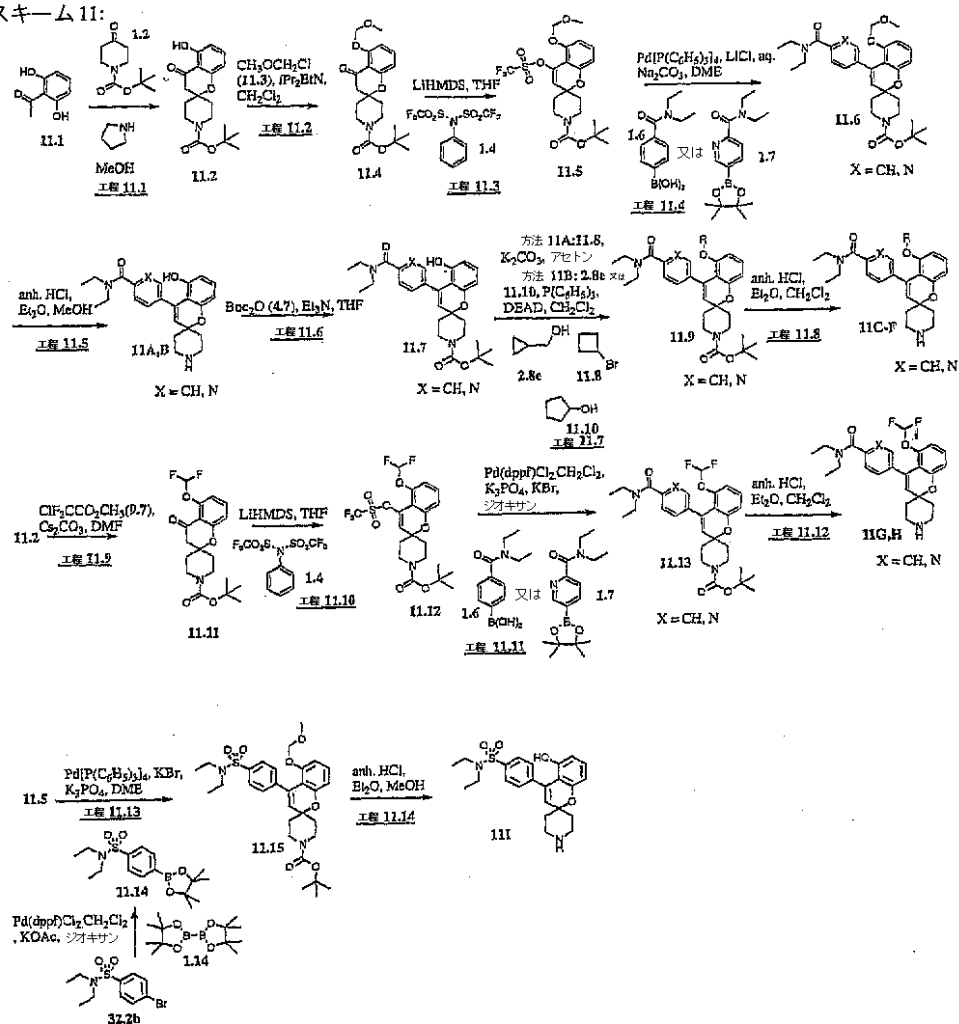
スキーム 10:



【 0 5 3 9 】

【 化 1 9 7 】

スキーム 11:



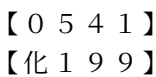
【 0 5 4 0 】

【化 1 9 8】

10

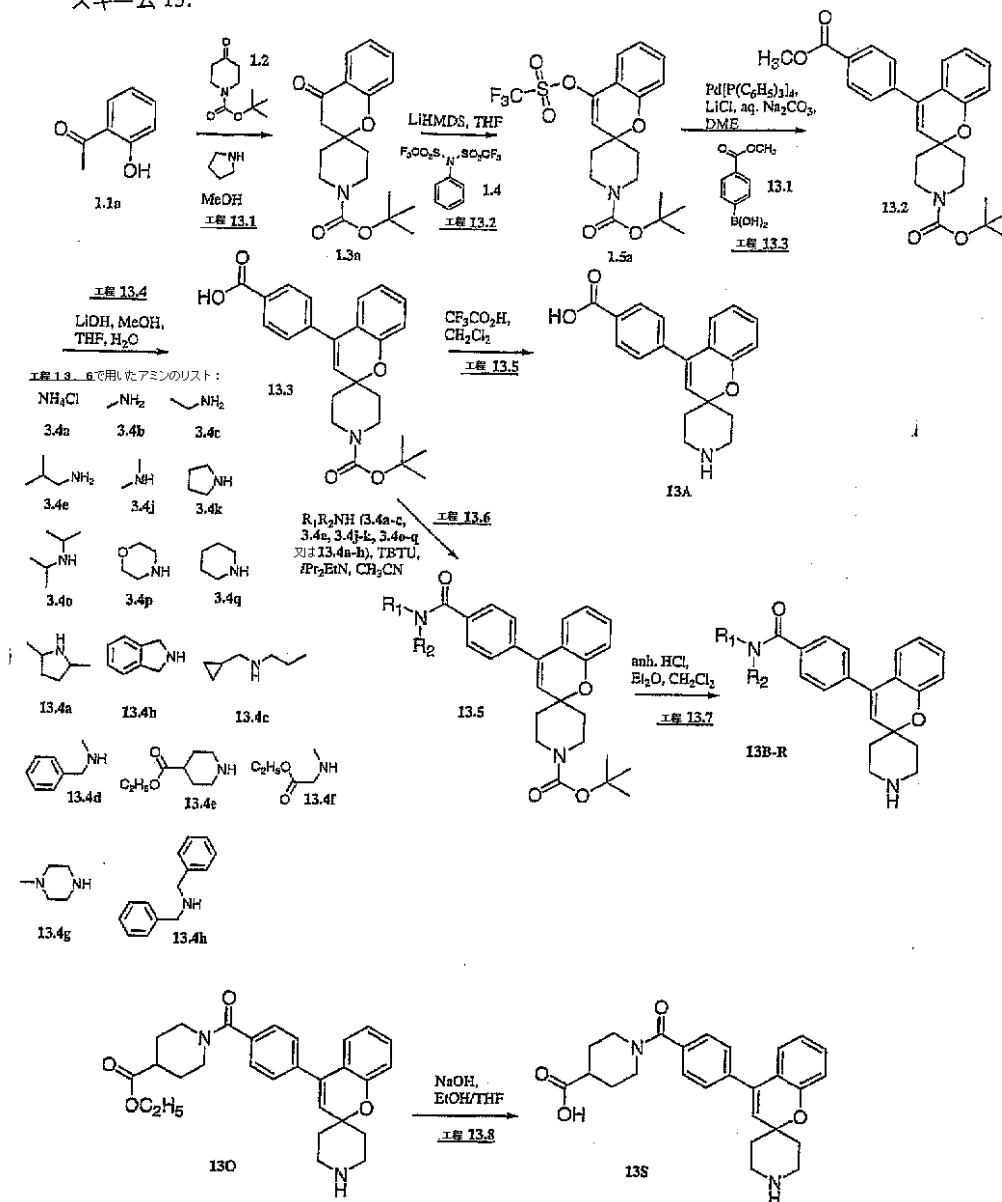
20

30



30

スキーム 13:



10

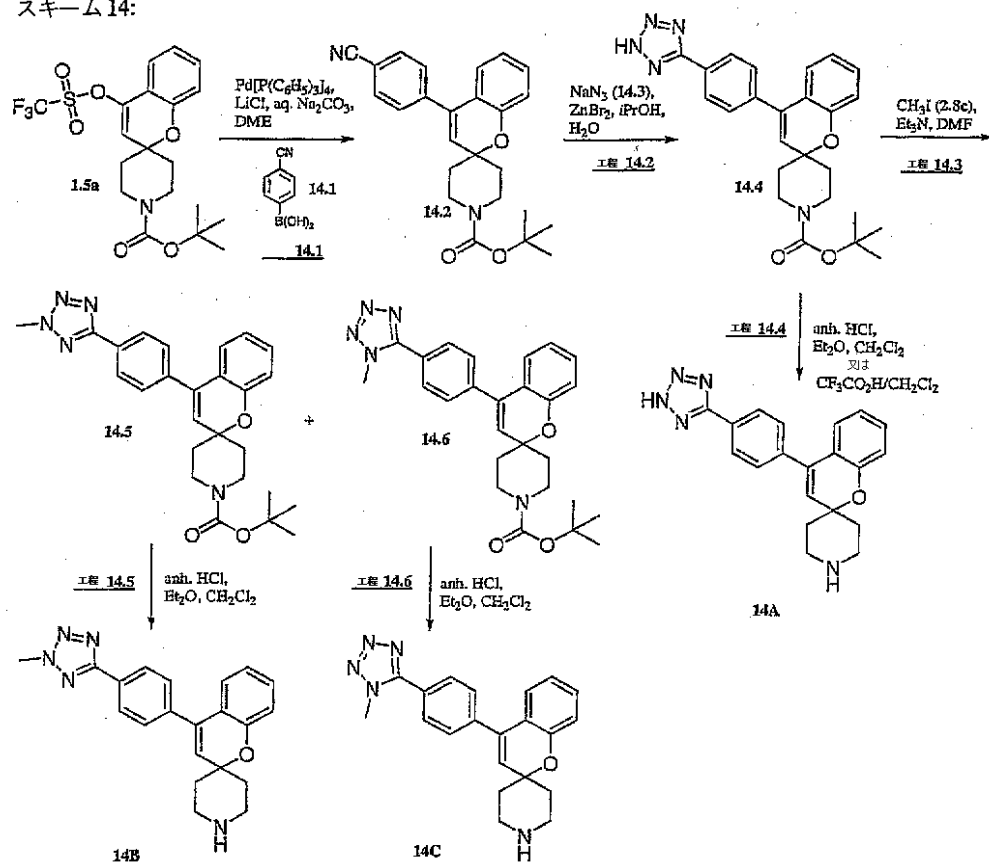
20

30

【 0 5 4 2 】

【化 2 0 0】

スキーム 14:



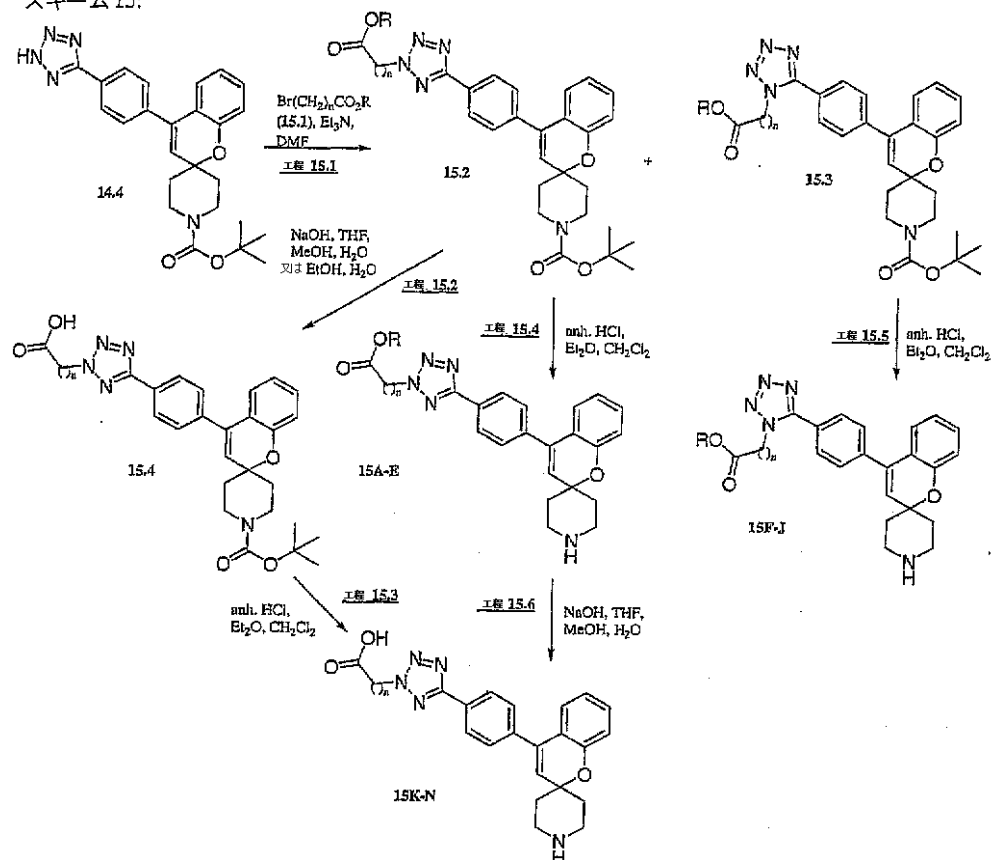
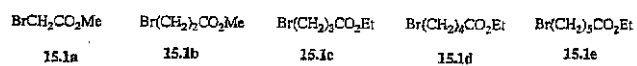
10

20

【 0 5 4 3 】

【 化 2 0 1 】

スキーム 15:

工程 15.1 で用いた $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$:

【 0 5 4 4 】

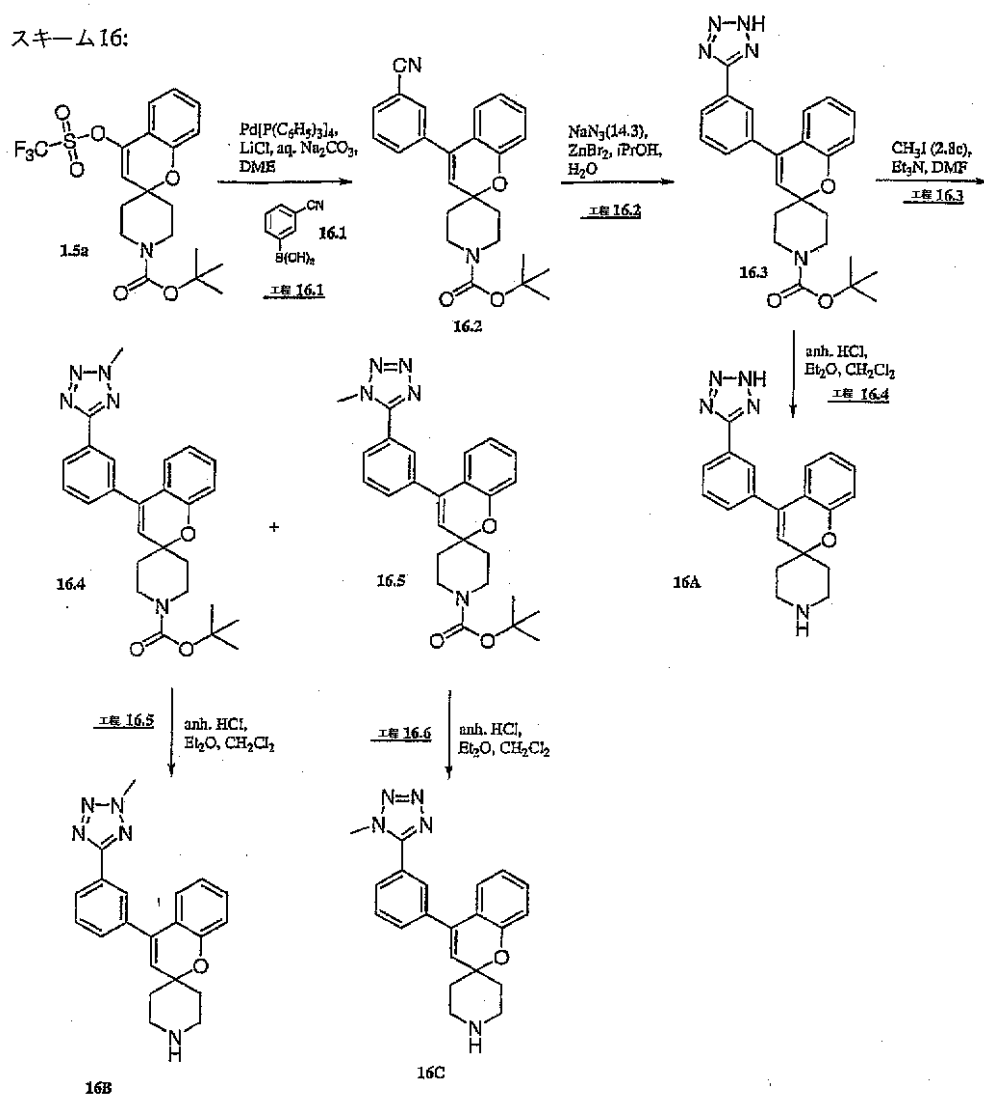
【 化 2 0 2 】

10

20

30

スキーム 16:



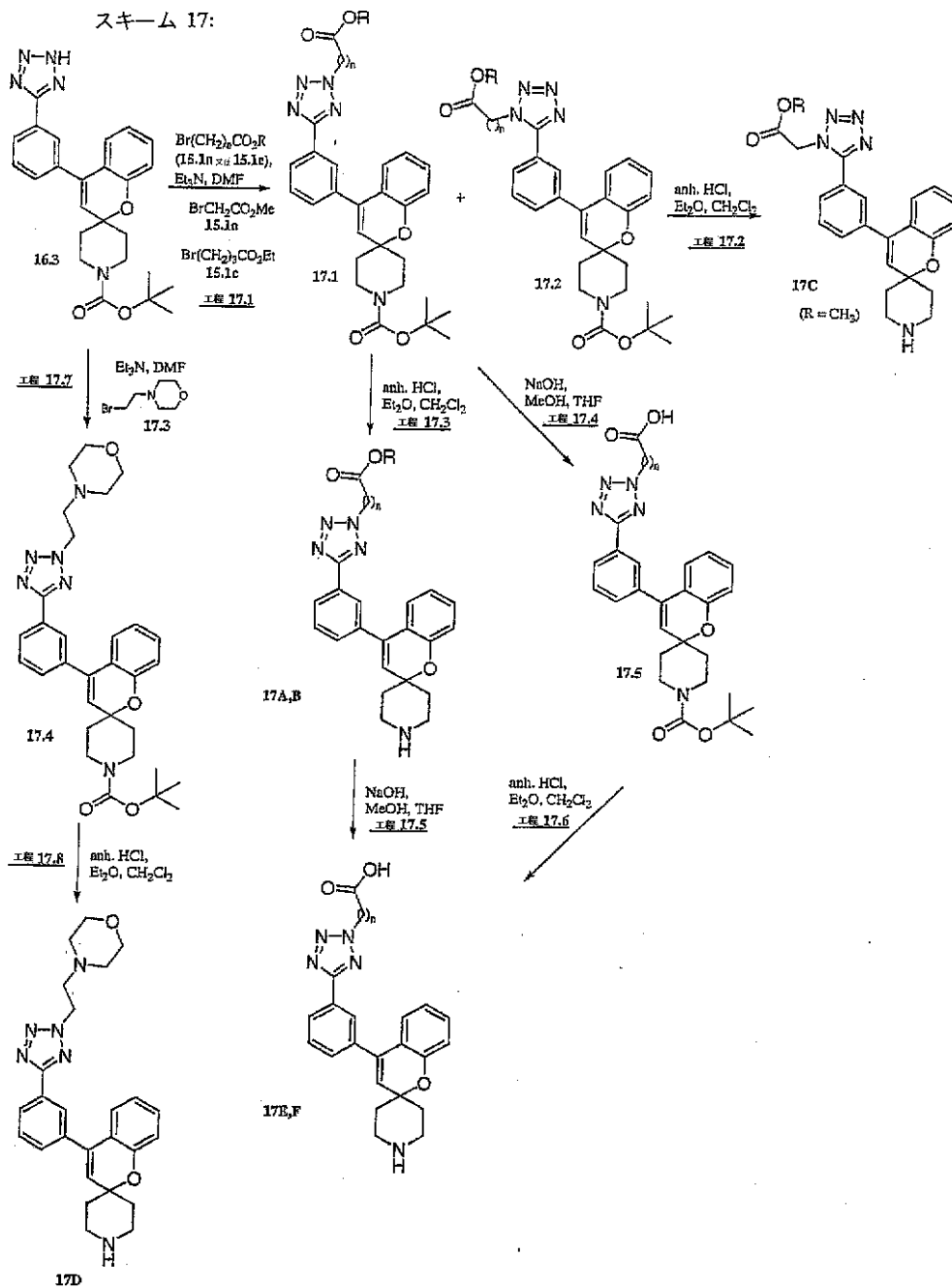
10

20

30

【 0 5 4 5 】

【 化 2 0 3 】



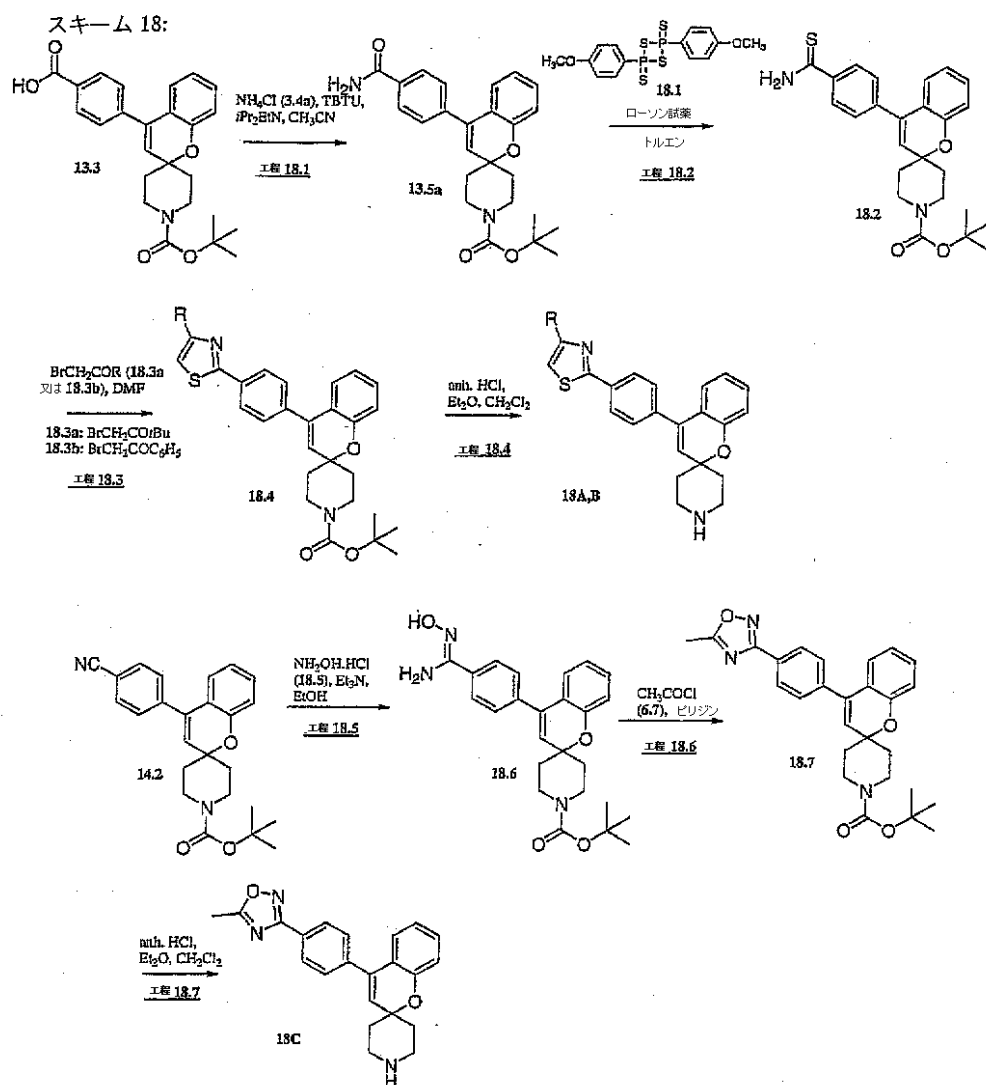
10

20

30

【0546】

【化204】



10

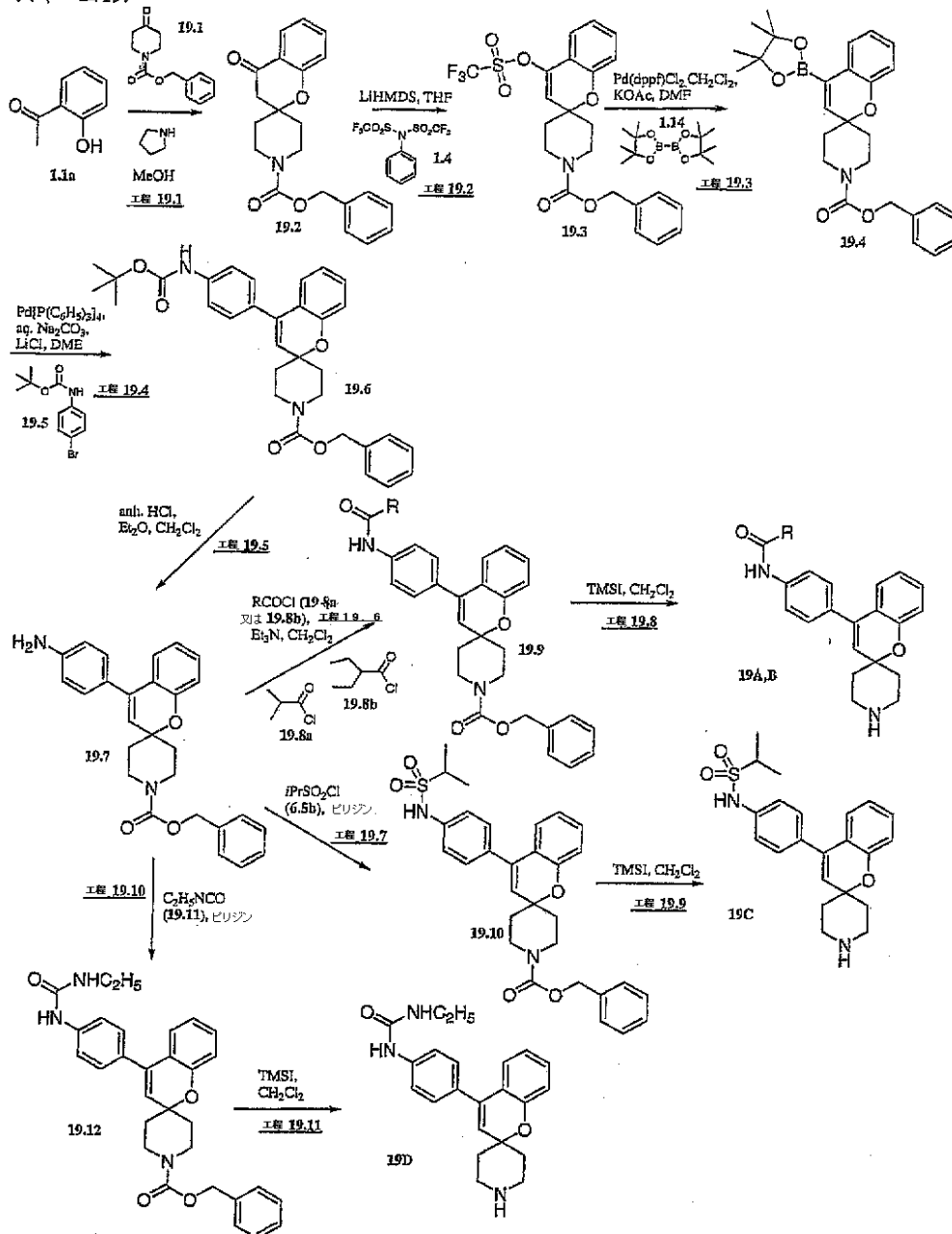
20

【 0 5 4 7 】

【 化 2 0 5 】

30

スキーム 19:



10

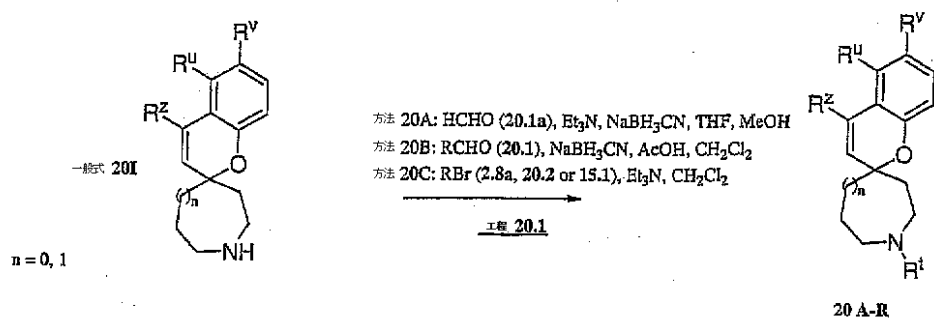
20

30

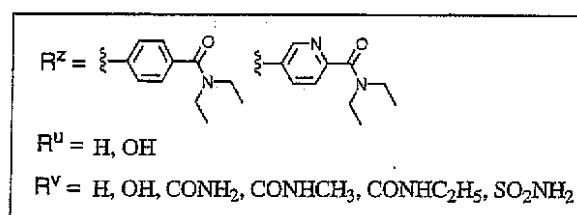
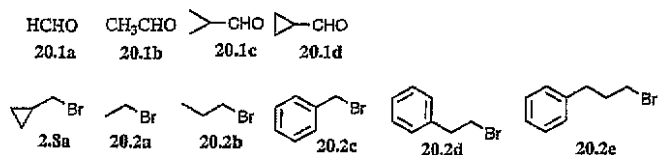
【 0 5 4 8 】

【 化 2 0 6 】

スキーム 20:



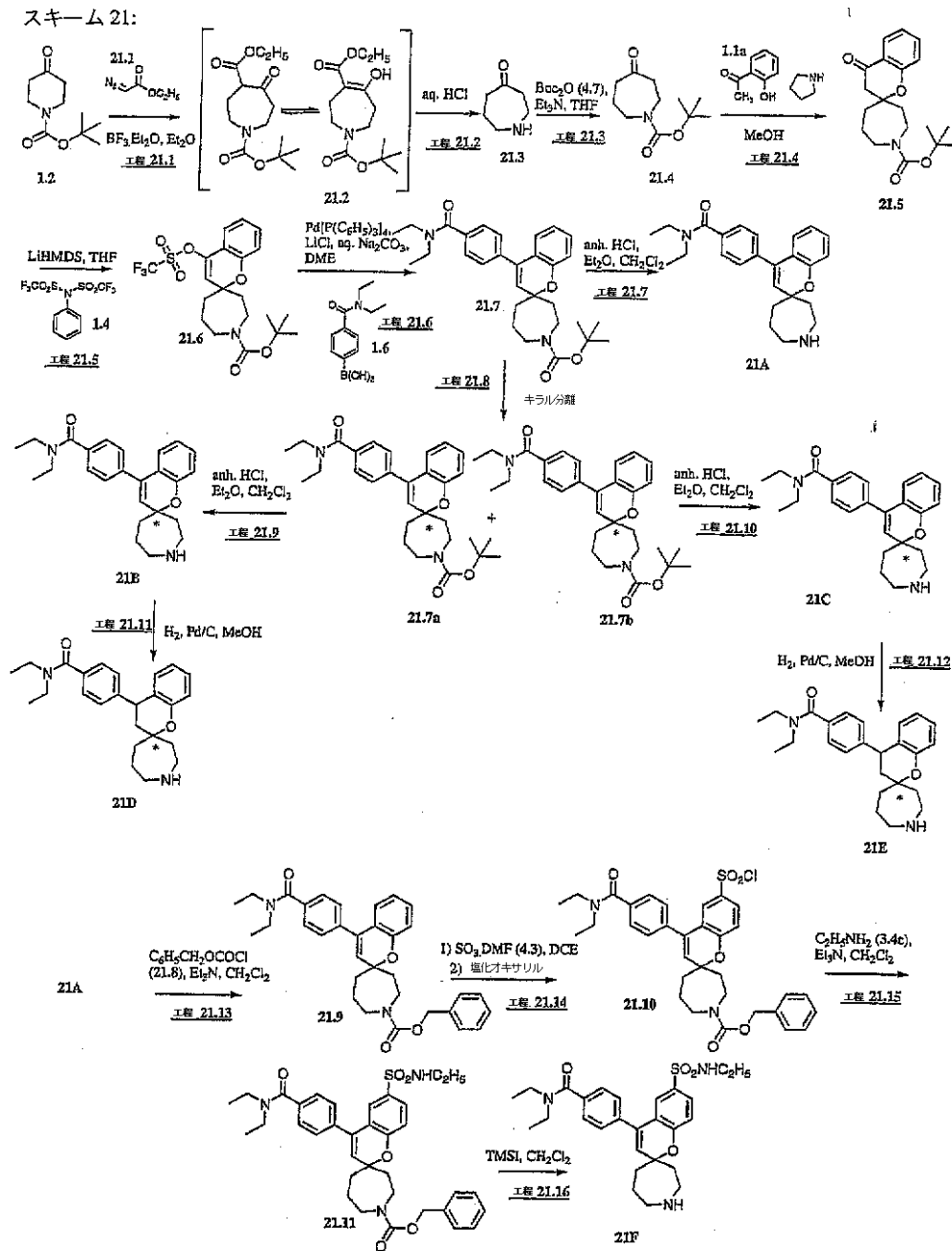
工程 20.1 で用いたアルデヒド及び臭化アルキルのリスト:



【 0 5 4 9 】

【 化 2 0 7 】

スキーム 21:



10

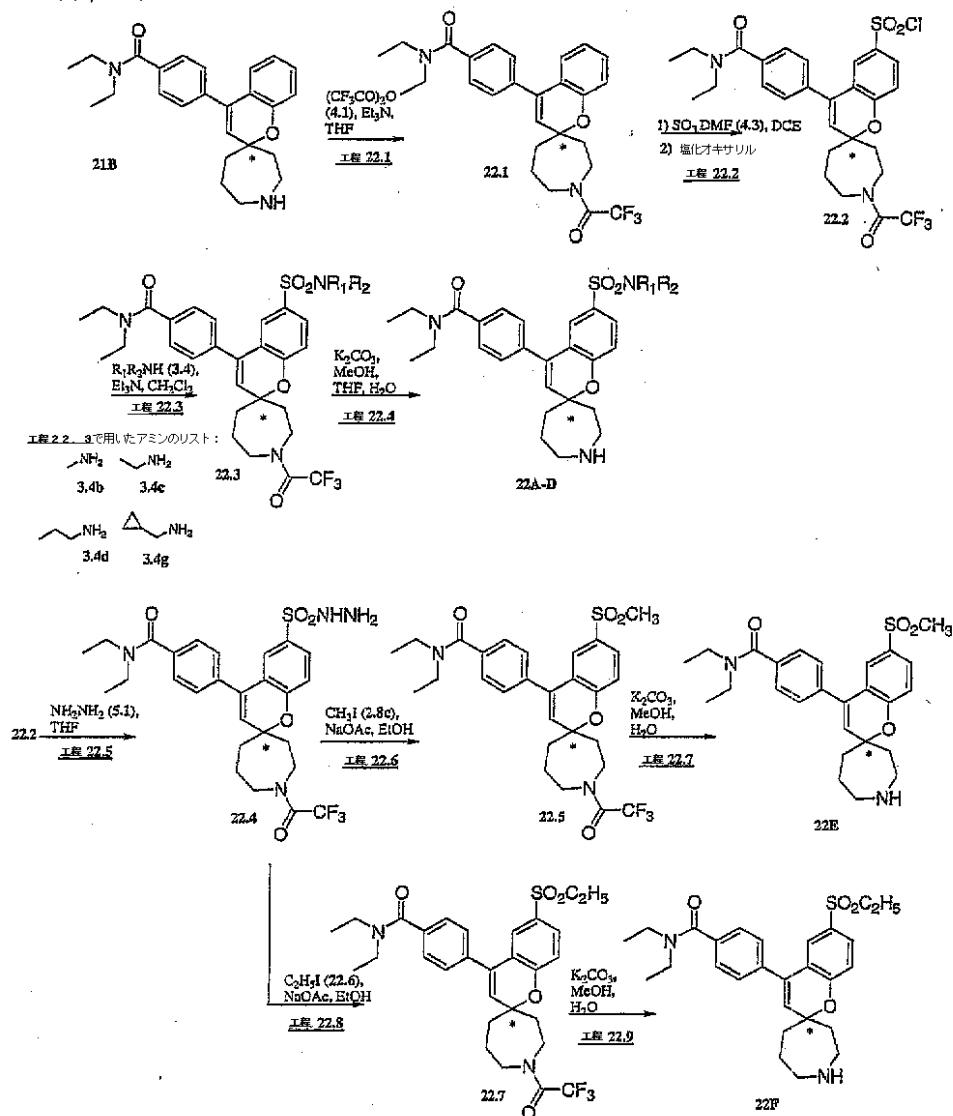
20

30

【 0 5 5 0 】

【 化 2 0 8 】

スキーム 22:



10

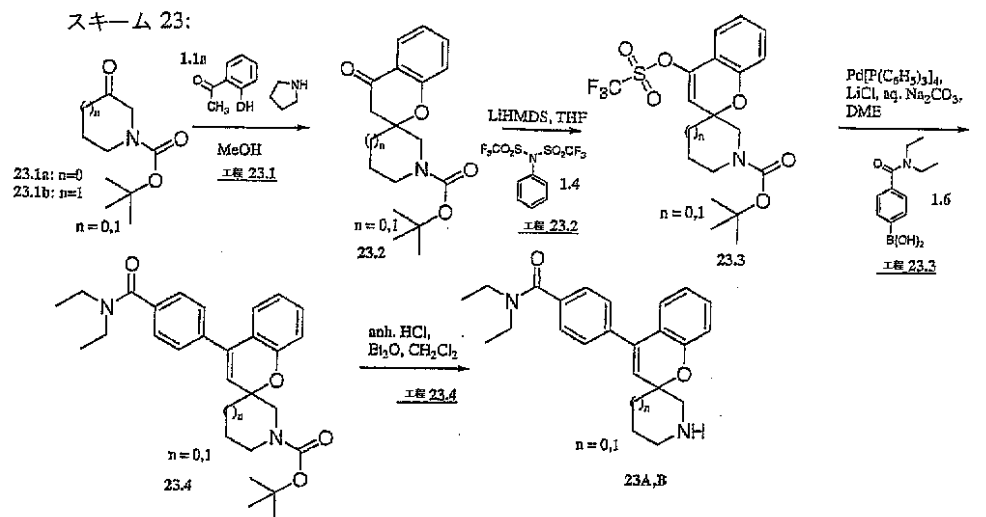
20

30

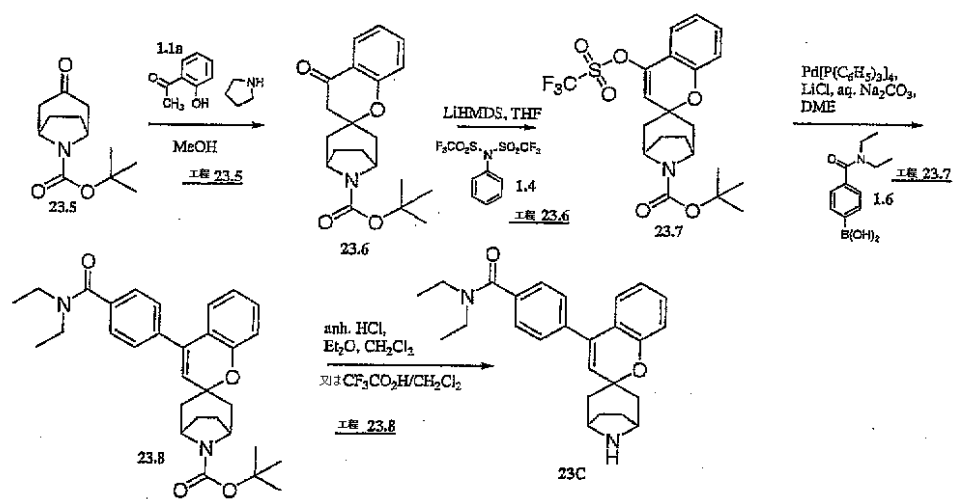
【 0 5 5 1 】

【 化 2 0 9 】

スキーム 23:



10



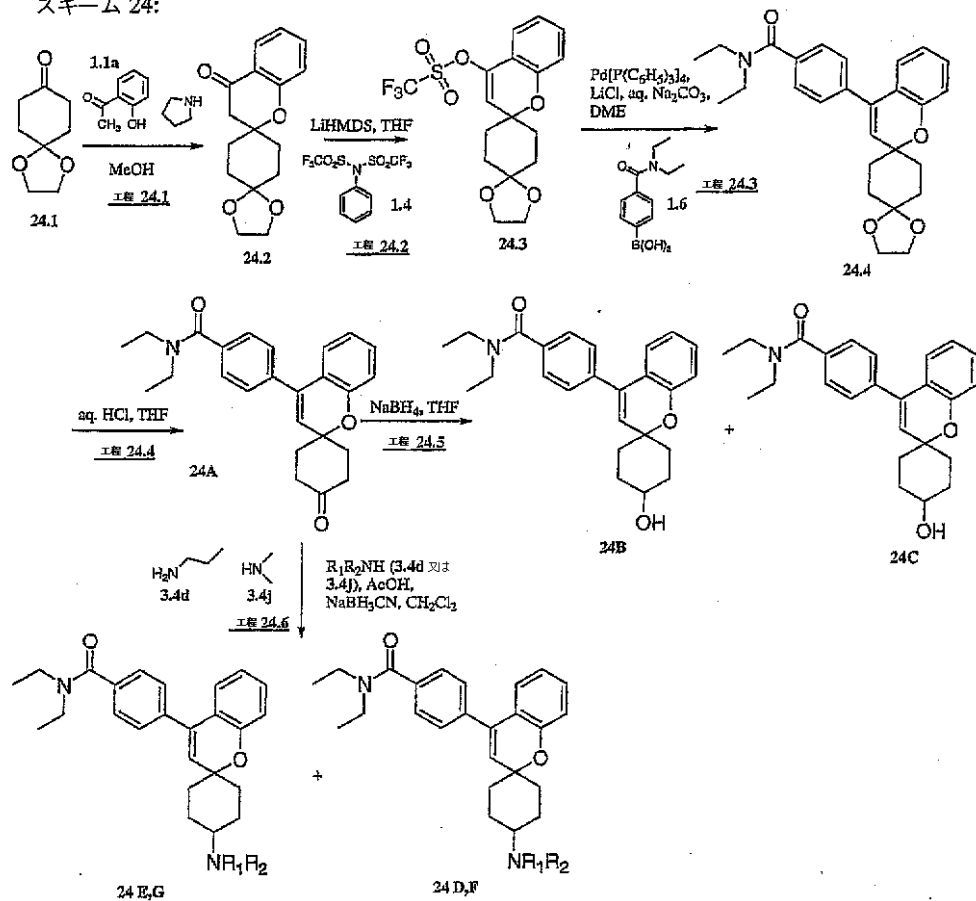
20

【 0 5 5 2 】

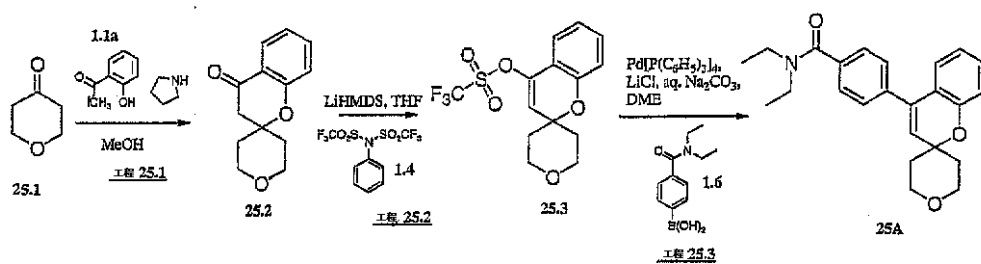
【化 2 1 0】

30

スキーム 24:



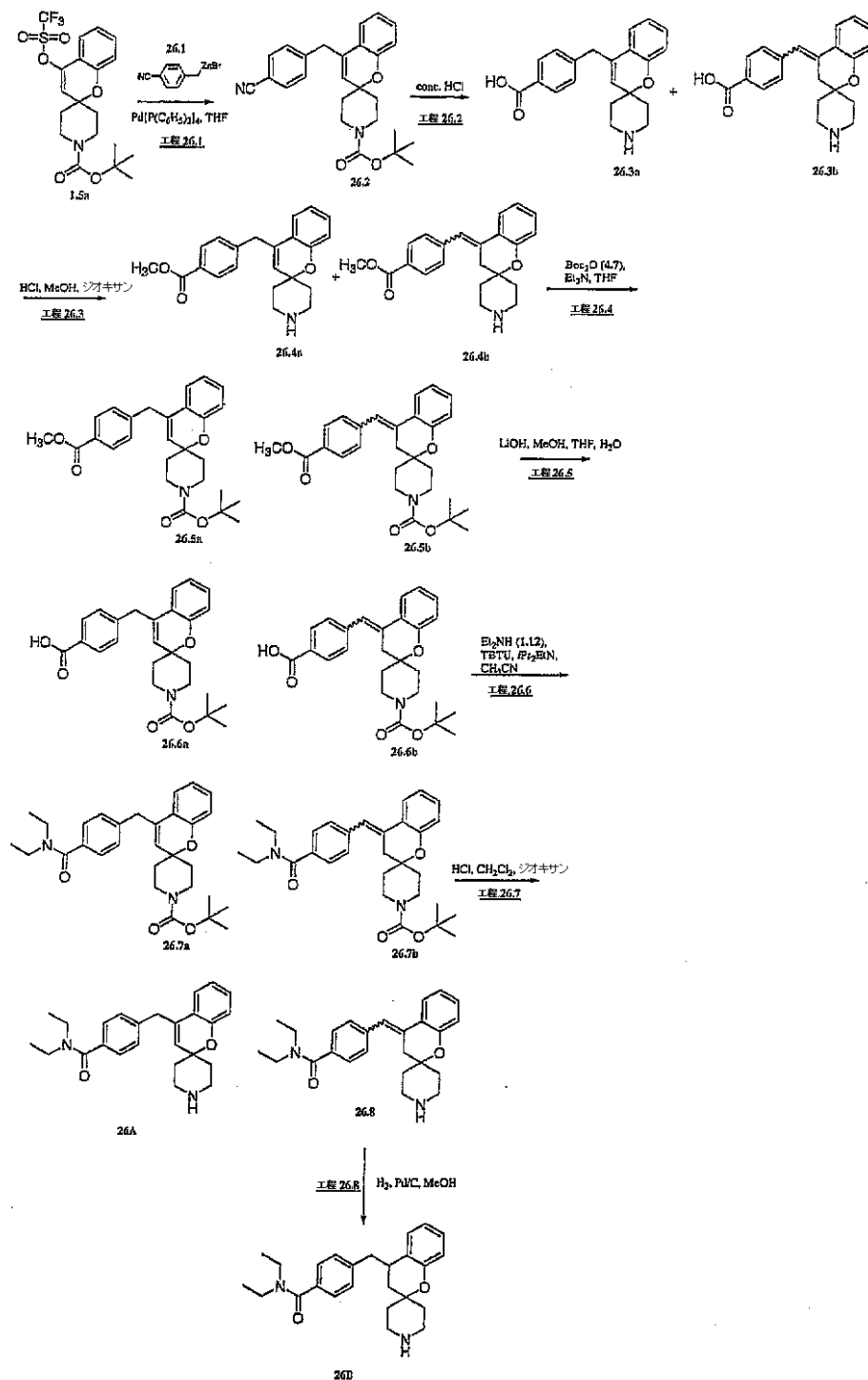
スキーム 25:



【 0 5 5 3 】

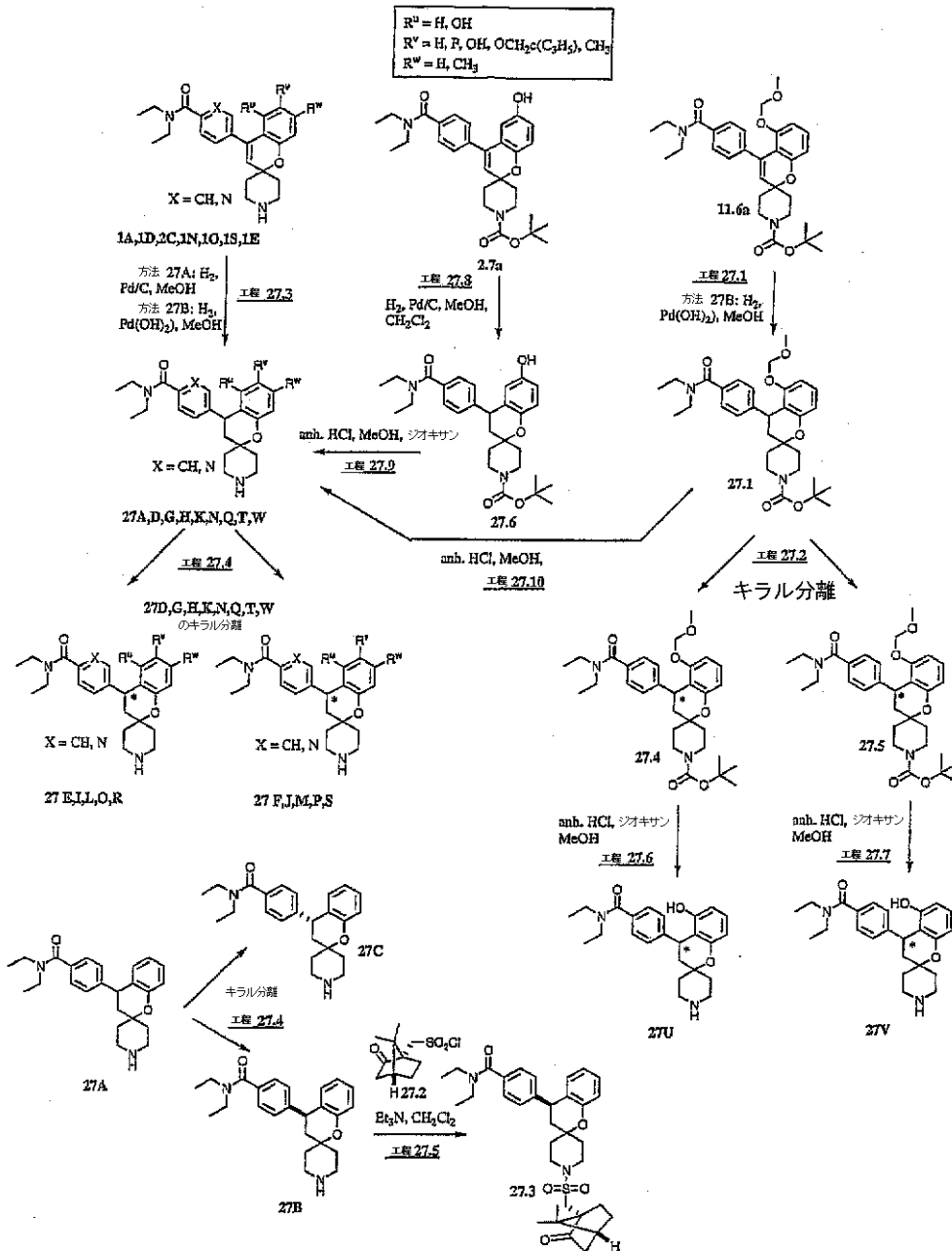
【 化 2 1 1 】

スキーム 26:



【 0 5 5 4 】
 【 化 2 1 2 】

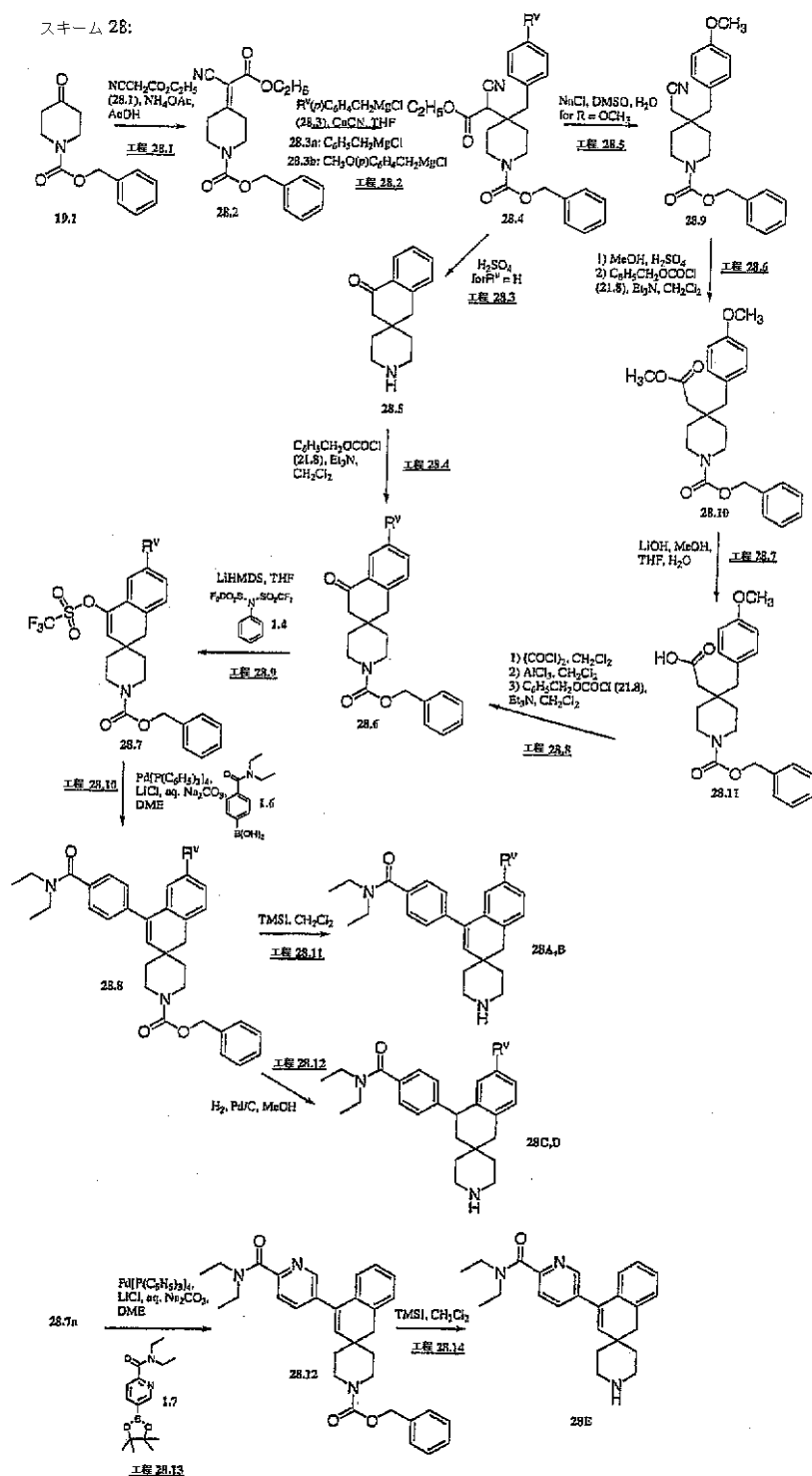
スキーム 27:



【 0 5 5 5 】

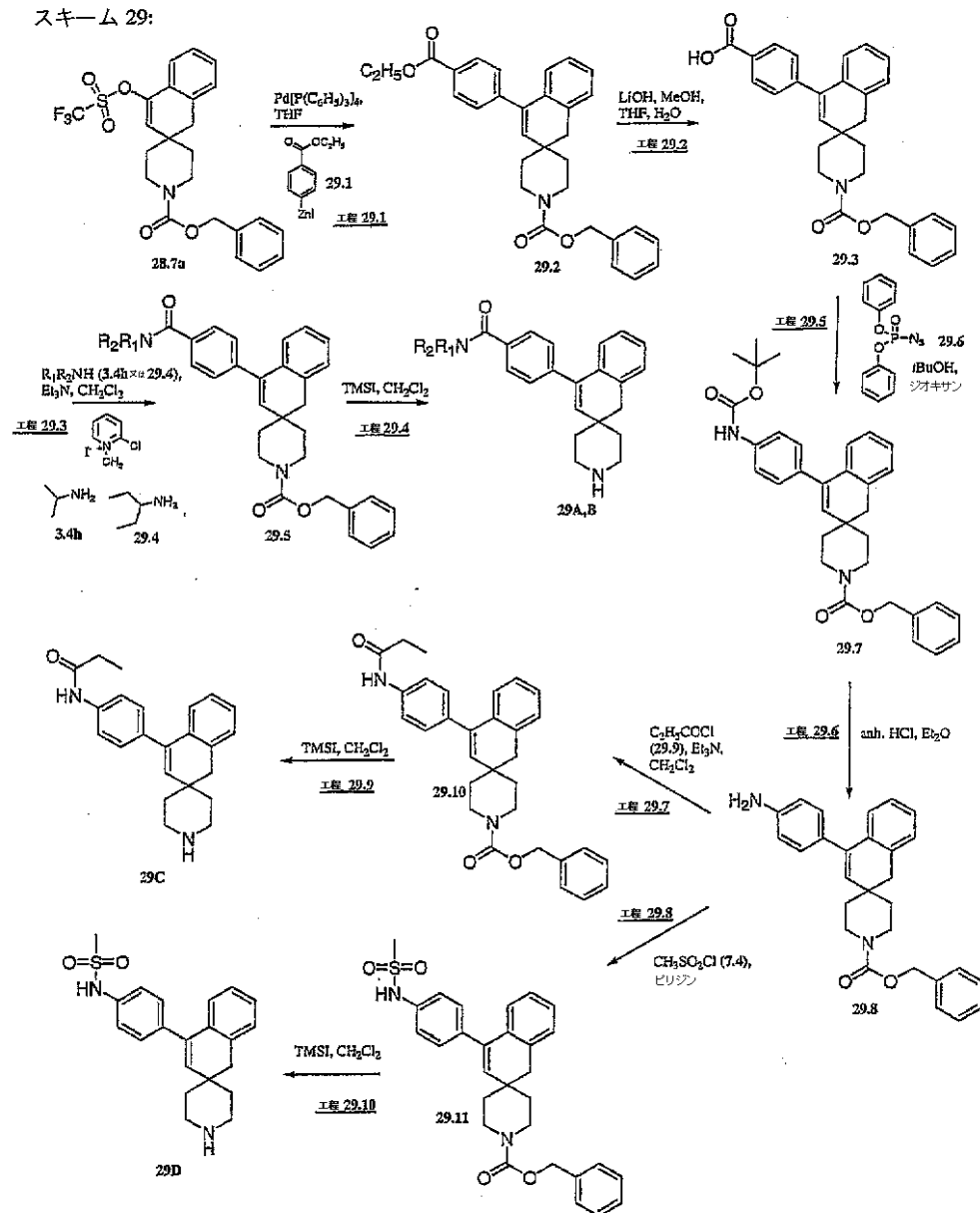
【 化 2 1 3 】

スキーム 28:



【 0 5 5 6 】
【化 2 1 4 】

スキーム 29:



10

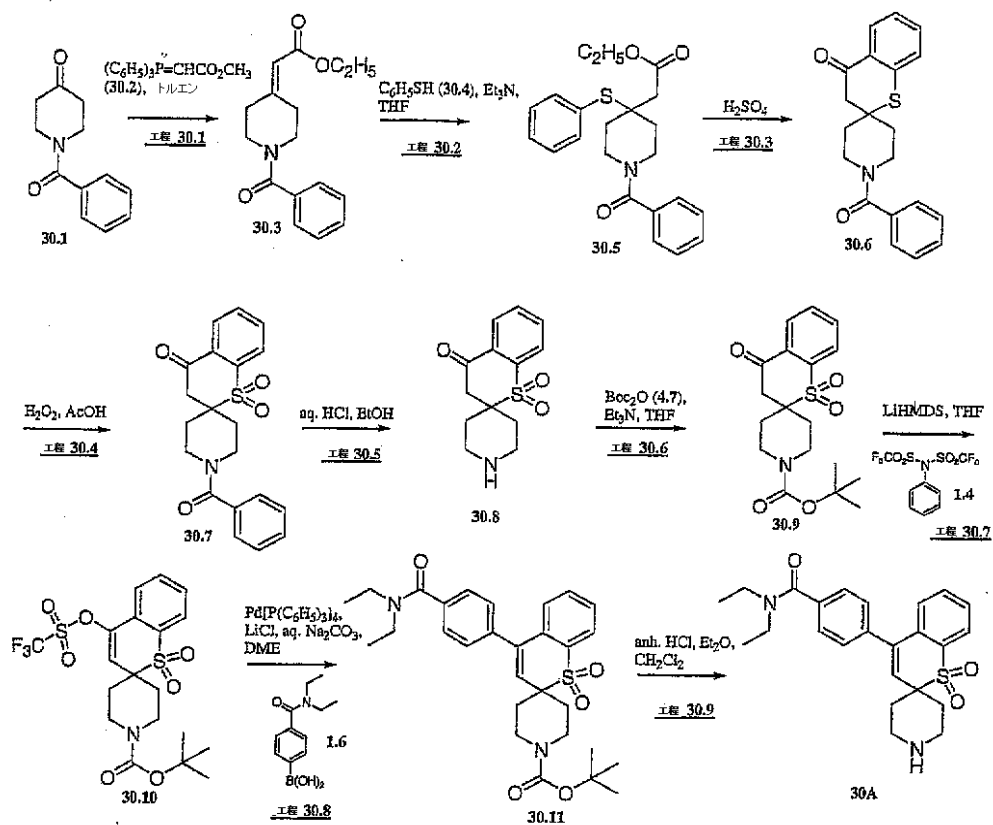
20

30

【 0 5 5 7 】

【化 2 1 5】

スキーム 30:



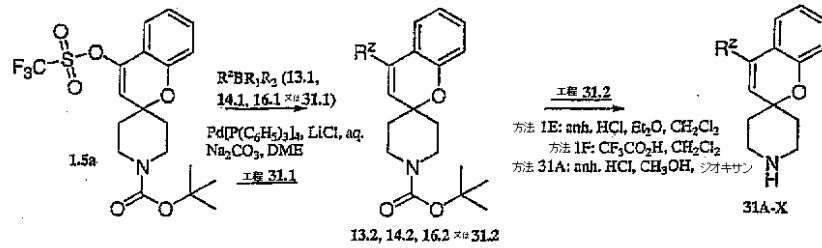
10

20

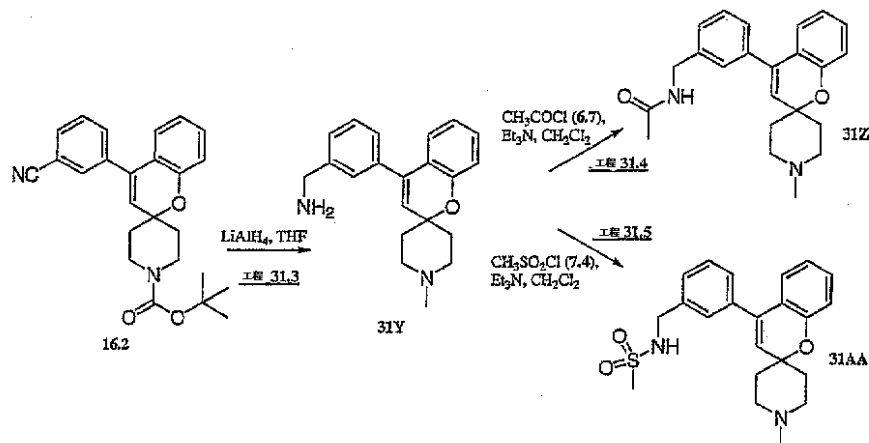
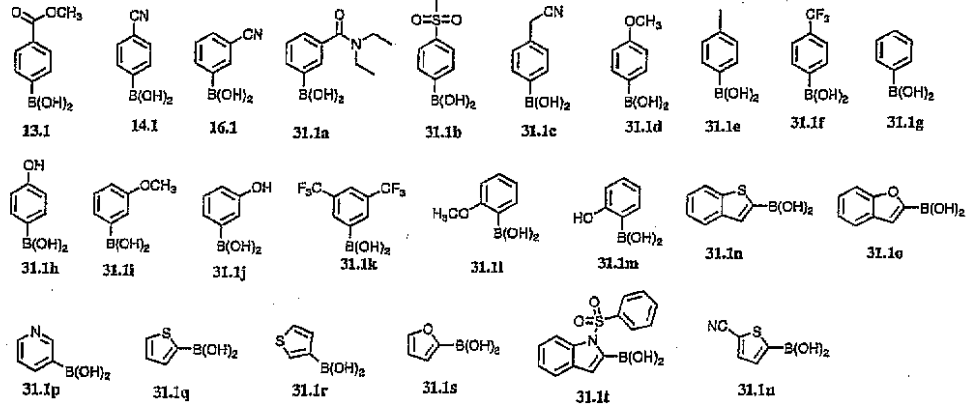
【 0 5 5 8 】

【 化 2 1 6 】

スキーム 31:



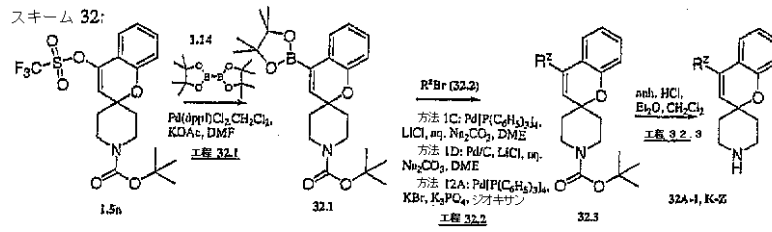
工程 31.2 で用いた市販のボロン酸誘導体:



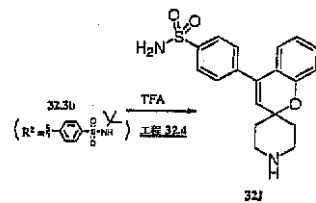
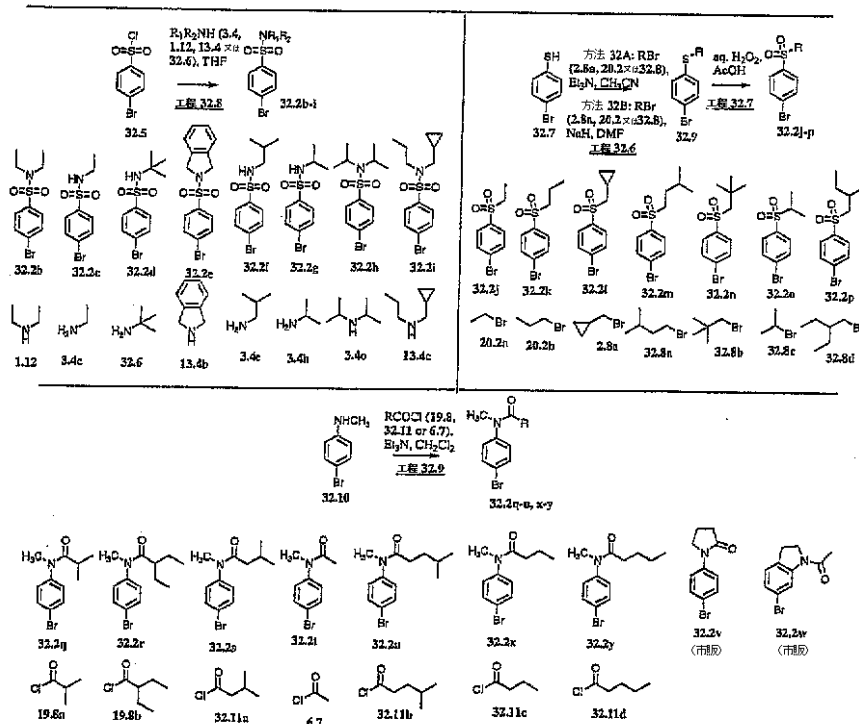
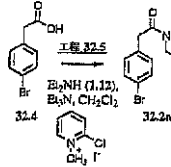
【 0 5 5 9 】

【 化 2 1 7 】

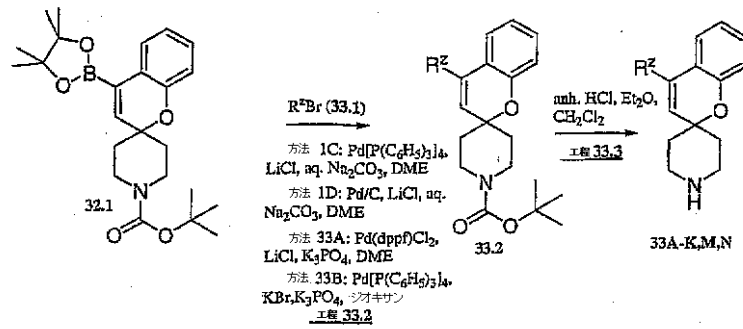
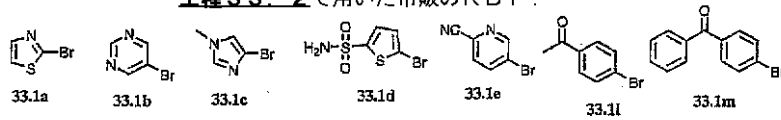
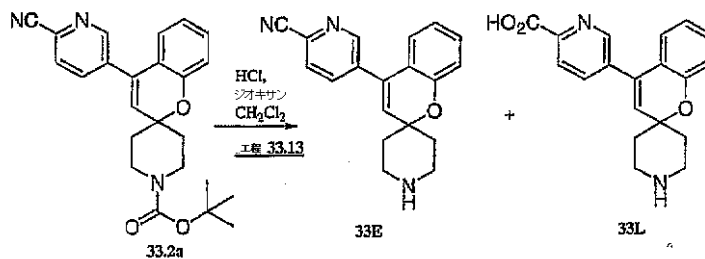
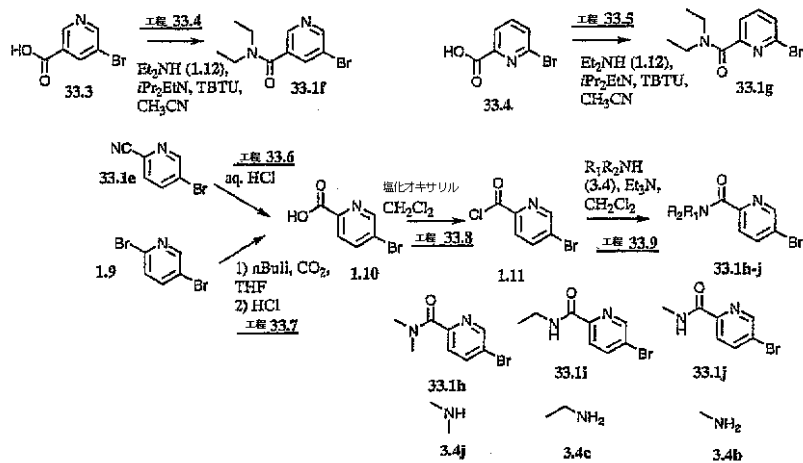
スキーム 32:



工程 32.2 で用いた臭化アリール (32.2) の説明及び示例:

【 0 5 6 0 】
【 化 2 1 8 】

スキーム 33:

工程 33.2 で用いた市販の R^2Br :工程 33.2 で用いた R^2Br の準備:

【 0 5 6 1 】
【 化 2 1 9 】

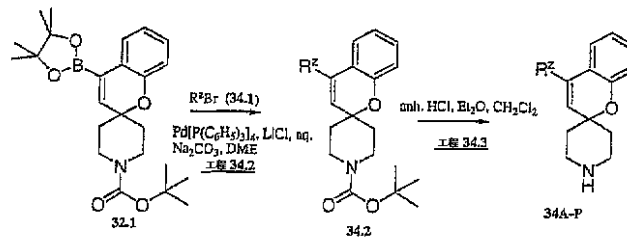
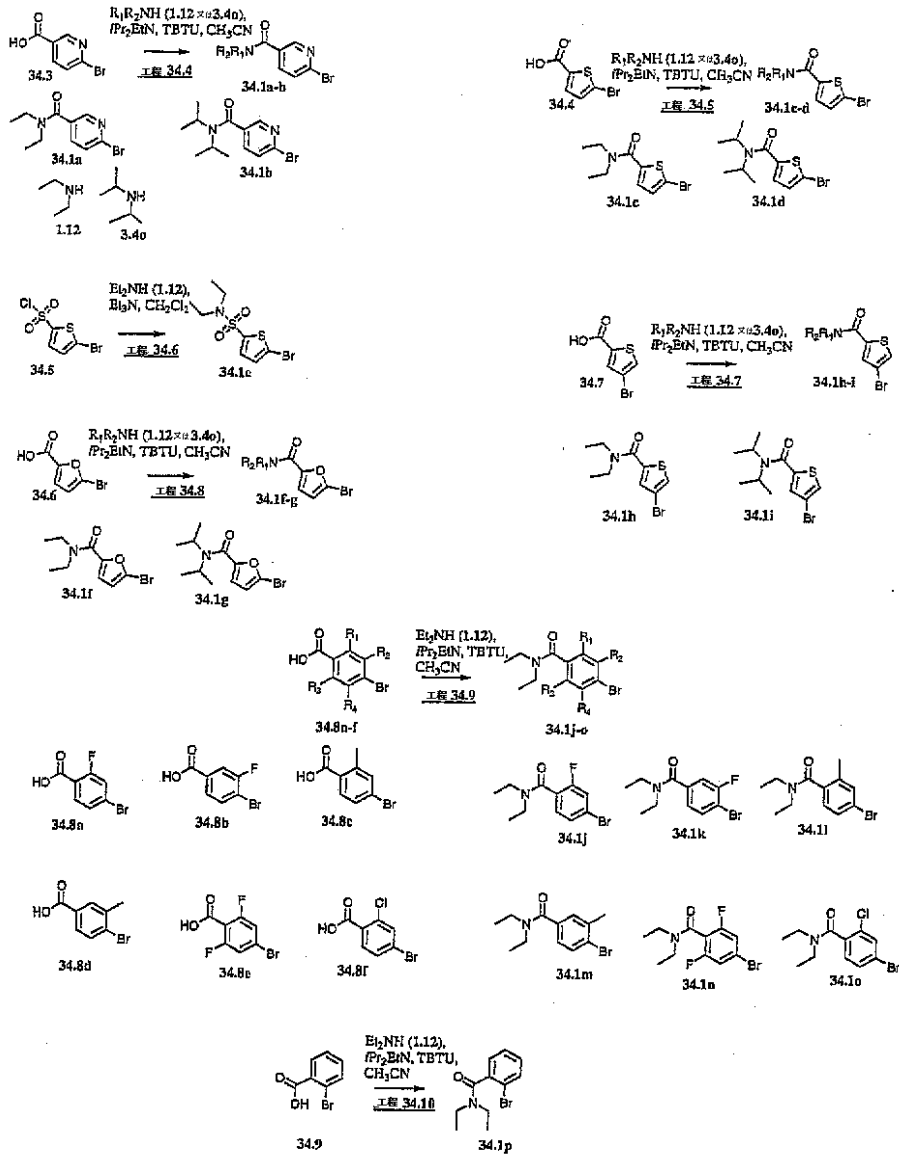
10

20

30

40

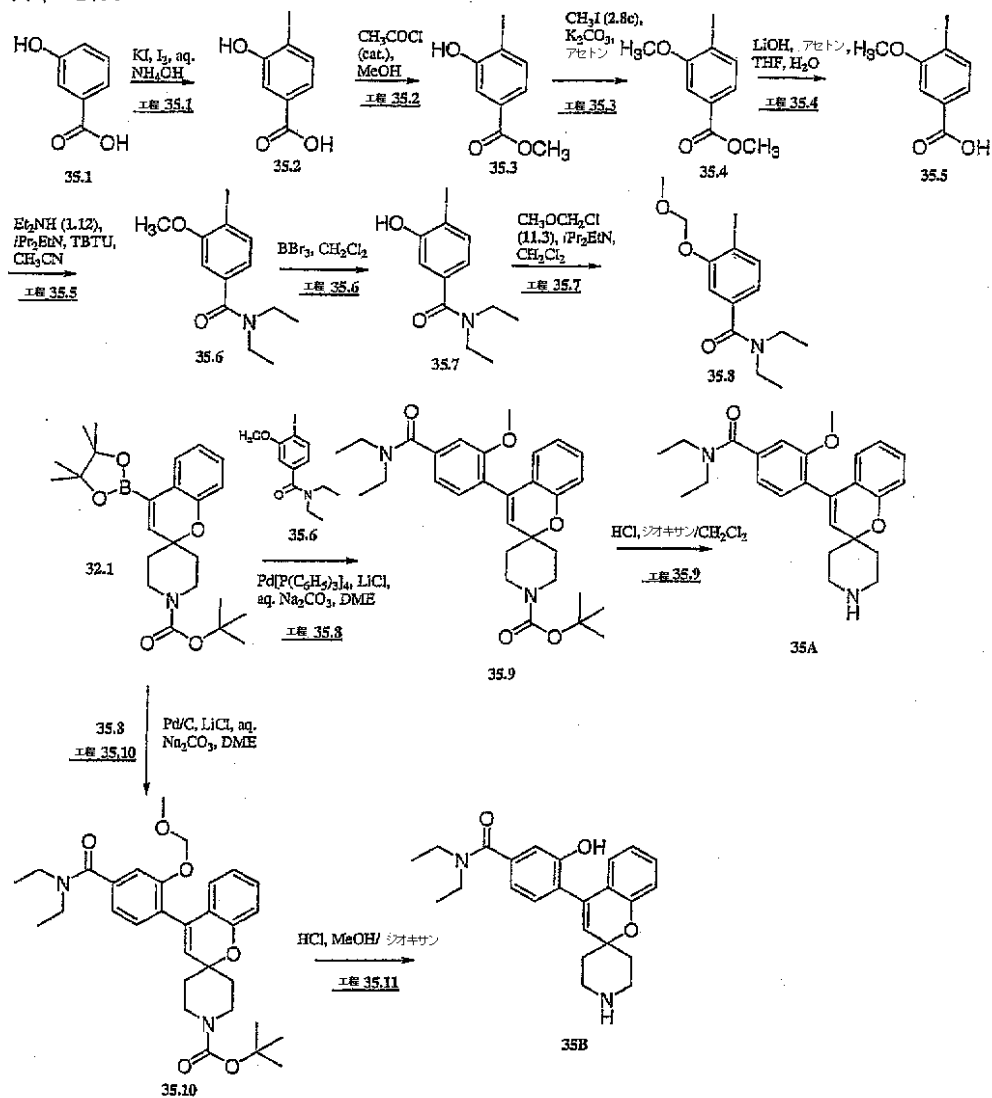
スキーム 34:

工程 34.2 で用いた R²Br の準備:

【 0 5 6 2 】

【 化 2 2 0 】

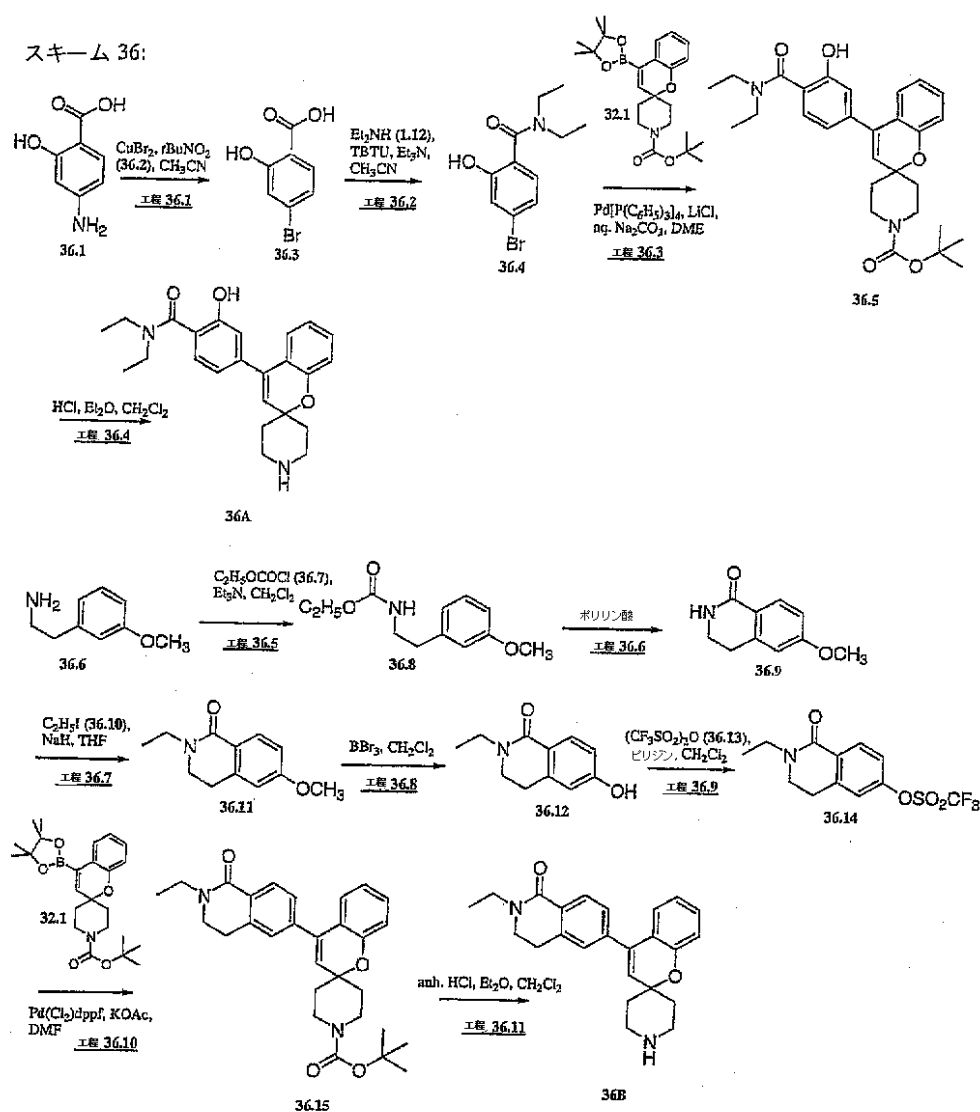
スキーム 35:



【 0 5 6 3 】

【化 2 2 1】

スキーム 36:



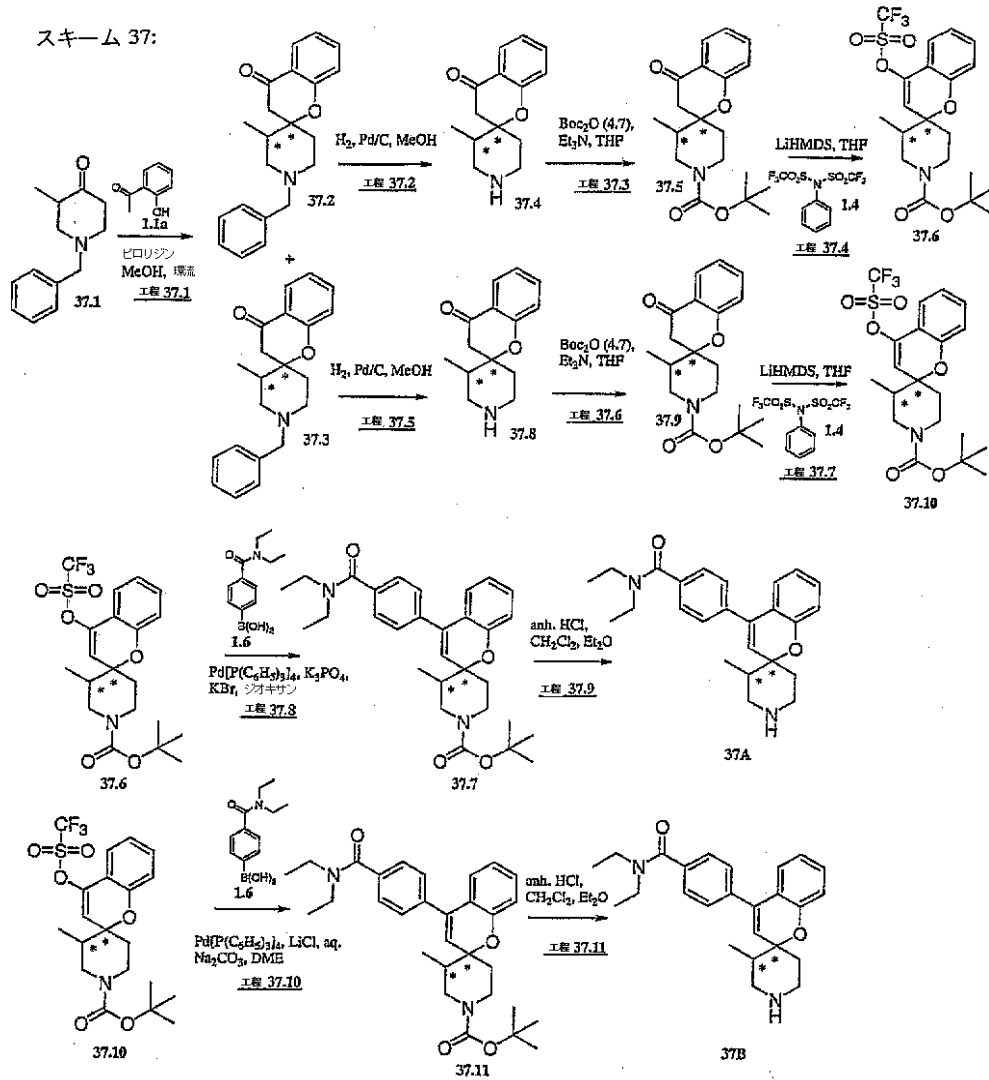
10

20

【 0 5 6 4 】
【 化 2 2 2 】

30

スキーム 37:



10

20

30

【0565】

37A および 37B は互いにジアステレオ異性であるが、それぞれその 2 つの可能な鏡像異性体のラセミ混合物である。それらの絶対の立体化学は、最終的に特定されなかった。

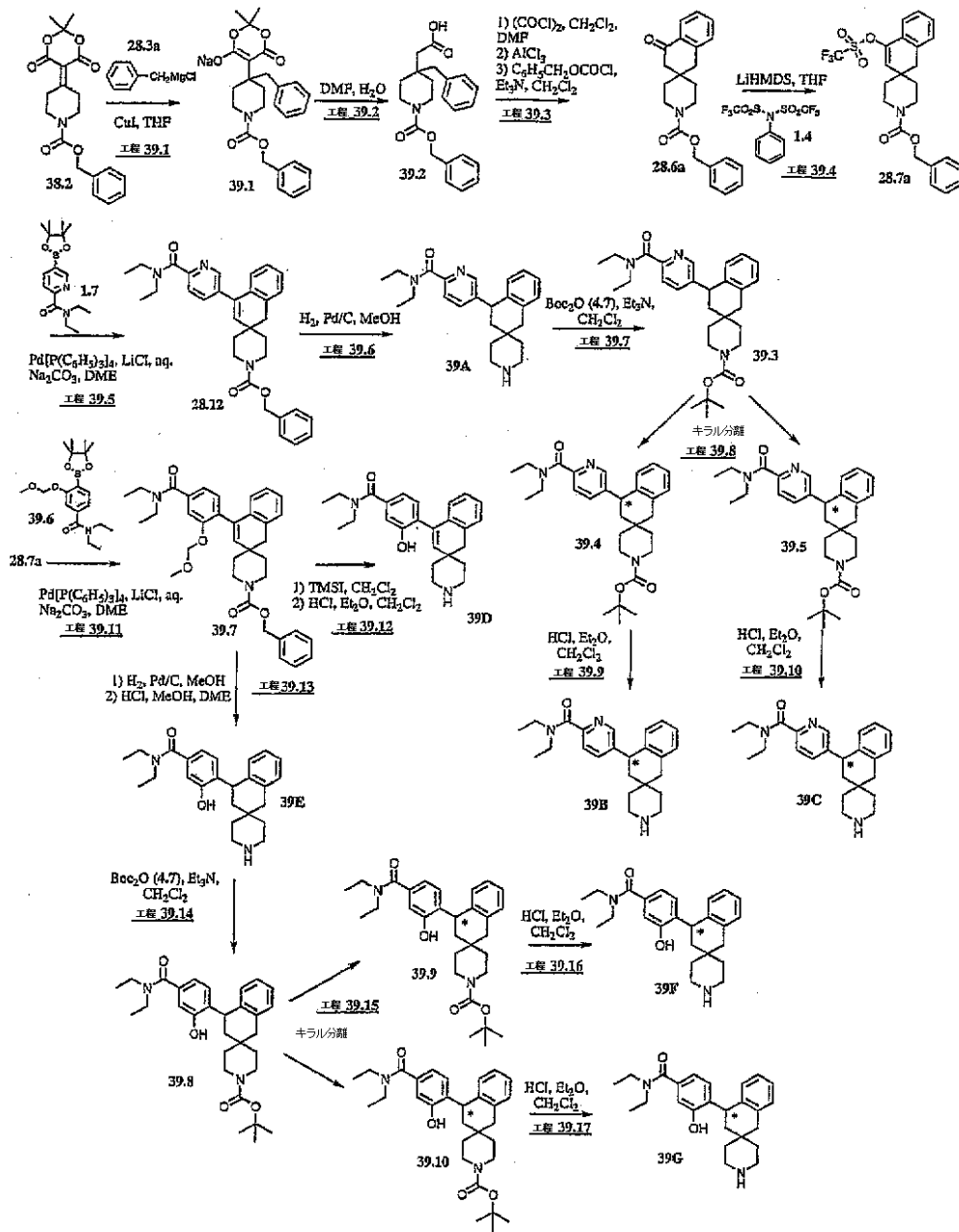
【0566】

【化223】

[illegible]

【 0 5 6 7 】
【化 2 2 4 】

スキーム 39:



10

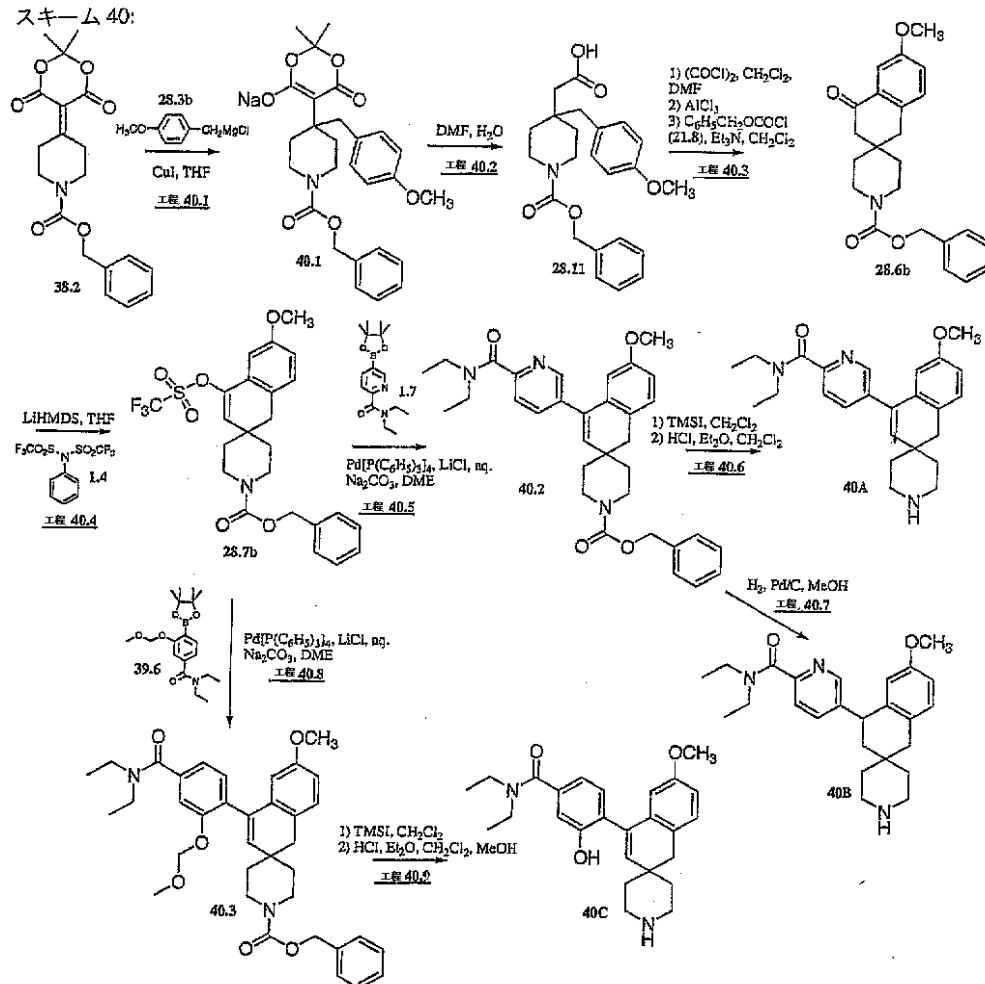
20

30

【 0 5 6 8 】

【 化 2 2 5 】

スキーム 40:



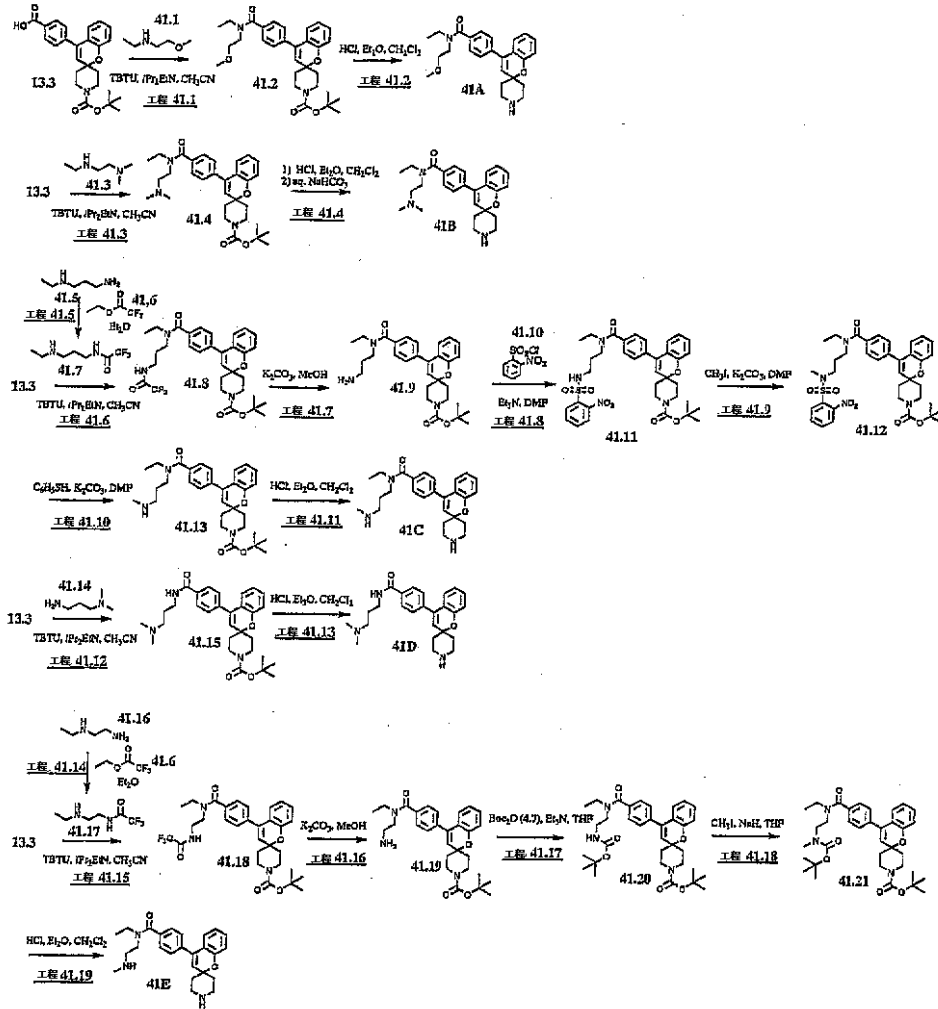
10

20

【 0 5 6 9 】

【 化 2 2 6 】

スキーム41:



【 0 5 7 0 】

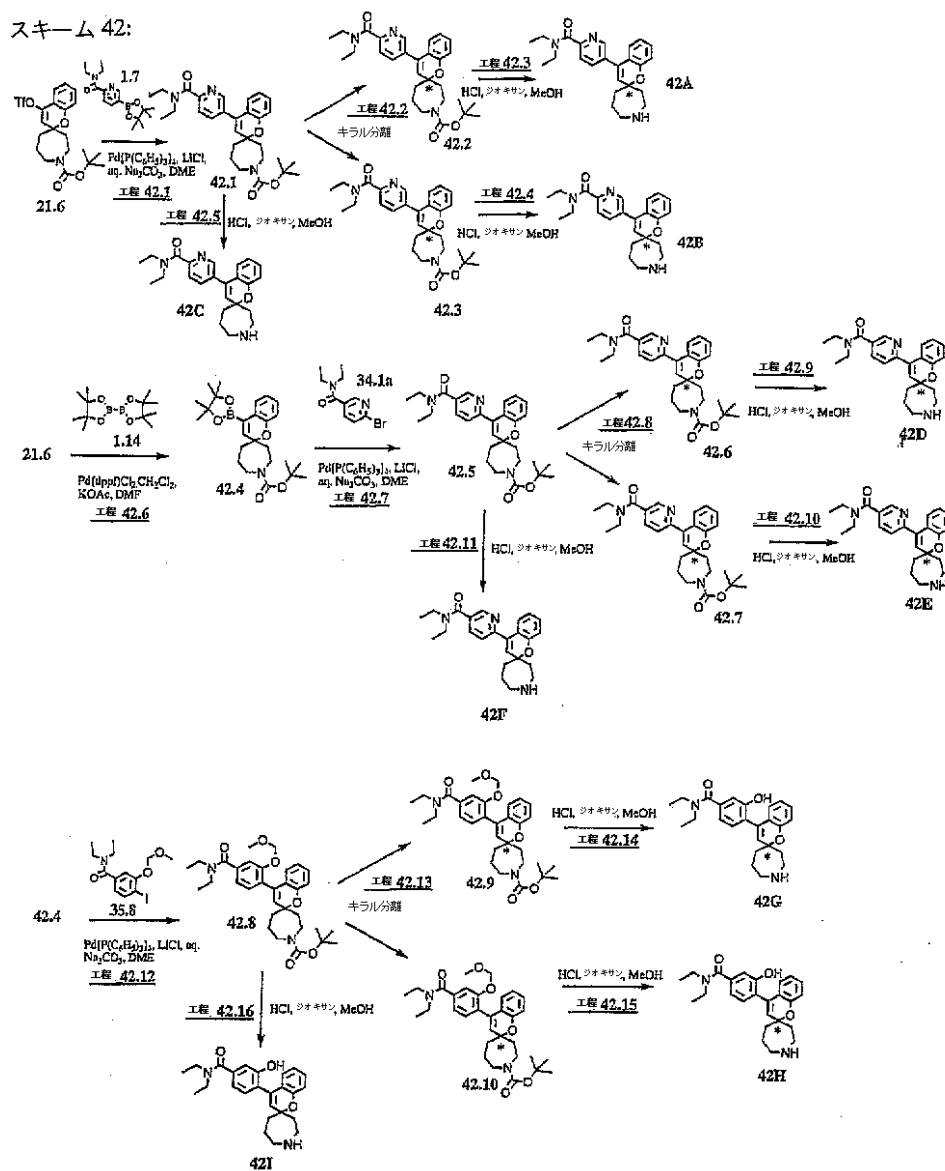
【 化 2 2 7 】

10

20

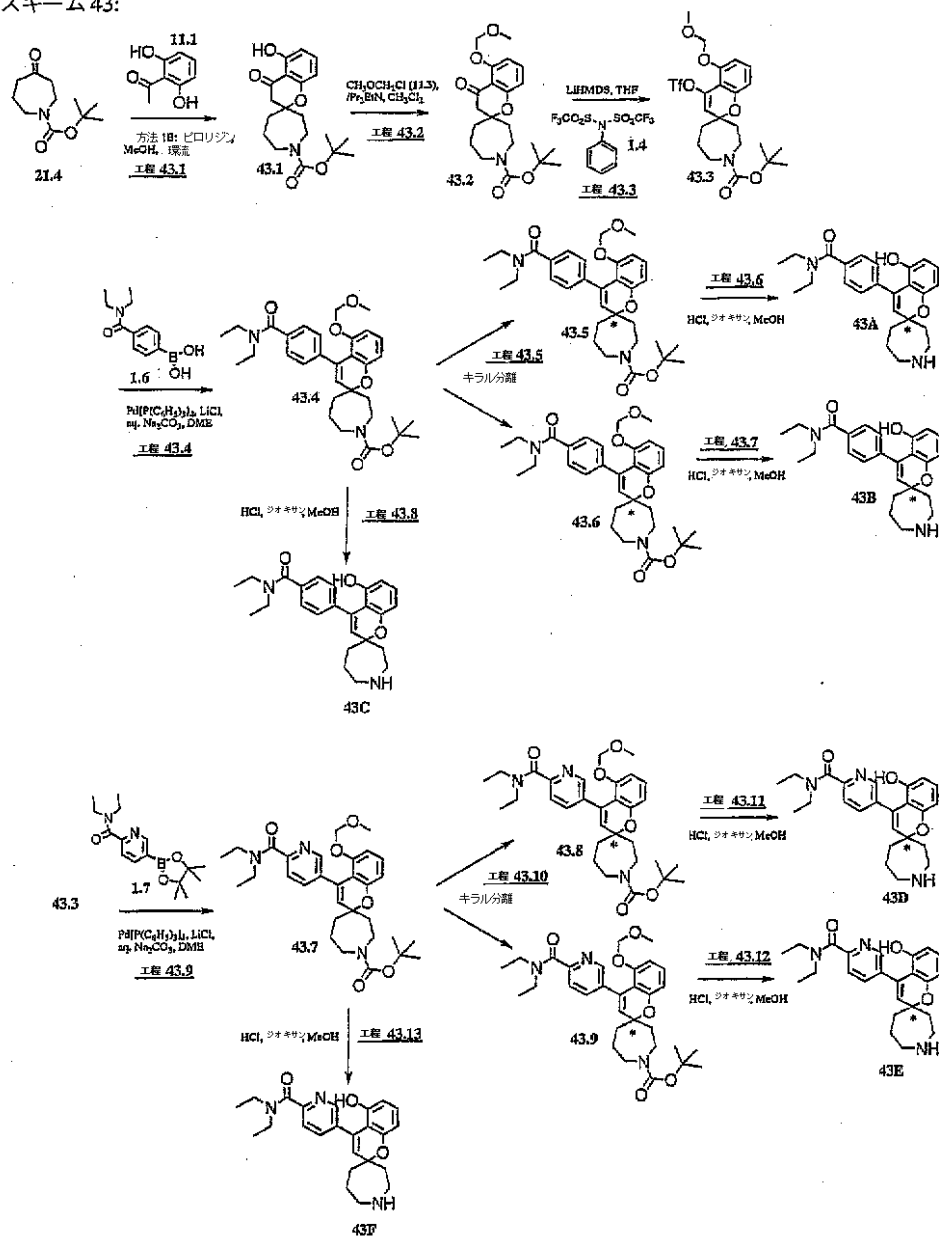
30

スキーム 42:



【 0 5 7 1 】
【化 2 2 8 】

スキーム 43:



【0572】

【化229】

スキーム 44:

21.4

1.1d

方法 1b ヒロリジソ
MeOH 環流

工程 44.1

44.1

LiHMDS, THF
F₃CO₂SiMe₂SO₂CF₃

1.4

工程 44.2

44.2

1.7

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.3

44.3

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.7

44.4

工程 44.5

HCl ジオキサン/MeOH

44A

工程 44.6

HCl ジオキサン/MeOH

44B

44.5

工程 44.4

キラル分離

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/MeOH

44D

工程 44.12

HCl ジオキサン/MeOH

44E

44.6

工程 44.8

1.14

Pd(PPh₃)₄, DCl, CH₂Cl₂, KOAc, DMF

44.1

34.1a

Pd(PPh₃)₄, LiCl, eq. Na₂CO₃, DME

工程 44.9

44.7

HCl ジオキサン/MeOH

工程 44.13

44.8

工程 44.10

キラル分離

44.9

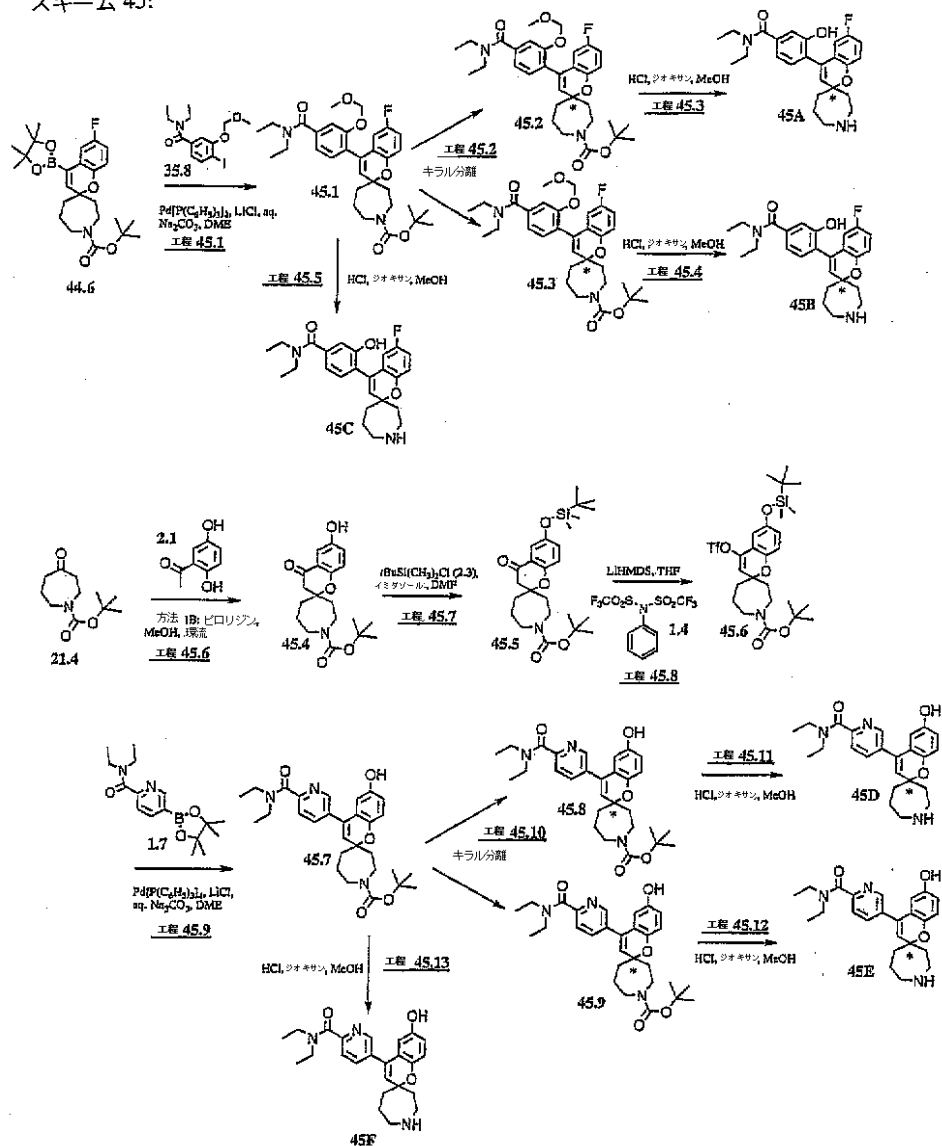
HCl ジオキサン/MeOH

44.11

HCl ジオキサン/

30

スキーム 45:



10

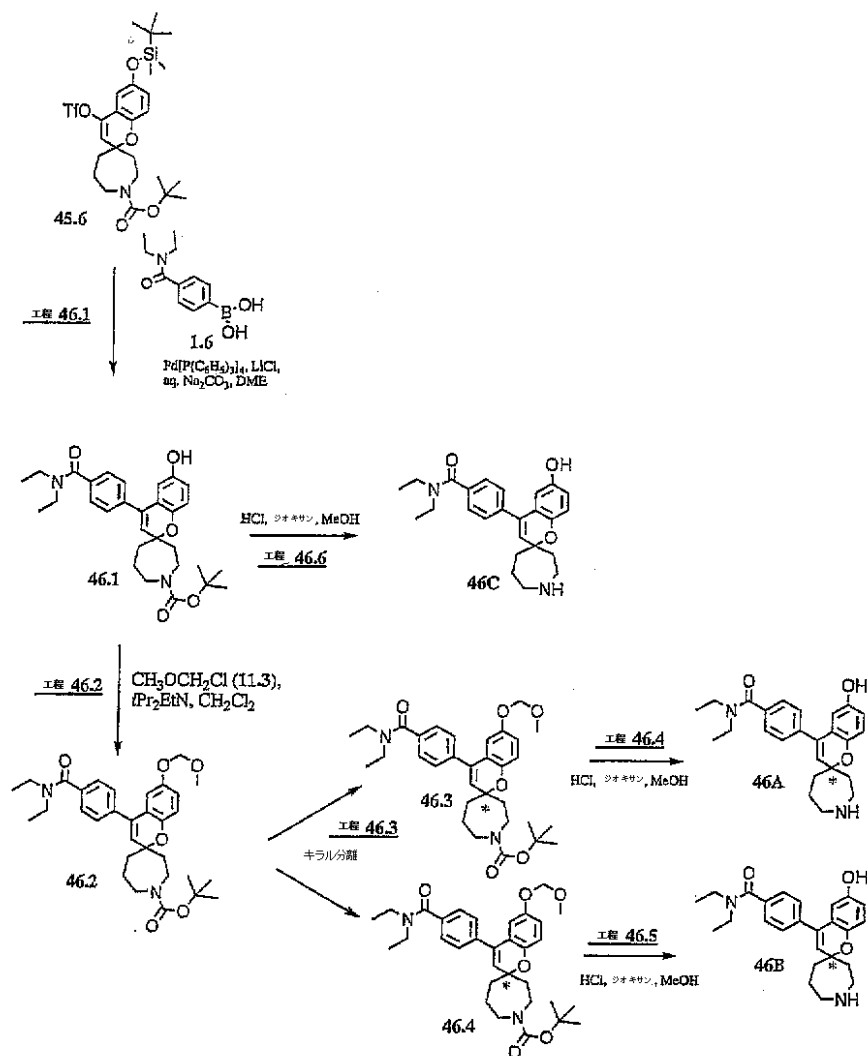
20

30

【0574】

【化231】

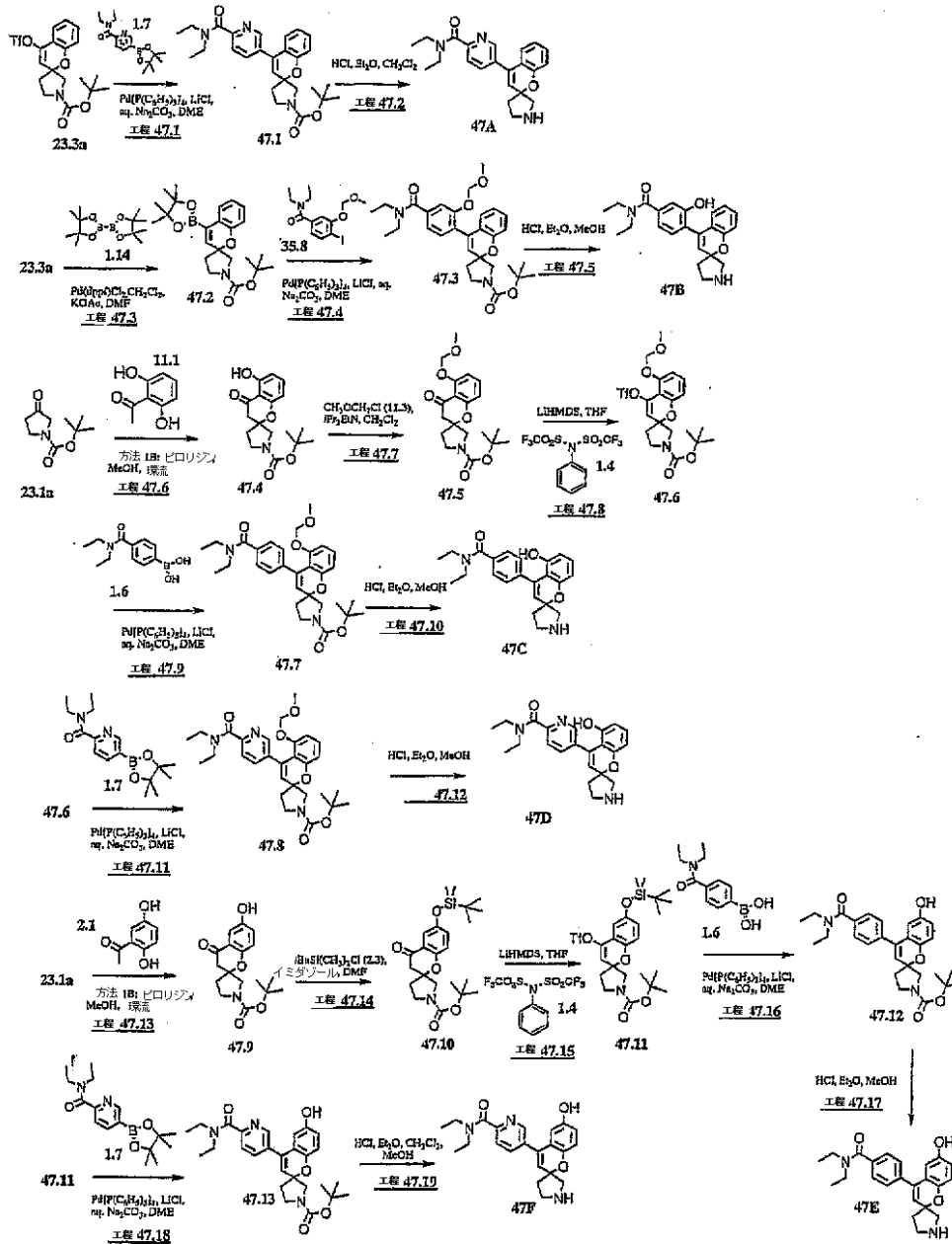
スキーム 46:



【 0 5 7 5 】

【 化 2 3 2 】

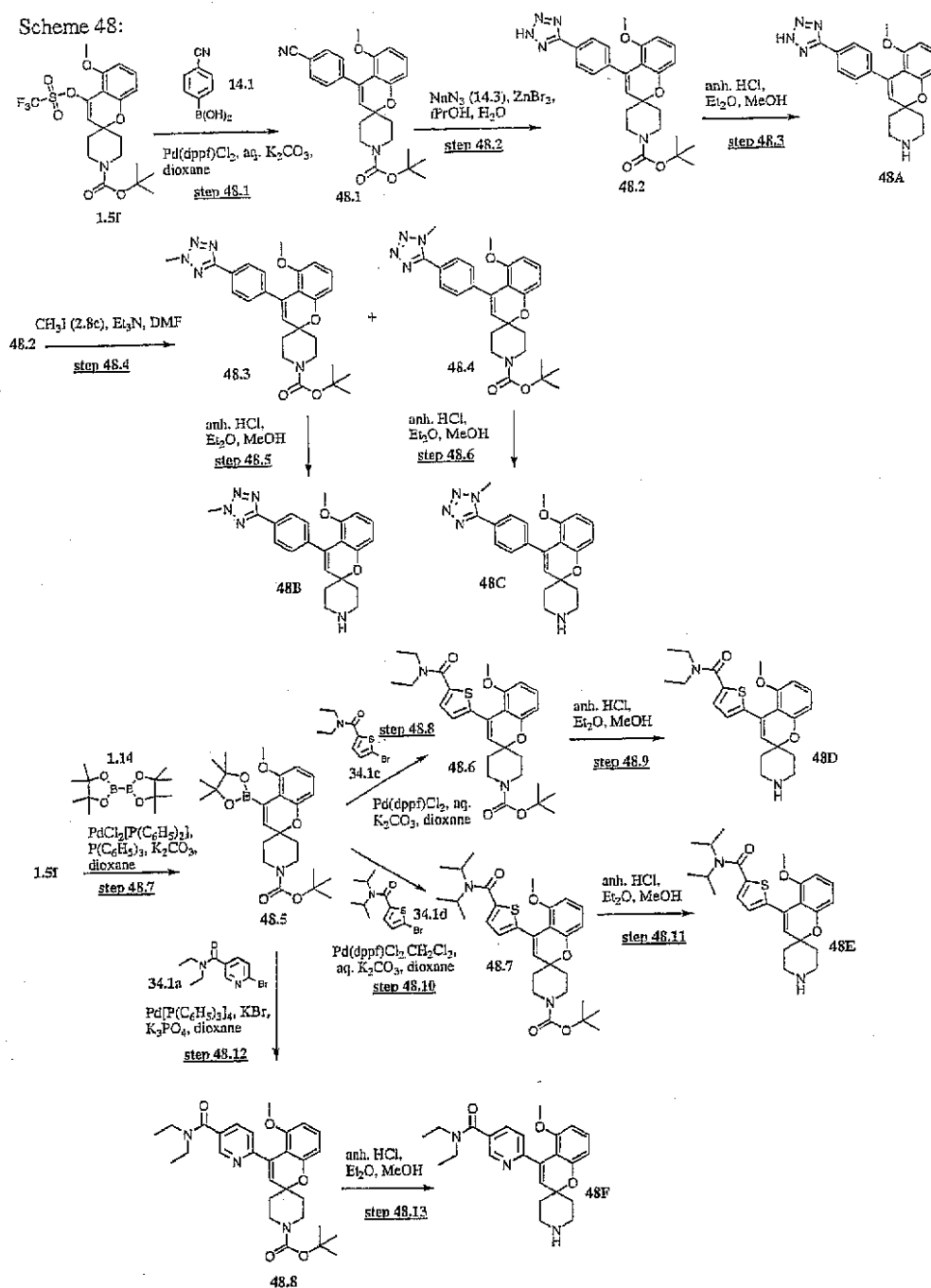
スキーム 47:



【 0 5 7 6 】

【 化 2 3 3 】

Scheme 48:



10

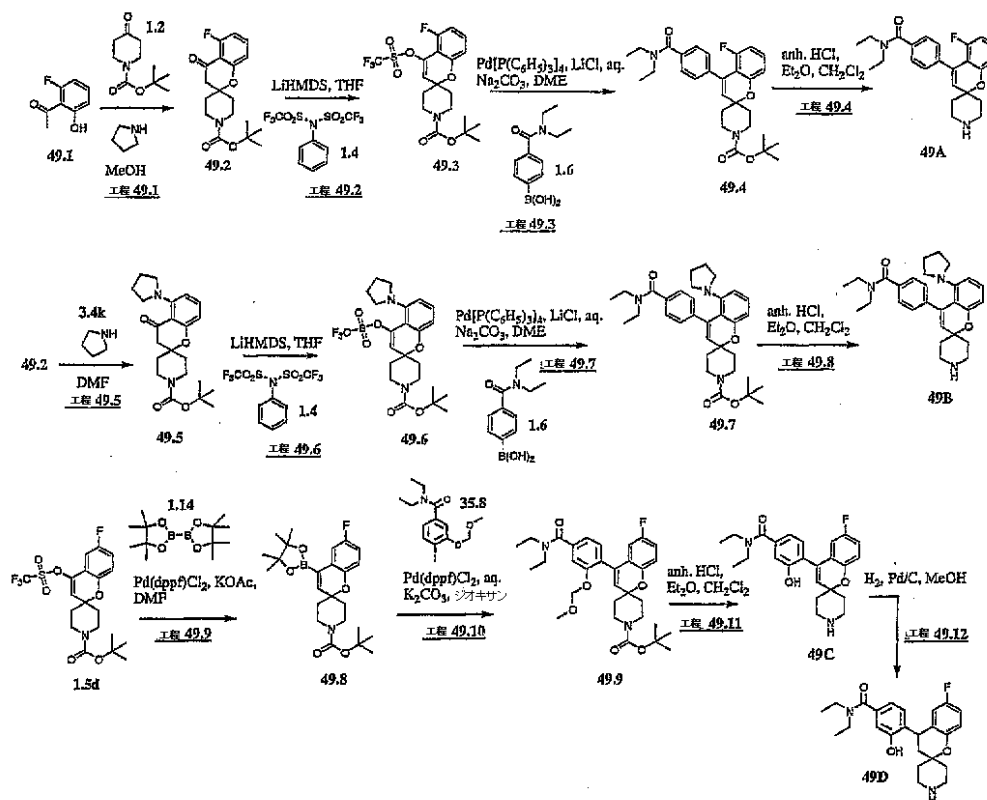
20

30

【 0 5 7 7 】

【 化 2 3 4 】

スキーム 49:



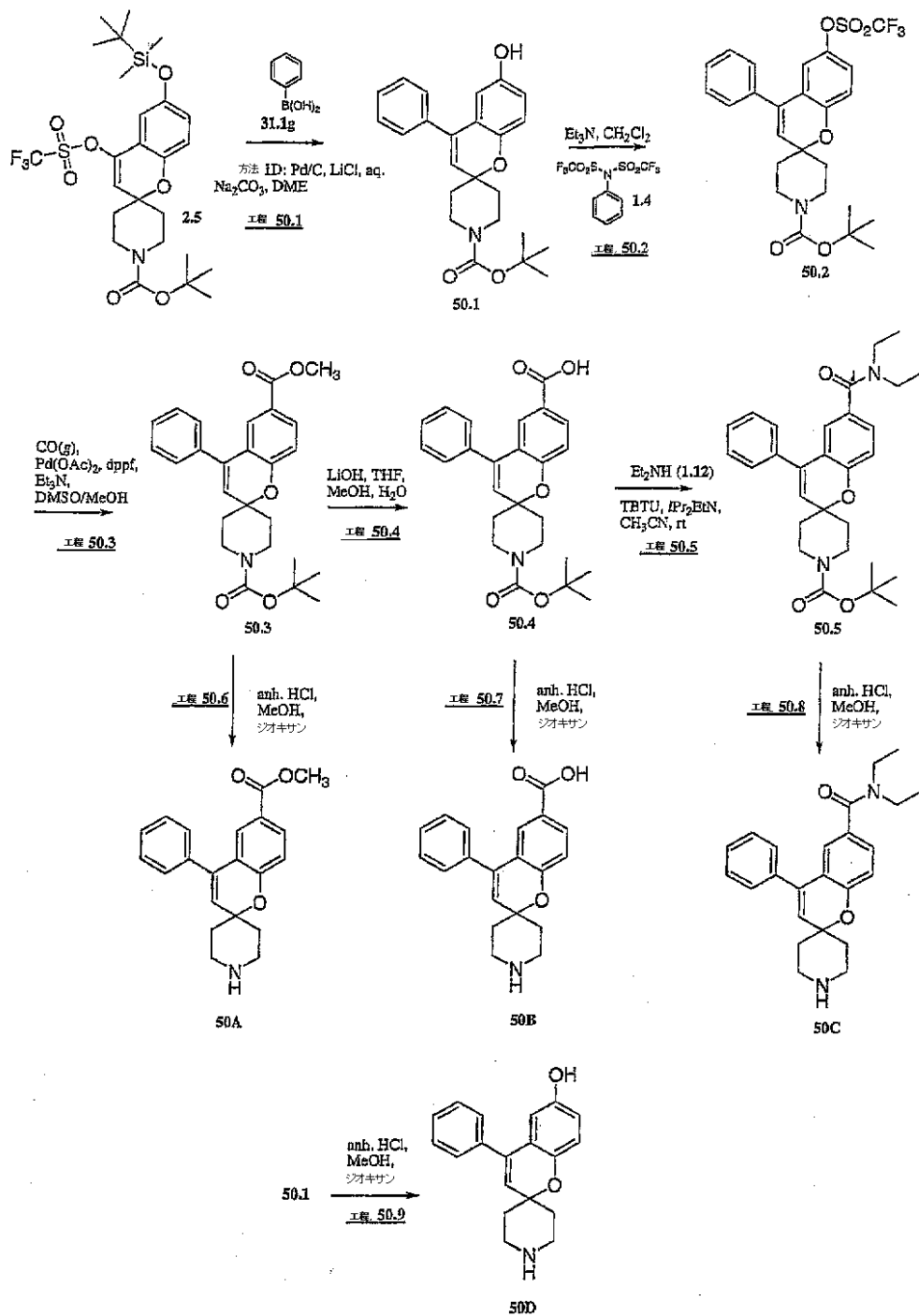
10

20

【 0 5 7 8 】

【 化 2 3 5 】

スキーム 50:



【0579】

【化236】

10

20

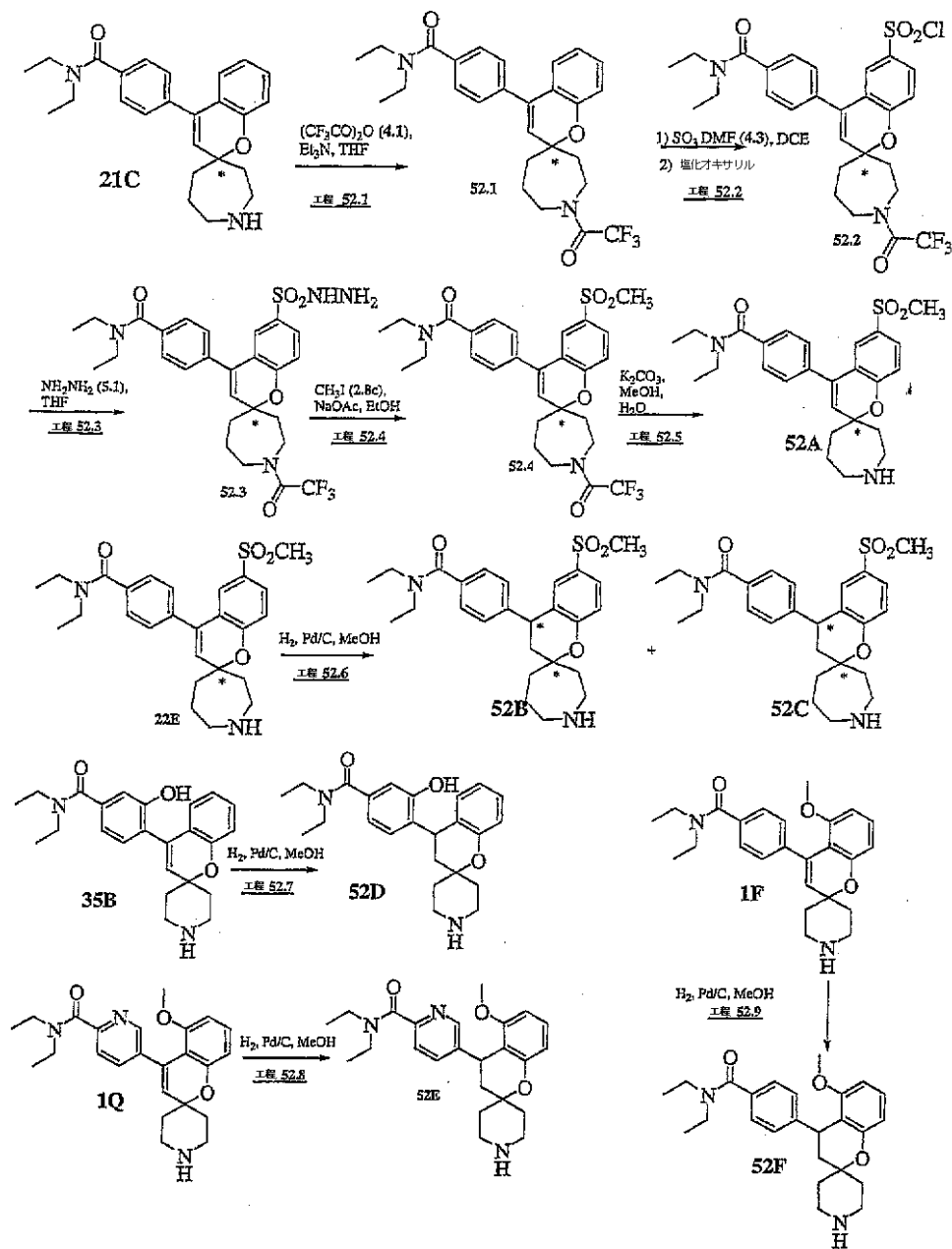
30

40

[illegible]

30

スキーム 52



10

20

30

【0582】

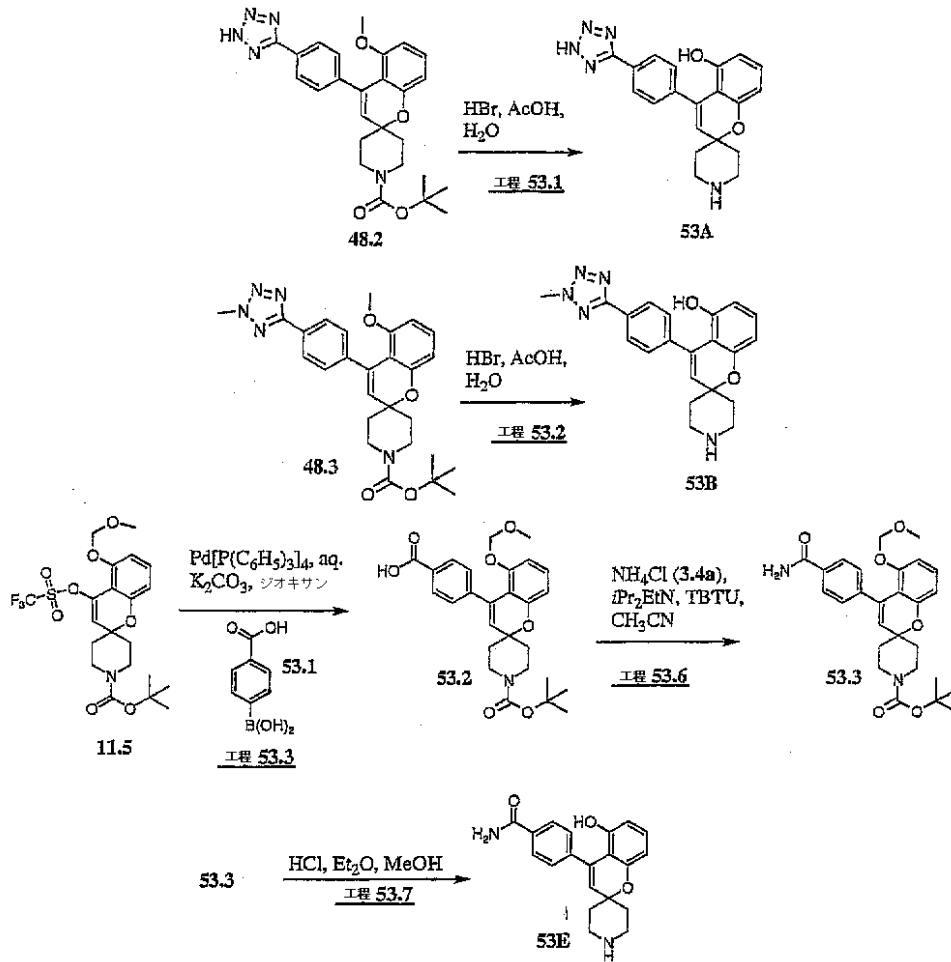
52Bおよび52Cは互いに鏡像異性的である。52Bおよび52Cは鏡像異性的に純粋である。それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

【0583】

【化238】

40

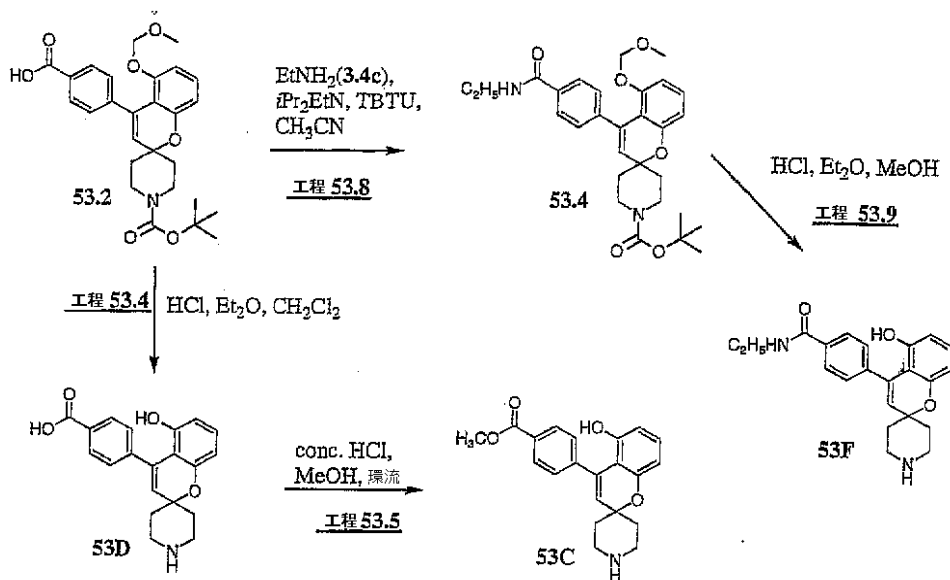
スキーム 53



【0584】

【化239】

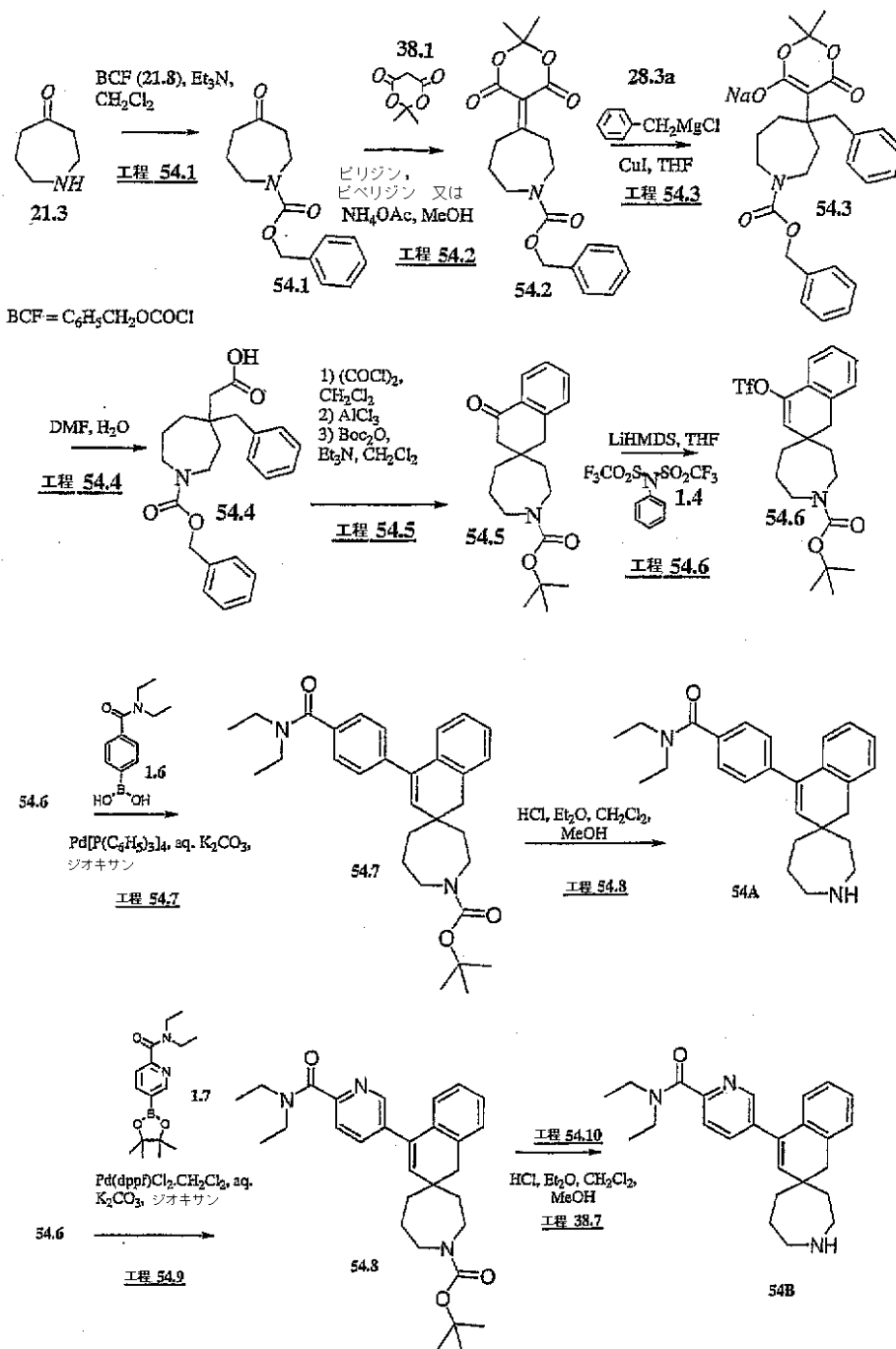
スキーム 53 (続き)



【0585】

【化240】

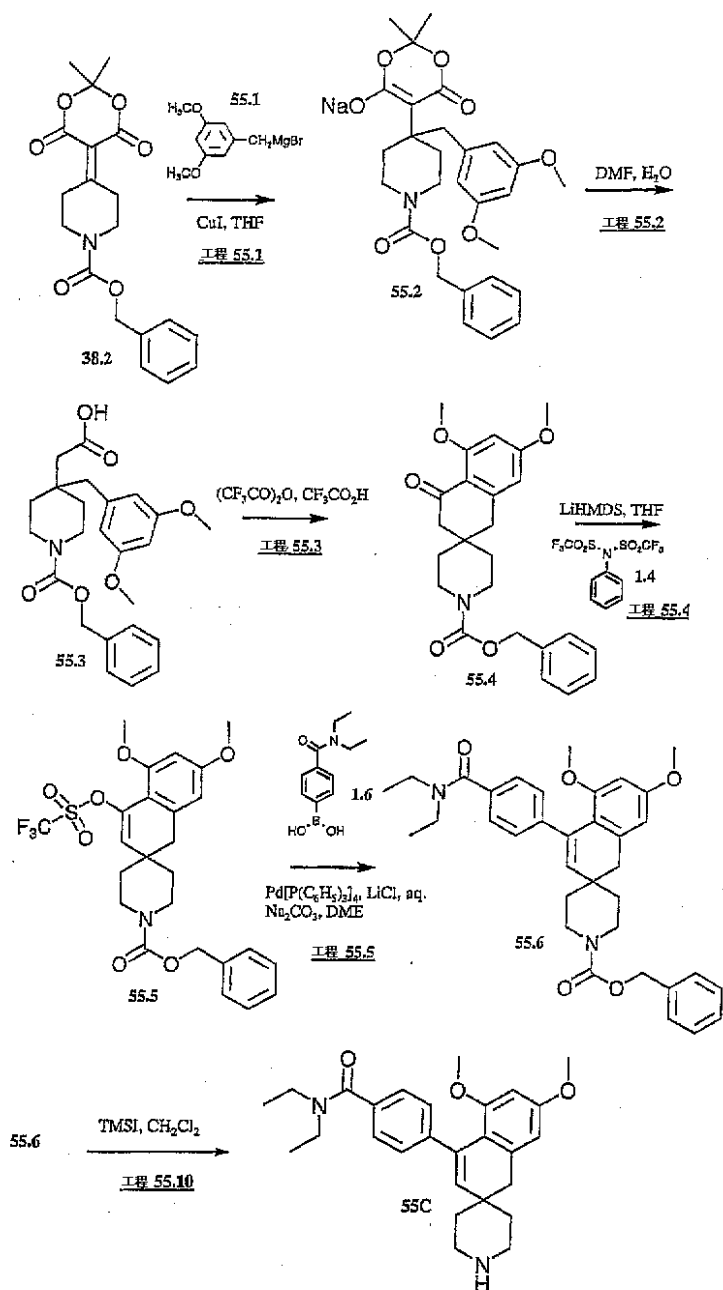
スキーム 54



【 0 5 8 6 】

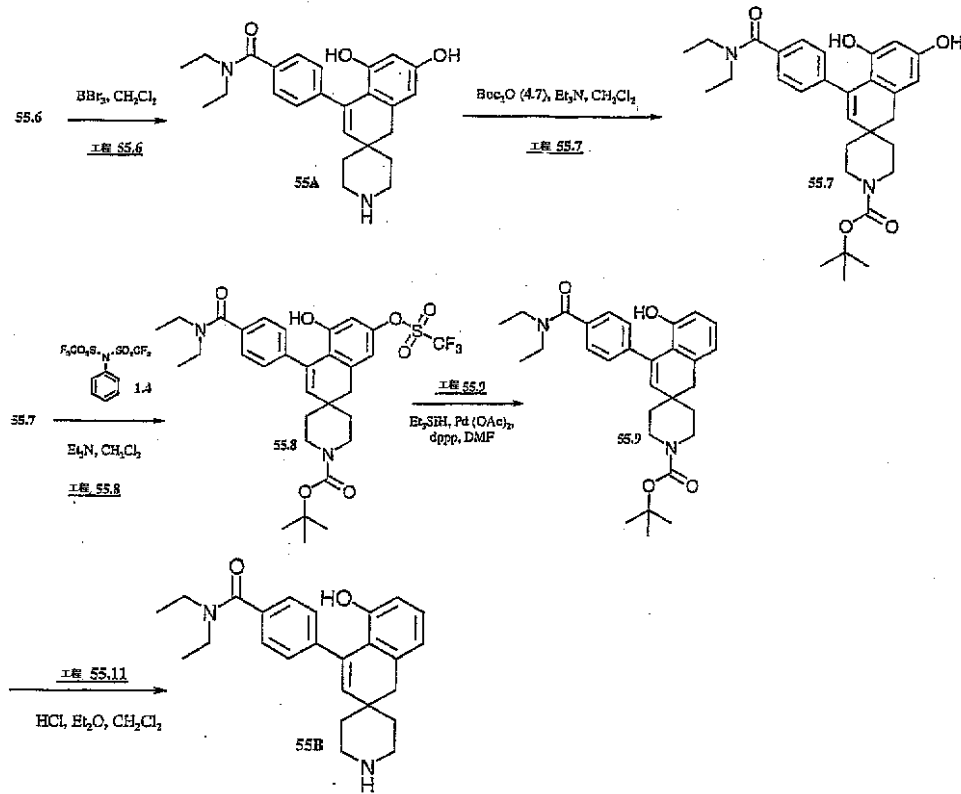
【 化 2 4 1 】

スキーム 55



【 0 5 8 7 】
 【 化 2 4 2 】

スキーム 55 (続き)



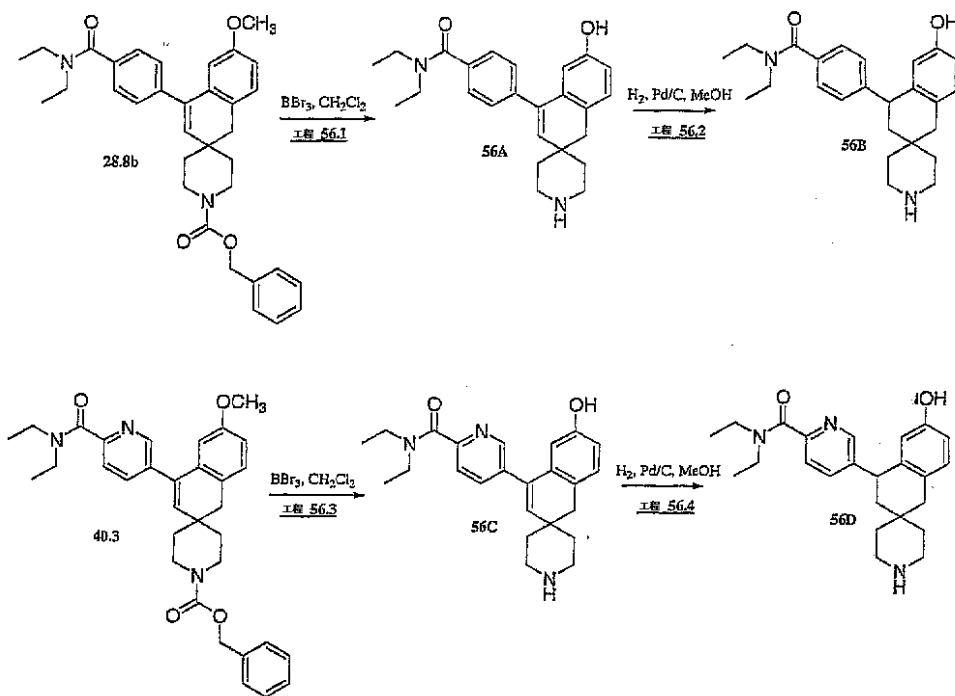
10

20

【 0 5 8 8 】

【 化 2 4 3 】

スキーム 56:



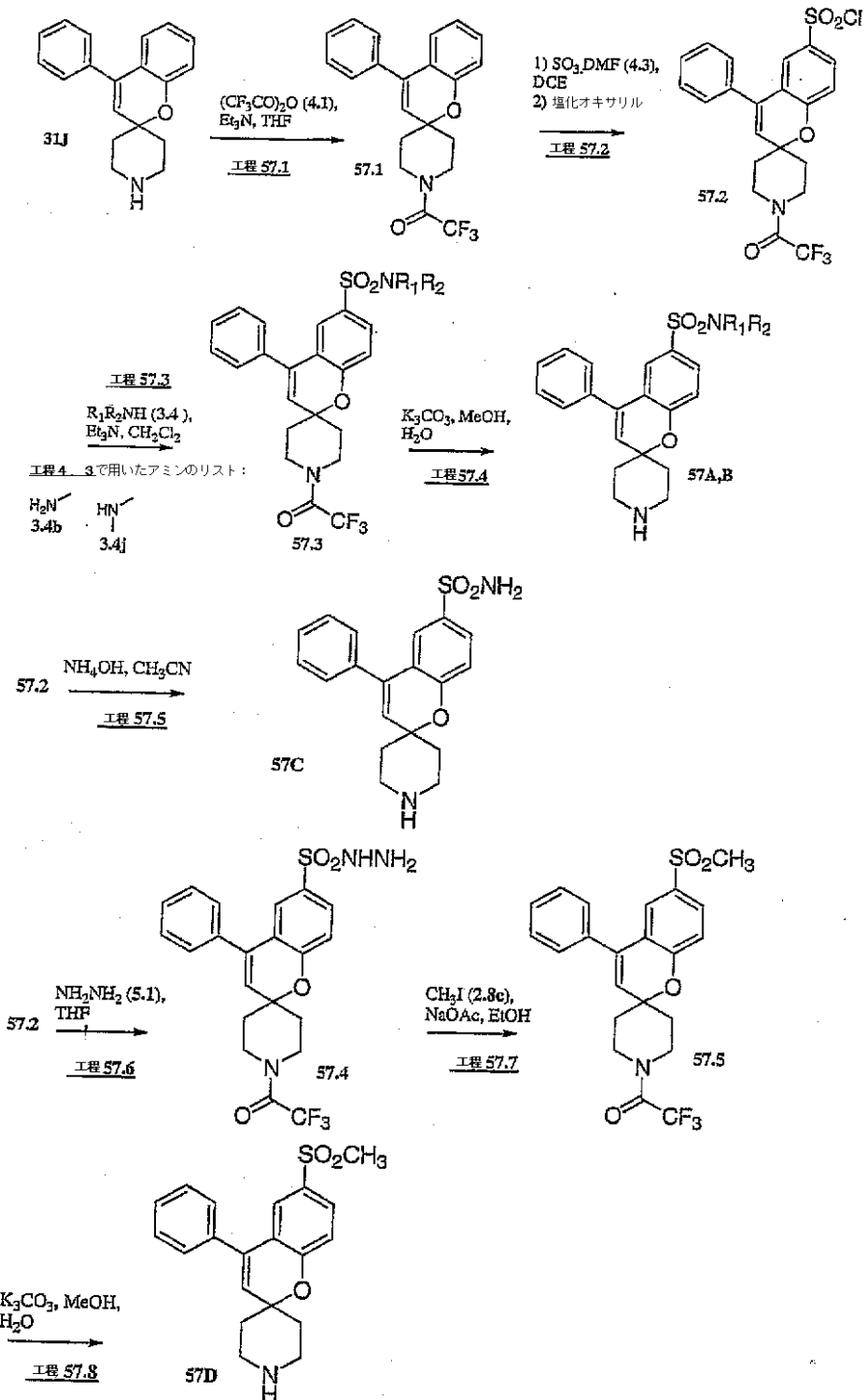
30

40

【 0 5 8 9 】

【 化 2 4 4 】

スキーム 57



10

20

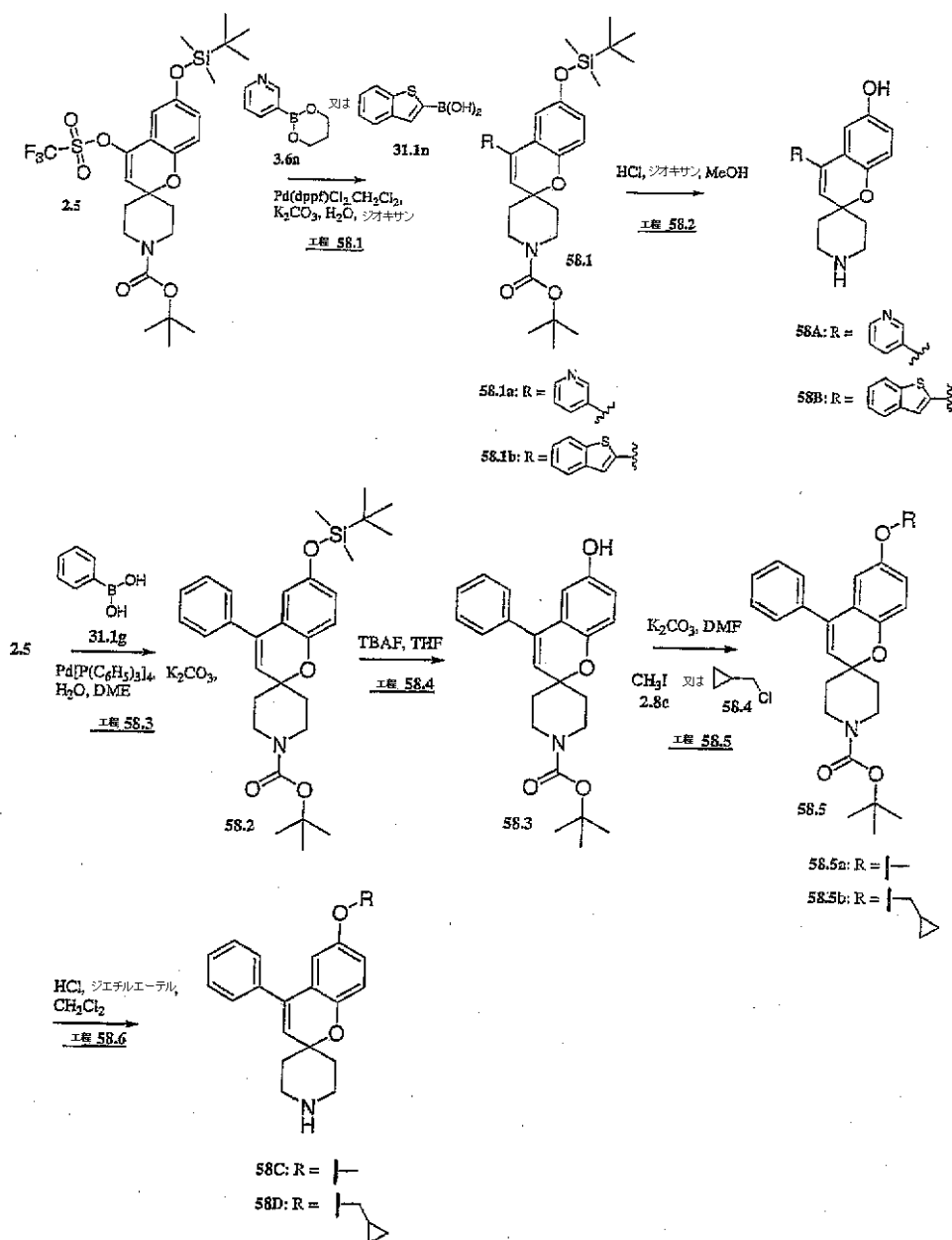
30

40

【 0 5 9 0 】

【 化 2 4 5 】

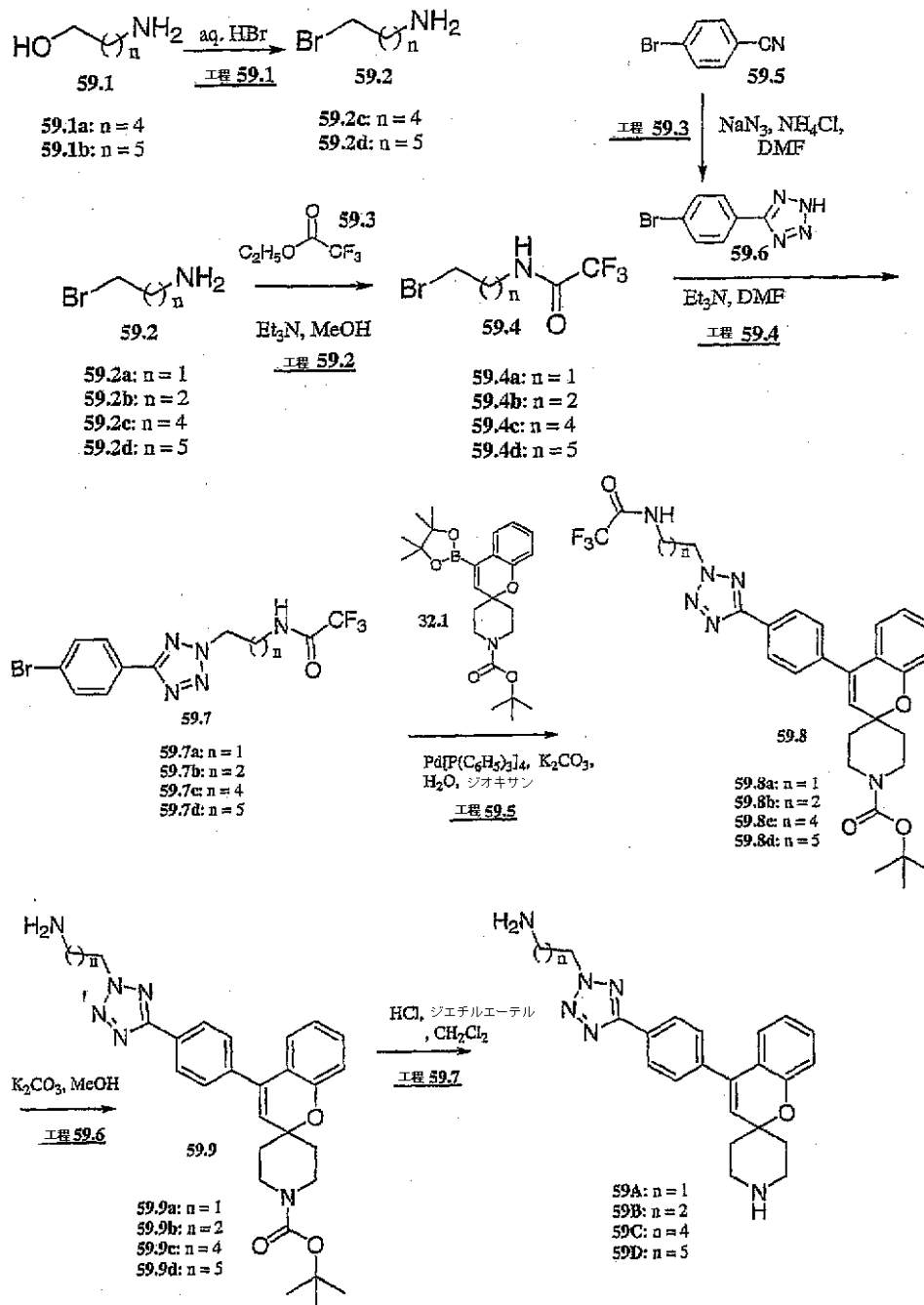
スキーム 58



【 0 5 9 1 】

【 化 2 4 6 】

スキーム 59



【0592】

【化247】

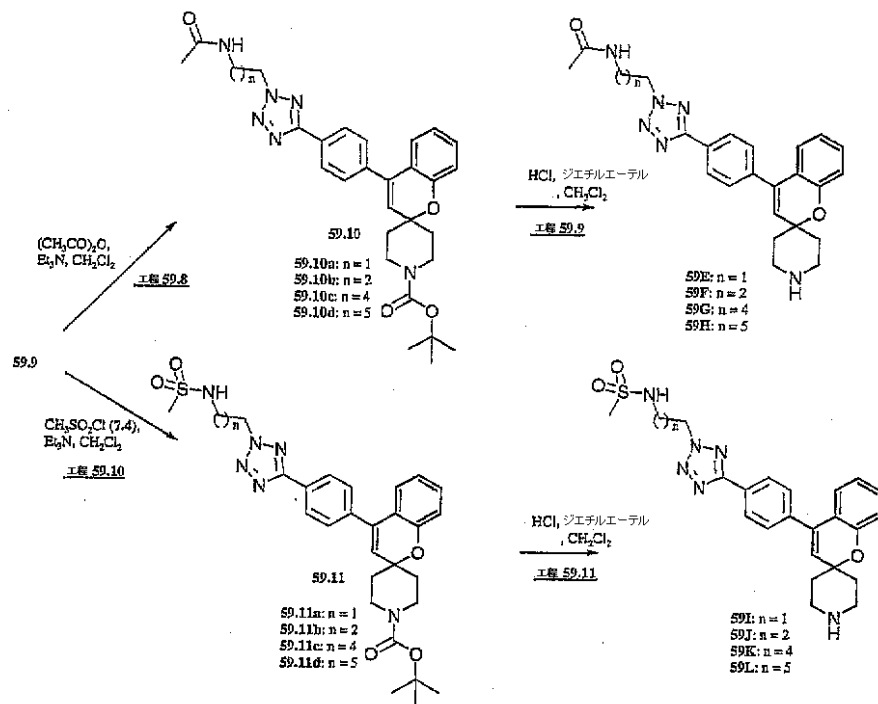
10

20

30

40

スキーム 59 (続き)



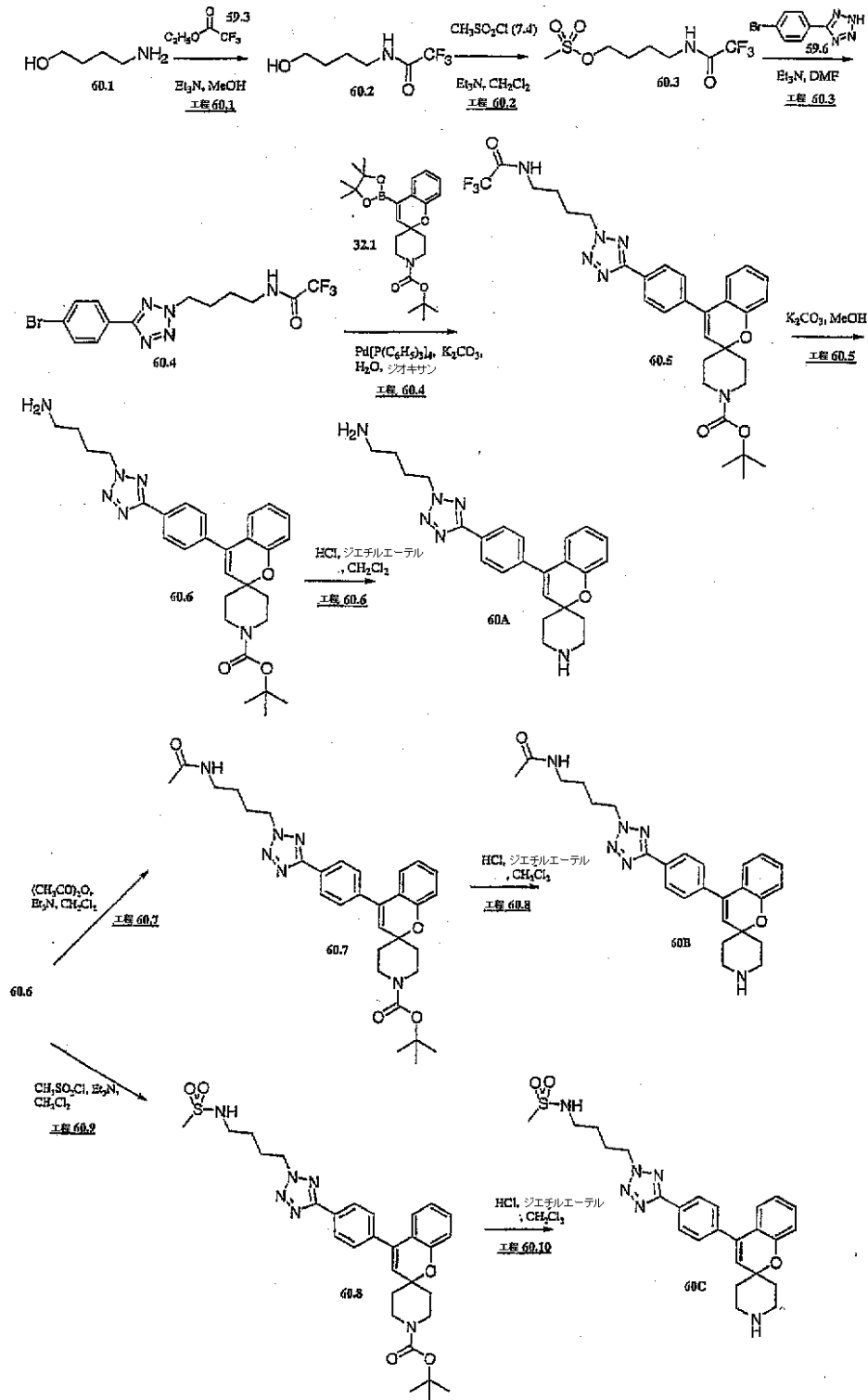
10

20

【 0 5 9 3 】

【 化 2 4 8 】

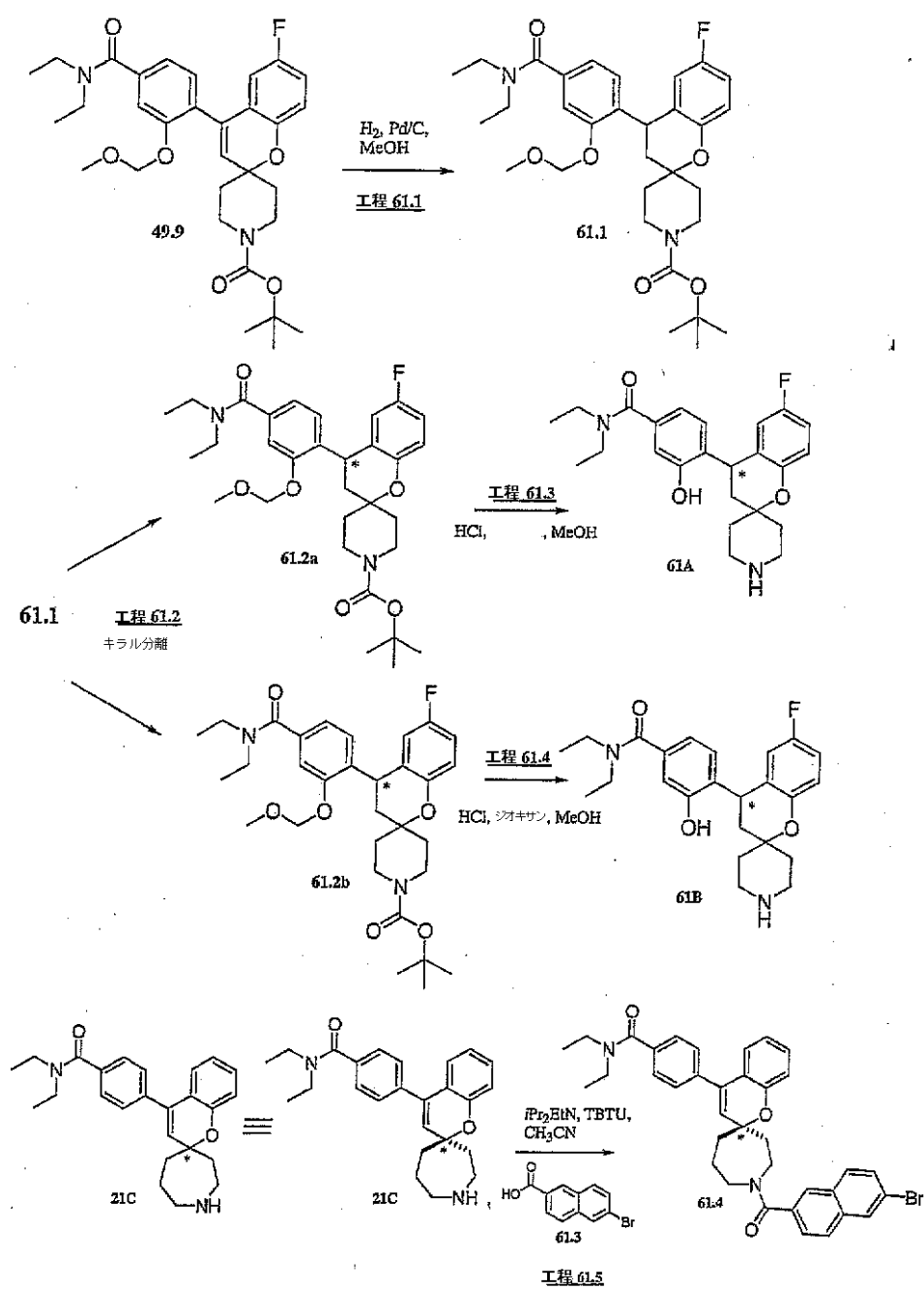
スキーム 60



【0594】

【化249】

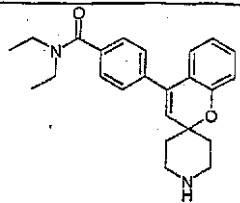
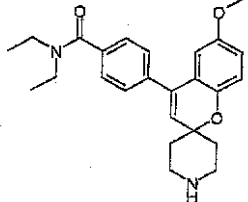
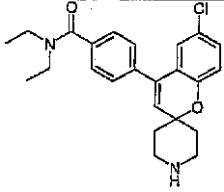
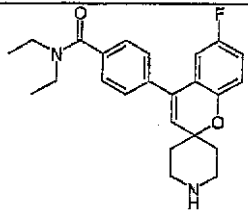
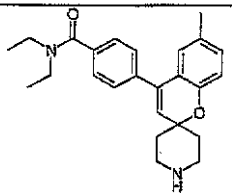
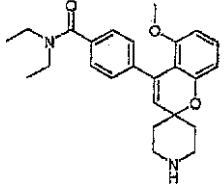
スキーム61



【0595】

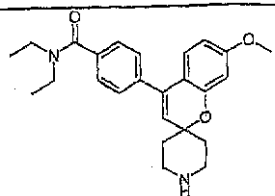
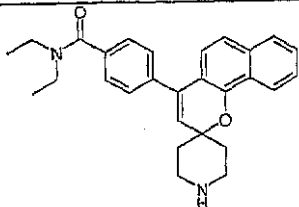
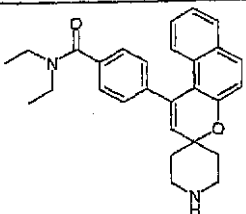
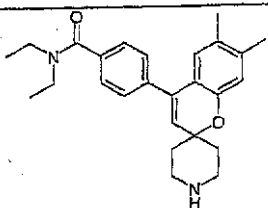
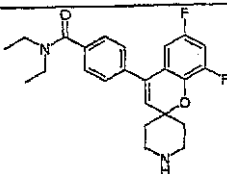
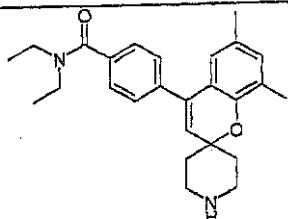
【表1】

C. 表 1:

実施例	構造	$[M+H]^+$
1A		377.4
1B		407.1
1C		411.2
1D		395.2
1E		391.3
1F		407.2

【0596】

【表2】

実施例	構造	$[M+H]^+$
1G		407.1
1H		427.4
1I		427.4
1J		405.4
1K		413.2
1L		405.4

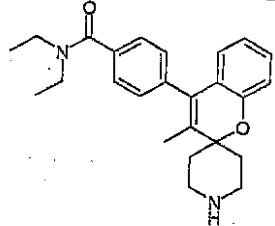
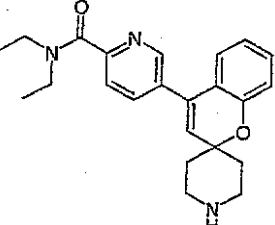
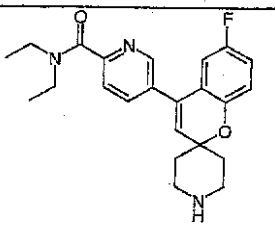
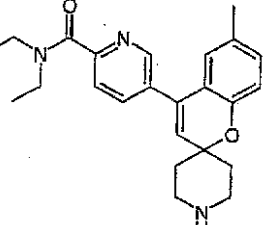
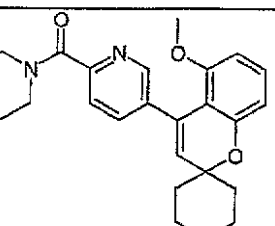
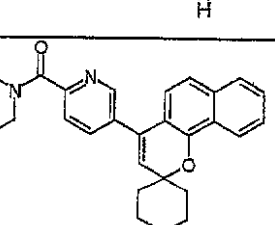
【0597】

【表3】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
1M		391.0
1N		378.4
1O		396.3
1P		392.3
1Q		408.3
1R		428.3

【0598】

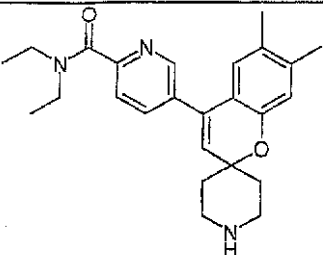
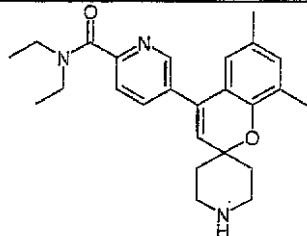
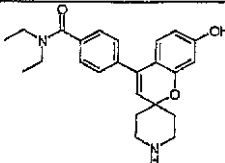
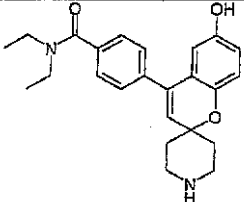
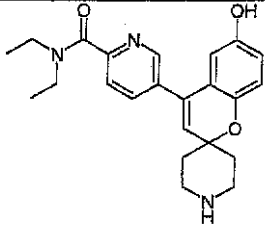
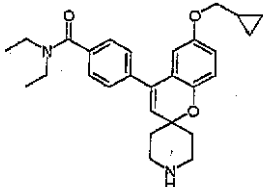
【表4】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
1S		406.3
1T		406.4
1U		393.2
2A		393.3
2B		394
2C		447.1

【0599】

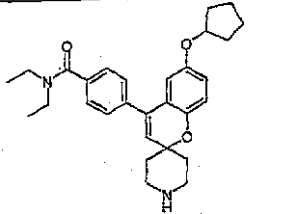
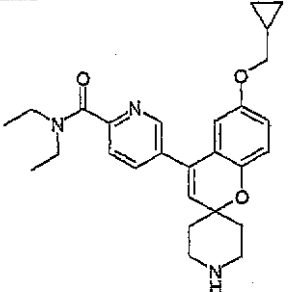
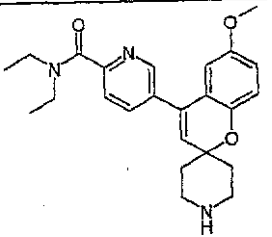
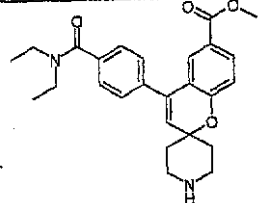
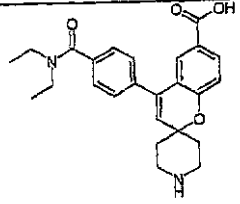
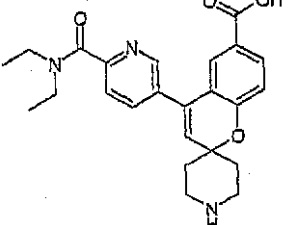
【表5】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
2D		461.1
2E		448.3
2F		408.3
3A		435.0
3B		421.0
3C		422.2

【0600】

【表6】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
3D		420.0
3E		434.3
3F		448.4
3G		462.4
3H		476.5
3I		490.6

【0601】

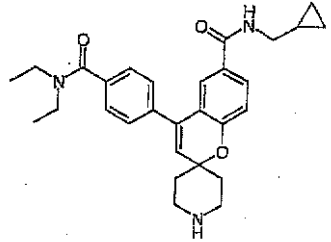
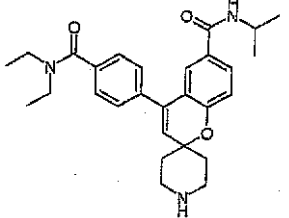
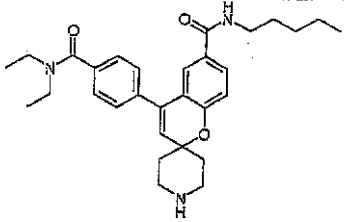
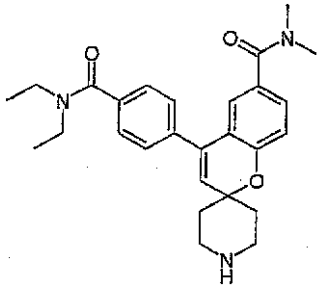
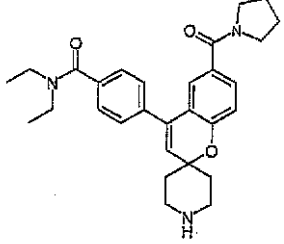
【表7】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
3J		474.4
3K		462.5
3L		490.5
3M		448.4
3N		474.5

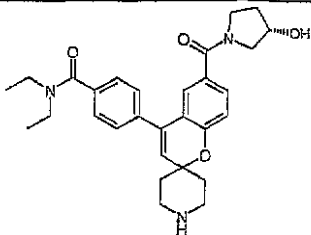
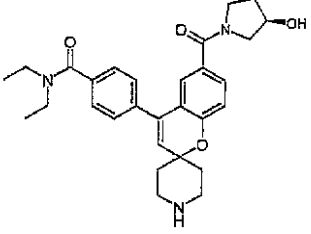
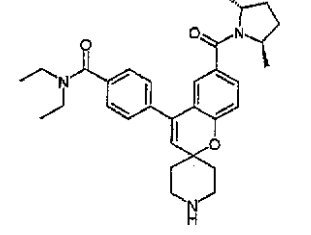
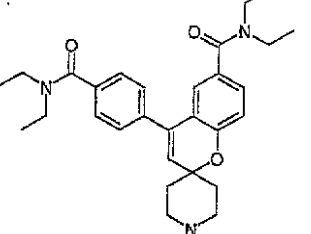
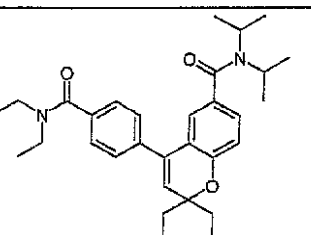
【0602】

【表8】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
3O		490.3
3P		490.5
3Q		502.5
3R		476.5
3S		504.4

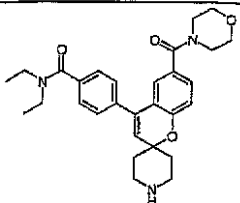
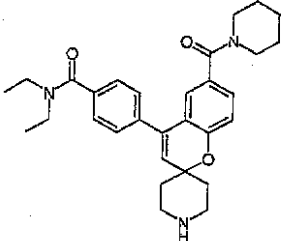
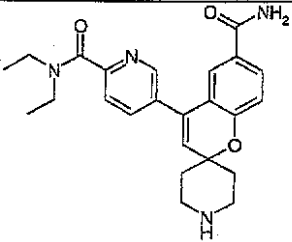
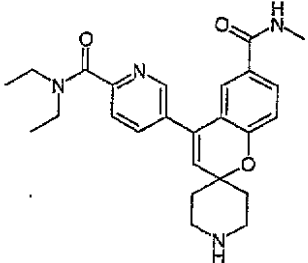
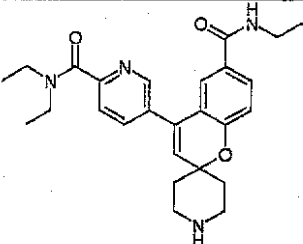
【0603】

【表9】

10

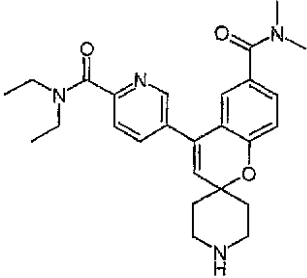
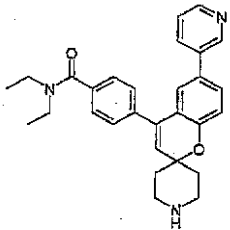
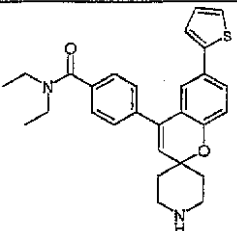
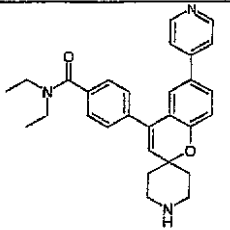
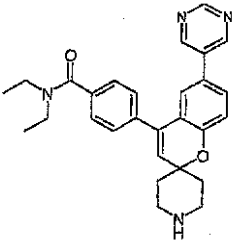
20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
3T		490.1
3U		488.4
3V		421.3
3W		435.3
3X _r		449.3

【0604】

【表10】

実施例	構造	[M+H] ⁺
3Y		449.3
3Z		454.0
3AA		459.3
3AB		454.4
3AC		455.4

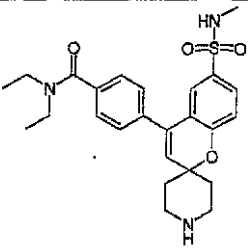
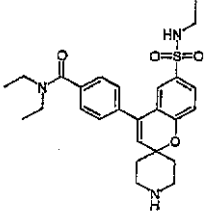
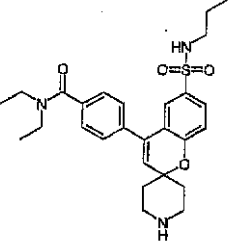
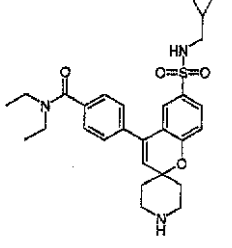
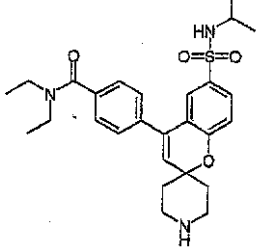
【0605】

【表11】

10

20

30

実施例	構造	[M+H] ⁺
4A		470.2
4B		484.3
4C		498.3
4D		510.3
4E		498.3

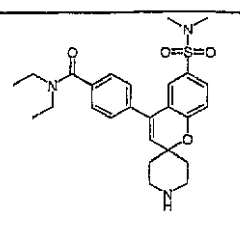
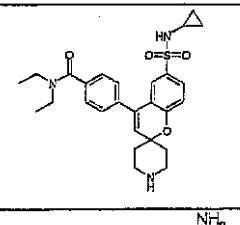
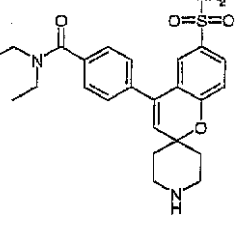
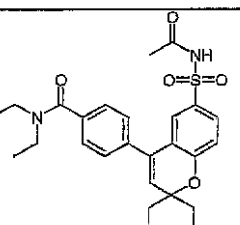
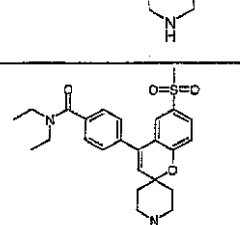
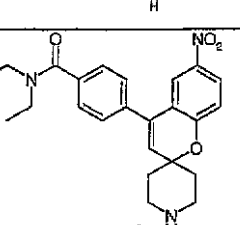
【0606】

【表12】

10

20

30

実施例	構造	[M+H] ⁺
4F		484.1
4G		496.2
4H		456.0
4I		498.3
5A		455.2
6A		422.3

【0607】

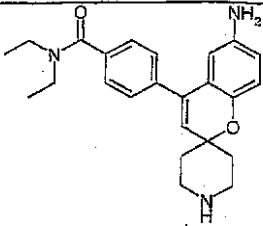
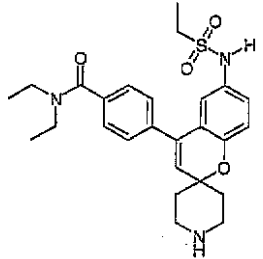
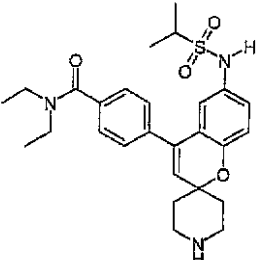
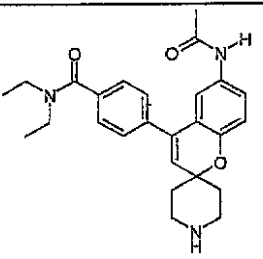
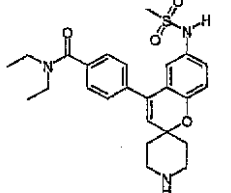
【表13】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
6B		392.2
6C		484.2
6D		498.2
6E		434.2
7A		470.4

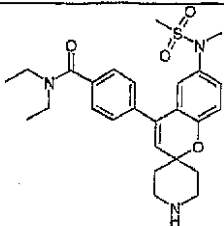
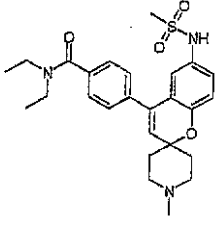
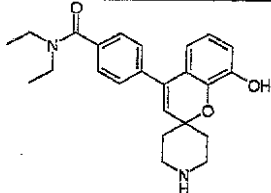
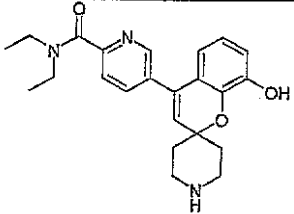
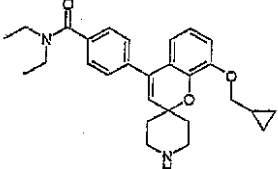
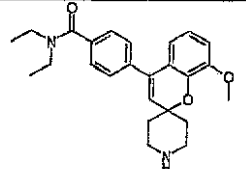
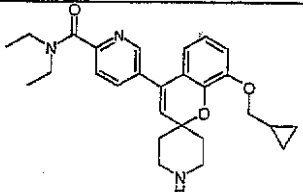
【0608】

【表14】

10

20

30

実施例	構造	[M+H] ⁺
7B		484.2
7C		484.2
8A		393.4
8B		394.2
8C		447.3
8D		407.3
8E		448.3

【0609】

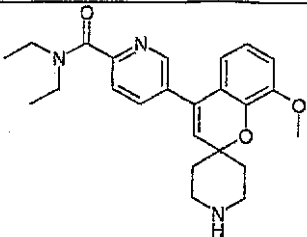
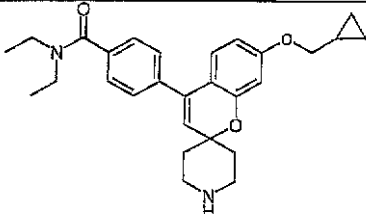
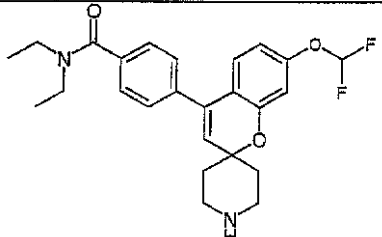
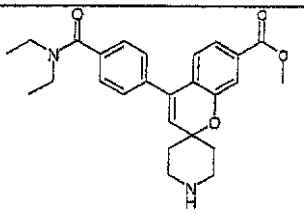
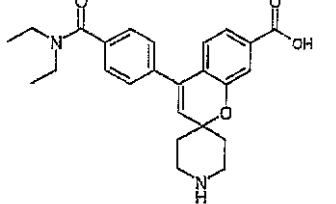
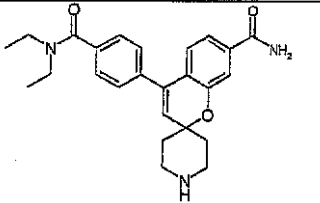
【表15】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
8F		408.4
9A		447.3
9B		443.4
10A		435.3
10B		421.3
10C		420.3

【0610】

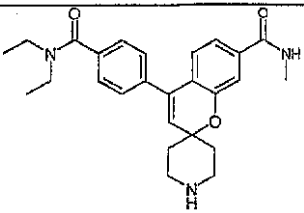
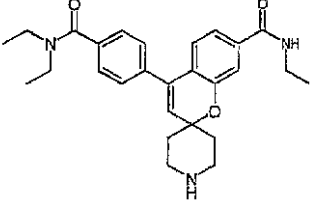
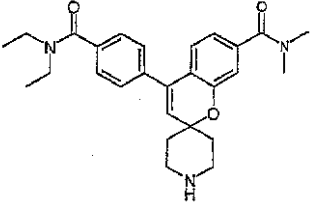
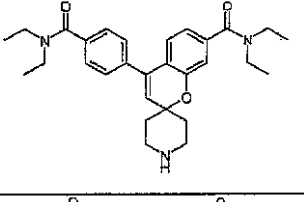
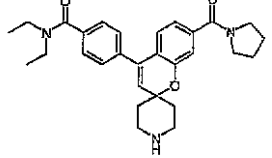
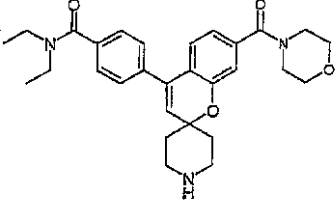
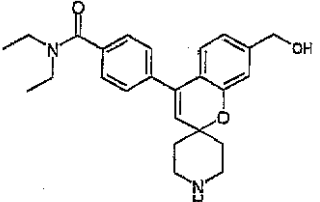
【表16】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
10D		434.3
10E		448.3
10F		448.3
10G		476.2
10H		474.3
10I		490.2
10J		407.4

【0611】

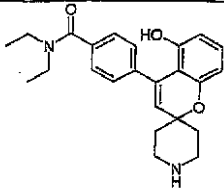
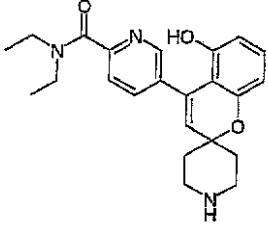
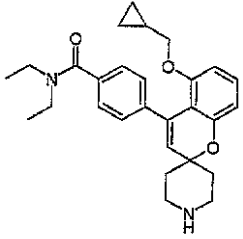
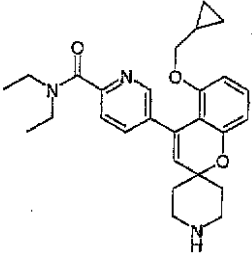
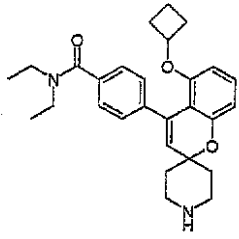
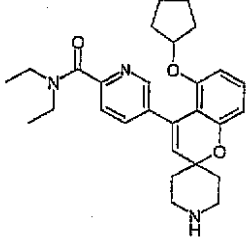
【表17】

10

20

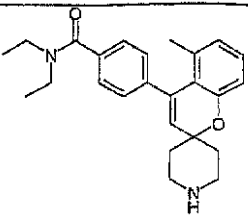
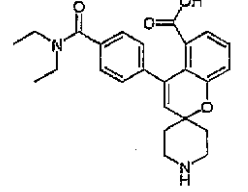
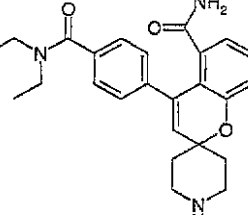
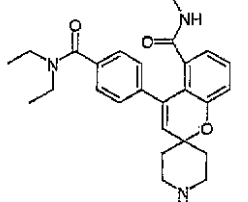
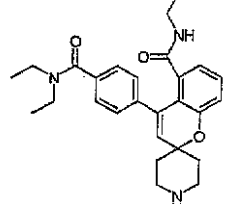
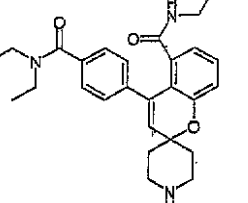
30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
11A		393.0
11B		394.3
11C		447.4
11D		448.4
11E		447.3
11F		462.4

【 0 6 1 2 】

【表 1 8】

実施例	構造	[M+H] ⁺
12A		391.4
12B		421.3
12C		420.3
12D		434.3
12E		448.4
12F		462.4

【0613】

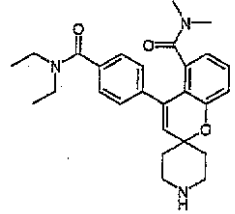
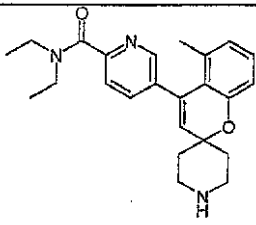
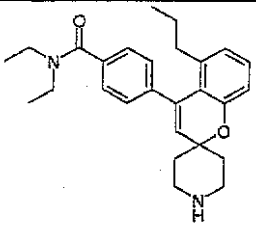
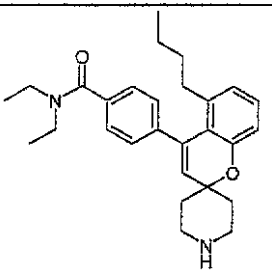
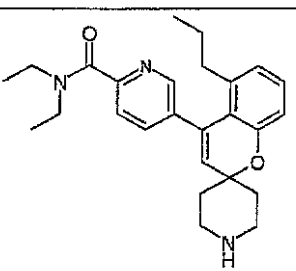
【表19】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
12G		448.4
12H		392.4
12I		419.4
12J		433.4
12K		420.4

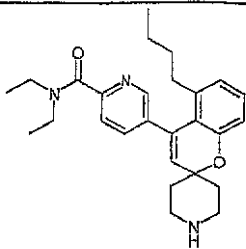
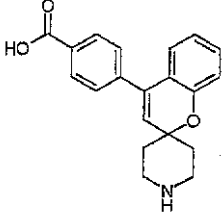
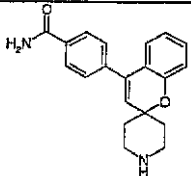
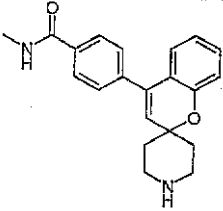
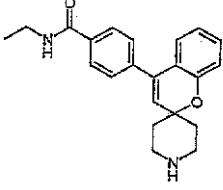
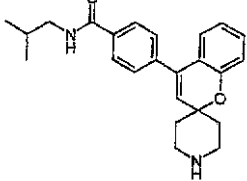
【 0 6 1 4 】

【表 2 0】

10

20

30

実施例	構造	[M+H] ⁺
12L		434.3
13A		322.1
13B		321.1
13C		335.2
13D		349.2
13E		377.2

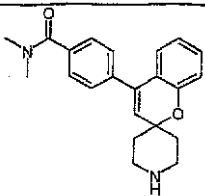
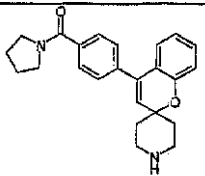
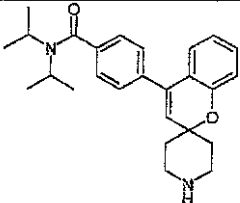
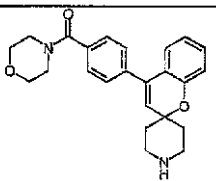
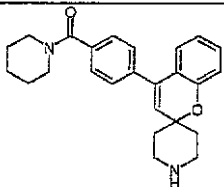
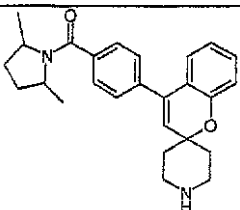
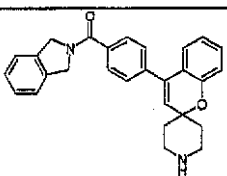
【0615】

【表21】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
13F		349.1
13G		375.1
13H		405.3
13I		391.1
13J		389.1
13K		403.3
13L		423.1

【 0 6 1 6 】

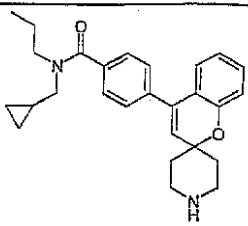
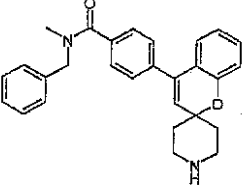
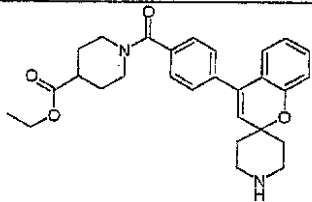
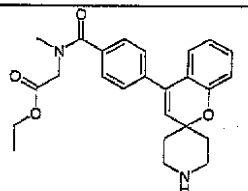
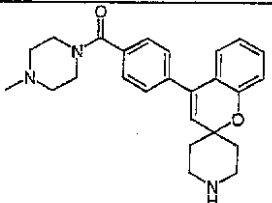
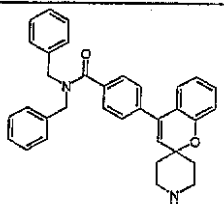
【表 2 2】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
13M		417.2
13N		425.2
13O		461.2
13P		421.2
13Q		404.3
13R		501.2

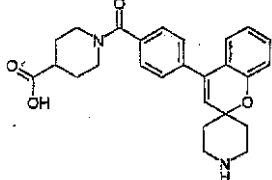
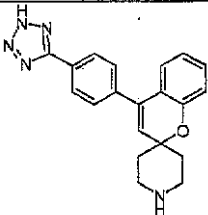
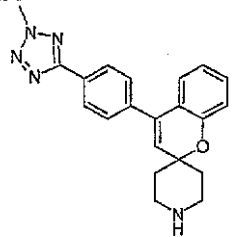
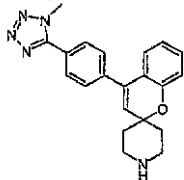
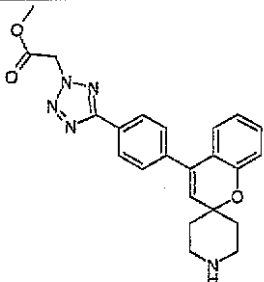
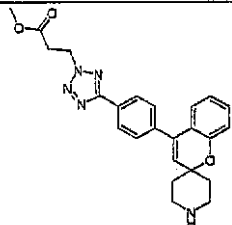
【0617】

【表23】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
13S		433.1
14A		346.1
14B		360.1
14C		360.2
15A		418.1
15B		432.2

【0618】

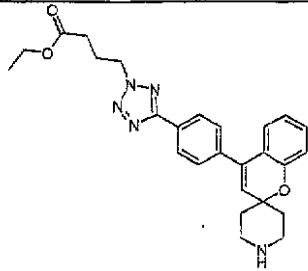
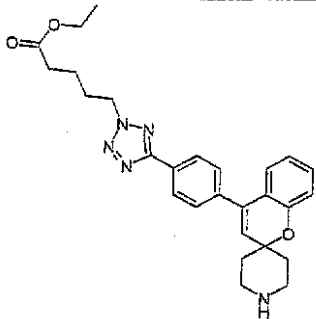
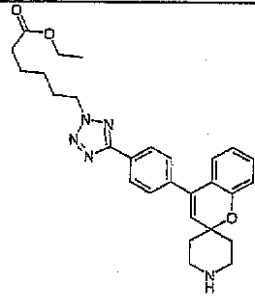
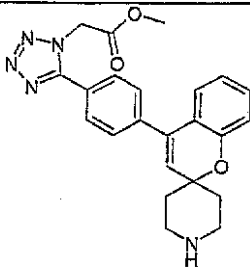
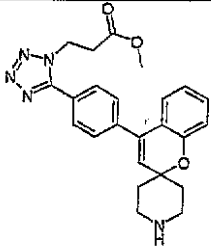
【表24】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
15C		460.2
15D		474.2
15E		488.2
15F		418.2
15G		432.1

【0619】

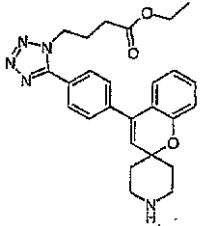
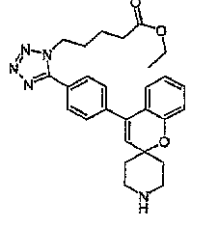
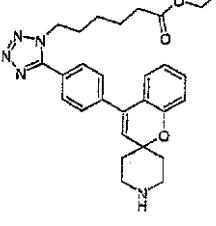
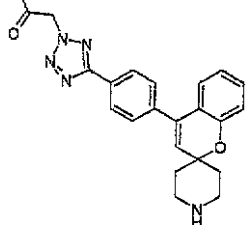
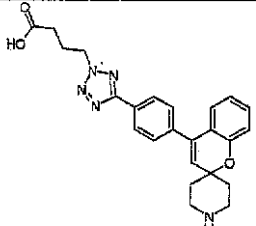
【表25】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
15H		460.2
15I		474.3
15J		488.3
15K		404.1
15L		432.1

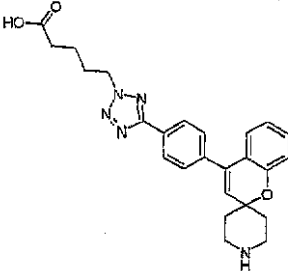
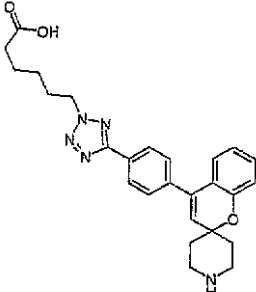
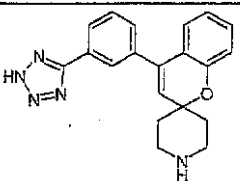
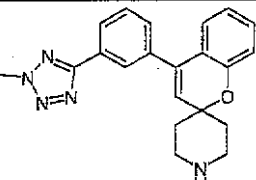
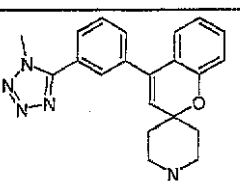
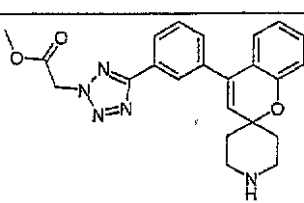
【0620】

【表26】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
15M		446.2
15N		460.2
16A		346.1
16B		360.1
16C		360.1
17A		418.1

【0621】

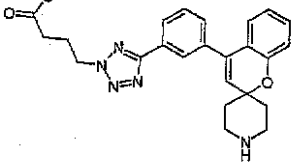
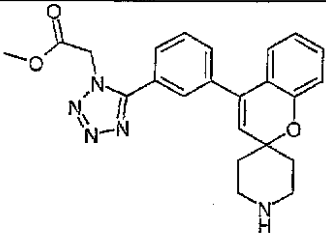
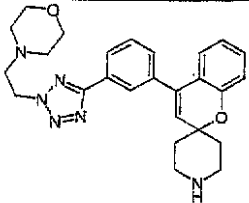
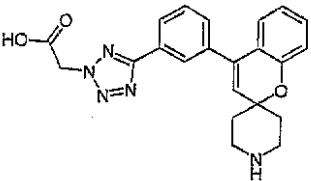
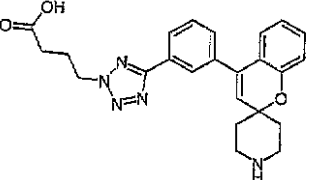
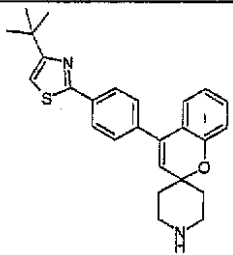
【表27】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
17B		460.2
17C		418.1
17D		459.2
17E		404.1
17F		432.1
18A		417.3

【0622】

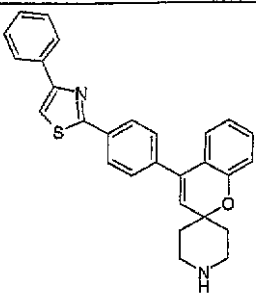
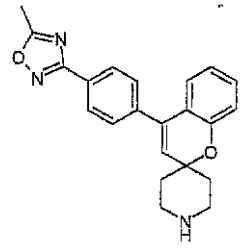
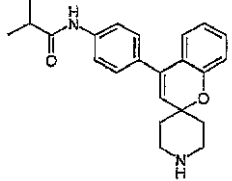
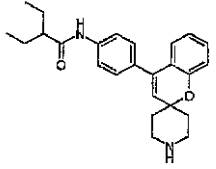
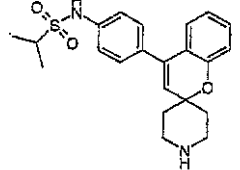
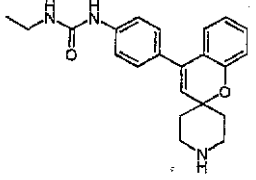
【表28】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
18B		437.1
18C		360.3
19A		363.4
19B		391.4
19C		399.3
19D		364.4

【0623】

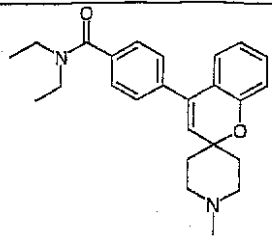
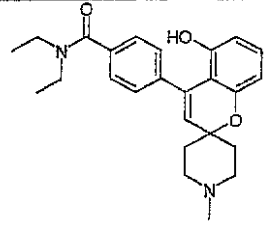
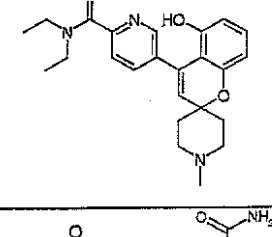
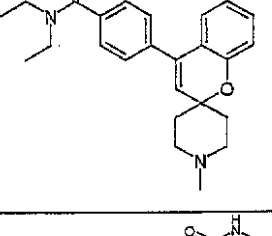
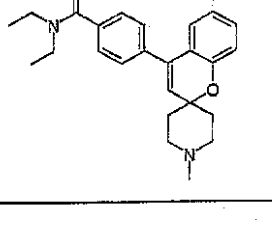
【表29】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
20A		391.2
20B		407.3
20C		408.3
20D		434.4
20E		448.5

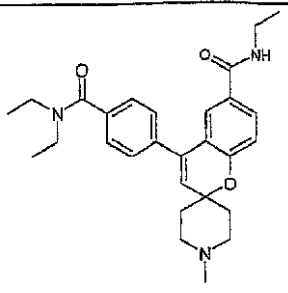
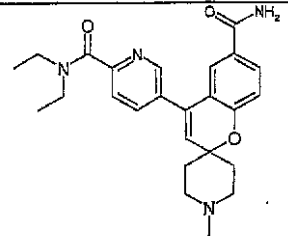
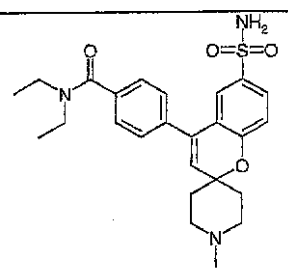
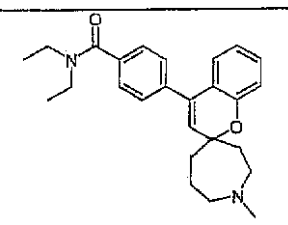
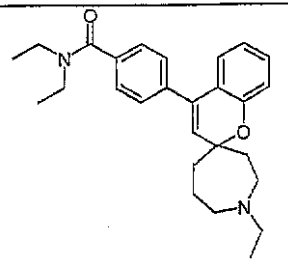
【0624】

【表30】

10

20

30

実施例	構造	[M+H] ⁺
20F		462.5
20G		435.4
20H		470.3
20I		405.4
20J		419.4

【0625】

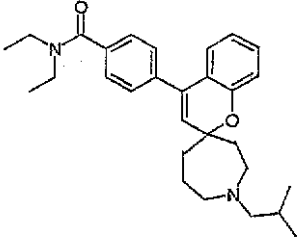
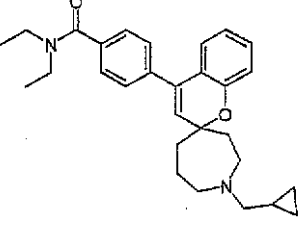
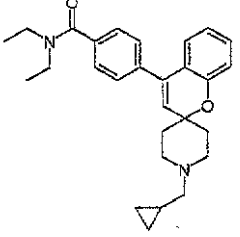
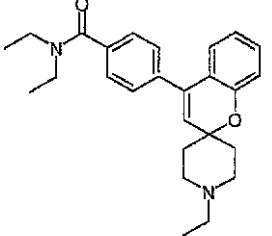
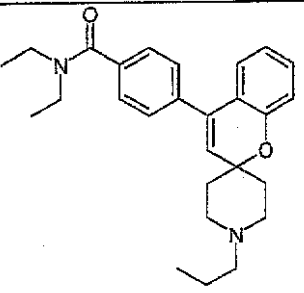
【表31】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
20K		447.5
20L		445.4
20M		431.0
20N		405.0
20O		419.1

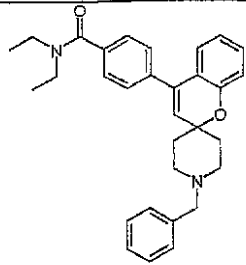
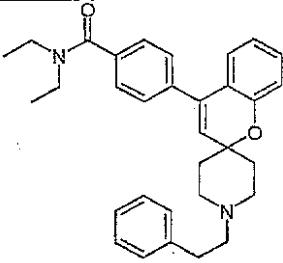
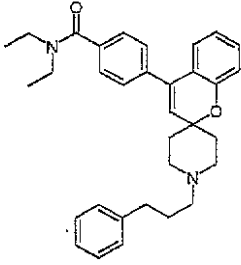
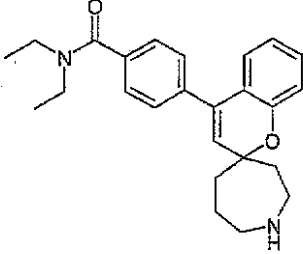
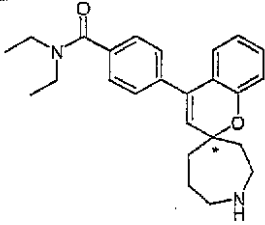
【 0 6 2 6 】

【表 3 2】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
20P		467.3
20Q		481.3
20R		495.3
21A		391.2
21B		391.3

【0627】

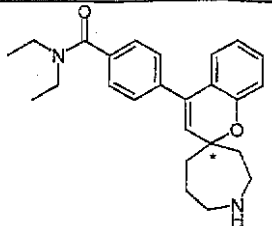
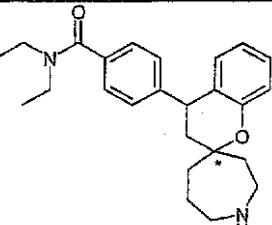
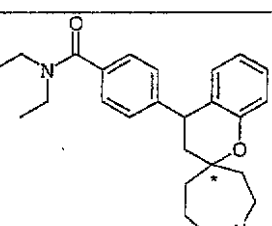
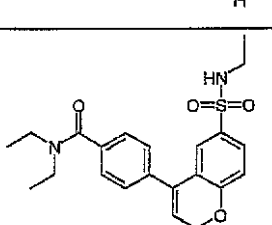
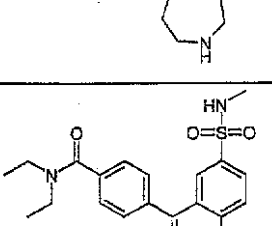
【表33】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
21C		391.3
21D		393.3
21E		393.3
21F		498.5
22A		484.2

【0628】

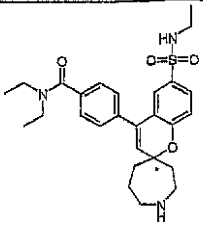
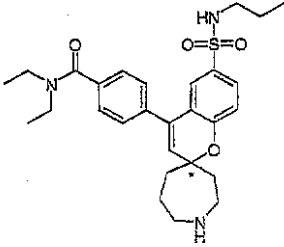
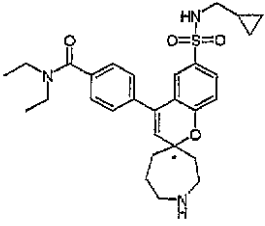
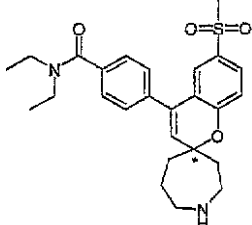
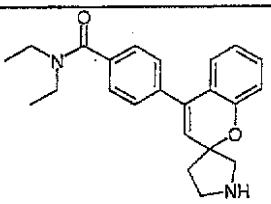
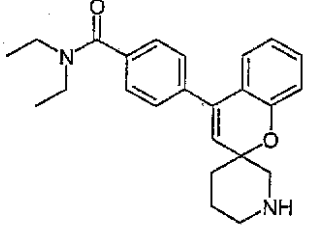
【表34】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
22B		498.3
22C		512.4
22D		524.3
22E		469.2
23A		363.2
23B		377.0

【0629】

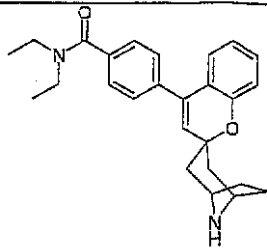
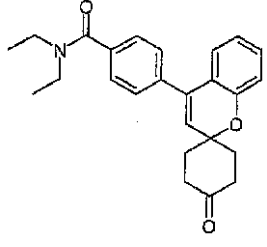
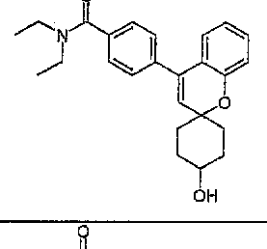
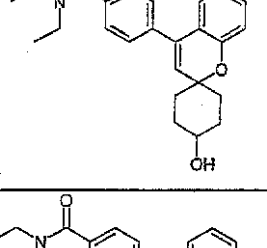
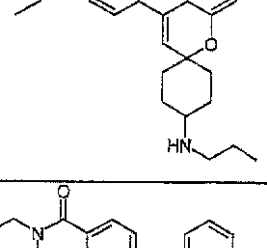
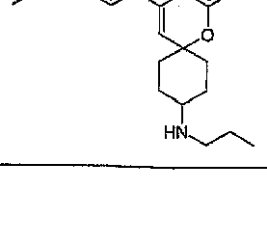
【表35】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
23C		403.2
24A		390.2
24B		392.2
24C		392.2
24D		433.2
24E		433.2

【0630】

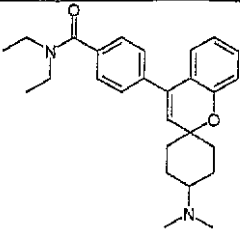
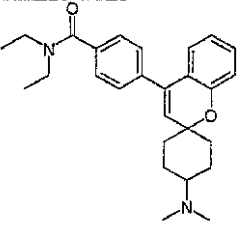
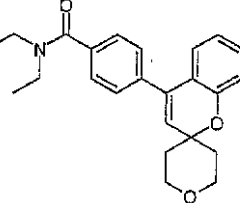
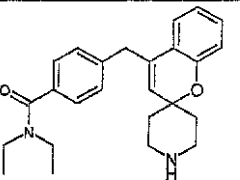
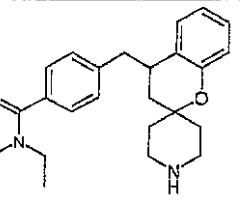
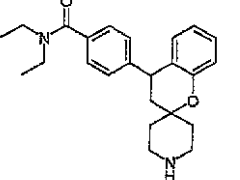
【表36】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
24F		419.2
24G		419.2
25A		378.2
26A		391.0
26B		393.6
27A		379.1

【0631】

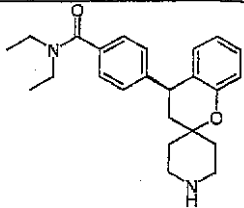
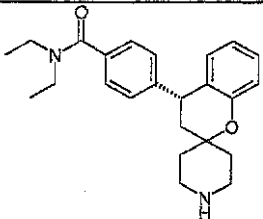
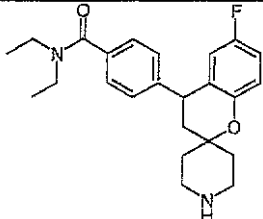
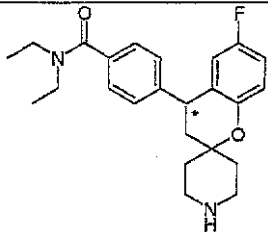
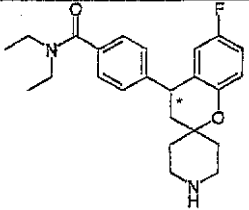
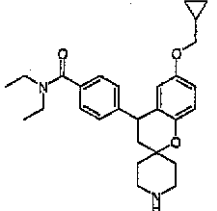
【表37】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
27B		379.4
27C		379.4
27D		397.3
27E		397.4
27F		397.3
27G		449.3

【 0 6 3 2 】

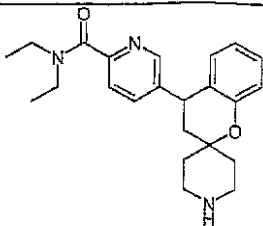
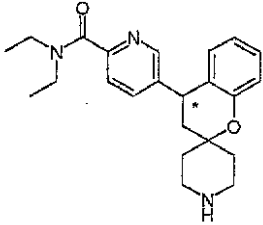
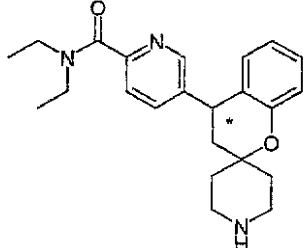
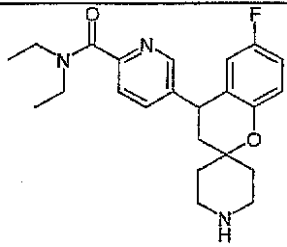
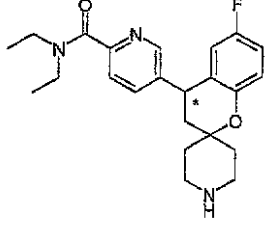
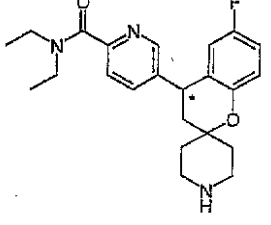
【表 3 8】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
27H		380.2
27I		380.2
27J		380.2
27K		398.3
27L		398.3
27M		398.3

【0633】

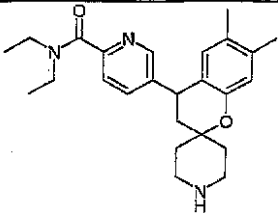
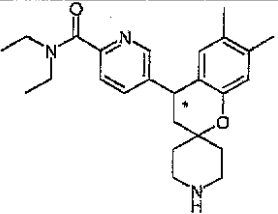
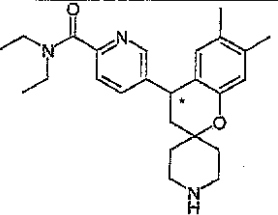
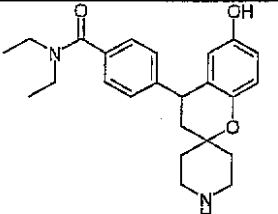
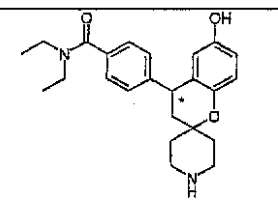
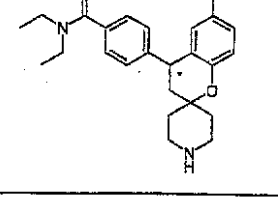
【表39】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
27N		408.3
27O		408.3
27P		408.3
27Q		395.4
27R'		395.1
27S		395.1

【0634】

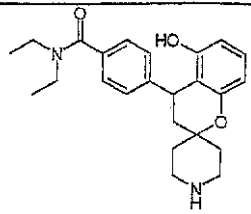
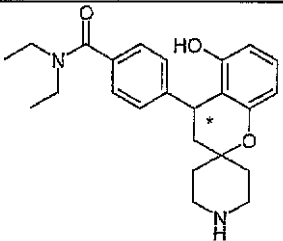
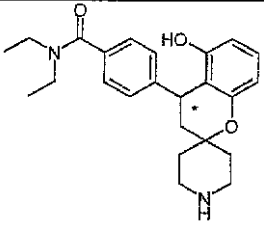
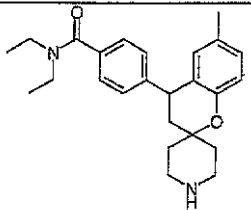
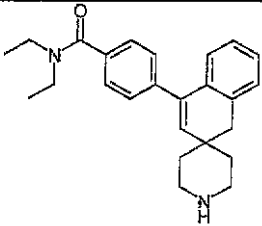
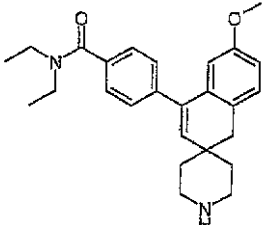
【表40】

10

20

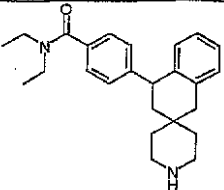
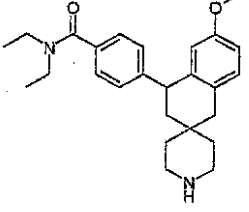
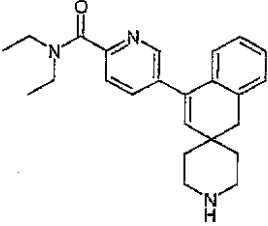
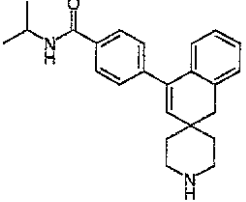
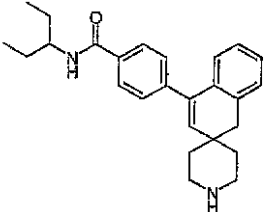
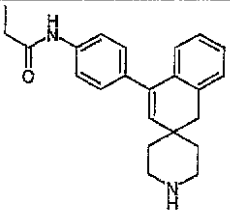
30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
27T		395.3
27U		395.1
27V		395.1
27W		393.4
28A		375.1
28B		405.1

【 0 6 3 5 】

【表 4 1】

実施例	構造	[M+H] ⁺
28C		377.1
28D		407.3
28E		376.4
29A		361.0
29B		389.1
29C		347.0

【 0 6 3 6 】

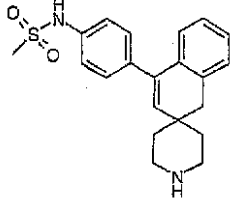
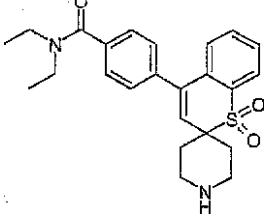
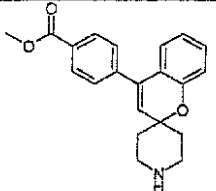
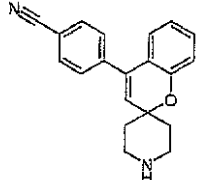
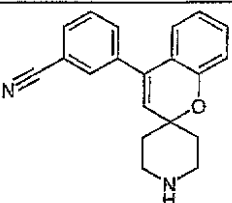
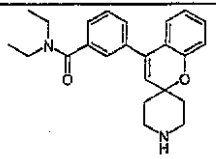
【表 4 2】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
29D		368.9
30A		425.3
31A		336.0
31B		303.1
31C		303.1
31D		377.4

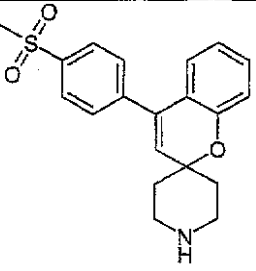
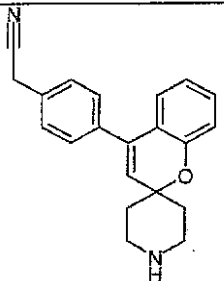
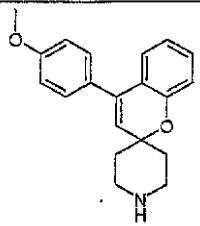
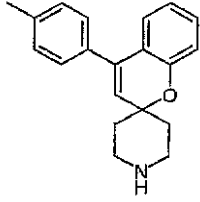
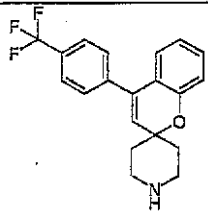
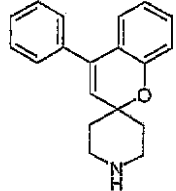
【 0 6 3 7 】

【表 4 3】

10

20

30

実施例	構造	[M+H] ⁺
31E		356.1
31F		317.0
31G		308.0
31H		292.1
31I		346.1
31J		278.1

【0638】

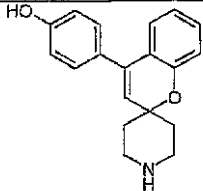
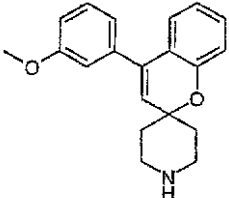
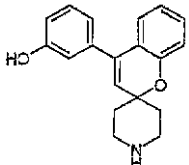
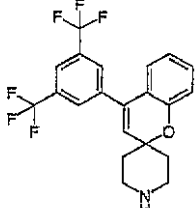
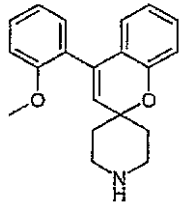
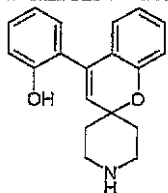
【表44】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
31K		294.0
31L		308.0
31M		294.0
31N		414.1
31O		308.0
31P		294.0

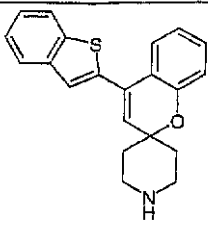
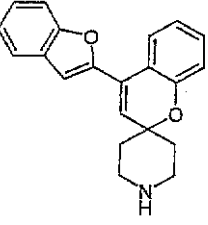
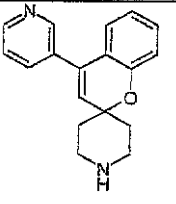
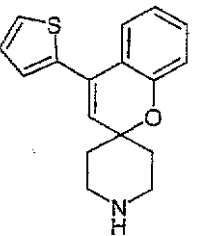
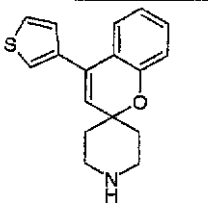
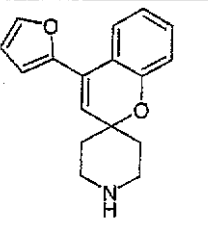
【0639】

【表45】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
31Q		333.9
31R		318.1
31S		279.1
31T		283.9
31U		284.1
31V		268.1

【0640】

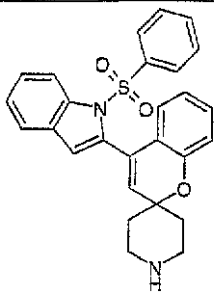
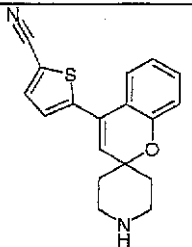
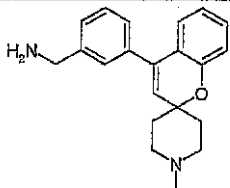
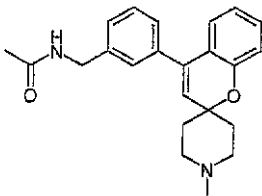
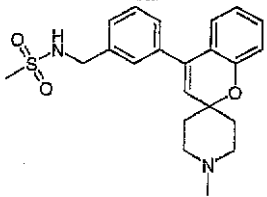
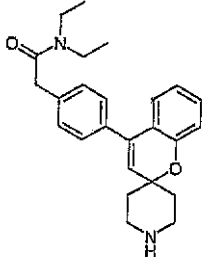
【表46】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
31W		457.1
31X		308.8
31Y		321.1
31Z		363.1
31AA		399.1
32A		391.3

【 0 6 4 1 】

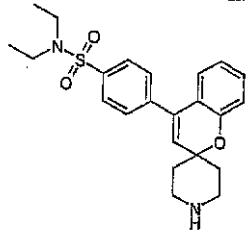
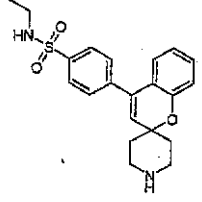
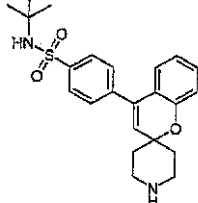
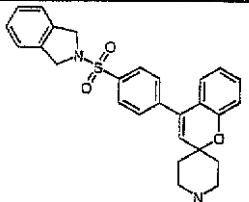
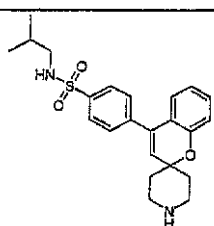
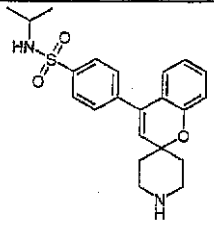
【表 4 7】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
32B		454.0
32C		385.3
32D		413.3
32E		459.3
32F		413.3
32G		399.4

【 0 6 4 2 】

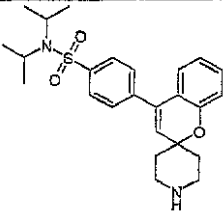
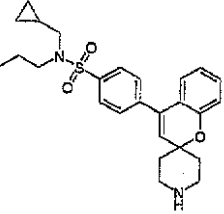
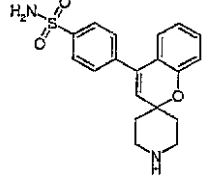
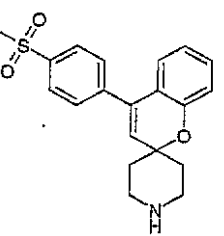
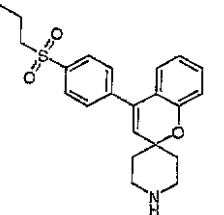
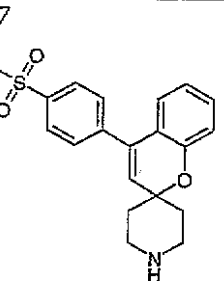
【表 4 8】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
32H		441.4
32I		453.3
32J		357.4
32K		370.2
32L		384.2
32M		396.2

【 0 6 4 3 】

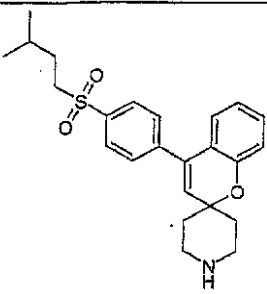
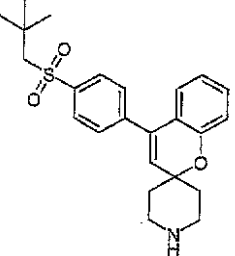
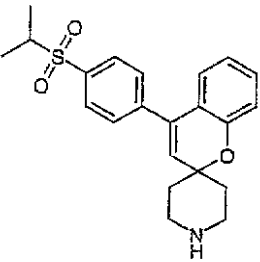
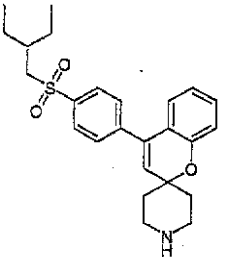
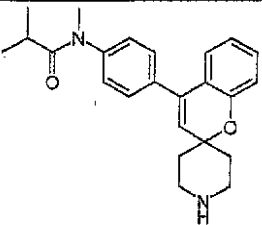
【表 4 9】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
32N		412.2
32O		412.2
32P		384.2
32Q		426.2
32R		377.3

【 0 6 4 4 】

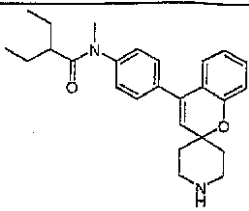
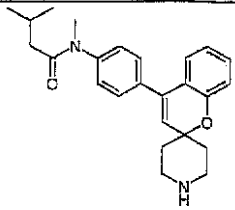
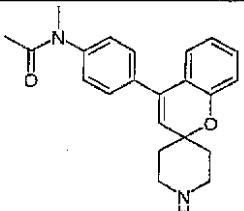
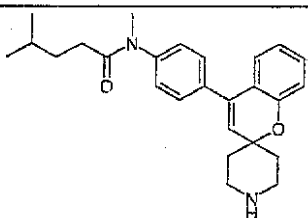
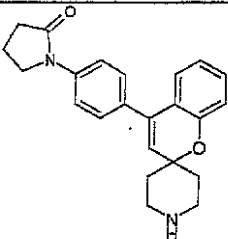
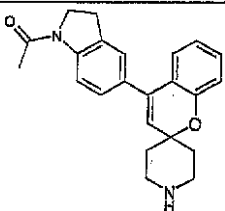
【表 5 0 】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
32S		405.4
32T		391.3
32U		349.2
32V		405.3
32W		361.2
32X		361.3

【 0 6 4 5 】

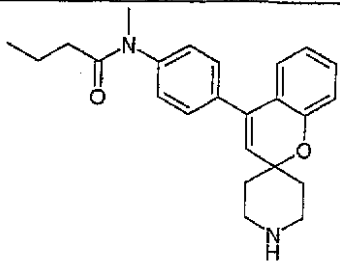
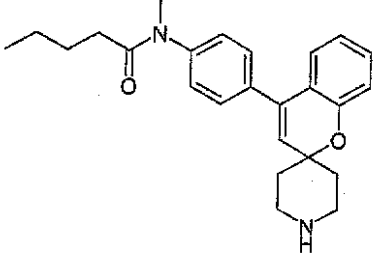
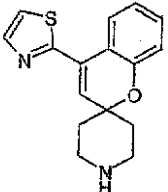
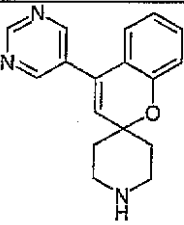
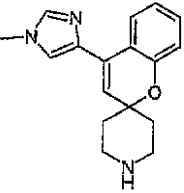
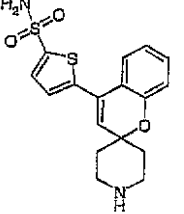
【表 5 1】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
32Y		377.4
32Z		391.4
33A		284.9
33B		279.9
33C ₁		282.0
33D		362.9

【0646】

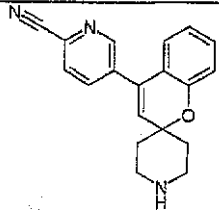
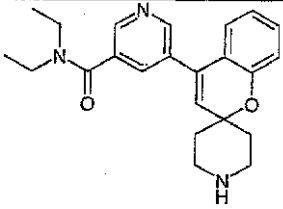
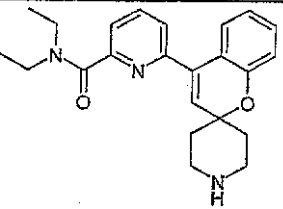
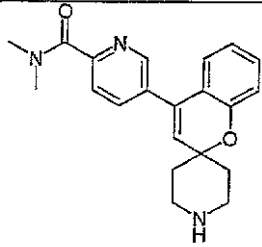
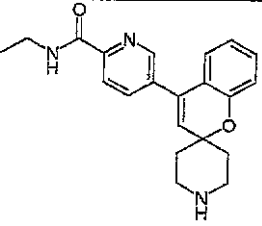
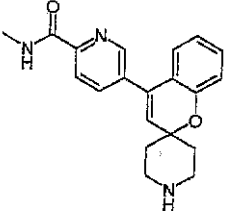
【表52】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
33E		303.9
33F		378.3
33G		378.2
33H		350.2
33I		350.2
33J		336.2

【0647】

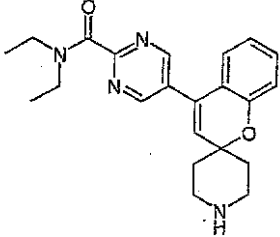
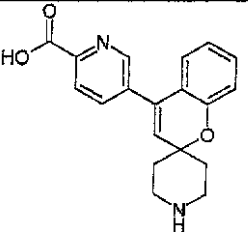
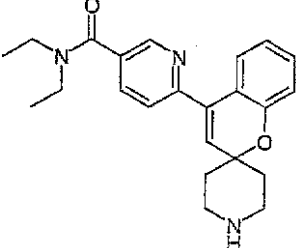
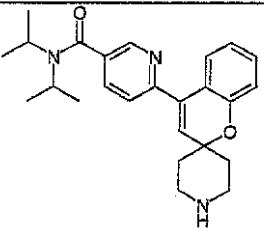
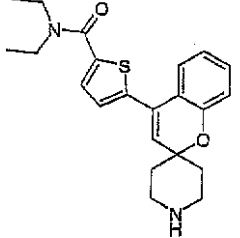
【表53】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
33K		379.3
33L		321.9
34A		378.4
34B		406.4
34C		383.3

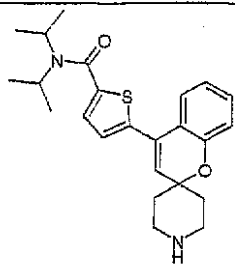
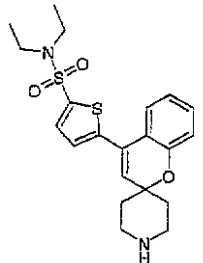
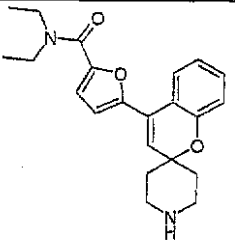
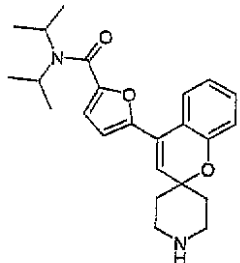
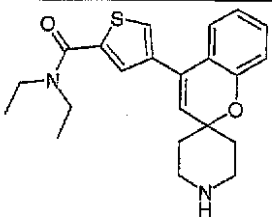
【0648】

【表54】

10

20

30

実施例	構造	[M+H] ⁺
34D		411.4
34E		419.2
34F		367.3
34G		395.5
34H		383.4

【0649】

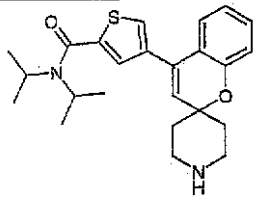
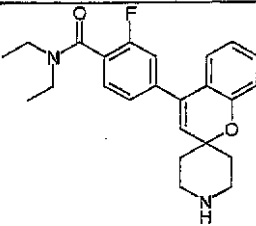
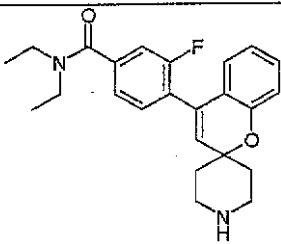
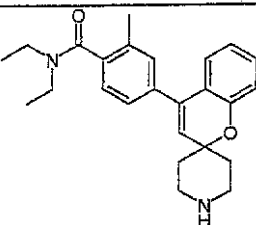
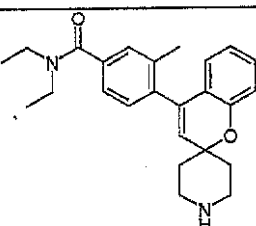
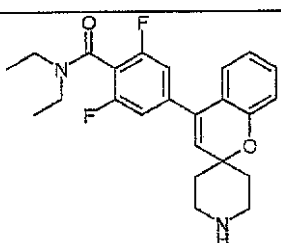
【表55】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
34I		411.4
34J		395.0
34K		395.0
34L		391.0
34M		391.0
34N		413.0

【0650】

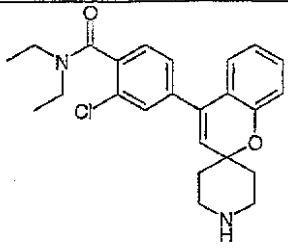
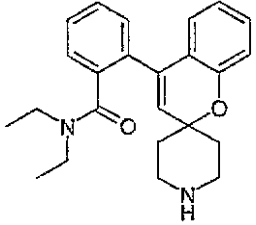
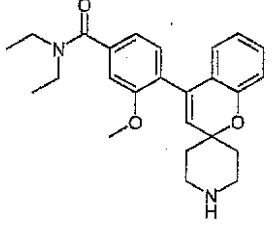
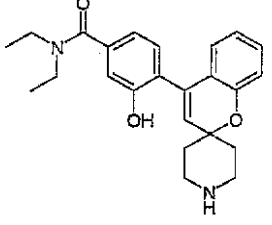
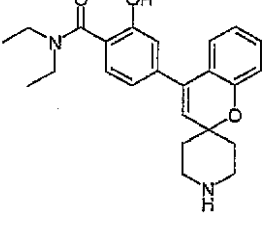
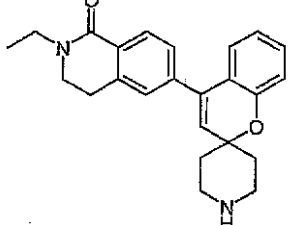
【表56】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
34O		411.0
34P		377.4
35A		407.0
35B		393.3
36A		393.4
36B		375.3

【 0 6 5 1 】

【表 5 7】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
37A		391.3
37B		391.3

10

【0652】

21Bおよび21Cは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

【0653】

20

21Dおよび21Eは互いにジアステレオ異性体であるが、それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

【0654】

24Bおよび24Cは互いに（ヒドロキシルは、エクアトリアル、又は、アキシアルである）幾何異性体であるが、それぞれの立体配座は最終的に特定されなかった。

【0655】

24Dおよび24Eは互い（ヒドロキシルは、エクアトリアル又はアキシアルである）幾何異性体であるが、それぞれの立体配座は最終的に特定されなかった。

【0656】

24Fおよび24Gは互いに（ヒドロキシルは、エクアトリアル又はアキシアル）幾何異性体であるが、それぞれの立体配座は最終的に特定されなかった。

30

【0657】

27Bおよび27Cは互いに関して鏡像異性体であり、それらの絶対立体化学はX線結晶学を用いて最終的に特定された。

【0658】

27Eおよび27Fは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

【0659】

27Iおよび27Jは互いに鏡像異性的であるが、それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

40

【0660】

27Lおよび27Mは互いに鏡像異性的であるが、それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

【0661】

27Oおよび27Pは互いに鏡像異性的であるが、それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

【0662】

27Rおよび27Sは互いに鏡像異性的であるが、それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

【0663】

50

27Uおよび27Vは互いに鏡像異性的であるが、それらの絶対立体化学は最終的に特定されなかった。

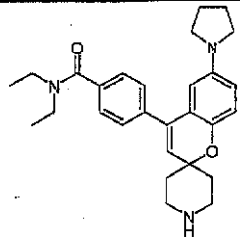
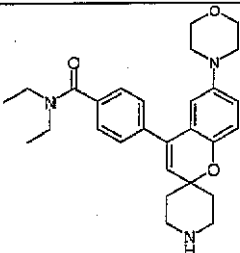
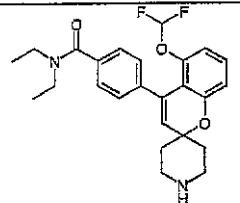
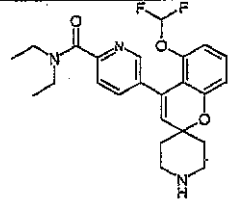
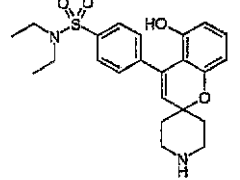
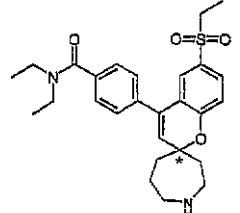
【0664】

37Aおよび37Bは互いに関するジアステレオ異性であるが、それぞれはその2つの可能なエナンチオマーのラセミ混合物である。それらの絶対立体化学は、最終的に特定されなかった。

【0665】

【表58】

表 2

実施例	構造	[M+H] ⁺
7D		446.4
7E		462.4
11G		443.3
11H		444.3
11I		429.3
22F		483.2

【0666】

10

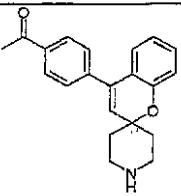
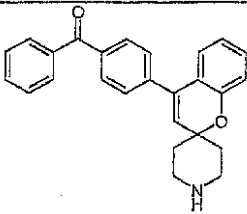
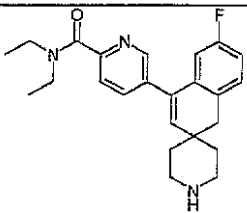
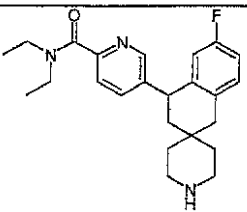
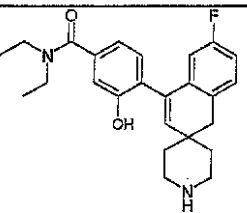
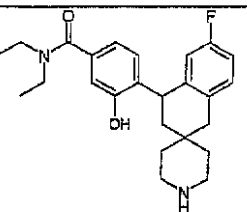
20

30

40

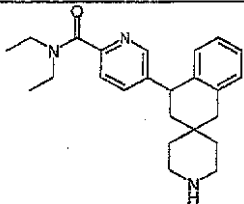
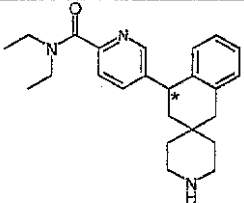
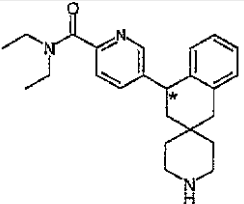
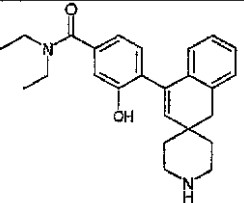
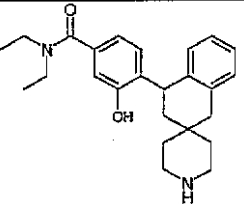
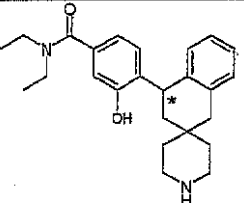
50

【表 5 9】

実施例	構造	$[M+H]^+$
33M		320.1
33N		382.4
38A		394.3
38B		396.4
38C		409.7
38D		411.7

【 0 6 6 7 】

【表 6 0】

実施例	構造	$[M+H]^+$
39A		378.3
39B		378.8
39C		378.8
39D		391.4
39E		393.4
39F		393.8

【 0 6 6 8 】

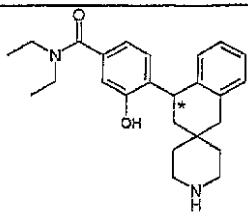
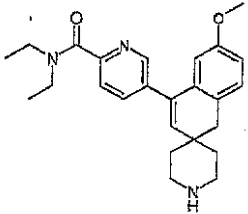
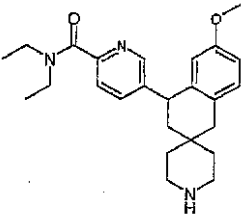
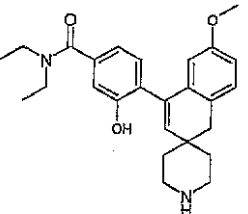
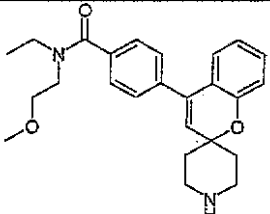
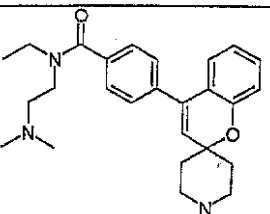
【表 6 1】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
39G		393.8
40A		406.3
40B		408.5
40C		421.3
41A		407.4
41B		420.3

【 0 6 6 9 】

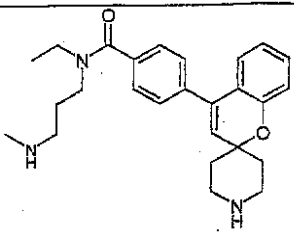
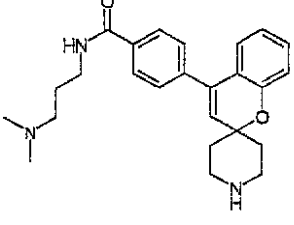
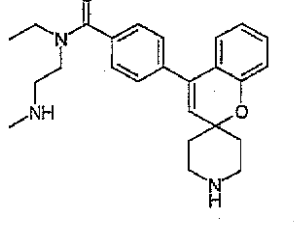
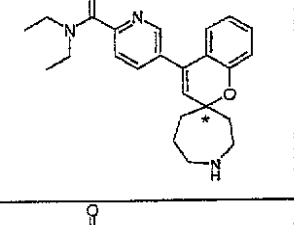
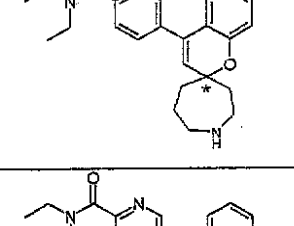
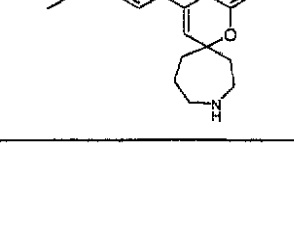
【表 6 2】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
41C		420.3
41D		406.4
41E		406.8
42A		392.3
42B		392.3
42C		392.4

【 0 6 7 0 】

【表 6 3】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
42D		392.8
42E		392.8
42F		392.4
42G		407.7
42H		407.8
42I		407.4
43A		407.3

【0671】

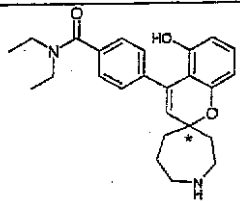
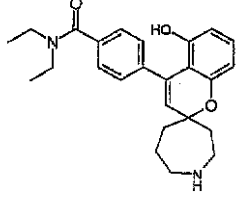
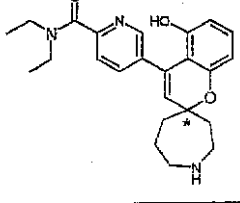
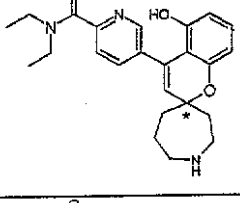
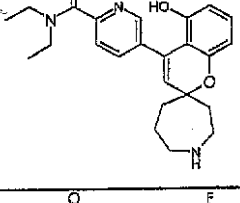
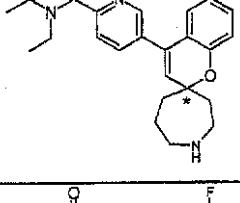
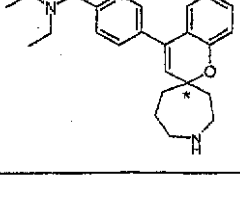
【表64】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
43B		407.3
43C		407.4
43D		408.3
43E		408.3
43F		408.4
44A		410.3
44B		410.8

【 0 6 7 2 】

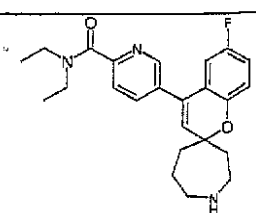
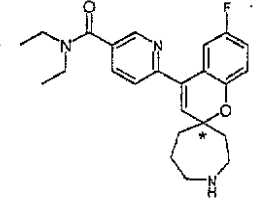
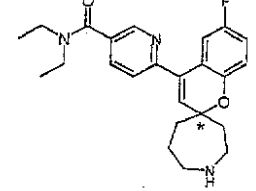
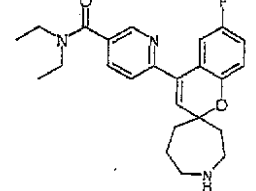
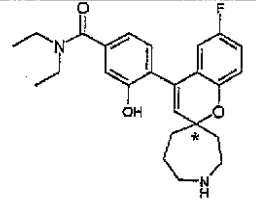
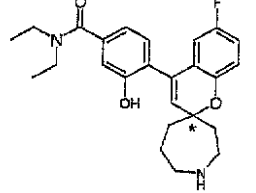
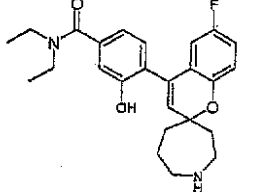
【表 6 5】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
44C		410.4
44D		410.8
44E		410.8
44F		410.4
45A		425.8
45B		425.8
45C		425.4

【 0 6 7 3 】

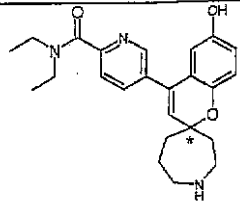
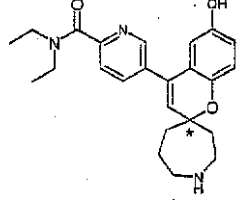
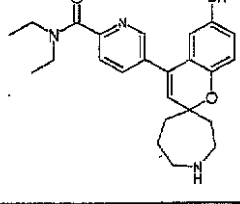
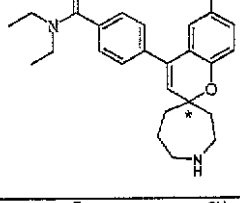
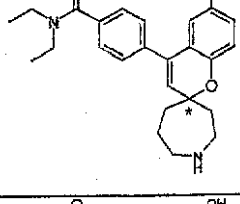
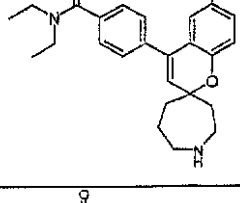
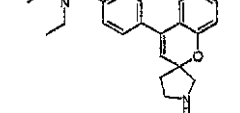
【表 6 6】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
45D		408.3
45E		408.8
45F		408.4
46A		407.4
46B		407.4
46C		407.4
47A		364.7

【 0 6 7 4 】

【表 6 7】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
47B		379.8
47C		379.3
47D		380.4
47E		379.8
47F		380.7
48A		376.3
48B		390.5

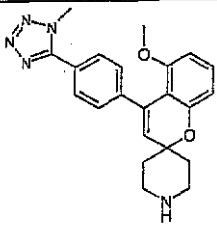
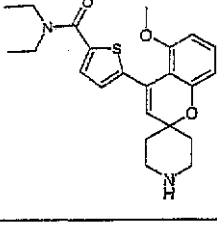
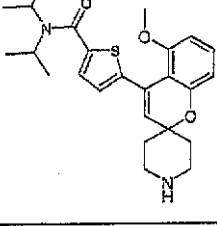
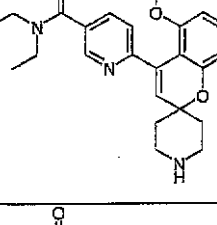
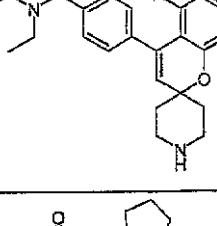
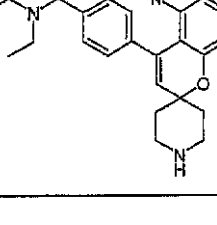
【 0 6 7 5 】

【表 6 8】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
48C		390.4
48D		413.7
48E		441.4
48F		408.4
49A		395.3
49B		446.8

【 0 6 7 6 】

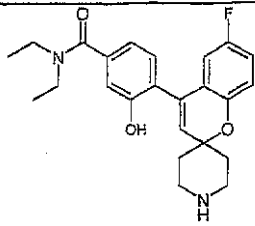
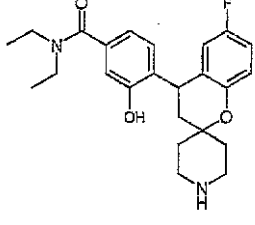
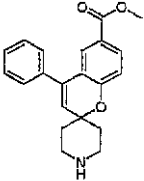
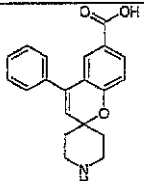
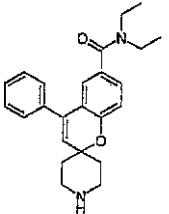
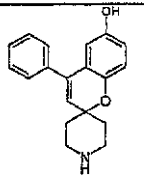
【表 6 9】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
49C		411.7
49D		413.7
50A		336.4
50B		322.1
50C		377.7
50D		294.1

【 0 6 7 7 】

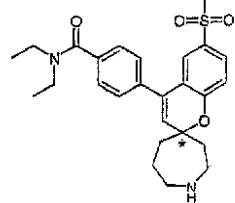
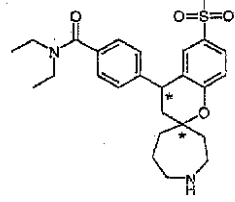
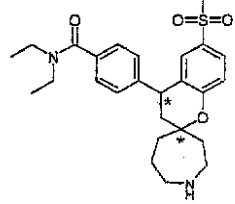
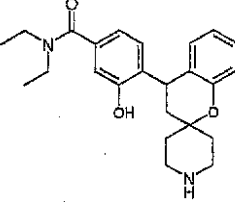
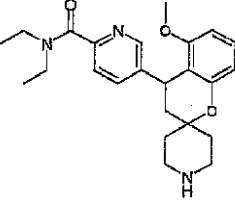
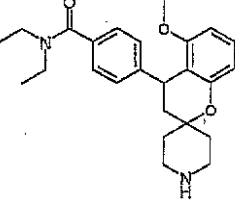
【表 7 0】

10

20

30

表 3

実施例	構造	$[M+H]^+$
52A		469.4
52B		
52C		
52D		
52E		
52F		

【 0 6 7 9 】

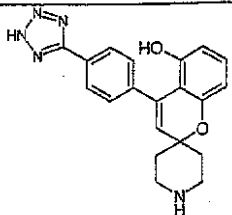
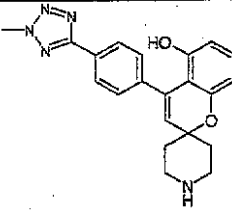
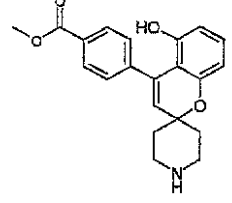
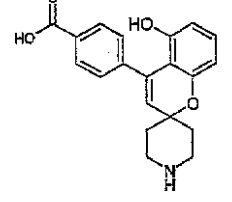
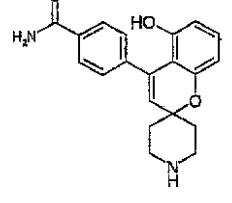
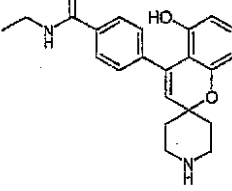
【表 7 2】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
53A		360.8 (note: $[M-H]^-$)
53B		376.8
53C		352.7
53D		338.7
53E		
53F		365.8

【0680】

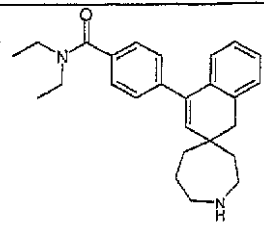
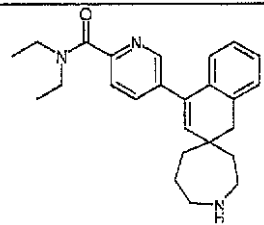
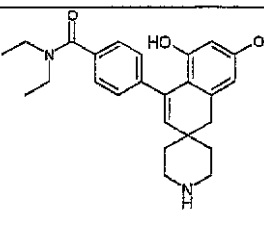
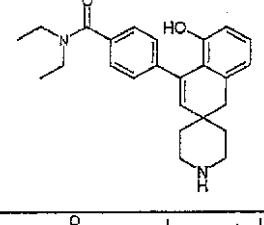
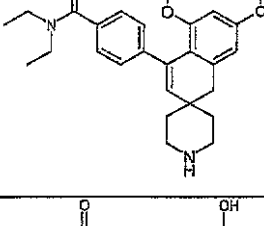
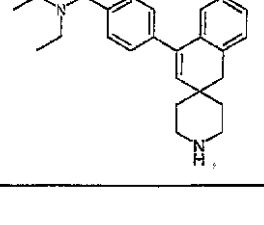
【表73】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
54A		389.9
54B		390.8
55A		407.5
55B		391.5
55C		435.7
56A		391.4

【0681】

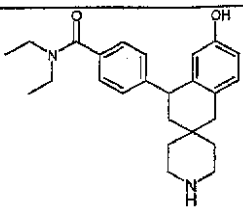
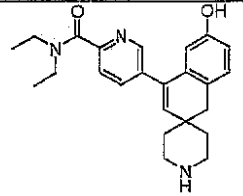
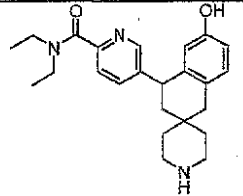
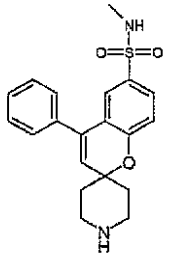
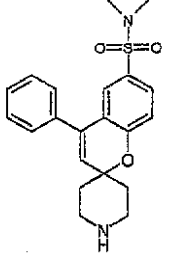
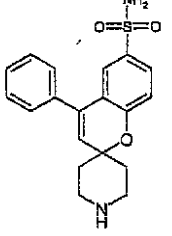
【表74】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
56B		393.5
56C		392.4
56D		394.5
57A		
57B		
57C		

【0682】

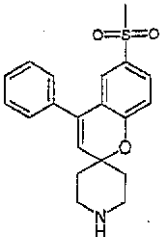
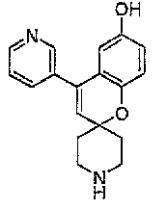
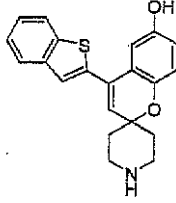
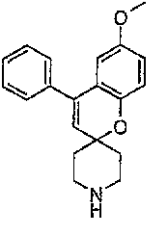
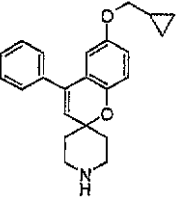
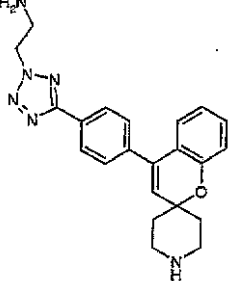
【表75】

10

20

30

40

実施例	構造	[M+H] ⁺
57D		356.3
58A		295.3
58B		350.3
58C		308.2
58D		348.2
59A		389.4

【0683】

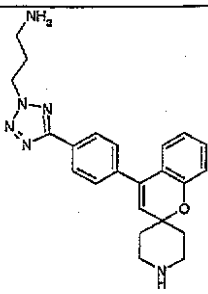
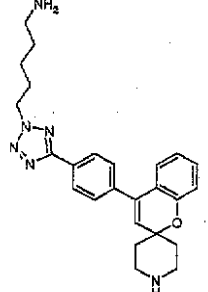
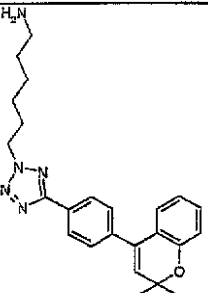
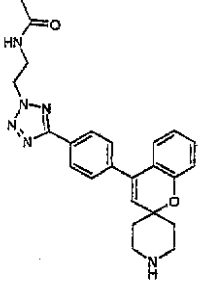
【表76】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
59B		403.4
59C		431.5
59D		445.5
59E		431.5

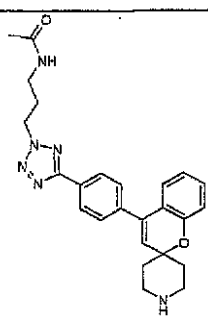
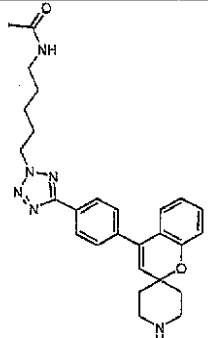
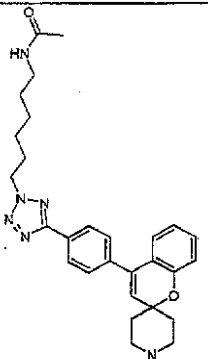
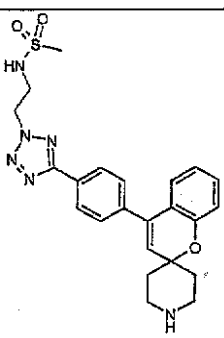
【0684】

【表77】

10

20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
59F		445.5
59G		473.5
59H		487.5
59I		467.3

【0685】

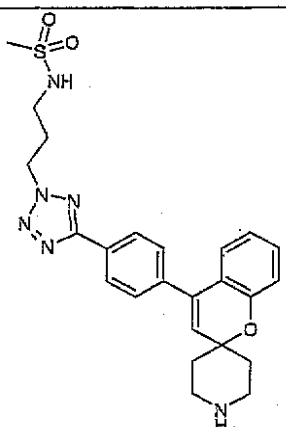
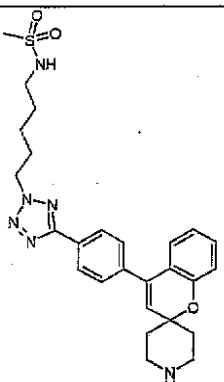
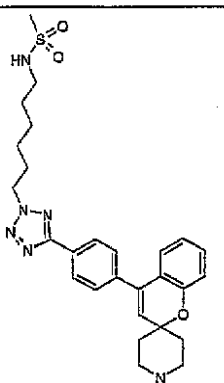
【表78】

10

20

30

40

実施例	構造	$[M+H]^+$
59J		481.5
59K		509.5
59L		523.6

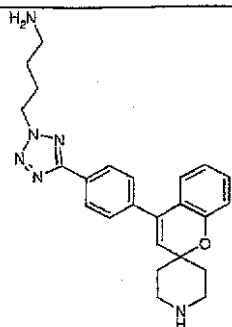
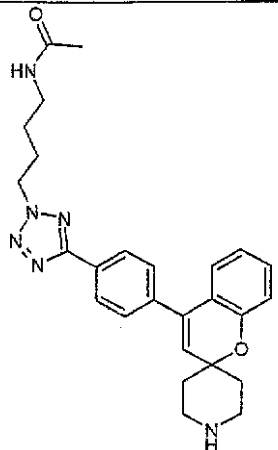
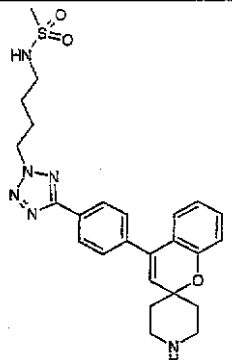
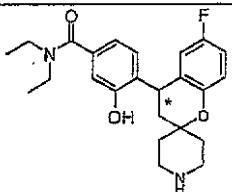
【0686】

【表79】

10

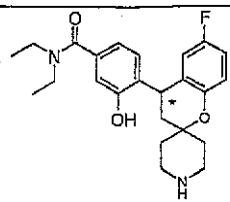
20

30

実施例	構造	$[M+H]^+$
60A		417.5
60B		459.5
60C		495.5
61A		413.9

【 0 6 8 7 】

【表 8 0 】

実施例	構造	$[M+H]^+$
61B		413.8

【0688】

39Bおよび39Cは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0689】

39Fおよび39Gは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0690】

42Aおよび42Bは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0691】

42Dおよび42Eは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0692】

42Gおよび42Hは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0693】

43Aおよび43Bは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0694】

43Dおよび43Eは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0695】

44Aおよび44Bは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0696】

44Dおよび44Eは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0697】

45Aおよび45Bは鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0698】

45Dおよび45Eは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0699】

46Aおよび46Bは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0700】

51Aおよび51Bはキラルカラムクロマトグラフィーによって別々のピークとして分離可能であったが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0701】

61Aおよび61Bは互いに鏡像異性体であるが、それらの絶体立体化学は最終的に特定されなかった。

【0702】

実験の項

序論

材料：すべての化学物質は試薬用であって、更なる精製なしで用いた。

【0703】

分析：薄層クロマトグラフィ (Thin-layer chromatography : TLC) を Alltech から入手した シリカゲル 60 flexible backed プレート (250 ミクロン) で実行し、UV 254 照射及びヨウ素によって視覚化し

10

20

30

40

50

た。フラッシュクロマトグラフィをRedi Sepシリカゲルカートリッジを有するISCO Combi Flash (4 g、12 g、40 g、120 g) を使用して行った。フラッシュクロマトグラフィをシリカゲル (200~400メッシュ、60 Å、Aldrich) によっても行った。クロマトグラフィの溶出溶媒系は、体積：体積の比として報告した。すべての¹H NMRスペクトルを、Bruker-400 MHzスペクトロメータに周囲温度で記録した。それらをTMSの基準のppmで報告する。陽性若しくは陰性のエレクトロスプレーイオン化を使用するThermo-Finnigan Surveyor HPLC及びThermo-Finnigan AQA MSを用いてLC-MSデータを得た。プログラム (陽性) 溶媒A：10 mM酢酸アンモニウム、pH 4.5、1%アセトニトリル、溶媒B：アセトニトリル、カラム：Michrom Bioresources Magic C18 Macro Bullet、検出器：PDA λ=220~300 nm。グラジエント：3.2分で96%A~100%B、0.4分で100%Bを保持。プログラム (陰性) 溶媒A：1 mM酢酸アンモニウム、pH 4.5、1%アセトニトリル、溶媒B：アセトニトリル、カラム：Michrom Bioresources Magic C18 Macro Bullet、検出器：PDA λ=220~300 nm。グラジエント：3.2分で96%A~100%B、0.4分で100%Bを保持。

10

【0704】

表1及び2に記載される化合物が実例である。表3に記載される化合物には、方式及び基本手順の記述が本明細書に記載されるための実例及び机上の実験例が含まれる。

20

【0705】

実施例1A

1. 3aの調整

方法1A：ピロリジン (6.12 mL、73.38 mmol、2.0当量) を室温で1.2 (7.31 g、36.69 mmol、1.0当量) 及び1.1a (5.00 g、36.69 mmol、1.0当量) に加えた。その溶液を室温で一晩攪拌し、その後換圧下で濃縮した。ジエチルエーテル (500 mL) を添加した。その有機混合物を1 N塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その混合物にヘキサン (300 mL) を添加した。結果物の沈殿物を濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

30

収率：68%

方法1B：ピロリジン (42 mL、73.38、2.0当量) を1.2 (49.8 g、0.249 mol、1.0当量) 及び1.1a (34 g、0.184 mol、1.0当量) の無水メタノール (400 mL) 溶液に室温で滴下して添加した。その溶液を一晩還流し、その後、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテル (500 mL) を添加した。その有機混合物を1 N塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その混合物にヘキサン (300 mL) を添加した。結果物の沈殿物を濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：72%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.05 (d, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)

40

質量スペクトル分析 m/z = 318.0 (M+H)⁺。

【0706】

1. 5aの調整

1.3a (25 g、0.078 mol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に、窒素下、-78℃で、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの1.0 M テトラヒドロフラン (94.5 mL、0.095 mol、1.2当量) 溶液を滴下して添加した。その混合物を-78℃で1時間攪拌した。1.4 (33.8 g、0.095 mol、1.2当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液を滴下して添加した。その混合

50

物を室温でゆっくり加温し、更に12時間攪拌した。その後、その混合物を氷水に注入し、二相に分離させた。有機相を1N塩酸水溶液、1N水酸化ナトリウム水溶液、塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィで精製した（溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：70%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45–7.20 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 450.1$ (M+H) $^+$ 。

【0707】

1. 8aの調整

方法1C：1.5a (15 g、33.37 mmol、1.0当量) のジメトキシエタン (100 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (50.06 mL、100.12 mmol、3.0当量)、塩化リチウム (4.24 g、100.12 mmol、3.0当量)、1.6 (8.12 g、36.71 mmol、1.1当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.77 g、0.67 mmol、0.02当量) の2N水溶液を順次加えた。その混合物を窒素下で10時間還流した。その後、その混合物を室温で冷却し、水 (250 mL) を加えた。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィで精製した（溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：73%。

【0708】

方法1D：1.5a (10 g、22.25 mmol、1.0当量) のジメトキシエタン (67 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (33.37 mL、66.75 mmol、3.0当量)、塩化リチウム (2.83 g、66.75 mmol、3.0当量)、1.6 (4.40 g、24.47 mmol、1.1当量)、及び活性炭、ウェット、Degussa型E101 NE/W (0.24 g、0.11 mmol、0.005当量) での10重量% (乾燥量基準) のパラジウムの2N水溶液を順次加えた。その混合物を窒素下で2時間還流した。その後、その混合物を室温で冷却し、ジクロロメタン (350 mL) で希釈した。その混合物をセリットプラグで濾過し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉末にした。沈殿物を濾過によって収集した。

収率：60%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.00–6.80 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); 1.20 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 477.2$ (M+H) $^+$ 。

【0709】

1Aの調整

方法1E：塩酸ジエチルエーテル (34.6 mL、69.24 mmol、5.5当量) の2.0M溶液を、1.8a (6.00 g、12.59 mmol、1.0当量) の無水ジクロロメタン (70 mL) の冷却 (0°C) 溶液に滴下して添加した。その混合物を室温まで加温し、更に10時間攪拌し続けた。ジエチルエーテル (100 mL) をその溶液に加え、結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率：99%。

【0710】

方法1F：トリフルオロ酢酸 (10.33 mL、134.09 mmol、5.5当量) を1.8a (11.62 g、24.38 mmol、1.0当量) の無水ジクロロメタン (50 mL) の冷却 (0°C) 溶液に滴下して添加した。その混合物を室温まで加温し、更に10時間攪拌し続けた。その後、その混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタンによ

10

20

30

40

50

て抽出された混合物に重炭酸ナトリウム（100 mL）の飽和溶液を加えた。有機相を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタンの冷却溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル（36.5 mL、0.073 mol、3.0当量）の2.0 M溶液を滴下して添加した。その後、その混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを添加した。結果物の沈殿を吸引濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率：99%

^1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ） δ 9.06 (m, 2H), 7.43 (s, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.23 (m, 6H), 2.00 (m, 4H), 1.12 (m, 6H) 10

質量スペクトル分析 $m/z = 377.4$ (M+H) $^+$

元素分析：C₂₄H₂₈N₂O₂, 1HCl

理論：%C 69.80；%H 7.08；%N 6.78

検出：%C 69.73；%H 7.04；%N 6.81。

【0711】

実施例 1 B

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Bを得た。

工程 1. 1：1. 1 aを1. 1 bに置き換え、方法 1 Bを用いた。

工程 1. 3：方法 1 Cを用いた。

20

工程 1. 4：方法 1 Eを用いた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ） δ 8.97 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.21 (m, 6H), 2.06 (m, 4H), 1.11 (m, 6H) 質量スペクトル分析 $m/z = 407.1$ (M+H) $^+$

元素分析：

C₂₅H₃₀N₂O₃, 1HCl, 1.25H₂O

理論：%C 64.51；%H 7.25；%N 6.02

検出：%C 64.53；%H 7.11；%N 5.89。

30

【0712】

実施例 1 C

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Cを得た。

工程 1. 1：1. 1 aを1. 1 cに置き換え、方法 1 Aを用いた。

工程 1. 3：方法 1 Cを用いた。

工程 1. 4：方法 1 Eを用いた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ） δ 9.05 (m, 1.5H), 7.45 (s, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.1–3.55 (m, 8H), 2.05 (m, 4H), 1.10 (m, 6H) 40

質量スペクトル分析 $m/z = 411.2$ (M+H) $^+$ 。

【0713】

実施例 1 D

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Dを得た。

工程 1. 1：1. 1 aを1. 1 dに置き換え、方法 1 Bを用いた。

工程 1. 3：方法 1 Dを用いた。

工程 1. 4：方法 1 Eを用いた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ） δ 8.95 (m, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.10–3.50 (m, 8H), 2.00 (m, 4H), 1.10 (m, 6H) 50

質量スペクトル分析 $m/z = 395.2 (M+H)^+$ 。

【0714】

実施例 1 E

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Eを得た。

工程 1. 1 : 1. 1 aを1. 1 eに置き換え、方法 1 Aを用いた。

工程 1. 3 : 方法 1 Dを用いた。

工程 1. 4 : 方法 1 Eを用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.92 (br m, 1H), 7.42 (s, 4H), 7.07 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.22 (br m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.12 (br d, 6H)

10

質量スペクトル分析 $m/z = 391.3 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{25}H_{30}N_2O_2$, 1 HCl, 1.5 H_2O

理論：%C 66.13；%H 7.55；%N 6.17

検出：%C 65.73；%H 7.38；%N 6.05。

【0715】

実施例 1 F

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Fを得た。

20

工程 1. 1 : 1. 1 aを1. 1 fに置き換え、方法 1 Bを用いた。

工程 1. 3 : 方法 1 Cを用いた。

工程 1. 4 : 方法 1 Fを用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.90 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 6.71 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.39 (m, 3H), 3.20 (m, 6H), 2.00 (m, 4H), 1.09 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 407.2 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{25}H_{30}N_2O_3$, 1 HCl, 2 H_2O

理論：%C 62.69；%H 7.36；%N 5.85

検出：%C 62.78；%H 6.90；%N 5.61。

【0716】

実施例 1 G

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Gを得た。

工程 1. 1 : 1. 1 aを1. 1 gに置き換え、方法 1 Bを用いた。

工程 1. 3 : 方法 1 Cを用いた。

工程 1. 4 : 方法 1 Eを用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.95 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.76 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.21 (m, 6H), 2.09 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.11 (m, 6H)

40

質量スペクトル分析 $m/z = 407.1 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{25}H_{30}N_2O_3$, 1 HCl, 0.5 H_2O

理論：%C 66.43；%H 7.14；%N 6.20

検出：%C 66.25；%H 7.19；%N 6.11。

【0717】

実施例 1 H

50

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Hを得た。

工程1. 1: 1. 1 aを1. 1 hに置き換え、方法1 Bを用いた。

工程1. 3: 方法1 Dを用いた。

工程1. 4: 方法1 Eを用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 80 (b r m, 1 H), 8. 33 (d, 1 H), 7. 90 (m, 1 H), 7. 58 (m, 2 H), 7. 51 (d, 1 H), 7. 46 (d, 4 H), 7. 16 (d, 1 H), 5. 97 (s, 1 H), 3. 46 (b r s, 2 H), 3. 30 (b r m, 6 H), 2. 25 (d, 2 H), 2. 05 (m, 2 H), 1. 13 (b r d, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 427. 4$ (M+H) $^{+}$

10

元素分析:

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1 HCl, 1. 5 H_2O

理論: %C 68. 63; %H 6. 99; %N 5. 72

検出: %C 68. 96; %H 6. 82; %N 5. 75。

【0718】

実施例1 I

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Iを得た。

工程1. 1: 1. 1 aを1. 1 iに置き換え、方法1 Bを用いた。

工程1. 3: 方法1 Dを用いた。

工程1. 4: 方法1 Eを用いた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 90 (b r m, 1 H), 7. 94 (d, 1 H), 7. 87 (d, 1 H), 7. 37 (m, 3 H), 7. 28 (t, 1 H), 7. 24 (d, 2 H), 7. 10 (t, 1 H), 6. 96 (d, 1 H), 6. 04 (s, 1 H), 3. 44 (b r s, 2 H), 3. 23 (b r s, 6 H), 2. 09 (b r m, 4 H), 1. 12 (b r d, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 427. 4$ (M+H) $^{+}$

元素分析:

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1 HCl, 0. 67 H_2O

理論: %C 70. 80; %H 6. 86; %N 5. 90

検出: %C 70. 57; %H 6. 72; %N 5. 83。

30

【0719】

実施例1 J

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Jを得た。

工程1. 1: 1. 1 aを1. 1 jに置き換え、方法1 Aを用いた。

工程1. 3: 方法1 Dを用いた。

工程1. 4: 方法1 Eを用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9. 09 (b r m, 1 H), 7. 41 (s, 4 H), 6. 87 (s, 1 H), 6. 75 (s, 1 H), 5. 84 (s, 1 H), 3. 45 (b r s, 2 H), 3. 20 (b r m, 6 H), 2. 19 (s, 3 H), 2. 08 (s, 3 H), 2. 05 (m, 2 H), 1. 97 (m, 2 H), 1. 12 (b r d, 6 H)

40

質量スペクトル分析 $m/z = 405. 4$ (M+H) $^{+}$

元素分析:

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 1 HCl, 0. 5 H_2O

理論: %C 69. 39; %H 7. 62; %N 6. 22

検出: %C 69. 22; %H 7. 49; %N 6. 24。

【0720】

実施例1 K

以下の項目を例外として、1 Aに記載されるものと同様の手順に従って1 Kを得た。

工程1. 1: 1. 1 aを1. 1 kに置き換え、方法1 Bを用いた。

50

工程 1. 3 : 方法 1 C を用いた。

工程 1. 4 : 方法 1 F を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.25 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.25 (m, 8H), 2.06 (m, 4H), 1.02 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 413.2$ (M+H) $^+$ 。

【0721】

実施例 1 L

以下の項目を例外として、1 A に記載されるものと同様の手順に従って 1 L を得た。

工程 1. 1 : 1. 1 a を 1. 1 l に置き換え、方法 1 B を用いた。

10

工程 1. 3 : 方法 1 D を用いた。

工程 1. 4 : 方法 1 E を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.84 (brs, 1H), 7.41 (d, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.45 (brs, 2H), 3.20 (brm, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.12 (brd, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 405.4$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.5H $_2$ O

20

理論：%C 69.39 ; %H 7.62 ; %N 6.22

検出：%C 69.69 ; %H 7.56 ; %N 6.28。

【0722】

実施例 1 M

以下の項目を例外として、1 A に記載されるものと同様の手順に従って 1 M を得た。

工程 1. 1 : 1. 1 a を 1. 1 m に置き換え、方法 1 B を用いた。

工程 1. 3 : 方法 1 C を用いた。

工程 1. 4 : 方法 1 E を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.05 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 6H), 2.24 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.12 (m, 6H)

30

質量スペクトル分析 $m/z = 391.0$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.25H $_2$ O

理論：%C 69.59 ; %H 7.36 ; %N 6.49

検出：%C 69.25 ; %H 7.29 ; %N 6.58。

【0723】

実施例 1 N

1. 10 の調整

40

−78℃で無水トルエン (90 mL) を満たした、オープン乾燥させた 500 mL の二股フラスコに、*n*-ブチルリチウム (2.5 M ヘキサン溶液、40 mL、0.1 mol、1.0 当量) を添加した。2, 5-ジブromo-ピリジン (1.9) (23.69 g、0.1 mol、1.0 当量) の無水トルエン (50 mL) 溶液を滴下して加えた。その反応混合物を、−78℃で 2 時間攪拌し、その後、新たに粉碎したドライアイス (〜500 g) 上に注いた。その後、そのドライアイス混合物を室温に 10 時間置いた。揮発性物質を減圧下で取り除き、残留物を水に溶かした。不溶性の固体を濾過し、その濾液を、淡褐色の固体が沈殿し出す pH 2 まで酸性化した。その固体を濾過によって収集し、酢酸 (500 mL) で再結晶した。これによって、酢酸塩として分離された 1. 10 が提供される。

収率：74%

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.98 (d, 1H)

質量スペクトル分析 $m/z = 202.06$ (M+H) $^+$ 。

【0724】

1.11の調整

5-ブロモ-2-ピリジン-カルボン酸 (1.10) (808 mg、3.01 mmol、1.0当量) の乾燥ジクロロメタン (5 mL) の懸濁液に、塩化オキサリル (0.34 mL、3.96 mmol、1.3当量) を添加し、続いて、2滴のN,N-ジメチルホルムアミドを添加した。その反応混合物を還流させながら1時間加熱した。室温まで冷却させた後、その混合物を粗生成物1.11を提供するために減圧下で濃縮し、更に精製せず

10

【0725】

1.13の調整

1.11 (粗生成物、3.01 mmol、1.0当量) の乾燥テトラヒドロフラン (5 mL) の懸濁液に、N,N-ジエチルアミン (1.12) (1.56 mL、15.08 mmol、5.0当量) を滴下して加えた。その反応混合物を室温で2時間攪拌した。酢酸エチル (20 mL) を加え、その混合物を水 (20 mL)、飽和含水重炭酸ナトリウム (30 mL)、1M含水塩酸 (20 mL)、及び塩水で洗浄した。赤/褐色の結晶固体を得るように、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

収率：2つの工程で88%

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 3.56 (q, 2H), 3.39 (q, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.17 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 257.15$ (M+H) $^+$ 。

【0726】

1.17の調整

0℃のビス (pinacolato) ジボロン (1.14) (2.18 g、8.6 mmol、1.2当量) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、酢酸カリウム (2.3 g、23.4 mmol、3.0当量)、ジクロロメタン (171 mg、0.23 mmol、0.03当量) を有する1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン塩化パラジウム (II) 錯体を添加した。その反応混合物を80℃まで加熱し、そこで1.13 (2.0 g、7.8 mmol、1.0当量) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を滴下させて加えた。その反応混合物を80℃で更に10時間攪拌した。酢酸エチル (75 mL) 及び水 (50 mL) を加え、二層に分離させた。針に凝固する暗褐色オイルを得るために、有機相を塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサンで粉碎した。結果物の固体を濾過によって収集した。

30

収率：52%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 3.55 (q, 2H), 3.32 (q, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.27 (t, 3H), 1.12 (t, 3H)。

40

【0727】

1.8bの調整

1.5a (1.48 g、3.29 mmol、1.0当量) のジメトキシエタン (dimethoxyethane: DME) (20 mL) 溶液に、窒素下で、炭酸ナトリウム (4.94 mL、9.87 mmol、3.0当量)、塩化リチウム (0.42 g、9.87 mmol、3.0当量)、パラジウム (70 mg、活性炭での10重量% (乾燥量基準)、0.033 mmol、0.01当量)、及び1.7 (1.0 g、3.29 mmol、1.0当量) の2M水溶液を順次加えた。その混合物を環流しながら10時間加熱した。その反応混合物を希釈するためにジクロロメタン (200 mL) を加え、炭素上のパラジウ

50

ム(0)をセリットパッドで濾過して取り除いた。濾液を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液:極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率:76%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.99–6.85 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.59 (q, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (t, 3H), 1.20 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 478.0$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

10

【0728】

1Nの調整

1.8b (2g, 4.18 mmol, 1.0当量)の無水ジクロロメタン(20 mL)の冷却(0℃)溶液に、塩酸ジオキサ(5.2 mL, 20.8 mmol, 5.0当量)の4.0 M溶液をゆっくり加えた。その反応混合物を室温で10時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。結果物の泡状の固体を、細粉を得るためにジエチルエーテルに浸漬し、その細粉を濾過によって収集し、酢酸エチル及びジエチルエーテルで順次洗浄した。

収率:95%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (m, 2H), 8.60 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.35–3.13 (m, 6H), 2.06 (m, 4H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 378.4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 2HCl, 0.5 H_2O

理論:%C 60.13; %H 6.58; %N 9.15

検出:%C 60.34; %H 6.60; %N 9.10。

【0729】

実施例10

30

以下の項目を例外として、1Nに記載されるものと同様の手順に従って10を得た。

工程1.1:1.1aを1.1dに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 396.3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$, 1.05HCl, 1 H_2O

40

理論:%C 61.15; %H 4.8; %N 9.30; %Cl 8.24

検出:%C 61.11; %H 4.4; %N 9.18; %Cl 8.28。

【0730】

実施例1P

以下の項目を例外として、1Nに記載されるものと同様の手順に従って1Pを得た。

工程1.1:1.1aを1.1eに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (br m, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 2.21 (br m, 4H), 2.18 (s, 3H)

50

, 2.04 (br m, 4H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 392.3$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{24}H_{29}N_3O_2, 2HCl$

理論: %C 62.07; %H 6.73; %N 9.05; %Cl 15.27

検出: %C 61.81; %H 6.69; %N 8.95; %Cl 15.42。

【0731】

実施例1Q

以下の項目を例外として、1Nに記載されるものと同様の手順に従って1Qを得た。

工程1.1: 1.1aを1.1fに置き換え、方法1Aを用いた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (m, 2H), 8.38 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.40 (m, 5H), 3.26 (m, 6H), 2.08 (m, 4H), 1.20 (m, 3H), 1.10 (m, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 408.3$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{24}H_{29}N_3O_3, 1HCl, 0.25H_2O$

理論: %C 64.28; %H 6.85; %N 9.37; %Cl 7.91

検出: %C 64.07; %H 6.84; %N 9.23; %Cl 8.18。

【0732】

実施例1R

以下の項目を例外として、1Nに記載されるものと同様の手順に従って1Rを得た。

工程1.1: 1.1aを1.1hに置き換えた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (br s, 0.5H), 8.90 (br s, 0.5H), 8.65 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.32 (br m, 6H), 2.26 (d, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.12 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 428.3$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{27}H_{29}N_3O_2, 1.8HCl, 1H_2O$

理論: %C 63.44; %H 6.47; %N 8.22; %Cl 12.48

検出: %C 63.36; %H 6.22; %N 8.14; %Cl 12.87。

【0733】

実施例1S

以下の項目を例外として、1Nに記載されるものと同様の手順に従って1Sを得た。

工程1.1: 1.1aを1.1jに置き換えた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (br m, 2H), 8.59 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.20 (br m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 406.3$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{25}H_{31}N_3O_2, 2HCl, 2H_2O$

理論: %C 58.36; %H 7.25; %N 8.17; %Cl 13.78

検出: %C 58.45; %H 7.16; %N 8.16; %Cl 13.68。

【0734】

実施例1T

以下の項目を例外として、1Nに記載されるものと同様の手順に従って1Tを得た。

工程1. 1:1. 1aを1. 1lに置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO d_6) δ 9. 02 (br m, 1H), 8. 56 (d, 1H), 7. 87 (dd, 1H), 7. 61 (d, 1H), 6. 98 (s, 1H), 6. 59 (s, 1H), 6. 01 (s, 1H), 3. 47 (q, 2H), 3. 30 (q, 2H), 3. 25 (m, 2H), 3. 14 (br s, 2H), 2. 24 (s, 3H), 2. 15 (s, 3H), 2. 09 (m, 2H), 2. 02 (m, 2H), 1. 17 (t, 3H), 1. 11 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 406. 4$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 1. 9HCl, 0. 5H₂O

理論: %C 62. 06; %H 7. 06; %N 8. 69; %Cl 13. 92

検出: %C 61. 90; %H 7. 03; %N 8. 45; %Cl 13. 85。

【0735】

実施例1U

1Uの調整

1G (1. 00g、2. 46mmol、1. 0当量) のジクロロメタン (12mL) 溶液を、三臭化ホウ素の無水ジクロロメタン (13. 53mL、13. 53mmol、5. 5当量) の1. 0M冷却 (−78℃) 溶液に滴下して加えた。その混合物を室温まで暖め、更に1時間攪拌し続けた。冷却 (0℃) した反応混合物に水 (1. 2mL) を滴下して加え、その後、重炭酸ナトリウム (3. 7mL) の飽和溶液を加えた。結果物の混合物を室温で1時間攪拌した。pH紙でテストしてその溶液が塩基性になるまで、重炭酸ナトリウムの飽和溶液をその混合物に加えた。相を分離させ、水相をジクロロメタンによって抽出した。有機相を混合し、塩水で洗浄した。粘着性の残留物を分液漏斗の壁に粘着させた。それをメタノールに溶解し、ジクロロメタン抽出物と混合した。混合させた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率: 79%

^1H NMR (400MHz, DMSO d_6) δ 9. 66 (m, 1H), 7. 37 (m, 4H), 6. 77 (m, 1H), 6. 32 (m, 2H), 5. 62 (s, 1H), 3. 32 (m, 5H), 2. 89 (m, 2H), 2. 76 (m, 2H), 1. 78 (m, 2H), 1. 67 (m, 2H), 1. 11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 393. 2$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$, 0. 5H₂O

理論: %C 71. 80; %H 7. 28; %N 6. 98

検出: %C 71. 79; %H 7. 13; %N 6. 94。

【0736】

実施例2A

2. 2の調整

ピロリジン (104mL、1. 256mol、2. 0当量) を、室温で1. 2 (125. 2g、0. 628mol、1. 0当量) 及び2. 1 (95. 6g、0. 628mol、1. 0当量) に加えた。その溶液を70℃で30分間攪拌し、その後、室温まで冷却し、48時間攪拌した。その後、その混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (800mL) を添加した。その有機混合物を塩酸、水、塩水の1N水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ジエチルエーテル (500mL) をその有機物に添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、更なる精製はせずに次の工程に用いた。

収率：75%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.19 (br s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 332.4$ ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

【0737】

2.4の調整

2.3 (2.17 g、14.4 mmol、1.2当量) 及びイミダゾール (2.04 g、30.03 mmol、2.5当量) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、窒素下、室温で、2.2 (4 g、12.01 mmol、1.0当量) のジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液を滴下して加えた。その混合物を室温で一晩攪拌し、その後、酢酸エチルで希釈した。有機物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノールで粉末にし、その後、吸引濾過によって分離し、更なる精製をせずに用いた。

10

収率：76%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.10 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.11 (br s, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。

20

【0738】

2.5の調整

2.4 (4 g、8.94 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、窒素下、 -78°C で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン (6.2 mL、10.72 mmol、1.2当量) の1.0 M溶液を滴下して添加した。その混合物を -78°C で1時間攪拌した。1.4 (3.83 g、10.72 mmol、1.2当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を滴下して加えた。その混合物を攪拌し、ゆっくり室温まで加熱した。その反応物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率：90.5%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

【0739】

2.6aの調整

2.5 (4.47 g、7.71 mmol、1.0当量) のジメトキシエタン (35 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (11.6 mL、23.13 mmol、3.0当量)、塩化リチウム (0.98 g、23.13 mmol、3.0当量)、1.6 (1.87 g、8.48 mmol、1.1当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.18 g、0.15 mmol、0.02当量) の2 N水溶液を順次加えた。その混合物を窒素下で4時間還流した。その後、その混合物を室温まで冷却し、水を加えた。その混合物を酢酸エチルによって抽出した。有機層を水酸化ナトリウムの2 N水溶液及び塩水によって更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をヘキサンで粉末にし、更なる精製をせずに用いた。

40

収率：84%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.23 (m, 4H), 1.85 (m,

50

2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H); 1.10 (m, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 607.0$ (M+H)⁺。

【0740】

2.7aの調整

2.6a (0.50 g, 0.82 mmol, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0℃でフッ化テトラブチルアンモニウム (2.5 mL, 2.47 mmol, 3.0 当量) のテトラヒドロフランの1 N溶液を加えた。その混合物を窒素下、室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を含水重炭酸ナトリウムの飽和溶液、塩水、塩酸及び塩水の1 N溶液によって洗浄した。その後、その溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル／ヘキサン混合物 (3:7) で粉末にし、更なる精製をせずに用いた。

収率: 74%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 4 H), 6.80 (d, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 3.84 (br s, 2 H), 3.56 (br s, 2 H), 3.30 (br s, 4 H), 2.00 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.20 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 493.0$ (M+H)⁺。

【0741】

2Aの調整

塩酸ジエチルエーテル (1.7 mL, 3.35 mmol, 5.5 当量) の2.0 M溶液を2.7a (0.30 g, 0.61 mmol, 1.0 当量) の無水ジクロロメタン (5 mL) の冷却 (0℃) 溶液に滴下して加えた。その混合物を室温まで暖め、更に10時間攪拌し続けた。ジエチルエーテル (100 mL) を溶液に添加した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン／メタノール混合物)。

収率: 50%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (m, 2 H), 7.42 (s, 4 H), 6.85 (d, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 3.49 (m, 4 H), 3.21 (m, 5 H), 2.08 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 1.13 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 393.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₄H₂₈N₂O₂, 1 HCl, 1 H₂O

理論: %C 64.49; %H 6.99; %N 6.27

検出: %C 64.59; %H 6.67; %N 6.26。

【0742】

実施例 2B

以下の項目を例外として、2Aに記載されるものと同様の手順に従って2Bを得た。
工程 2.4: 1.6を1.7に置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (br m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 3.47 (q, 2 H), 3.22 (m, 6 H), 2.07 (m, 2 H), 1.97 (m, 2 H), 1.17 (t, 3 H), 1.11 (t, 3 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 394$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₃H₂₇N₃O₃, 2 HCl, 1.25 H₂O

理論: %C 56.50; %H 4.9; %N 8.59; %Cl 14.50

検出：%C 56.55；%H 6.46；%N 8.39；%Cl 14.49。

【0743】

実施例2C

2.9aの準備

2.7a (0.210 g、0.00042 mol、1.0当量)、シクロプロピルメチル臭化物 (2.8a) (0.12 mL、0.0012 mol、2.95当量)、及び炭酸カリウム (0.350 g、0.0025 mol、6.0当量) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合物を、80℃で48時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) に注入し、酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率：96%

質量スペクトル分析 $m/z = 547.12$ (M+H)⁺。

【0744】

2Cの調整

2.9a (0.200 g、0.00036 mol、1.0当量) の無水ジクロロメタン (10 mL) の冷却 (0℃) 溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル (1.8 mL、0.0036 mol、10.0当量) の2.0M溶液を滴下して加えた。その混合物を室温までゆっくり暖め、室温で12時間攪拌し続けた。その混合物を減圧下で濃縮した。その後、ジエチルエーテルをその混合物に加え、室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。

20

収率：63%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (m, 1H), 7.40 (s, 4H), 6.97 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.10–3.50 (m, 8H), 2.00 (m, 4H), 1.10 (m, 7H), 0.50 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 447.1$ (M+H)⁺。

【0745】

実施例2D

以下の項目を例外として、2Cに記載されるものと同様の手順に従って2Dを得た。
工程2.7：2.8aを2.8b (方法2A) に置き換えた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 7.45 (s, 4H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.10–3.55 (m, 8H), 2.00 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 461.1$ (M+H)⁺。

【0746】

実施例2E

2.7bの調整

40

工程2.4の1.6を1.7に置き換えることを除いて、2.7a (2Aを参照) に記載されるものと同様の手順に従って中間体2.7bを得た。

【0747】

2.9bの調整

2.7b (1.0 g、2.03 mmol、1.0当量)、2.8e (0.29 g、4.06 mmol、2.0当量)、トリフェニルホスフィン (1.06 g、4.06 mmol、2.0当量)、及びトリエチルアミン (0.82 g、8.12 mmol、4.0当量) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、0℃でジイソプロピルアゾジカルボン酸 (diisopropyl azodicarboxylate: DIAD) (0.82 g、4.06 mmol、2.0当量) を添加した。その混合物を室温まで暖め、室温で48時

50

間攪拌した。塩化メチレンを加え、粗製混合物を水で洗浄し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：45%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.86 (br m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.45 (q, 2H), 3.32 (br m, 2H), 2.05 (br m, 2H), 1.67 (br m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (m, 4H), 1.21 (t, 3H), 0.60 (m, 2H), 0.30 (m, 2H)

10

質量スペクトル分析 $m/z = 548.4$ ($M+H$)⁺。

【0748】

2Eの調整

2.9b (0.50 g, 0.913 mmol, 1.0当量)の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、過剰の、無水塩酸ジエチルエーテルの1.0 M溶液をゆっくり加えた。その混合物を室温で16時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。この混合物 (0.41 g) を $20 \times 150 \text{ mm}$ XTerra Reversed Phase-HPLC columnを用いてHPLCによって精製した（溶離液：95:5 A:B~1:99 A:Bであり、ここで、Aは0.1%アンモニウムMilli-Q水であり、Bはアセトニトリルである）。HPLC精製の後、純粋な生成物 (0.10 g, 0.22 mmol, 1.0当量) を遊離アミンとして得、これを窒素下、0℃でメタノール (10 mL) に溶解し、無水塩酸ジエチルエーテル (0.47 mL, 0.47 mmol, 2.1当量) の1.0 M溶液で処理した。その混合物を30分間0℃で攪拌したその混合物を減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

20

収率：26%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.45 (br d, 1H), 7.96 (br d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.42 (br m, 2H), 3.66 (br m, 4H), 3.46 (br m, 6H), 2.30 (br m, 4H), 1.35 (t, 3H), 1.22 (br m, 4H), 0.62 (m, 2H), 0.31 (m, 2H)

30

質量スペクトル分析 $m/z = 448.3$ ($M+H$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 1.75 HCl, 1.5 H_2O

理論：%C 60.23；%H 7.07；%N 7.80；%Cl 11.52

検出：%C 60.50；%H 6.99；%N 7.77；%Cl 11.38。

【0749】

実施例2F

以下の項目を例外として、2Eに記載されるものと同様の手順に従って2Fを得た。

工程2.7：2.8eを2.8dに置き換えた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (br s, 2H), 8.62 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.24 (m, 6H), 2.05 (br m, 4H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 408.3$ ($M+H$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 1.25 HCl, 1.25 H_2O

理論：%C 60.61；%H 6.94；%N 8.84；%Cl 9.32

検出：%C 60.69；%H 6.87；%N 8.66；%Cl 9.35

50

注意点：以下の項目を例外として、2 Cに記載されるものと同様の手順に従っても2 Fを得た。

工程2. 7 : 2. 8 aを2. 8 cに置き換え、方法2 Cを用いた（N, N-ジメチルホルムアミドの代わりにアセトンでアルキル化反応を行った。）。

【0750】

実施例3 A

3. 1 aの調整

2. 7 a (2. 5 g、0. 0050 mol、1. 0当量)の無水ジクロロメタン (10 mL)の冷却 (0℃) 溶液に、N-トリフェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1. 4) (2 g、0. 0055 mol、1. 1当量)を加え、続いてトリエチルアミン (0. 85 mL、0. 060 mol、1. 2当量)を加えた。その混合物を室温までゆっくり加熱し、12時間攪拌し続けた。その混合物を酢酸エチルで希釈し、続いて、水、1 NのNaOH水溶液、水、及び塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：78%

質量スペクトル分析 $m/z = 666. 06 (M+H+CH_3CN)^+$ 。

【0751】

3. 2 aの調整

3. 1 a (2. 5 g、0. 040 mol、1. 0当量)のメタノール (30 mL)及びジメチルスルホキシド (40 mL) 混合物の攪拌溶液に、トリエチルアミン (1. 23 mL、0. 088 mol、2. 2当量)を加えた。その混合物に一酸化炭素ガスを5分間泡立てた。その混合物に、パラジウム (II) 酢酸塩 (0. 090 g、0. 00040 mol、0. 1当量)を加え、続いて、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (0. 443 g、0. 00080 mol、0. 2当量)を加えた。その混合物に一酸化炭素ガスを15分間泡立て、その後、その混合物を一酸化炭素下で攪拌し、65℃で一晩加熱した。その混合物を室温まで冷却し、水に注入した。その混合物を酢酸エチルによって抽出した。混合有機抽出液を水、塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。減圧下で溶媒を蒸発させ、暗色オイルを得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：75%

質量スペクトル分析 $m/z = 576. 08 (M+H+CH_3CN)^+$ 。

【0752】

3 Aの調整

3. 2 a (0. 140 g、0. 00026 mol、1. 0当量)の無水ジクロロメタン (10 mL)の冷却 (0℃) 溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル (2. 6 mL、0. 0026 mol、10. 0当量)の2. 0 M溶液を滴下して加えた。その混合物を室温までゆっくり暖め、室温で12時間攪拌し続けた。無水塩酸ジエチルエーテルの2. 0 M溶液を更に1. 0 mL、その反応混合物に加え、室温で更に12時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮した。その後、ジエチルエーテルをその混合物に添加し、室温で2時間攪拌した。結果物の沈殿を、濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。

収率：53%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9. 08 (m, 2H), 7. 90 (d, 1H), 7. 60 (s, 1H), 7. 40 (s, 4H), 7. 15 (d, 1H), 6. 00 (s, 1H), 3. 70 (s, 3H), 3. 10–3. 50 (m, 8H), 2. 1 (m, 4H), 1. 10 (m, 6H) 質量スペクトル分析 $m/z = 435. 0 (M+H)^+$ 。

【0753】

実施例3 B

3. 3 a の調整

3. 2 a (1. 41 g、0. 0026 mol、1. 0 当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) の冷却 (0 °C) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0. 332 g、0. 0079 mol、3. 0 当量) の水 (3 mL) 溶液を加えた。その後、メタノール (6 mL) をその反応混合物に添加し、室温で12時間攪拌した。水酸化リチウム一水和物 (0. 165 g、0. 0058 mol、1. 5 当量) の水 (3 mL) 溶液をその反応混合物に加え、室温で更に12時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、固体を得、ヘキサンで粉末状にした。沈殿物を濾過によって収集した。

収率：85%

質量スペクトル分析 $m/z = 562. 08$ ($M+H+CH_3CN$)⁺。

【0754】

3 B の調整

3. 3 a (0. 200 g、0. 00038 mol、1. 0 当量) の無水ジクロロメタン (10 mL) の冷却 (0 °C) 溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル (1. 9 mL、0. 0038 mol、1. 0 当量) の2. 0 M 溶液を滴下して加えた。その混合物を室温までゆっくり加熱し、室温で12時間攪拌し続けた。その反応混合物から望ましい生成物を沈殿させた。沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄し、真空下で乾燥させた。

収率：60%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 10 (m, 1. 5 H), 7. 85 (d, 1 H), 7. 60 (s, 1 H), 7. 40 (s, 4 H), 7. 10 (d, 1 H), 6. 00 (s, 1 H), 3. 10–3. 55 (m, 8 H), 2. 10 (m, 4 H), 1. 10 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 421. 0$ ($M+H$)⁺。

【0755】

実施例 3 C

以下の項目を例外として、3 B に記載されるものと同様の手順に従って3 C を得た。

工程 3. 1 : 2. 7 a (X=H) を 2. 7 b (X=N) に置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 02 (br m, 2 H), 8. 64 (d, 1 H), 7. 94 (dd, 1 H), 7. 87 (dd, 1 H), 7. 66 (d, 1 H), 7. 52 (d, 1 H), 7. 16 (d, 1 H), 6. 19 (s, 1 H), 3. 48 (q, 2 H), 3. 25 (br m, 6 H), 2. 10 (br m, 4 H), 1. 18 (t, 3 H), 1. 11 (t, 3 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 422. 2$ ($M+H$)⁺。

【0756】

実施例 3 D

以下の項目を例外として、3 E に記載されるものと同様の手順に従って3 D を得た。

工程 3. 5 : 3. 4 b を 3. 4 a に置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 33 (m, 2 H), 7. 83 (m, 2 H), 7. 54 (m, 1 H), 7. 42 (m, 4 H), 7. 22 (m, 1 H), 7. 10 (m, 1 H), 6. 01 (s, 1 H), 5. 60 (m, 2 H), 3. 42 (m, 2 H), 3. 25 (m, 4 H), 2. 11 (m, 4 H), 1. 10 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 420. 0$ ($M+H$)⁺

元素分析：

C₂₅H₂₉N₃O₃, 1 HCl, 3 H₂O

理論：%C 58. 87 ; %H 7. 11 ; %N 8. 24

検出：%C 58. 85 ; %H 6. 74 ; %N 8. 03。

【0757】

実施例 3 E

10

20

30

40

50

3. 5 a の調整

オーベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウランテトラフルオロホウ酸塩 (O-Benzotriazol-1-yl-N, N, N', N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate: TBTU) (244.2 mg, 0.76 mmol, 1.1 当量) を、3. 3 a (360.0 mg, 0.69 mmol, 1.0 当量)、3. 4 b (256.8 mg, 3.80 mmol, 5.5 当量)、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.06 mL, 6.08 mmol, 7.7 当量) のアセトニトリル (8 mL) の冷却 (0℃) 溶液に添加した。その溶液を室温で一晩攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。酢酸エチル (10 mL) 及び重炭酸ナトリウム (10 mL) の飽和水溶液を粗生成物に加え、その混合物を 20 分間攪拌した。相を分離させ、有機相を重炭酸ナトリウムの飽和溶液及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 68%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.70 (d, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 534.3$ ($M+H$) $^+$ 。

20

【0758】

3 E の調整

塩酸ジエチルエーテル (1.30 mL, 2.57 mmol, 5.5 当量) の 2.0 M 溶液を 3. 5 a (0.25 g, 0.47 mmol, 1.0 当量) の無水ジクロロメタン (5 mL) の冷却 (0℃) 溶液に滴下して加えた。その混合物を室温まで暖め、更に 10 時間攪拌し続けた。ジエチルエーテル (100 mL) を溶液に添加した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率: 99%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (m, 2H), 8.34 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 4H), 7.12 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.63 (br s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.69 (d, 3H), 2.09 (m, 4H), 1.11 (m, 6H)

30

質量スペクトル分析 $m/z = 434.3$ ($M+H$) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 1HCl, 1.25H₂O

理論: %C 63.40; %H 7.06; %N 8.53

検出: %C 63.13; %H 6.94; %N 8.39。

【0759】

実施例 3 F

40

以下の項目を例外として、3 E に記載されるものと同様の手順に従って 3 F を得た。

工程 3. 5: 3. 4 b を 3. 4 c に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (m, 2H), 8.37 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (m, 6H), 2.10 (m, 4H), 1.10 (m, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 448.4$ ($M+H$) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 1HCl, 1H₂O

理論: %C 64.59; %H 7.23; %N 8.37

50

検出：%C 64.70；%H 7.16；%N 8.30。

【0760】

実施例 3 G

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Gを得た。

工程 3.5：3.4 bを3.4 dに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.20 (m, 8H), 2.10 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.12 (m, 6H), 0.80 (m, 3H)

10

質量スペクトル分析 $m/z = 462.4$ (M+H)⁺

元素分析：

C₂₈H₃₅N₃O₃, 1HCl, 1.5H₂O

理論：%C 64.05；%H 7.49；%N 8.00

検出：%C 63.76；%H 7.41；%N 7.76。

【0761】

実施例 3 H

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Hを得た。

工程 3.5：3.4 bを3.4 eに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.24 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.11 (m, 6H), 0.81 (m, 6H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 476.5$ (M+H)⁺

元素分析：

C₂₉H₃₇N₃O₃, 1HCl, 1.5H₂O

理論：%C 64.61；%H 7.67；%N 7.79

検出：%C 64.94；%H 7.39；%N 7.77。

【0762】

30

実施例 3 I

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Iを得た。

工程 3.5：3.4 bを3.4 fに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (brs, 2H), 8.23 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.23 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.12 (m, 6H), 0.83 (m, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 490.6$ (M+H)⁺

元素分析：

40

C₃₀H₃₉N₃O₃, 1HCl, 0.75H₂O

理論：%C 66.77；%H 7.75；%N 7.79

検出：%C 66.63；%H 7.64；%N 7.77。

【0763】

実施例 3 J

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Jを得た。

工程 3.5：3.4 bを3.4 gに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.24 (m, 6H)

50

), 3.09 (m, 2H), 2.11 (m, 4H), 1.12 (m, 6H), 0.96 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.16 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 474.4$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{29}H_{35}N_3O_3$, 1HCl, 1.75H₂O

理論: %C 64.31; %H 7.35; %N 7.76

検出: %C 64.69; %H 7.17; %N 7.66。

【0764】

実施例 3 K

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Kを得た。

10

工程 3.5: 3.4 bを3.4 hに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (m, 6H), 2.10 (m, 4H), 1.15 (m, 12H)

質量スペクトル分析 $m/z = 462.5$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{28}H_{35}N_3O_3$, 1HCl, 2.25H₂O

理論: %C 62.44; %H 7.58; %N 7.80

検出: %C 62.42; %H 7.58; %N 8.08。

20

【0765】

実施例 3 L

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Lを得た。

工程 3.5: 3.4 bを3.4 iに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (m, 2H), 8.34 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.20 (m, 8H), 2.08 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 1.11 (m, 6H), 0.84 (m, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 490.5$ (M+H)⁺

30

元素分析:

$C_{30}H_{39}N_3O_3$, 1HCl, 1.5H₂O

理論: %C 65.14; %H 7.84; %N 7.60

検出: %C 65.38; %H 7.60; %N 7.64。

【0766】

実施例 3 M

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Mを得た。

工程 3.5: 3.4 bを3.4 jに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.20 (m, 6H), 2.91 (m, 6H), 2.10 (m, 4H), 1.12 (m, 6H)

40

質量スペクトル分析 $m/z = 448.4$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{27}H_{33}N_3O_3$, 1HCl, 1.25H₂O

理論: %C 64.02; %H 7.26; %N 8.30

検出: %C 64.03; %H 7.21; %N 8.23。

【0767】

実施例 3 N

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Nを得た。

50

工程 3.5 : 3.4 b を 3.4 k に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.21 (m, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.21 (m, 6H), 2.10 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 474.5$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$, 1HCl, 1.25H $_2$ O

理論：%C 65.40 ; %H 7.29 ; %N 7.89

検出：%C 65.48 ; %H 7.08 ; %N 7.90。

10

【0768】

実施例 3 O

以下の項目を例外として、3 E に記載されるものと同様の手順に従って 3 O を得た。

工程 3.5 : 3.4 b を 3.4 l に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.03 (brs, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.44 (m, 6H), 3.22 (m, 6H), 2.09 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 490.3$ (M+H) $^+$ 。

20

【0769】

実施例 3 P

以下の項目を例外として、3 E に記載されるものと同様の手順に従って 3 P を得た。

工程 3.5 : 3.4 b を 3.4 m に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.25 (m, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.21 (m, 6H), 2.11 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 490.5$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$, 1HCl, 1.5H $_2$ O

理論：%C 62.98 ; %H 7.11 ; %N 7.60

検出：%C 62.79 ; %H 6.98 ; %N 7.58。

30

【0770】

実施例 3 Q

以下の項目を例外として、3 E に記載されるものと同様の手順に従って 3 Q を得た。

工程 3.5 : 3.4 b を 3.4 n に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.25 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 2.11 (m, 6H), 2.51 (m, 2H), 1.19 (m, 9H), 0.80 (m, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 502.5$ (M+H) $^+$

40

元素分析：

$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$, 1HCl, 2H $_2$ O

理論：%C 64.85 ; %H 7.72 ; %N 7.32

検出：%C 64.54 ; %H 7.37 ; %N 7.35。

【0771】

実施例 3 R

以下の項目を例外として、3 E に記載されるものと同様の手順に従って 3 R を得た。

工程 3.5 : 3.4 b を 1.12 に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.21 (m, 2H), 7.41 (m

50

, 4 H), 7.29 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.22 (m, 10 H), 2.10 (m, 4 H), 1.02 (m, 12 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 476.5$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{29}H_{37}N_3O_3$, 1 HCl, 1.25 H₂O

理論: %C 65.15; %H 7.64; %N 7.86

検出: %C 64.85; %H 7.26; %N 7.79。

【0772】

実施例 3 S

10

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Sを得た。

工程 3.5: 3.4 bを3.4 oに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (m, 1 H), 8.55 (m, 1 H), 7.43 (m, 4 H), 7.22 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 6.82 (m, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 3.23 (m, 6 H), 2.10 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 1.16 (m, 18 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 504.4$ (M+H)⁺。

【0773】

実施例 3 T

20

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Tを得た。

工程 3.5: 3.4 bを3.4 pに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (m, 1.3 H), 7.45 (s, 4 H), 7.32 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 4.10 (m, 4 H), 3.35–3.60 (m, 8 H), 3.20 (m, 4 H), 2.10 (m, 4 H), 1.10 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 490.1$ (M+H)⁺。

【0774】

実施例 3 U

30

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Uを得た。

工程 3.5: 3.4 bを3.4 qに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (brs, 2 H), 7.44 (m, 4 H), 7.30 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 3.40 (m, 6 H), 3.22 (m, 6 H), 2.11 (m, 4 H), 1.56 (m, 2 H), 1.43 (m, 4 H), 1.12 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 488.4$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{30}H_{37}N_3O_3$, 1 HCl, 1.75 H₂O

理論: %C 64.85; %H 7.53; %N 7.56

検出: %C 64.99; %H 7.37; %N 7.46。

40

【0775】

実施例 3 V

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って3 Vを得た。

工程 3.5: 3.3 a (X=CH)を3.3 b (X=N)に置き換えた。

工程 3.5: 3.4 bを3.4 aに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (brm, 2 H), 8.63 (d, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.25 (brs, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.48 (q, 2 H), 3.31 (q, 2 H), 3.22 (brm, 4 H), 2.10 (brm, 4 H), 1.18 (t, 3 H), 1.12 (t, 3 H)

50

質量スペクトル分析 $m/z = 421.3 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{24}H_{28}N_4O_3$, 1.6 HCl, 1.4 H_2O

理論: %C 57.19; %H 6.48; %N 11.12; %Cl 11.25

検出: %C 57.14; %H 6.41; %N 10.98; %Cl 11.00.

【0776】

実施例 3W

以下の項目を例外として、3Eに記載されるものと同様の手順に従って3Wを得た。

工程 3.5: 3.3aを3.3bに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (br m, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.25 (br m, 6H), 2.71 (d, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.18 (t, 3H), 1.12 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 435.3 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{25}H_{30}N_4O_3$, 1.8 HCl, 2 H_2O

理論: %C 56.00; %H 6.73; %N 10.45; %Cl 11.90

検出: %C 56.16; %H 6.72; %N 10.47; %Cl 11.23.

【0777】

実施例 3X

以下の項目を例外として、3Eに記載されるものと同様の手順に従って3Xを得た。

工程 3.5: 3.3aを3.3bに置き換えた。

工程 3.5: 3.4bを3.4cに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (br m, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.25 (br m, 8H), 2.10 (br m, 4H), 1.18 (t, 3H), 1.12 (t, 3H), 1.05 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 449.3 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{26}H_{32}N_4O_3$, 2 HCl, 1.5 H_2O

理論: %C 56.93; %H 6.80; %N 10.21; %Cl 11.93

検出: %C 56.64; %H 6.86; %N 10.13; %Cl 11.59.

【0778】

実施例 3Y

以下の項目を例外として、3Eに記載されるものと同様の手順に従って3Yを得た。

工程 3.5: 3.3aを3.3bに置き換えた。

工程 3.5: 3.4bを3.4jに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (br s, 2H), 8.62 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.25 (br m, 6H), 2.91 (s, 6H), 2.10 (br m, 4H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 449.3 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{26}H_{32}N_4O_3$, 1.75 HCl, 1.25 H_2O

理論: %C 58.38; %H 6.83; %N 10.47; %Cl 11.60

検出: %C 58.37; %H 6.94; %N 10.21; %Cl 11.35.

【0779】

10

20

30

40

50

実施例 3 Z

以下の項目を例外として、3 A Cに記載されるものと同様の手順に従って3 Zを得た。
工程 3. 8 : 3. 6 dを3. 6 aに置き換え、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）を用いた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9. 21（br m, 2 H）, 9. 01（s, 1 H）, 8. 73（d, 1 H）, 8. 47（d, 1 H）, 7. 87（m, 1 H）, 7. 76（dd, 1 H）, 7. 53（d, 2 H）, 7. 44（d, 2 H）, 7. 38（d, 1 H）, 7. 28（d, 1 H）, 6. 07（s, 1 H）, 3. 44（m, 2 H）, 3. 23（br m, 6 H）, 2. 11（br m, 4 H）, 1. 12（br d, 6 H）

質量スペクトル分析 $m/z = 454. 0$ （ $M+H$ ） $^+$ 。

10

【0780】

実施例 3 A A

以下の項目を例外として、3 A Cに記載されるものと同様の手順に従って3 A Aを得た。
工程 3. 8 : 3. 6 dを3. 6 bに置き換え、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）を用いた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8. 84（br m, 2 H）, 7. 58（dd, 1 H）, 7. 46（m, 5 H）, 7. 27（d, 1 H）, 7. 18（d, 1 H）, 7. 12（d, 1 H）, 7. 06（m, 1 H）, 6. 04（s, 1 H）, 3. 46（m, 2 H）, 3. 23（br m, 6 H）, 2. 13（m, 2 H）, 2. 01（m, 2 H）, 1. 12（br d, 6 H）

20

質量スペクトル分析 $m/z = 459. 3$ （ $M+H$ ） $^+$

元素分析：

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 1 HCl, 0. 5 H_2O

理論：%C 66. 71；%H 6. 40；%N 5. 56；%Cl 7. 03

検出：%C 66. 76；%H 6. 27；%N 5. 50；%Cl 7. 34。

【0781】

実施例 3 A B

以下の項目を例外として、3 A Cに記載されるものと同様の手順に従って3 A Bを得た。
工程 3. 8 : 3. 6 dを3. 6 cに置き換え、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）を用いた。

30

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9. 39（b, 1 H）, 9. 32（b, 1 H）, 8. 83（d, 2 H）, 8. 16（d, 2 H）, 7. 98（d, 1 H）, 7. 49（m, 3 H）, 7. 46（d, 2 H）, 7. 34（d, 1 H）, 6. 14（s, 1 H）, 3. 3-3. 7（m, 8 H）, 2. 12（m, 4 H）, 1. 05-1. 2（b, 6 H）

質量スペクトル分析 $m/z = 454. 4$ （ $M+H$ ） $^+$

元素分析：

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 2 HCl, 2. 75 H_2O

40

理論：%C 60. 47；%H 6. 74；%N 7. 29

検出：%C 60. 35；%H 6. 46；%N 7. 32。

【0782】

実施例 3 A C

3. 7 aの調整

3. 1 a（1. 50 g、2. 40 mmol、1. 0当量）のジメトキシエタン（DME）（20 mL）溶液に、炭酸ナトリウム（3. 6 mL、7. 20 mmol、3. 0当量）、塩化リチウム（0. 305 g、7. 20 mmol、3. 0当量）、3. 6 d（0. 357 g、2. 88 mmol、1. 2当量）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0. 277 g、0. 24 mmol、0. 10当量）の2 N水溶液を順次

50

加えた。その混合物を120℃で12時間加熱した。この後、出発原料3.1aだけをLC/MSによって観察した。その結果、3.6d (0.10g、0.81mmol、0.34当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.10g、0.087mmol、0.036当量)、及び[塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロロメタン複合体] (0.50g、0.68mmol、0.28当量)の追加量を、120℃で5時間加熱された反応混合物に加えた。粗製混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルに溶解し、その混合物を水で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィで精製し(溶離液:極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)、その生成物を更なる精製をせずに用いた。

10

収率:20%

質量スペクトル分析 $m/z = 555.5 (M+H)^+$ 。

【0783】

3ACの調整

3.7a (0.3g、純度:90%、0.489mmol、1.0当量)の塩化メチレン(10mL)溶液に、過剰の、無水塩酸ジエチルエーテル(10mL)の1.0M溶液を加えた。その混合物を室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液:極性が増加した塩化メチレン/メタノール混合物)。

収率:90%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (brs, 2H), 9.13 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.44 (brs, 2H), 3.23 (brm, 6H), 2.12 (brm, 4H), 1.12 (brd, 6H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 455.4 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{28}H_{30}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 2.75H_2O$

理論:%C58.28;%H6.55;%N9.71

検出:%C58.53;%H6.27;%N9.74。

【0784】

実施例4A

4.2の調整

0℃の1A (21.9g、52.45mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(200mL)懸濁液に、トリエチルアミン(18.3mL、131mmol、2.5当量)を添加し、続いてトリフルオロ酢酸無水物(4.1)(8.75mL、63mmol、1.2当量)を滴下して加えた。その反応混合物をゆっくり加熱し、室温で10時間攪拌した。酢酸エチル(500mL)を添加し、有機層を塩酸(5×100mL)の1M水溶液及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗生成物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液:極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

40

収率:93%

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.22 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 473.3 (M+H)^+$ 。

【0785】

4.4の調整

4.2 (4.0g、8.47mmol、1.0当量)の乾燥ジクロロエタン(100m

50

L) 溶液に、三酸化硫黄N, N-ジメチルホルムアミド複合体 (4. 3) (1. 98 g、12. 9 mmol、1. 5 当量) を一滴加えた。その反応混合物を還流しながら10時間加熱し、その後、0~10℃まで冷却し、そこで塩化オキサリル (1. 2 mL、13. 5 mmol、1. 6 当量) を滴下して加えた。その後、その反応混合物を70℃で更に3時間撹拌した。水/水 (100 mL) で反応を停止させた。ジクロロメタン (100 mL) を加え、二相を分離させた。水相をジクロロメタン (3×50 mL) によって抽出し、混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 79%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 90 (dd, 1H), 7. 72 (d, 1H), 7. 49 (m, 2H), 7. 36 (m, 2H), 7. 13 (d, 1H), 5. 68 (s, 1H), 4. 44 (m, 1H), 3. 92 (m, 1H), 3. 70 (m, 1H), 3. 58 (m, 2H), 3. 35 (m, 3H), 2. 25 (m, 2H), 1. 83 (m, 2H), 1. 22 (m, 6H)

質量スペクトル分析 m/z = 571. 2 (M+H)⁺。

【0786】

4. 6aの調整

0℃の4. 4 (0. 7 g、1. 22 mmol、1. 0 当量) の乾燥ジクロロメタン (30 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0. 85 mL、6. 10 mmol、5. 0 当量) 及びメチルアミン (3. 4b) 塩酸塩 (0. 25 g、3. 66 mmol、3. 0 当量) を一滴加えた。その反応混合物を室温までゆっくり加熱し、室温で10時間撹拌した。水 (50 mL) 及びクロロホルム (50 mL) を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×50 mL) によって抽出し、混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 86%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 73 (dd, 1H), 7. 53 (d, 1H), 7. 45 (m, 2H), 7. 35 (m, 2H), 7. 07 (d, 1H), 5. 63 (s, 1H), 4. 42 (m, 1H), 4. 29 (q, 1H), 3. 90 (m, 1H), 3. 69 (m, 1H), 3. 58 (m, 2H), 3. 35 (m, 3H), 2. 63 (d, 3H), 2. 22 (m, 2H), 1. 79 (m, 2H), 1. 22 (m, 6H)

質量スペクトル分析 m/z = 566. 2 (M+H)⁺。

【0787】

4Aの調整

0℃の4. 6a (0. 63 g、1. 11 mmol、1. 0 当量) のメタノール (20 mL) 及び水 (5 mL) の混合溶液に、炭酸カリウム (0. 92 g、6. 66 mmol、6. 0 当量) を一滴加えた。その反応混合物を室温まで暖め、室温で10時間撹拌した。塩水 (50 mL) 及びクロロホルム (50 mL) を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×50 mL) によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却 (0℃) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (1. 11 mL、2. 22 mmol、2 当量) 2. 0 M 溶液を滴下して加えた。その後、その混合物を室温で1時間撹拌し、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥させた。

収率: 85%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 99 (m, 2H), 7. 66 (dd, 1H), 7. 49-7. 37 (m, 6H), 7. 25 (d, 1H), 6. 10 (s, 1H), 3. 45 (m, 2H), 3. 22 (m, 6H), 2. 36 (d, 3H), 2. 01 (m, 4H), 1. 12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 470.2 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{25}H_{31}N_3O_4S, 1HCl, 1.5H_2O$

理論：%C 56.33；%H 6.62；%N 7.88

検出：%C 56.06；%H 6.50；%N 8.18。

【0788】

実施例 4 B

以下の項目を例外として、4 Aに記載されるものと同様の手順に従って 4 Bを得た。

工程 4. 3：3. 4 bを 3. 4 cに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (brs, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.52–3.15 (m, 9H), 2.71 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.42 (m, 6H), 0.94 (t, 3H) 10

質量スペクトル分析 $m/z = 484.3 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{26}H_{33}N_3O_4S, 1HCl, 1.25H_2O$

理論：%C 57.55；%H 6.78；%N 7.74

検出：%C 57.61；%H 6.75；%N 7.60。

【0789】

実施例 4 C

以下の項目を例外として、4 Aに記載されるものと同様の手順に従って 4 Cを得た。

工程 4. 3：3. 4 bを 3. 4 dに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.24 (m, 7H), 2.63 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.34 (m, 2H), 1.12 (m, 6H), 0.77 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 498.3 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{27}H_{35}N_3O_4S, 1HCl, 1H_2O$

理論：%C 58.74；%H 6.94；%N 7.61

検出：%C 58.82；%H 6.78；%N 7.56。

【0790】

実施例 4 D

以下の項目を例外として、4 Aに記載されるものと同様の手順に従って 4 Dを得た。

工程 4. 3：3. 4 bを 3. 4 gに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.24 (m, 7H), 2.59 (t, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.12 (m, 6H), 0.75 (m, 1H), 0.32 (m, 2H), 0.04 (m, 2H) 40

質量スペクトル分析 $m/z = 510.3 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{28}H_{33}N_3O_4S, 1HCl, 1H_2O$

理論：%C 59.61；%H 6.79；%N 7.45

検出：%C 59.55；%H 6.75；%N 7.40。

【0791】

実施例 4 E

以下の項目を例外として、4 Aに記載されるものと同様の手順に従って 4 Eを得た。

工程 4. 3：3. 4 bを 3. 4 hに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.79 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.51–3.09 (m, 10H), 2.07 (m, 4H), 1.12 (m, 6H), 0.92 (d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 498.3$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 1HCl, 1.4H₂O

理論: %C 57.98; %H 6.99; %N 7.51 検出: %C 57.99; %H 7.04; %N 7.38。

【0792】

10

実施例 4 F

以下の項目を例外として、4 Aに記載されるものと同様の手順に従って4 Fを得た。

工程 4.3: 3.4 bを3.4 jに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.11 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.23 (m, 6H), 2.56 (s, 6H), 2.11 (m, 4H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 484.1$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 1HCl, 2.75H₂O

理論: %C 54.82; %H 6.99; %N 7.38

検出: %C 54.66; %H 6.89; %N 7.30。

【0793】

実施例 4 G

以下の項目を例外として、4 Aに記載されるものと同様の手順に従って4 Gを得た。

工程 4.3: 3.4 bを3.5に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.85 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 7H), 2.09 (m, 5H), 1.12 (m, 6H), 0.45 (m, 2H), 0.34 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 496.2$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 1HCl, 0.75H₂O

理論: %C 59.44; %H 6.56; %N 7.70

検出: %C 59.37; %H 6.46; %N 7.60。

【0794】

実施例 4 H

4 Hの調整

4.4 (1.5 g, 2.82 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、水酸化アンモニウム (28~35%、20 mL) の濃縮水溶液を加えた。その反応混合物を還流しながら10時間加熱した。塩水 (100 mL) を加え、水相を1 M水酸化ナトリウム水溶液、pH=10に調整した。クロロホルム (150 mL) を添加し、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×50 mL) によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルのジクロロメタン/メタノール (0.32 g, 0.70 mmol, 1.0 当量) 冷却 (0℃) 溶液に、2.0 M塩酸ジエチルエーテル (0.7 mL, 1.4 mmol, 2.0 当量) 溶液を滴下して加えた。その後、その混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

40

50

収率：80%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.98 (m, 1.5 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.45 (m, 5 H), 7.27 (s, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.23 (m, 6 H), 2.07 (m, 4 H), 1.12 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 456.0$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 1 HCl, 2 H_2O

理論：%C 54.59；%H 6.49；%N 7.96

検出：%C 54.50；%H 6.49；%N 7.82。

【0795】

実施例 4 I

4.8 の調整

0℃の 4 H (1.12 g、2.45 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (50 mL) 及びメタノール (5 mL) 混合懸濁液に、トリエチルアミン (0.85 mL、6.12 mmol、2.5 当量)、及びジ-tert-ブチル二炭素酸塩 4.7 (0.80 g、3.67 mmol、1.5 当量) を順次一滴加えた。その反応混合物を室温までゆっくり暖め、室温で 10 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：92%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.03 (d, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 3.89 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 3.32 (m, 4 H), 2.04 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.21 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 556.3$ (M+H) $^+$ 。

【0796】

4.10 の調整

4.8 (1.25 g、2.25 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.94 mL、6.75 mmol、3.0 当量)、及び無水酢酸 (4.9) (0.64 mL、6.75 mmol、3.0 当量) を滴下して加えた。その混合物を室温で 10 時間攪拌した。ジクロロメタン (100 mL) 及び水 (100 mL) を反応混合物に加え、二相を分離させた。水相をジクロロメタン (3×50 mL) によって抽出し、混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：70%

質量スペクトル分析 $m/z = 598.3$ (M+H) $^+$ 。

【0797】

4 I の調整

4.10 (0.16 g、0.27 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、ヨードトリメチルシラン (0.06 mL、0.43 mmol、1.6 当量) を滴下して加えた。その混合物を室温で 30 分間攪拌した。その混合物をクロロホルム (100 mL) 及びメタノール (5 mL) で希釈し、チオ硫酸ナトリウム (2×30 mL) の 20% 水溶液及び 1 M 炭酸ナトリウム (2×30 mL) 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率：60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.73 (dd, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.45 (s, 4 H), 7.17 (d, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 3

10

20

30

40

50

. 45 (brs, 2H), 3.38–3.15 (m, 7H), 2.07 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 498.3$ (M+H)⁺。

【0798】

実施例 5A

5. 2の調整

0℃の4. 4 (1. 4 g、2. 45 mmol、1. 0当量) のテトラヒドロフラン (5 mL) 及びジクロロメタン (1 mL) の混合溶液に、1. 0 Mヒドラジン (5. 1) テトラヒドロフラン (24. 5 mL、24. 5 mmol、10. 0当量) 溶液を一滴加えた。その反応混合物を0℃で30分間攪拌した。水 (50 mL) 及びクロロホルム (100 mL) を加え、二相を分離した。水相をクロロホルム (3×50 mL) によって抽出し、混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物) 。

収率：70%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 78 (dd, 1H), 7. 59 (d, 1H), 7. 46 (d, 2H), 7. 35 (d, 2H), 7. 10 (d, 1H), 5. 64 (s, 1H), 4. 42 (m, 1H), 3. 91 (m, 1H), 3. 69 (m, 1H), 3. 57 (m, 2H), 3. 35 (m, 4H), 2. 23 (m, 2H), 1. 80 (m, 2H), 1. 22 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 567.4$ (M+H)⁺。

【0799】

5. 3の調整

5. 2 (0. 9 g、1. 59 mmol、1. 0当量) のエタノール (10 mL) 懸濁液に、酢酸ナトリウム (0. 87 g、10. 8 mmol、6. 65当量) 及びヨードメタン (2. 8 c) (0. 54 mL、8. 85 mmol、5. 45当量) を加えた。その混合物を還流しながら10時間加熱した。水 (100 mL) 及びジクロロメタン (100 mL) は加え、二相を分離させた。水相をジクロロメタン (3×50 mL) によって抽出し、混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物) 。

収率：74%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 81 (dd, 1H), 7. 64 (d, 1H), 7. 46 (d, 2H), 7. 35 (d, 2H), 7. 11 (d, 1H), 5. 64 (s, 1H), 4. 42 (m, 1H), 3. 91 (m, 1H), 3. 69 (m, 1H), 3. 57 (m, 2H), 3. 35 (m, 3H), 3. 00 (s, 3H), 2. 23 (m, 2H), 1. 80 (m, 2H), 1. 22 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 551.2$ (M+H)⁺。

【0800】

5Aの調整

0℃の5. 3 (0. 65 g、1. 18 mmol、1. 0当量) のメタノール (20 mL) お及び水 (5 mL) の混合溶液に、炭酸カリウム (0. 98 g、7. 08 mmol、6. 0当量) を一滴加えた。その混合物を加熱し、室温で10時間攪拌した。塩水 (50 mL) 及びクロロホルム (50 mL) を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×50 mL) によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したジクロロメタン／メタノール混合物)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却 (0℃) 溶液に、2. 0 M塩酸ジエチルエーテル (1. 18 mL、2. 36 mmol、2. 0当量) 溶液を滴下して加えた。その後、その混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率：88%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.07 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.47 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.63–3.10 (m, 11H), 2.10 (m, 4H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 455.2$ (M+H) $^+$

元素分析：C₂₅H₃₀N₂O₄S, 1HCl, 1.33H₂O

理論：%C 58.30；%H 6.59；%N 5.44

検出：%C 58.35；%H 6.56；%N 5.37。

【0801】

実施例6A

6.2の調整

窒素下の4.2 (0.23 g、0.48 mmol、1.0当量)の乾燥アセトニトリル (3 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、ニトロニウムテトラフルオロボラート複合体 (6.1) (78.5 mg、0.576 mmol、1.2当量)を素早く攪拌しながら一滴加えた。その反応混合物を1時間0℃に保ち、その後、氷/水 (1:1) (15 mL)によって、急冷した。ジクロロメタン (50 mL)を加え、二相を分離させた。水相をジクロロメタン (3×30 mL)によって抽出し、混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：38%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.23 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 518.3$ (M+H) $^+$ 。

【0802】

6Aの調整

0℃の6.2 (0.2 g、0.386 mmol、1.0当量)のメタノール (15 mL) 及び水 (5 mL)の混合溶液に、炭酸カリウム (0.32 g、2.32 mmol、6.0当量)を一滴加えた。その混合物を室温まで暖め、室温で10時間攪拌した。塩水 (50 mL) 及びクロロホルム (50 mL)を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×30 mL)によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取液体クロマトグラフィによって精製した (移動層：アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。生成物をクロロホルム (100 mL)で溶解し、1M炭酸ナトリウム (2×30 mL)水溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却 (0℃) 溶液に、1.0M塩酸ジエチルエーテル (0.8 mL、0.8 mmol、2.0当量)溶液を滴下して加えた。その後、その混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率：50%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.01 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.56–3.14 (m, 8H), 2.11 (m, 4H), 1.13 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 422.3$ (M+H) $^+$ 。

【0803】

実施例6B

6.4の調整

6.2 (1.92 g、3.71 mmol、1.0当量)のエチルアルコール (50 mL)

冷却（0℃）溶液に、塩化スズ（II）二水和物（6.3）（2.51 g、11.13 mmol、3.0当量）を一滴添加した。その反応混合物を還流しながら10時間加熱し、その後、粗生成物を得るために、減圧下で濃縮し、それを精製せずに次の工程に用いた。質量スペクトル分析 $m/z = 488.2$ ($M+H$)⁺。

【0804】

6Bの調整

0℃の6.4（1.3 g、粗生成物、0.91 mmol、1.0当量）のメタノール（30 mL）及び水（10 mL）の混合懸濁液に、炭酸カリウム（0.75 g、5.46 mmol、6.0当量）を一滴加えた。その反応混合物を室温まで暖め、室温で10時間攪拌した。塩水（50 mL）及びクロロホルム（50 mL）を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム（3×30 mL）によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取液体クロマトグラフィによって精製した（移動層：アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸）。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率：27%（2つの工程の間）

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.98 (br s, 2.5 H), 9.11 (m, 2 H), 7.44 (m, 4 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 3.78–3.10 (m, 8 H), 2.06 (m, 4 H), 1.12 (m, 6 H) 質量スペクトル分析 $m/z = 392.2$ ($M+H$)⁺。

【0805】

実施例6C

6.6aの調整

0℃の6.4（1.5 g、粗生成物、1.05 mmol、1.0当量）のジクロロエタン（50 mL）懸濁液に、ピリジン（0.42 g、5.25 mmol、5当量）を加え、続いて塩化エチルスルホニル（6.5a）（0.30 mL、3.15 mmol、3.0当量）を滴下して加えた。その混合物を0℃で更に2時間攪拌した。塩酸（100 mL）及びクロロホルム（100 mL）の1 M水溶液を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム（3×50 mL）によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：90%

質量スペクトル分析 $m/z = 580.3$ ($M+H$)⁺。

【0806】

6Cの調整

0℃の6.6a（0.55 g、0.9 mmol、1.0当量）のメタノール（20 mL）及び水（5 mL）の混合溶液に、炭酸カリウム（0.78 g、5.4 mmol、6.0当量）を一滴加えた。混合物を室温まで暖め、室温で10時間攪拌した。塩水（100 mL）及びクロロホルム（100 mL）を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム（3×50 mL）によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：極性が増加したジクロロメタン／メタノール混合物）。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却（0℃）溶液に、塩酸ジエチルエーテル（1.8 mL、1.8 mmol、2.0当量）の1.0 M溶液を滴下して加えた。その後、その混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率：80%

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.49 (s, 1 H), 8.91 (m, 2 H), 7.43 (m, 4 H), 7.11 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 3.45 (br s, 2 H), 3.21 (m, 6 H), 2.97 (q, 2 H), 2.03 (m, 4 H), 1.20–1.00 (m, 9

H)

質量スペクトル分析 $m/z = 484.2 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{26}H_{33}N_3O_4S, 1HCl, 1.25H_2O$

理論: %C 57.55; %H 6.78; %N 7.74 検出: %C 57.52; %H 6.67; %N 7.73。

【0807】

実施例 6 D

以下の項目を例外として、6 Cに記載されるものと同様の手順に従って6 Dを得た。

工程 6.5: 6.5 aを6.5 bに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.66 (br m, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.12 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.46 (br s, 4H), 3.23 (br m, 4H), 3.12 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.20 (d, 6H), 1.12 (br d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 498.2 (M+H)^+$ 。

【0808】

実施例 6 E

6.8の調整

0℃の6.4 (1.0 g、粗生成物、0.58 mmol、1.0当量) のジクロロエタン (30 mL) 懸濁液に、ピリジン (0.23 mL、2.9 mmol、5.0当量) を加え、続いて塩化アセチル (6.7) (0.16 mL、2.32 mmol、4.0当量) を滴下して加えた。その反応混合物を室温までゆっくり加熱し、室温で10時間攪拌した。塩酸 (50 mL) 及びクロロホルム (50 mL) の1 M水溶液を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×50 mL) によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 88%

質量スペクトル分析 $m/z = 530.2 (M+H)^+$ 。

【0809】

6 Eの調整

0℃の、6.8 (0.27 g、0.5 mmol、1.0当量) のメタノール (20 mL) 及び水 (5 mL) 混合溶液に、炭酸カリウム (0.42 g、3.0 mmol、6.0当量) を一滴加えた。その反応混合物を室温まで暖め、室温で10時間攪拌した。塩水 (100 mL) 及びクロロホルム (100 mL) を添加し、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×30 mL) によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、最初にカラムクロマトグラフィによって精製し (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)、その後、分取液体クロマトグラフィによって再精製した (移動層: アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。生成物をクロロホルム (100 mL) に溶解し、1 M炭酸ナトリウム (2×30 mL) 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却 (0℃) 溶液に、1.0 M塩酸ジエチルエーテル (1.0 mL、1.0 mmol、2当量) を滴下して加えた。その後、その混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥させた。

収率: 73%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.80 (br s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.42 (s, 4H), 6.90 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.25 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 434.2 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{26}H_{31}N_3O_3$, 1HCl, 1.7H₂O

理論：%C 62.38；%H 7.13；%N 8.39

検出：%C 62.26；%H 6.81；%N 8.29。

【0810】

実施例 7A

7.2の調整

3.1a (3g、4.80mmol、1.0当量)、ナトリウムtertブトキシド (0.55g、5.67mmol、1.18当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.22g、0.24mmol、0.05当量)、及び1, 1'-bis (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (1, 1'-bis (diphenylphosphino) ferrocene: dppf) (0.39g、0.70mmol、0.145当量) の無水トルエン (48mL) 溶液に、7.1 (0.95mL、5.67mmol、1.18当量) を室温で添加した。その溶液を一晩80℃で攪拌し、その後、室温まで冷却した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、セリットプラグで真空ろ過した。濾液を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：33%

質量スペクトル分析 $m/z = 656.6 (M+H)^+$ 。

【0811】

7.3の調整

窒素下、室温で、7.2 (1.00g、1.52mmol、1.0当量) の無水メタノール (5mL) 溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (0.21g、2.97mmol、1.95当量) 及び酢酸ナトリウム (0.64g、7.78mmol、5.1当量) を添加した。その混合物を室温で一晩攪拌した。その後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム及び塩水の飽和水溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：99%

質量スペクトル分析 $m/z = 492.5 (M+H)^+$ 。

【0812】

7.5の調整

窒素下、0℃で、7.3 (0.75g、1.53mmol、1.0当量) 及びトリエチルアミン (1.06mL、7.63mmol、5.0当量) のジクロロメタン (10mL) 溶液に、7.4 (0.35mL、4.58mmol、3.0当量) を滴下して加えた。その混合物を室温で一晩攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、その混合物を20分間攪拌した。相を分離させ、有機相を重炭酸ナトリウム水溶液、塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：83%

質量スペクトル分析 $m/z = 648.5 (M+H)^+$ 。

【0813】

7.6の調整

7.5 (0.82g、1.27mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (5mL) 及びメタノール (5mL) 溶液に、1N水酸化ナトリウム (5mL、5mmol、4.0当量) 水溶液を加えた。その混合物を窒素下、室温で3時間攪拌した。その後、その混合物を1N塩酸 (50mL) 水溶液で中和した。その混合物を酢酸エチルによって抽出し、有機層を塩水で更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン

10

20

30

40

50

／酢酸エチル混合物)。

収率：40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.35 (m, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.09 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 570.4$ (M+H) $^+$ 。

【0814】

7Aの調整

塩酸ジエチルエーテル (1.4 mL、2.78 mmol、5.5 当量) の 2.0 M 溶液を、7.6 (0.29 g、0.51 mmol、1.0 当量) の無水ジクロロメタン (5 mL) 冷却 (0℃) 溶液に滴下して添加した。その混合物を室温まで暖め、室温で更に 10 時間攪拌し続けた。ジエチルエーテル (100 mL) をこの溶液に添加し、結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したジクロロメタン／メタノール混合物)。

収率：25%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 470.4$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 1HCl, 2H₂O

理論：%C 55.39；%H 6.69；%N 7.75

検出：%C 55.03；%H 6.33；%N 7.36。

【0815】

実施例 7B

7.7の調整

0℃で、7.6 (0.5 g、0.88 mmol、1.0 当量) の乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散、70 mg、1.76 mmol、2.0 当量) を一滴加えた。反応混合物を 1 時間 0℃に保ち、ヨウ化メチル (2.8 c) (0.08 mL、1.1 mmol、1.3 当量) を滴下して加えた。その混合物を更に 30 分間 0℃に保ち、室温まで暖め、その後 10 時間 80℃で加熱した。水 (50 mL) 及びクロロホルム (100 mL) を添加し、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×50 mL) によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物)。

収率：83%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.87 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.20 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 584.3$ (M+H) $^+$ 。

【0816】

7Bの準備

7.7 (0.43 g、0.73 mmol、1.0 当量) の無水ジクロロメタン (20 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (4.38 mL、4.38 mmol、6

10

20

30

40

50

． 0 当量) の 1． 0 M 溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で 1 0 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取液体クロマトグラフィによって精製した(移動層: アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。生成物をクロロホルム(1 0 0 mL)に溶解し、1 M 炭酸ナトリウム(2 × 3 0 mL)溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却(0 °C)溶液に、1． 0 M 塩酸ジエチルエーテル(1． 4 6 mL、1． 4 6 mmol、2． 0 当量)を滴下して加えた。その後、混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率: 6 0 %

¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆) δ 8． 7 9 (m, 2 H), 7． 4 4 (m, 4 H), 7． 3 4 (dd, 1 H), 7． 1 0 (d, 1 H), 7． 0 0 (d, 1 H), 6． 0 3 (s, 1 H), 3． 2 3 (m, 8 H), 3． 1 4 (s, 3 H), 2． 8 9 (s, 3 H), 2． 0 4 (m, 4 H), 1． 1 1 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 m/z = 4 8 4． 2 (M+H)⁺

元素分析:

C₂₆H₃₃N₃O₄S, 1 HCl, 1． 3 H₂O

理論: %C 5 7． 4 6 ; %H 6． 7 9 ; %N 7． 7 3

検出: %C 5 7． 4 6 ; %H 6． 8 6 ; %N 7． 8 0。

【0 8 1 7】

実施例 7 C

7． 8 の調整

0 °C で、6． 4 (2 g、粗生成物、1． 4 mmol、1． 0 当量) のジクロロメタン(5 0 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン(0． 9 8 mL、7． 0 mmol、5 当量)を加え、続いて、塩化メチルスルホニル(7． 4) (0． 3 3 mL、4． 2 mmol、3． 0 当量)を滴下して加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。塩酸(1 0 0 mL)及びクロロホルム(1 0 0 mL)の 1 M 水溶液を添加し、二相を分離させた。水相をクロロホルム(3 × 5 0 mL)によって抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、粗生成物を得るために減圧下で濃縮し、それを精製せずに次の工程に用いた。

質量スペクトル分析 m/z = 6 4 4． 2 (M+H)⁺。

【0 8 1 8】

7 A 及び 7 C の混合物の調整

7． 8 (1． 5 7 g、粗生成物、1． 4 mmol、1． 0 当量) のメタノール(2 0 mL)、テトラヒドロフラン(2 0 mL)、及び水(2 0 mL)の混合懸濁液に、水酸化リチウム水和物(0． 9 8 mL、7． 0 mmol、5． 0 当量)を添加した。反応混合物を室温で 1 0 時間攪拌し、その後、7 A 及び 7 C の混合物として粗生成物を得るために減圧下で濃縮し、それを精製せずに次の工程に用いた。

質量スペクトル分析 m/z = 4 7 0． 2 (M+H)⁺ + (7 A)

質量スペクトル分析 m/z = 4 8 4． 2 (M+H)⁺ + (7 C)。

【0 8 1 9】

7 C の準備

0 °C で、7 A 及び 7 C の混合物(2． 2 g、粗生成物、1． 4 mmol、1． 0 当量)の乾燥ジクロロエタン(5 0 mL)懸濁液に、ピリジン(0． 3 4 mL、4． 2 mmol、3 当量)を添加し、続いて、ジ-tert-ブチル二炭素酸塩(4． 7) (0． 4 6 g、2． 1 mmol、1． 5 当量)を一滴加えた。反応混合物をゆっくり室温まで暖め、室温で 1 0 時間攪拌した。水(5 0 mL)及びクロロホルム(1 0 0 mL)を加えた。二相を分離させ、水相をクロロホルム(3 × 5 0 mL)によって更に抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液: 純粋化合物として 7． 6 を得るように極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物; 溶離液: 粗生成物 7 C を得るために極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率：7. 6 の 3 つの工程で 6 2 %

粗生成物 7 C (1 0 0 m g) を分取液体クロマトグラフィによって更に精製した (移動層 : アセトニトリル / 水 / トリフルオロ酢酸) 。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。生成物をクロロホルム (1 0 0 m L) に溶解し、1 M 炭酸ナトリウム (2 × 3 0 m L) 水溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却 (0 ° C) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (0 . 4 1 m L 、 0 . 4 1 m m o l 、 2 . 0 当量) の 1 . 0 M 溶液を滴下して加えた。その後、その混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , DMSO d 6) δ 1 0 . 4 7 (m , 1 H) , 9 . 4 3 5 & 9 . 4 2 2 (2 s , 1 H) , 7 . 5 1 - 6 . 9 2 (m , 7 H) , 6 . 3 1 & 5 . 9 0 (2 s , 1 H ,) , 3 . 5 0 - 3 . 1 7 (m , 8 H) , 2 . 8 8 & 2 . 8 7 (2 s , 3 H ,) , 2 . 8 2 (d , 3 H) , 2 . 1 2 (m , 4 H) , 1 . 1 2 (m , 6 H)

質量スペクトル分析 m / z = 4 8 4 . 2 (M + H) ⁺

元素分析：

C₂₆H₃₃N₃O₄S, 1 HCl, 0. 9 H₂O

理論：% C 5 8 . 2 3 ; % H 6 . 7 3 ; % N 7 . 8 4

検出：% C 5 8 . 0 2 ; % H 6 . 6 8 ; % N 8 . 2 0 。

【 0 8 2 0 】

実施例 8 A

以下の項目を例外として、2 A に記載されるものと同様の手順に従って 8 A を得た。
工程 2 . 1 : 2 . 1 を 8 . 1 に置き換えた (工程 8 . 1 も参照) 。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , DMSO d 6) δ 9 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 9 2 (b r s , 1 H) , 8 . 7 3 (b r s , 1 H) , 7 . 4 0 (s , 4 H) , 6 . 7 8 (m , 2 H) , 6 . 4 3 (d d , 1 H) , 5 . 8 6 (s , 1 H) , 3 . 4 3 (b r m , 4 H) , 3 . 2 0 (b r m , 4 H) , 2 . 0 9 (m , 2 H) , 1 . 9 3 (m , 2 H) , 1 . 1 1 (b r d , 6 H)

質量スペクトル分析 m / z = 3 9 3 . 4 (M + H) ⁺

元素分析：

C₂₄H₂₈N₂O₃, 1 HCl, 0. 3 3 H₂O

理論：% C 6 6 . 2 7 ; % H 6 . 8 7 ; % N 6 . 4 4

検出：% C 6 6 . 2 4 ; % H 6 . 7 7 ; % N 6 . 4 4 。

【 0 8 2 1 】

実施例 8 B

以下の項目を例外として、2 A に記載されるものと同様の手順に従って 8 B を得た。

工程 2 . 1 : 2 . 1 を 8 . 1 に置き換えた (工程 8 . 1 も参照) 。

工程 2 . 4 : 1 . 6 を 1 . 7 に置き換えた (工程 8 . 4 も参照) 。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , DMSO d 6) δ 9 . 1 2 (b r m , 1 H) , 8 . 9 9 (b r m , 1 H) , 8 . 5 7 (d , 1 H) , 7 . 8 8 (d d , 1 H) , 7 . 5 9 (d , 1 H) , 6 . 8 4 (m , 1 H) , 6 . 7 8 (t , 1 H) , 6 . 4 0 (d d , 1 H) , 6 . 0 0 (s , 1 H) , 3 . 4 7 (q , 2 H) , 3 . 4 0 (m , 2 H) , 3 . 2 9 (q , 2 H) , 3 . 1 9 (m , 2 H) , 2 . 1 0 (m , 2 H) , 1 . 9 7 (m , 2 H) , 1 . 1 7 (t , 3 H) , 1 . 1 0 (t , 3 H)

質量スペクトル分析 m / z = 3 9 4 . 2 (M + H) ⁺

元素分析：

C₂₄H₂₇N₃O₃, 2 HCl, 0. 6 7 H₂O

理論：% C 5 7 . 7 4 ; % H 6 . 3 9 ; % N 8 . 7 8 ; % Cl 1 4 . 8 2

検出：% C 5 7 . 7 0 ; % H 6 . 2 8 ; % N 8 . 7 3 ; % Cl 1 4 . 4 7 。

【 0 8 2 2 】

実施例 8 C

以下の項目を例外として、2 C に記載されるものと同様の手順に従って 8 C を得た。

工程 2. 1 : 2. 1 を 8. 1 に置き換えた (工程 8. 1 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 88 (br m, 2H), 7. 42 (s, 4H), 7. 00 (d, 1H), 6. 86 (t, 1H), 6. 58 (d, 1H), 5. 97 (s, 1H), 3. 90 (d, 2H), 3. 44 (m, 2H), 3. 23 (br m, 6H), 2. 09 (m, 2H), 1. 98 (m, 2H), 1. 26 (m, 1H), 1. 12 (br d, 6H), 0. 59 (m, 2H), 0. 37 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 447. 3$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$, 1HCl, 1. 5H $_2$ O

理論: %C 65. 93; %H 7. 51; %N 5. 49

検出: %C 65. 64; %H 7. 29; %N 5. 41。

【0823】

実施例 8D

以下の項目を例外として、2Cに記載されるものと同様の手順に従って8Dを得た。

工程 2. 1 : 2. 1 を 8. 1 に置き換えた (工程 8. 1 も参照)。

工程 2. 7 : 2. 8a を 2. 8c に置き換えた (方法 2A を用いた) (工程 8. 7 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 78 (br s, 2H), 7. 41 (s, 4H), 7. 04 (d, 1H), 6. 90 (t, 1H), 6. 58 (d, 1H), 5. 97 (s, 1H), 3. 83 (s, 3H), 3. 44 (br s, 2H), 3. 20 (br m, 6H), 2. 08 (m, 2H), 1. 97 (m, 2H), 1. 12 (br d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 407. 3$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 1HCl, 1H $_2$ O

理論: %C 65. 14; %H 7. 22; %N 6. 08

検出: %C 65. 22; %H 6. 85; %N 6. 02。

【0824】

実施例 8E

以下の項目を例外として、2Cに記載されるものと同様の手順に従って8Eを得た。

工程 2. 1 : 2. 1 を 8. 1 に置き換えた (工程 8. 1 も参照)。

工程 2. 4 : 1. 6 を 1. 7 に置き換えた (工程 8. 4 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 94 (br m, 2H), 8. 59 (d, 1H), 7. 88 (dd, 1H), 7. 60 (d, 1H), 7. 03 (d, 1H), 6. 88 (t, 1H), 6. 56 (d, 1H), 6. 11 (s, 1H), 3. 91 (d, 2H), 3. 47 (q, 2H), 3. 29 (m, 4H), 3. 17 (m, 2H), 2. 10 (m, 2H), 2. 01 (m, 2H), 1. 26 (m, 1H), 1. 17 (t, 3H), 1. 11 (t, 3H), 0. 59 (m, 2H), 0. 37 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 448. 3$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 1. 2HCl, 0. 8H $_2$ O

理論: %C 64. 12, %H 7. 14; %N 8. 31; %Cl 8. 41

検出: %C 64. 09; %H 7. 20; %N 8. 18; %Cl 8. 15。

【0825】

実施例 8F

以下の項目を例外として、2Cに記載されるものと同様の手順に従って8Fを得た。

工程 2. 1 : 2. 1 を 8. 1 に置き換えた (工程 8. 1 も参照)。

工程 2. 4 : 1. 6 を 1. 7 に置き換えた (工程 8. 4 も参照)。

工程 2. 7 : 2. 8a を 2. 8c に置き換えた (工程 8. 7 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 96 (br m, 2H), 8. 59

10

20

30

40

50

(d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 408.4$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₄H₂₉N₃O₃, 2HCl, 1.5H₂O

理論: %C 56.81; %H 6.75; %N 8.28; %Cl 13.97

検出: %C 56.80; %H 6.48; %N 8.24; %Cl 13.89。

10

【0826】

実施例9A

以下の項目を例外として、2Cに記載されるものと同様の手順に従って9Aを得た。

工程2.1: 2.1を9.1に置き換えた(工程9.1も参照)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (brd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.40 (brs, 4H), 3.30 (brs, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.27 (m, 4H), 1.17 (brs, 3H), 0.66 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 447.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₈H₃₄N₂O₃, 1.0HCl, 1.3H₂O

理論: %C 66.40; %H 7.48; %N 5.53

検出: %C 66.28; %H 7.48; %N 5.48。

【0827】

実施例9B

9.5の調整

工程2.1の2.1を9.1に置き換えたことを除いて、2.7aに記載されるものと同様の手順に従って9.5を得た(工程9.1も参照)。

30

【0828】

9.8の調整

9.5 (1.00g、2.02mmol、1.0当量)のジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、炭酸セシウム(3.30g、10.1mmol、5.0当量)及びクロロジフルオロ酢酸メチル(9.7)(1.47g、10.1mmol、5.0当量)を順次加えた。反応混合物を48時間90℃で加熱し、水(100mL)に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を1N水酸化ナトリウム水溶液及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液:ヘキサン:極性が増加した酢酸エチル混合物)。

収率: 79%

40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.52 (ts, 1H, J=73.8Hz), 5.54 (s, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.57 (brm, 2H), 3.32 (brm, 4H), 2.03 (d, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) 1.20 (brd, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 543.4$ (M+H)⁺。

【0829】

9Bの調整

9.8 (860mg、1.58mmol、1.0当量)の無水メタノール(15mL)溶液に、塩酸ジオキサン(4.0mL、15.8mmol、10.0当量)の4.0M溶

50

液を滴下して加えた。その混合物を周囲温度で16時間攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物を逆相HPLCクロマトグラフィによって精製した（溶離液：極性が減少したアセトニトリル／水（0.1%トリフルオロ酢酸）混合物）。溶媒を真空下で蒸発させ、1N塩酸ジエチルエーテル（25mL）溶液を加えた。結果物の固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率：23%

^1H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 7.42（d, 2H）, 7.35（d, 2H）, 7.02（d, 1H）, 6.75（m, 1H）, 6.66（dd, 1H）, 6.54（ts, 1H, $J=73.4\text{ Hz}$ ）, 5.59（s, 1H）, 3.57（brs, 2H）, 3.41（brd, 4H）, 3.31（brs, 2H）, 2.26（m, 4H）, 1.21（brd, 6H）

質量スペクトル分析 $m/z = 443.4$ （M+H）⁺

元素分析：

C₂₈H₃₄N₂O₃, 1.0HCl, 1.2H₂O

理論：%C 59.99；%H 6.32；%N 5.60

検出：%C 60.01；%H 6.25；%N 5.54。

【0830】

実施例10A

以下の項目を例外として、3Aに記載されるものと同様の手順に従って9.5から10Aを得た。

工程3.1：2.7aを9.5に置き換えた（工程10.1も参照）。

^1H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 9.80（brs, 1H）, 7.60（s, 1H）, 7.58（d, 1H）, 7.42（d, 2H）, 7.36（d, 2H）, 7.09（d, 1H）, 5.75（s, 1H）, 3.91（s, 3H）, 3.61（brs, 2H）, 3.40（m, 4H）, 3.30（brs, 2H）, 2.27（m, 4H）, 1.20（brd, 6H）

質量スペクトル分析 $m/z = 435.3$ （M+H）⁺

元素分析：

C₂₆H₃₀N₂O₄, 1HCl, 1.1H₂O

理論：%C 63.63；%H 6.82；%N 5.71

検出：%C 63.64；%H 6.75；%N 5.72。

【0831】

実施例10B

以下の項目を例外として、3Bに記載されるものと同様の手順に従って10Bを得た。

工程3.1：2.7aを9.5に置き換えた（工程10.1も参照）。

^1H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 13.10（brs, 1H）, 9.10（brm, 2H）, 7.57（d, 1H）, 7.52（dd, 1H）, 7.44（s, 4H）, 7.12（d, 1H）, 6.09（s, 1H）, 3.45（brs, 2H）, 3.35（brm, 2H）, 3.23（brm, 4H）, 2.08（m, 4H）, 1.10（brd, 6H）

質量スペクトル分析 $m/z = 421.3$ （M+H）⁺。

【0832】

実施例10C

以下の項目を例外として、3Eに記載されるものと同様の手順に従って10Cを得た。

工程3.5：3.3aを10.3に、また3.4bを3.4aに置き換えた（工程10.5も参照）。

^1H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 9.50（brd, 2H）, 7.64（brm, 2H）, 7.32（brm, 5H）, 7.00（brs, 2H）, 5.68（s, 1H）, 3.50（brm, 4H）, 3.27（brm, 4H）, 2.62（brs, 2H）, 2.19（brs, 2H）, 1.17（brd, 6H）

質量スペクトル分析 $m/z = 420.3 (M+H)^+$ 。

【0833】

実施例10D

10.2の調整

工程3.1の2.7aを9.5に置き換えたことを除いて、3.2aに記載されるものと同様の手順に従って化合物10.2を得た。

【0834】

10.4の調整

2Nメチルアミン(3.4b)メタノール(10.0mL、20.0mmol、11.0当量)溶液に、シールド管の10.2(1.00g、1.86mmol)を室温で一滴加えた。均一な溶液を作るために混合物を60℃で20時間加熱した。混合物を水(25mL)に注入し、塩化メチレンで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、オフホワイトの固体まで溶媒を蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液:極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率:80%

^1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.53(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.20(brs, 1H), 5.64(s, 1H), 3.88(brs, 2H), 3.57(brm, 2H), 3.33(brm, 4H), 3.00(d, 3H), 2.03(d, 2H), 1.68(brm, 2H), 1.45(s, 9H), 1.21(brd, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 534.4 (M+H)^+$ 。

【0835】

10Dの調整

10.4a(790mg、1.48mmol、1.0当量)無水メタノール(20mL)溶液に、塩酸ジオキササン(3.7mL、14.8mmol、10.0当量)の4M溶液を滴下して加えた。その混合物を周囲温度で16時間攪拌し、溶媒を白色固体まで真空下で蒸発させた。その白色固体をジエチルエーテル(50mL)で粉末にした。結果物の固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率:85%

^1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.43(m, 3H), 7.34(m, 3H), 7.05(d, 1H), 6.90(brd, 1H), 5.69(s, 1H), 3.57(brm, 2H), 3.35(brm, 6H), 3.00(d, 3H), 2.20(brs, 4H), 1.19(brd, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 434.3 (M+H)^+$

元素分析:

C₂₆H₃₁N₃O₃, 1.0HCl, 1.5H₂O

理論:%C62.83;%H7.10;%N8.45

検出:%C62.74;%H6.95;%N8.29。

【0836】

実施例10E

以下の項目を例外として、3Eに記載されるものと同様の手順に従って10Eを得た。工程3.5:3.3aを10.3に、また3.4bを3.4cに置き換えた(工程10.5も参照)(方法10Aを用いた)。

^1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.68(brs, 2H), 7.43(m, 3H), 7.34(m, 3H), 7.06(d, 1H), 6.61(brs, 1H), 5.68(s, 1H), 3.57(brs, 2H), 3.50(brm, 2H), 3.40(brs, 2H), 3.32(brs, 2H), 2.25(brs, 4H), 1.28(brm, 6H), 1.15(brs, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 448.3 (M+H)^+$ 。

【0837】

実施例 10 F

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って10 Fを得た。
 工程 3.5: 3.3 aを10.3に、3.4 bを3.4 jに(工程10.5も参照)、またTBTUをHATUに置き換えた(方法10 Bを用いた)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.77 (br m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.59 (br s, 2H), 3.40 (br s, 4H), 3.32 (br s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.28 (m, 4H), 1.20 (br d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 448.3$ (M+H) $^+$

10

元素分析:

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 1HCl, 1.7H $_2$ O

理論: %C 63.01; %H 7.32; %N 8.16

検出: %C 63.06; %H 7.18; %N 8.09。

【0838】

実施例 10 G

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って10 Gを得た。
 工程 3.5: 3.3 aを10.3に、また3.4 bを1.12に置き換えた(工程10.5も参照)(方法10 Aを用いた)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.73 (br s, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.56 (br s, 4H), 3.40 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 2.26 (br s, 4H), 1.22 (br d, 12H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 476.2$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$, 1HCl, 1.7H $_2$ O

理論: %C 64.18; %H 7.69; %N 7.74

検出: %C 64.08; %H 7.45; %N 7.60。

【0839】

30

実施例 10 H

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って10 Hを得た。
 工程 3.5: 3.3 aを10.3に、また3.4 bを3.4 kに置き換えた(工程10.5も参照)(方法10 Aを用いた)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.77 (br s, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.60 (br m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.40 (br m, 4H), 3.30 (br s, 2H), 2.30 (br s, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.24 (br d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 474.3$ (M+H) $^+$

40

元素分析:

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$, 1HCl, 0.7H $_2$ O

理論: %C 66.64; %H 7.21; %N 8.04

検出: %C 66.56; %H 7.07; %N 7.91。

【0840】

実施例 10 I

以下の項目を例外として、3 Eに記載されるものと同様の手順に従って10 Iを得た。
 工程 3.5: 3.3 aを10.3に、また3.4 bを3.4 cに置き換えた(工程10.5も参照)(方法10 Aを用いた)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 9.70 (br s, 2H), 7.44 (d

50

, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 3.73 (br m, 6 H), 3.58 (br s, 4 H), 3.41 (br m, 4 H), 3.31 (br s, 2 H), 2.28 (m, 4 H), 1.21 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 490.2$ (M+H)⁺。

【0841】

実施例10J

10.5の調整

窒素大気下で、0℃まで冷却したLiBH₄ (82.0 mg、3.75 mmol、2.0 当量) テトラヒドロフラン (20 mL) スラリーに、10.2 (1.00 g、1.87 mmol、1.0 当量) テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下して加えた。その反応混合物を室温まで暖め、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (0.54 mL、8 当量) によって急冷し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 49%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, 2 H), 7.36 (d, 2 H), 6.98 (m, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.87 (br s, 2 H), 3.57 (br s, 2 H), 3.32 (br m, 4 H), 2.05 (d, 2 H), 1.91 (br t, 1 H), 1.66 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.21 (br d, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 507.3$ (M+H)⁺。

【0842】

10Jの調整

10.5 (460 mg、0.91 mmol、1.0 当量) 無水メタノール (30 mL) 溶液に、塩酸ジオキサン (2.3 mL、9.1 mmol、10.0 当量) の4 M溶液を滴下して加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させた。残留物をエチルエーテル (50 mL) で粉末にし、固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加した塩化メチレン/メタノール混合物)。

収率: 46%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (br s, 2 H), 7.38 (br d, 4 H), 7.00 (m, 2 H), 6.90 (br d, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.66 (br s, 2 H), 3.58 (br m, 2 H), 3.40 (br m, 4 H), 3.31 (br m, 2 H), 2.50 (br s, 1 H), 2.25 (br s, 4 H), 1.21 (br d, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 407.4$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₆H₃₁N₃O₃, 1 HCl, 0.7 H₂O

理論: %C 65.91; %H 7.17; %N 6.15

検出: %C 65.93; %H 6.99; %N 6.08。

【0843】

実施例11A

11.2の調整

2', 6'-ヒドロキシアセトフェノン (11.1) (200.0 g、1.31 mol、1.0 当量) を、室温でピロリジン (220 mL、2.0 当量) に一滴加え、続いて、1-Boc-4-ピペリドン (1.2) (262.0 g、1.31 mol、1.0 当量) を一滴加えた。その後、無水メタノール (100 mL) を添加し、すべての固体を溶解するように還流するために、赤のスラリーを加熱した。溶解において、反応物を固体塊を形成するように攪拌しながら室温まで一晩冷却した。この固体塊を酢酸エチルに溶解し、1 N

塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で蒸発させた。その混合物に、ヘキサン及びジエチルエーテル（80：20）（400 mL）の混合物を加え、結果物の沈殿を濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：74%。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 11.61（s, 1H）, 7.37（t, 1H）, 6.49（d, 1H）, 6.44（d, 1H）, 3.89（br s, 2H）, 3.20（br m, 2H）, 2.73（s, 2H）, 2.02（d, 2H）, 1.64（m, 2H）, 1.46（s, 9H）

質量スペクトル分析 $m/z = 334.0$ （ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

10

【0844】

11.4の調整

窒素下、周囲温度で、11.2（140.0 g、0.420 mol、1.0当量）ジクロロメタン（700 mL）溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（294.0 mL、1.68 mol、4.0当量）を滴下して加えた。この溶液に、クロル（メトキシ）メタン（11.3）（100.0 g、1.26 mol、3.0当量）を滴下して加えた。混合物を16時間還流させるように加熱し、室温まで冷却し、褐色オイルを得るために溶媒を真空下で除去した。このオイルを酢酸エチル（700 mL）に溶解し、1 N塩酸水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、及び塩水によって洗浄した。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、褐色オイルを得るために溶媒を真空下で除去した。ジエチルエーテル（400 mL）を添加し、結果物の白色沈殿を濾過し、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

20

収率：83%

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.36（t, 1H）, 6.74（d, 1H）, 6.65（d, 1H）, 5.27（s, 2H）, 3.86（br s, 2H）, 3.52（s, 3H）, 3.22（m, 2H）, 2.69（s, 2H）, 2.02（d, 2H）, 1.60（m, 2H）, 1.46（s, 9H）

質量スペクトル分析 $m/z = 378.2$ （ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

【0845】

11.5の調整

窒素大気下、 -78°C で、11.4（131.2 g、0.348 mol）のテトラヒドロフラン（600 mL）溶液に、LiHMDSテトラヒドロフラン（420.0 mL、1.2当量）の1.0 M溶液を滴下して加えた。その混合物を -78°C で1時間攪拌した。1.4（149.4 g、0.418 mol、1.2当量）のテトラヒドロフラン（200 mL）溶液を滴下して加えた。混合物を室温までゆっくり暖め、室温で更に12時間攪拌し続けた。その後、混合物を氷水に注入し、二相を分離させた。有機相を1 N塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で除去し、黄褐色の油性残留物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

30

収率：100%

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 6.98（t, 1H）, 6.62（d, 1H）, 6.39（d, 1H）, 5.24（s, 1H）, 5.03（s, 2H）, 3.62（br s, 2H）, 3.30（s, 3H）, 3.07（m, 2H）, 1.84（d, 2H）, 1.46（m, 2H）, 1.26（s, 9H）

質量スペクトル分析 $m/z = 510.0$ （ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

40

【0846】

11.6aの調整

11.5（100 g、196 mmol、1.0当量）のジメトキシエタン（dimethoxyethane：DME）（600 mL）溶液に、2 N炭酸ナトリウム（294 mL、588 mmol、3.0当量）水溶液、塩化リチウム（25.0 g、588 mmol

50

、3.0当量)、4-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルホウ酸(1.6)(36.9g、166mmol、1.1当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(4.54g、3.92mmol、0.02当量)を順次加えた。その混合物を窒素下で10時間還流した。その後、混合物を室温まで冷却し、セリットパッドでろ過し、濾過ケーキをDME(100mL)及び水(750mL)によって洗浄した。水性混合物を酢酸エチルによって抽出した。有機層を塩水によって更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をクロマトグラフィによって精製した(溶離液:極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率:62%

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.60 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.71 (brs, 2H), 3.45 (brm, 2H), 3.22 (brm, 4H), 3.06 (s, 3H), 1.90 (d, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.09 (brd, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 537.4$ (M+H)⁺。

【0847】

11Aの調整

11.6a(25.0g、46.6mmol、1.0当量)の無水メタノール(250mL)溶液に、塩酸ジオキサン(58.2mL、233mmol、5.0当量)の4M溶液を滴下して加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、褐色オイルを得るために溶媒を真空下で蒸発させた。メタノール(20mL)、続いてジエチルエーテル(300mL)を褐色オイルに添加し、結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。固体を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率:100%

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.07 (brs, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.06 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.42 (brm, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.19, (brm, 6H), 2.03 (m, 4H), 1.11 (brm, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 393.0$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₄H₂₈N₂O₃, 1HCl, 0.67H₂O

理論:%C65.37;%H6.93;%N6.35

検出:%C65.41;%H6.98;%N6.31。

【0848】

実施例11B

以下の項目を例外として、11Aに記載されるものと同様の手順に従って11Bを得た。

工程11.4:1.6を1.7に置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (brs, 1H), 9.23 (brd, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.43 (q, 2H), 3.26 (q, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 394.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₃H₂₇N₃O₃, 2HCl, 1.5H₂O

理論:%C55.99;%H6.54;%N8.52

検出:%C56.11;%H6.54;%N8.53。

【0849】

実施例11C

11.7aの調整

窒素大気下で、11A (10.0 g、23.3 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (200 mL) スラリーに、トリエチルアミン (9.75 mL、69.9 mmol、3.0当量) を添加した。その反応混合物を0℃まで冷却した。ジ-tert-ブチル二炭素酸塩 (4.7) (4.58 g、21.0 mmol、0.9当量) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を反応混合物に滴下して加え、それを室温で3時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、水及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で蒸発させた。残留物を超音波で破壊し、酢酸エチル/メタノールの95:5 (75 mL) の混合物に粉末にした。固体を濾過によって収集し、酢酸エチルによって洗浄した。

収率: 100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 7.31 (s, 4H), 7.08 (t, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.48 (br m, 2H), 3.30 (br m, 4H), 1.87 (d, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (br s, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 493.4$ (M+H)⁺。

【0850】

11.9aの調整

窒素大気下で、11.7a (1.00 g、2.02 mmol、1.0当量) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、シクロプロピルメタノール (2.8 e) (189 mg、2.63 mmol、1.3当量) 及びトリフェニルホスフィン (690 mg、2.63 mmol、1.3当量) を順次加えた。反応混合物は室温で5分間攪拌し、ジエチルアゾジカルボン酸 (460 mg、2.63 mmol、1.3当量) 溶液を滴下して加えた。反応物を室温で更に30分間攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 42%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.78 (br d, 2H), 3.54 (br m, 2H), 3.49 (d, 2H), 3.35 (br t, 4H), 2.02 (d, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (br d, 6H), 0.53 (m, 1H), 0.29 (m, 2H), -0.07 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 547.5$ (M+H)⁺。

【0851】

11Cの調整

11.9a (460 mg、0.84 mmol、1.0当量) の無水メタノール (15 mL) 溶液に、塩酸ジオキササン (2.0 mL、8.4 mmol、10.0当量) の4M溶液を滴下して加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させた。残留物をジエチルエーテル (50 mL) で粉末にした。結果物の固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率: 97%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (br s, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.54 (br m, 2H), 3.49 (d, 2H), 3.36 (br m, 6H), 2.28 (d, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.19 (br d, 6H), 0.53 (m, 1H), 0.30 (m, 2H), -0.07 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 447.4 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{28}H_{34}N_2O_3$, 1.0 HCl, 0.7 H_2O

理論: %C 67.73; %H 7.41; %N 5.64

検出: %C 67.73; %H 7.24; %N 5.59。

【0852】

実施例 11D

以下の項目を例外として、11Cに記載されるものと同様の手順に従って11Dを得た。

工程 11.4: 1.6を1.7に置き換えた

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (brs, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.56 (q, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.46 (q, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 0.54 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.05 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 448.4 (M+H)^+$ 。

【0853】

実施例 11E

11.9bの調整

11.7a (1.00g、2.02 mmol、1.0当量)のアセトン (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.70g、12.1 mmol、6.0当量) 及びブロモシクロブタン (11.8) (1.66g、12.1 mmol、6.0当量) を順次加えた。その反応混合物を90時間還流し、水 (100 mL) に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、まず粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)、その後、逆相HPLCクロマトグラフィによって再精製した (溶離液: 極性が減少したアセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸) 混合物)。

収率: 18%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.79 (brd, 2H), 3.54 (brm, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.34 (brm, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) 1.19 (brd, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 547.5 (M+H)^+$ 。

【0854】

11Eの調整

11.9b (200 mg、0.37 mmol、1.0当量) の無水メタノール (25 mL) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (0.73 mL、1.44 mmol、4.0当量) の2M溶液を滴下して加えた。その混合物を室温で16時間攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させた。残留物をジエチルエーテル (50 mL) に粉末にした。固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率: 96%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (brs, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.40 (brm, 4H), 3.35 (brs, 4H), 3.17 (brm, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 447.3 (M+H)^+$ 。

【0855】

実施例11F

以下の項目を例外として、11Cに記載されるものと同様の手順に従って11Fを得た。

工程11.4:1.6を1.7に置き換えた。

工程11.7:2.8eを11.10に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (br d, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.38 (br s, 4H), 2.30 (d, 2H), 2.22 (br s, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.30 (m, 5H), 1.19 (m, 5H)

質量スペクトル分析 $m/z = 462.4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0856】

実施例12A

12.1の調整

化合物11.2 (3.33 g, 10 mmol) の無水塩化メチレン (100 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.48 mL, 25 mmol, 2.5当量)、4-ジメチルアミノピリジン (122 mg, 1 mmol, 0.1当量)、及びN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.4) (4.48 g, 12.5 mmol, 1.25当量) を順次加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル, 3:1)。

収率: 92.5%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0857】

12.3の調整

室温で、12.1 (5.4 g, 11.6 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (670 mg, 0.58 mmol, 0.05当量) を加え、続いて、メチル亜鉛塩化物 (12.2a) テトラヒドロフラン (10 mL, 20 mmol, 1.72当量) の2.0 M溶液を滴下して加えた。混合物を室温で2日間攪拌した。その後、反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液によって急冷し、酢酸エチルによって抽出した。有機層を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル, 4:1)。

収率: 80.6%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0858】

12.4の調整

窒素下、 -78°C で、12.3 (2.8 g, 8.46 mmol) の無水テトラヒドロフラン (80 mL) 溶液に、LiHMDS テトラヒドロフラン (11 mL, 11 mmol, 1.1当量) の1.0 M溶液を滴下して加えた。反応混合物を -78°C で45分間攪拌した。N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.4) (3.95 g, 11 mmol, 1.1当量) テトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を反応混合物に滴下して加えた。その混合物を室温までゆっくり暖め、室温で更に3時間攪拌し続けた。その後、混合物

を氷水に注入し、ヘキサンおよびジエチルエーテル（１：１）混合物によって抽出した。有機層を水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を真空下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル、６：１）。

収率：６１．３％

^1H NMR（４００MHz，CDCl₃） δ ７．１１（t，１H），６．８０（m，２H），３．８２（m，２H），３．２９（m，２H），２．５０（s，３H），２．０３（m，２H），１．６８（m，２H），１．４８（s，９H）。

【０８５９】

１２．５の調整

１２．４（８４８mg、１．８３mmol）のジメトキシエタン（dimethoxyethane：DME）（１６mL）溶液に炭酸ナトリウム（３．１mL、６．２mmol、３．４当量）、塩化リチウム（２５９mg、６．１mmol、３．３当量）、４－（N，N－ジエチルアミノカルボニル）フェニルホウ酸（１．６）（４８６mg、２．２mmol、１．２当量）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６４mg、０．０５５mmol、０．０３当量）の２N水溶液を順次加えた。その混合物を窒素下で一晩還流した。その後、混合物を室温まで冷却し、水（２０mL）を加えた。混合物を酢酸エチルによって抽出した。有機層を塩水によって更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル、１：１）。

収率：９６．９％

^1H NMR（４００MHz，CDCl₃） δ ７．３６（d，２H），７．２６（d，２H），７．１０（t，１H），６．８６（d，１H），６．７０（d，１H），５．６０（s，１H），３．８０（m，２H），３．５５（m，２H），３．３０（m，４H），２．００（m，２H），１．７４（s，３H），１．６５（m，２H），１．４９（s，９H），１．２０（m，６H）。

【０８６０】

１２Ａの調整

１２．５（８６０mg、１．７６mmol）の塩化メチレン（１０mL）溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル（３０mL）の２．０M溶液を添加した。その混合物を室温で２４時間攪拌し、ジエチルエーテルを加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：９７．８％

^1H NMR（４００MHz，DMSO-d₆） δ ８．９９（m，２H），７．３８（d，２H），７．２９（d，２H），７．１８（t，１H），６．９３（d，１H），６．８０（d，１H），５．９５（s，１H），３．４５（m，２H），３．２０（m，６H），２．００（m，４H），１．７０（s，３H），１．１０（m，６H）

質量スペクトル分析 m/z = 391.4 (M+H)⁺

元素分析：

C₂₄H₂₈N₂O₂，1HCl，1/2H₂O

理論：％C 68.87；％H 7.40；％N 6.43

検出：％C 68.99；％H 7.33；％N 6.39。

【０８６１】

実施例１２Ｂ

１２．６の調整

１２．１（１４．４g、３１mmol）のN，N－ジメチルホルムアミド溶液に、メタノール（５０mL）、トリエチルアミン（７mL、５０mmol、１．６当量）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（１，３-bis(diphenylphosphino)propane：dppp）（１．０４g、２．５mmol、０．０８当量）、及びパラジウム（II）酢酸塩（５６５mg、２．５mmol、０．０８当量）を順

次加えた。その後、一酸化炭素を反応溶液に泡立てると共に、混合物を65～70℃まで3.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、水および塩水によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル、4：1）。

収率：87.9%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

10

【0862】

12.11の調整

−78℃で、12.6 (13.2 g、35.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に、LiHMDS テトラヒドロフラン (42 mL、42 mmol、1.2 当量) の1.0 M 溶液を窒素下で滴下して加えた。反応混合物を−78℃で45分間撹拌した。N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.4) (15.1 g、42 mmol、1.2 当量) テトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を反応混合物に滴下して加えた。混合物を室温までゆっくり暖め、3時間撹拌した。その後、混合物を氷水に注入し、ヘキサン及びジエチルエーテル (1：1) 混合物によって抽出した。有機層を水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を真空下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル、4：1）。

20

収率：90.2%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0863】

12.12の調整

12.11 (16 g、31.6 mmol) のジメトキシエタン (dimethoxyethane: DME) (260 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (53 mL、106 mmol、3.4 当量)、塩化リチウム (4.5 mg、106 mmol、3.4 当量)、4-(N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルホウ酸 (1.6) (8.4 g、38 mmol、1.2 当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.1 g、0.95 mmol、0.03 当量) の2 N 水溶液を順次加えた。その混合物を窒素下で一晩還流し、その後、室温まで冷却した。水 (300 mL) を混合物に加え、粗生成物を酢酸エチルによって抽出した。有機層を塩水によって更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を真空下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル、1：1）。

30

収率：98.5%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (m, 6H)。

40

【0864】

12.13の調整

カリウムtert-ブトキシド (9 g、80 mmol、8.0 当量) ジエチルエーテル (200 mL) 懸濁液に、水 (0.72 mL、40 mmol、4.0 当量) を滴下して加えた。スラリーを30分間撹拌した。この混合物に12.12 (5.34 g、10 mmol) を加えた。アイスバスを取り除き、反応混合物を室温で一晩撹拌し、氷水を加えて急

50

冷させた。水層を分離させ、1 N塩酸水溶液によってpH 2～3に酸性化させ、塩化メチレンによって抽出した。有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：86.9%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 12.55 (br s, 1H), 7.23 (m, 7H), 5.98 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.42–3.20 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.10 (m, 6H)。

【0865】

12Bの調整

12.13 (300 mg、0.58 mmol) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル (15 mL) の2.0 M溶液を加えた。その混合物を室温で24時間攪拌し、ジエチルエーテルで希釈した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：95%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 12.61 (br s, 1H), 8.69 (m, 6H), 7.38–7.25 (m, 7H), 6.06 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 2.06 (m, 4H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 421.3$ (M+H) $^+$ 。

【0866】

実施例12C

12.14aの準備

12.13 (780 mg、1.5 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.75 mL、10 mmol、6.7当量)、アンモニア (12.15) ジオキササン (30 mL、15 mmol、10当量) の0.5 M溶液、及びTBTU (580 mg、1.8 mmol、1.2当量) を順次加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：ヘキサン/アセトン、1:1)。

収率：60.4%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.22 (s, 4H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.10 (m, 6H)。

【0867】

12Cの調整

12.14a (420 mg、0.81 mmol) の塩化メチレン (6 mL) 溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル (20 mL) の2.0 M溶液を加えた。混合物を室温で2日間攪拌し、ジエチルエーテルで希釈した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：87.5%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.21 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.32–7.10 (m, 7H), 6.88 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.20 (m, 6H), 2.10 (m, 4H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 420.3$ (M+H) $^+$ 。

【0868】

実施例12D

以下の項目を例外として、12Cに記載されるものと同様の手順に従って12Dを得た

10

20

30

40

50

。

工程 12. 16 : 12. 15 を 3. 4 b に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9. 19 (m, 2 H), 7. 83 (m, 1 H), 7. 30–7. 20 (m, 6 H), 7. 00 (d, 1 H), 5. 96 (s, 1 H), 3. 41 (m, 2 H), 3. 20 (m, 6 H), 2. 11 (m, 4 H), 2. 06 (d, 3 H), 1. 10 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 434. 3$ ($M+H$)⁺。

【0869】

実施例 12 E

以下の項目を例外として、12 C に記載されるものと同様の手順に従って 12 E を得た

10

。

工程 12. 16 : 12. 16 を 3. 4 c に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9. 18 (m, 2 H), 7. 90 (t, 1 H), 7. 30–7. 20 (m, 6 H), 7. 00 (d, 1 H), 5. 96 (s, 1 H), 3. 40 (m, 2 H), 3. 20 (m, 6 H), 2. 50 (m, 2 H), 2. 10 (m, 4 H), 1. 10 (m, 6 H), 0. 78 (t, 3 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 448. 4$ ($M+H$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 5/4 H_2O

理論：%C 68. 99 ; %H 7. 61 ; %N 8. 94

20

検出：%C 69. 27 ; %H 7. 43 ; %N 8. 93。

【0870】

実施例 12 F

以下の項目を例外として、12 C に記載されるものと同様の手順に従って 12 F を得た

。

工程 12. 16 : 12. 16 を 3. 4 d に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 98 (m, 2 H), 7. 91 (t, 1 H), 7. 31 (m, 1 H), 7. 20 (m, 5 H), 7. 00 (m, 1 H), 5. 96 (s, 1 H), 3. 45 (m, 4 H), 3. 20 (m, 6 H), 2. 40 (m, 2 H), 2. 08 (m, 4 H), 1. 10 (m, 6 H), 0. 70 (t, 3 H)

30

質量スペクトル分析 $m/z = 462. 4$ ($M+H$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$, 1 HCl, 7/3 H_2O

理論：%C 62. 27 ; %H 7. 59 ; %N 7. 78

検出：%C 62. 37 ; %H 7. 23 ; %N 7. 74。

【0871】

実施例 12 G

12. 7 の調整

12. 6 (2. 25 g、6 mmol) のメタノール (40 mL)、テトラヒドロフラン (40 mL)、及び水 (40 mL) の混合溶媒溶液に、水酸化リチウム (1. 52 g、36. 2 mmol、6. 0 当量) を一滴加えた。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、ジエチルエーテルによって抽出した。水相を 1 N 塩酸水溶液を用いて pH 2 ~ 3 に酸性化させた。酸性化された溶液を塩化メチレンによって抽出した。有機物を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

40

収率：100 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 12. 93 (br s, 1 H), 7. 59 (t, 1 H), 7. 15 (d, 1 H), 6. 97 (d, 1 H), 3. 71 (m, 2 H), 3. 12 (m, 2 H), 1. 90 (m, 2 H), 1. 65 (m, 2 H), 1. 40 (s, 9 H)。

50

【0872】

12.8の調整

12.7 (1.63 g、4.5 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5.23、30 mmol、6.7 当量)、塩酸ジメチルアミン (3.4 j) (1.14 g、14 mmol、3.0 当量)、及び TBTU (1.74 g、5.4 mmol、1.2 当量) を順次加えた。その反応混合物を室温で3日間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：ヘキサン／アセトン、2：1)。

10

収率：60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.50 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)。

【0873】

12.9の調整

窒素下、 -78°C で、12.8 (950 mg、2.45 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、LiHMDS テトラヒドロフラン (3.2 mL、3.2 mmol、1.3 当量) の 1.0 M 溶液を滴下して加えた。反応混合物を -78°C で45分間攪拌した。N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.4) (1.15 g、3.2 mmol、1.3 当量) テトラヒドロフラン (8 mL) 溶液を反応混合物に滴下して加えた。混合物を室温までゆっくり暖め、室温で更に2.5時間攪拌し続けた。その後、混合物を氷水に注入し、ヘキサン及びジエチルエーテル (1：1) 混合物によって抽出した。有機層を水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機抽出液を真空下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：塩化メチレン／酢酸エチル、3：1)。

20

収率：78.6%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

30

【0874】

12.10の調整

12.9 (950 mg、1.83 mmol) のジメトキシエタン (dimethoxyethane：DME) (16 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (3.1 mL、6.2 mmol、3.4 当量)、塩化リチウム (259 mg、6.1 mmol、3.3 当量)、4-(N,N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルホウ酸 (1.6) (486 mg、2.2 mmol、1.2 当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (64 mg、0.055 mmol、0.03 当量) の 2 N 水溶液を順次加えた。その混合物を窒素下で一晩還流し、その後、室温まで冷却した。この混合物に水 (20 mL) を加え、粗生成物を酢酸エチルによって抽出した。有機層を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を真空下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：ヘキサン／アセトン、2：1)。

40

収率：88%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.20 (m, 6H)。

50

【0875】

12Gの調整

12.10 (840mg、1.54mmol)の塩化メチレン(10mL)溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル(30mL)の2.0M溶液を加えた。その混合物を室温で2日間攪拌し、ジエチルエーテルで希釈した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：100%

^1H NMR (400MHz, DMSO d_6) δ 9.28 (m, 2H), 7.35–7.19 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.22 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (m, 4H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 448.4$ (M+H) $^+$ 。

【0876】

実施例12H

以下の項目を例外として、12Aに記載されるものと同様の手順に従って12Hを得た。

工程12.4：1.6を1.7に置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO d_6) δ 9.20 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.42–3.12 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.10 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 392.4$ (M+H) $^+$

元素分析：

 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 7/5HCl, 7/5H₂O

理論：%C 61.60；%H 7.15；%N 8.98；%Cl 10.61

検出：%C 61.70；%H 6.78；%N 8.86；%Cl 10.73。

【0877】

実施例12I

以下の項目を例外として、12Aに記載されるものと同様の手順に従って12Iを得た。

工程12.2：12.2aを12.2bに置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO d_6) δ 8.89 (brs, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.20 (brs, 2H), 2.92 (brm, 6H), 1.75 (brm, 6H), 0.86 (brm, 8H), 0.22 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 419.4$ (M+H) $^+$

元素分析：

 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 1H₂O

理論：%C 68.55；%H 7.88；%N 5.92

検出：%C 68.42；%H 7.73；%N 5.92。

【0878】

実施例12J

以下の項目を例外として、12Aに記載されるものと同様の手順に従って12Jを得た。

工程12.2：12.2aを12.2cに置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO d_6) δ 9.12 (brs, 1.5H), 7.54 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.62 (brs, 2H), 3.3

6 (b r m, 5 H), 2. 1 8 (b r m, 6 H), 1. 3 0 (b r m, 8 H), 1. 0 0 (m, 2 H), 0. 8 1 (t, 3 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 433.4$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₈H₃₆N₂O₂, 1 HCl, 2 H₂O

理論: %C 66. 58; %H 8. 18; %N 5. 55

検出: %C 66. 82; %H 7. 88; %N 5. 59。

【0879】

実施例 12 K

以下の項目を例外として、12 Aに記載されるものと同様の手順に従って12 Kを得た。
10

工程12. 2: 12. 2 aを12. 2 bに置き換えた。

工程12. 4: 1. 6を1. 7に置き換え、方法12 Aを用いた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 73 (b r s, 1 H), 9. 61 (b r s, 1 H), 8. 47 (s, 1 H), 7. 65 (m, 2 H), 7. 20 (m, 1 H), 6. 90 (d, 1 H), 6. 82 (d, 1 H), 5. 66 (s, 1 H), 3. 59 (q, 2 H), 3. 41 (b r m, 6 H), 2. 24 (b r s, 4 H), 2. 01 (b r m, 2 H), 1. 25 (b r m, 8 H), 0. 54 (t, 3 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 420.4$ (M+H)⁺。

【0880】

実施例 12 L

以下の項目を例外として、12 Aに記載されるものと同様の手順に従って12 Lを得た。
20

工程12. 2: 12. 2 aを12. 2 cに置き換えた。

工程12. 4: 1. 6を1. 7に置き換え、方法12 Aを用いた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 86 (b r d, 1. 5 H), 8. 43 (d, 1 H), 7. 66 (d d, 1 H), 7. 48 (d, 1 H), 7. 16 (t, 1 H), 6. 91 (d, 1 H), 6. 79 (d, 1 H), 5. 98 (s, 1 H), 3. 40 (q, 2 H), 3. 12 (b r m, 5 H), 1. 94 (b r m, 6 H), 1. 10 (m, 5 H), 1. 01 (t, 3 H), 0. 76 (m, 2 H), 0. 56 (t, 3 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 434.3$ (M+H)⁺。
30

【0881】

実施例 13 A

13. 2の調整

1. 5 a (7. 80 g、17. 35 mmol、1. 0当量) のジメトキシエタン (75 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (26. 03 mL、52. 06 mmol、3. 0当量)、塩化リチウム (2. 21 g、52. 06 mmol、3. 0当量)、13. 1 (3. 44 g、19. 09 mmol、1. 1当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 40 g、0. 35 mmol、0. 02当量) の2 N水溶液を順次加えた。その混合物を窒素下で一晩還流した。その後、混合物を室温まで冷却し、水 (250 mL) を加えた。混合物を酢酸エチルによって抽出した。有機層を塩水によって更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。
40

収率: 64%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 02 (d, 2 H), 7. 49 (d, 2 H), 7. 23 (m, 1 H), 6. 99 (d, 1 H), 6. 92 (m, 2 H), 5. 92 (s, 1 H), 3. 88 (s, 3 H), 3. 70 (m, 2 H), 3. 27 (m, 2 H), 1. 89 (m, 2 H), 1. 71 (m, 2 H), 1. 42 (s, 9 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 436.0$ (M+H)⁺。

【0882】

50

13.3の調整

窒素下、0℃で、13.2 (4.71 g、10.81 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液をの水酸化リチウム一水和物 (0.54 g、12.98 mmol、1.2当量) 水溶液 (30 mL) に滴下して加えた。混合物は、室温で、終夜攪拌された。その後、混合物を減圧下で濃縮し、水に再び溶解した。その後、濃塩酸を用いて混合物をpH2に酸性化した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、粗生成物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：98%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (br s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

質量スペクトル分析 m/z = 420.1 (M-H)⁻。

【0883】

13Aの調整

トリフルオロ酢酸 (0.15 mL、1.96 mmol、5.5当量) を13.3 (0.15 g、0.36 mmol、1.0当量) の無水ジクロロメタン (5 mL) 冷却 (0℃) 溶液に滴下して加えた。混合物を室温まで暖め、室温で一晩攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルによって粉末にした。結果物の沈殿を濾過によって収集した。

収率：87%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (br s, 1H), 8.67 (m, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H)

質量スペクトル分析 m/z = 322.1 (M+H)⁺

元素分析：

C₂₀H₁₉NO₃, CF₃CO₂H, 0.2H₂O

理論：%C 60.19；%H 4.68；%N 3.19

検出：%C 60.18；%H 4.61；%N 3.24。

【0884】

実施例13B

13.5aの調整

O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウランテトラフルオロホウ酸塩 (150.8 mg、0.47 mmol、1.1当量) を、13.3 (180.0 mg、0.43 mmol、1.0当量)、3.4a (50.3 mg、0.94 mmol、2.2当量)、及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、0.94 mmol、2.2当量) のアセトニトリル (5 mL) 冷却 (0℃) 溶液に加えた。その溶液を室温で一晩攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。酢酸エチル (10 mL) と、重炭酸ナトリウム (10 mL) 飽和水溶液とを粗生成物に加え、その混合物を室温で20分間攪拌した。相を分離させ、有機相を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：10%

質量スペクトル分析 m/z = 421.2 (M+H)⁺。

【0885】

13Bの調整

塩酸ジエチルエーテル (0.12 mL、0.24 mmol、5.5当量) の2.0 M溶液を、13.5a (18 mg、0.04 mmol、1.0当量) の無水メタノール (5 mL)

L) 冷却 (0℃) 溶液に滴下して加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルによって粉末にした。結果物の沈殿を濾過によって収集した。

収率：70%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.99 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.08 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 321.1$ (M+H) $^+$ 。

【0886】

10

実施例 13C

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Cを得た。

工程 13.6: 3.4aを3.4bに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.05 (m, 2H), 8.55 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.81 (m, 3H), 2.08 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 335.2$ (M+H) $^+$ 。

【0887】

20

実施例 13D

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Dを得た。

工程 13.6: 3.4aを3.4cに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.50 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.85–1.70 (m, 4H), 1.10 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 349.2$ (M+H) $^+$

元素分析:

30

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, 0.25 (CH₃)₂CO, 0.25 H₂O

理論: %C 70.89; %H 7.32; %N 7.27

検出: %C 71.13; %H 7.04; %N 7.07。

【0888】

実施例 13E

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Eを得た。

工程 13.6: 3.4aを3.4eに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (brs, 1H), 9.31 (brs, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.04 (d, 6H)

40

質量スペクトル分析 $m/z = 377.2$ (M+H) $^+$ 。

【0889】

実施例 13F

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Fを得た。

工程 13.6: 3.4aを3.4jに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.08 (m, 2H), 7.42 (m

50

, 4 H), 7.24 (m, 1 H), 7.00 (m, 3 H), 5.91 (s, 1 H), 3.25 (m, 4 H), 2.96 (m, 6 H), 2.07 (m, 4 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 349.1 (M+H)^+$ 。

【0890】

実施例13G

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Gを得た。

工程13.6: 3.4aを3.4kに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (m, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.00 (m, 3 H), 5.92 (s, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 3.24 (m, 4 H), 2.09 (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 1.84 (m, 4 H)

10

質量スペクトル分析 $m/z = 375.1 (M+H)^+$ 。

【0891】

実施例13H

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Hを得た。

工程13.6: 3.4aを3.4oに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (m, 2 H), 7.39 (dd, 4 H), 7.24 (m, 1 H), 6.95 (m, 3 H), 5.91 (s, 1 H), 3.66 (brs, 2 H), 3.22 (m, 4 H), 2.10 (m, 4 H), 1.30 (m, 12 H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 405.3 (M+H)^+$

元素分析:

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 1 HCl, 0.5 H₂O

理論: %C 69.39; %H 7.62; %N 6.22

検出: %C 69.31; %H 7.64; %N 6.19。

【0892】

実施例13I

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Iを得た。

30

工程13.6: 3.4aを3.4pに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (m, 2 H), 7.46 (m, 4 H), 7.26 (m, 1 H), 7.01 (m, 3 H), 5.94 (s, 1 H), 3.61 (m, 6 H), 3.35 (m, 2 H), 3.21 (m, 4 H), 2.09 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 391.1 (M+H)^+$ 。

【0893】

実施例13J

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Jを得た。

40

工程13.6: 3.4aを3.4qに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (m, 2 H), 7.44 (m, 4 H), 7.26 (m, 1 H), 7.00 (m, 3 H), 5.91 (s, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 3.21 (m, 6 H), 2.09 (m, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 1.55 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 389.1 (M+H)^+$ 。

【0894】

実施例13K

以下の項目を例外として、13Bに記載されるものと同様の手順に従って13Kを得た。

50

。

工程 13.6 : 3.4 a を 13.4 a に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.75 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.00 (br m, 4H), 3.23 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.15 (br m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 403.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.3H₂O

10

理論：%C 70.27 ; %H 7.17 ; %N 6.30

検出：%C 70.02 ; %H 7.04 ; %N 6.27。

【0895】

実施例 13 L

以下の項目を例外として、13 B に記載されるものと同様の手順に従って 13 L を得た

。

工程 13.6 : 3.4 a を 13.4 b に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.90 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.00 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.30 (br m, 4H), 2.05 (m, 4H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 423.1$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 1H₂O

理論：%C 70.50 ; %H 6.13 ; %N 5.87

検出：%C 70.58 ; %H 5.95 ; %N 5.89。

【0896】

実施例 13 M

以下の項目を例外として、13 B に記載されるものと同様の手順に従って 13 M を得た

。

工程 13.6 : 3.4 a を 13.4 c に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.00 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 3.55-3.05 (m, 8H), 2.05 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.15 (m, 1H), 0.10 (m, 1H)

質量スペクトル分析 $m/z = 417.2$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.4H₂O

理論：%C 70.46 ; %H 7.40 ; %N 6.09

検出：%C 70.54 ; %H 7.30 ; %N 6.15。

【0897】

実施例 13 N

以下の項目を例外として、13 B に記載されるものと同様の手順に従って 13 N を得た

。

工程 13.6 : 3.4 a を 13.4 d に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.88 (m, 2H), 7.40 (br m, 10H), 7.00 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.88 (m, 3H), 2.02 (m, 4H)

50

質量スペクトル分析 $m/z = 425.2 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{28}H_{28}N_2O_2$, $1HCl$, $0.6H_2O$

理論：%C 71.28；%H 6.45；%N 5.94

検出：%C 71.13；%H 6.51；%N 5.97。

【0898】

実施例 13 O

以下の項目を例外として、13 Bに記載されるものと同様の手順に従って13 Oを得た

。

工程 13. 6 : 3. 4 a を 13. 4 e に置き換えた。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.65 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.99 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.19 (m, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 461.2 (M+H)^+$ 。

【0899】

実施例 13 P

以下の項目を例外として、13 Bに記載されるものと同様の手順に従って13 Pを得た

。

工程 13. 6 : 3. 4 a を 13. 4 f に置き換えた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.60 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.80 (brs, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.20 (m, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 421.2 (M+H)^+$ 。

【0900】

実施例 13 Q

以下の項目を例外として、13 Bに記載されるものと同様の手順に従って13 Qを得た

。

工程 13. 6 : 3. 4 a を 13. 4 g に置き換えた。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 10.32 (brs, 1H), 8.80 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 4.54 (brs, 2H), 3.84 (brs, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.97 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 404.3 (M+H)^+$ 。

【0901】

実施例 13 R

以下の項目を例外として、13 Bに記載されるものと同様の手順に従って13 Rを得た

40

。

工程 13. 6 : 3. 4 a を 13. 4 h に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.55 (m, 1H), 8.95 (m, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.30 (brm, 10H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.02 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 501.2 (M+H)^+$ 。

【0902】

実施例 13 S

13 Sの調整

50

2 N水酸化ナトリウム (1.0 mL、2 mmol、9.2 当量) 水溶液を、130 (0.10 g、0.22 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (5 mL) 及び無水エタノール (1 mL) 溶液に加えた。その混合物を室温で10時間攪拌し、2 N塩酸水溶液を用いてpH 6に酸性化した。混合物は、減圧の下で集中された。粗生成物をジクロロメタンに溶解した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。

収率：60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.43 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.65–2.90 (m, 9H), 1.91 (m, 6H), 1.52 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 433.1$ ($M+H$)⁺。

【0903】

実施例14A

14.2の調整

1.5a (5.00 g、11.12 mmol、1.0 当量) のジメトキシエタン (17 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (16.69 mL、33.37 mmol、3.0 当量)、塩化リチウム (1.41 g、33.37 mmol、3.0 当量)、14.1 (1.80 g、12.24 mmol、1.1 当量)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.26 g、0.22 mmol、0.02 当量) の2 N水溶液を順次加えた。その混合物を窒素下で10時間還流した。その後、混合物を室温まで冷却し、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。混合物をジクロロメタンによって抽出した。有機層を塩水によって更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルによって粉末にした。結果物の固体を濾過によって収集した。

収率：78%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.90 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 403.1$ ($M+H$)⁺。

【0904】

14.4の調整

14.2 (3.49 g、8.67 mmol、1.0 当量)、14.3 (1.13 g、17.34 mmol、2.0 当量)、及び臭化亜鉛 (0.98 g、4.34 mmol、0.5 当量) のイソプロパノール (70 mL) 及び水 (50 mL) 混合物を3日間還流した。その後、反応混合物を0℃まで冷却し、3 N塩酸水溶液を用いてpH 1に酸性化した。その混合物を酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテル (30 mL) を加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。粗化合物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：89%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.10 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 446.0$ ($M+H$)⁺。

【0905】

14Aの調整

塩酸ジエチルエーテル (21.3 mL、42.58 mmol、5.5 当量) の2.0 M溶液を、14.4 (3.71 g、7.74 mmol、1.0 当量) の無水ジクロロメタン (25 mL) 冷却 (0℃) 溶液に滴下して加えた。混合物を室温まで暖め、室温で更に10

10

20

30

40

50

時間攪拌し続けた。ジエチルエーテル（100 mL）を溶液に加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：極性が増加したジクロロメタン／メタノール混合物）。

収率：20%

^1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ） δ 9.08 (br s, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.06 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 346.1$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$, 1HCl, 0.5H₂O

理論：%C 61.46；%H 5.42；%N 17.92

検出：%C 61.52；%H 5.23；%N 17.63。

【0906】

実施例 14B

14.5 及び 14.6 の準備

ヨウ化メチル（2.8c）（0.35 mL、0.0056 mol、5.0 当量）を、14.4（0.500 g、0.0011 mol、1.0 当量）及びトリエチルアミン（0.80 mL、0.0056 mol、5.0 当量）の無水ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液に滴下して加え、その混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を水（50 mL）に注入し、酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率 14.5（主な位置異性体）：65%

質量スペクトル分析 $m/z = 460.1$ (M+H) $^+$

収率 14.6（主な位置異性体）：17%

質量スペクトル分析 $m/z = 460.2$ (M+H) $^+$ 。

【0907】

14B の準備

塩酸ジエチルエーテル（10 mL）の2.0 M無水溶液を、14.5（0.330 g、0.00071 mol、1.0 当量）の無水ジクロロメタン（10 mL）冷却（0℃）溶液に滴下して加えた。混合物を室温まで暖め、室温で更に16時間攪拌し続けた。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを残留物に加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：90%

^1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ） δ 8.80 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.90–7.10 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.15–3.40 (m, 4H), 1.95–2.15 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 360.1$ (M+H) $^+$ 。

【0908】

実施例 14C

14C の準備

塩酸ジエチルエーテル（5 mL）の2.0 M無水溶液を、14.6（0.090 g、0.00019 mol、1.0 当量）の無水ジクロロメタン（10 mL）冷却（0℃）溶液に滴下して加えた。その混合物を室温まで暖め、室温で更に10時間攪拌し続けた。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを残留物に加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：88%

^1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ） δ 8.80 (m, 1.5H), 7.90

(d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.90–7.10 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 1.95–2.15 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 360.2$ (M+H)⁺。

【0909】

実施例15A

以下の項目を例外として、15Cに記載されるものと同様の手順に従って15Aを得た。

工程15.1: 15.1cを15.1aに置き換えた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (br m, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (br m, 4H), 2.11 (br m, 2H), 2.00 (br m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 418.1$ (M+H)⁺。

【0910】

実施例15B

以下の項目を例外として、15Cに記載されるものと同様の手順に従って15Bを得た。

工程15.1: 15.1cを15.1bに置き換えた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.00 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.10–3.40 (m, 6H), 1.95–2.18 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 432.2$ (M+H)⁺。

【0911】

実施例15C

15.2a及び15.3aの調整

エチルプロモブチレート (15.1c) (0.40mL、0.0028mol、2.5当量)を、14.4 (0.500g、0.0011mol、1.0当量)及びトリエチルアミン (0.40mL、0.0028mol、2.5当量)の無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液に滴下して加え、その混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を水 (50mL)に注入し、酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率 15.2a (主な位置異性体): 82%

(15.2a) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.15 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 560.2$ (M+H)⁺

収率 15.3a (主な位置異性体): 6%

(15.3a) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.10 (t, 3H)

10

20

30

40

50

質量スペクトル分析 $m/z = 560.2 (M+H)^+$ 。

【0912】

15Cの調整

塩酸ジエチルエーテル (10 mL) の 2.0 M 無水溶液を、15.2a (0.520 g、0.00092 mol、1.0 当量) の無水ジクロロメタン (10 mL) 冷却 (0 °C) 溶液に滴下して加えた。混合物を室温まで暖め、室温で更に 10 時間攪拌し続けた。塩酸ジエチルエーテル (10 mL) の 2.0 M 無水溶液を混合物に加え、それを室温で更に 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：70%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.80 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.15 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 460.2 (M+H)^+$

実施例 15D

以下の項目を例外として、15Cに記載されるものと同様の手順に従って15Dを得た。

工程 15.1 : 15.1c を 15.1d に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (br m, 1.5H), 8.14 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.78 (t, 2H), 4.04 (q, 2H), 3.22 (br m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.11 (br m, 2H), 2.01 (br m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.16 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 474.2 (M+H)^+$ 。

【0913】

実施例 15E

以下の項目を例外として、15Cに記載されるものと同様の手順に従って15Eを得た。

工程 15.1 : 15.1c を 15.1e に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (br m, 1.5H), 8.14 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.76 (t, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.22 (br m, 4H), 2.29 (t, 2H), 2.10 (br m, 2H), 2.00 (br m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.14 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 488.2 (M+H)^+$ 。

【0914】

実施例 15F

以下の項目を例外として、15Hに記載されるものと同様の手順に従って15Fを得た。

工程 15.1 : 15.1c を 15.1a に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (br m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 2.11 (br m, 2H), 2.00 (br m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 418.2 (M+H)^+$ 。

【0915】

実施例 15G

10

20

30

40

50

以下の項目を例外として、15Hに記載されるものと同様の手順に従って15Gを得た。

工程15. 1:15. 1cを15. 1bに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 78 (br m, 1H), 7. 91 (d, 2H), 7. 64 (d, 2H), 7. 29 (m, 1H), 7. 05 (m, 2H), 6. 98 (m, 1H), 6. 04 (s, 1H), 4. 71 (t, 2H), 3. 56 (s, 3H), 3. 23 (m, 4H), 3. 11 (t, 2H), 2. 12 (br m, 2H), 2. 00 (br m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 432. 1$ (M+H) $^+$ 。

【0916】

10

実施例15H

15Hの準備

塩酸ジエチルエーテル (10 mL) の2. 0 M無水溶液を、15. 3a (0. 030 g、0. 000053 mol、1. 0当量) の無水ジクロロメタン (10 mL) 冷却 (0℃) 溶液に滴下して加えた。混合物を室温まで暖め、室温で更に10時間攪拌し続けた。塩酸ジエチルエーテル (10 mL) の2. 0 M無水溶液を更に混合物に加え、それを室温で更に6時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率: 57%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9. 00 (m, 1. 5H), 7. 90 (d, 2H), 7. 62 (d, 2H), 7. 30 (m, 1H), 7. 05 (m, 2H), 6. 95 (m, 1H), 6. 00 (s, 1H), 4. 60 (t, 2H), 4. 00 (q, 2H), 3. 25 (m, 4H), 2. 40 (m, 2H), 2. 10 (m, 6H), 1. 15 (t, 3H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 460. 2$ (M+H) $^+$ 。

【0917】

実施例15I

以下の項目を例外として、15Hに記載されるものと同様の手順に従って15Iを得た。

工程15. 1:15. 1cを15. 1dに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 96 (br m, 1. 5H), 7. 89 (d, 2H), 7. 63 (d, 2H), 7. 29 (t, 1H), 7. 06 (m, 2H), 6. 97 (m, 1H), 6. 03 (s, 1H), 4. 55 (t, 2H), 4. 01 (q, 2H), 3. 22 (br m, 4H), 2. 29 (t, 2H), 2. 12 (br m, 2H), 2. 02 (br m, 2H), 1. 85 (m, 2H), 1. 49 (m, 2H), 1. 13 (t, 3H)

30

質量スペクトル分析 $m/z = 474. 3$ (M+H) $^+$ 。

【0918】

実施例15J

以下の項目を例外として、15Hに記載されるものと同様の手順に従って15Jを得た。

40

工程15. 1:15. 1cを15. 1eに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 93 (br m, 1H), 7. 87 (d, 2H), 7. 62 (d, 2H), 7. 29 (t, 1H), 7. 05 (m, 2H), 6. 97 (m, 1H), 6. 03 (s, 1H), 4. 52 (t, 2H), 4. 01 (q, 2H), 3. 23 (br m, 4H), 2. 22 (t, 2H), 2. 11 (br m, 2H), 2. 02 (br m, 2H), 1. 83 (m, 2H), 1. 47 (m, 2H), 1. 23 (m, 2H), 1. 14 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 488. 3$ (M+H) $^+$ 。

【0919】

50

実施例 15 K

以下の項目を例外として、15 Lに記載されるものと同様の手順に従って15 Kを得た。

工程 15. 6 : 15 Cを15 Aに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 18 (d, 2H), 7. 60 (d, 2H), 7. 29 (t, 1H), 7. 06 (t, 2H), 6. 97 (m, 1H), 6. 02 (s, 1H), 5. 80 (s, 2H), 3. 27 (br m, 4H), 2. 13 (br m, 2H), 2. 00 (br m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 404. 1$ (M+H) $^+$ 。

【0920】

10

実施例 15 L

15 Lの準備

2 N水酸化ナトリウム水溶液 (1. 8 mL、0. 0036 モル、5. 5 当量) を、15 C (0. 300 g、0. 00060 mol、1. 0 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び無水エタノール (1 mL) 溶液に加えた。その混合物を室温で10時間攪拌し、2 N塩酸水溶液を用いてpH 6に酸性化した。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを加えた。その後、混合物を室温で1時間攪拌した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、水及びジエチルエーテルによって数回洗浄した。

収率 : 98 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6 + CF₃CO₂D) δ 8. 80 (m, 1H), 8. 20 (m, 2H), 7. 70 (m, 2H), 7. 30 (m, 1H), 7. 00 (m, 3H), 6. 00 (s, 1H), 4. 80 (m, 2H), 3. 30 (m, 4H), 2. 60–1. 95 (m, 8H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 432. 1$ (M+H) $^+$ 。

【0921】

実施例 15 M

以下の項目を例外として、15 Lに記載されるものと同様の手順に従って15 Mを得た。

工程 15. 6 : 15 Cを15 Dに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 76 (br m, 1H), 8. 16 (d, 2H), 7. 58 (d, 2H), 7. 29 (t, 1H), 7. 06 (t, 2H), 6. 97 (m, 1H), 6. 00 (s, 1H), 4. 78 (t, 2H), 3. 24 (m, 4H), 2. 31 (t, 2H), 2. 13 (br m, 2H), 2. 01 (br m, 4H), 1. 56 (m, 2H)

30

質量スペクトル分析 $m/z = 446. 2$ (M+H) $^+$ 。

【0922】

実施例 15 N

以下の項目を例外として、15 Lに記載されるものと同様の手順に従って15 Nを得た。

工程 15. 6 : 15 Cを15 Eに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8. 62 (br m, 1. 5H), 8. 15 (d, 2H), 7. 57 (d, 2H), 7. 28 (m, 1H), 7. 05 (m, 2H), 6. 97 (m, 1H), 6. 00 (s, 1H), 4. 76 (t, 2H), 3. 25 (br m, 4H), 2. 21 (t, 2H), 2. 11 (br m, 2H), 1. 98 (br m, 4H), 1. 55 (m, 2H), 1. 31 (m, 2H)

40

質量スペクトル分析 $m/z = 460. 2$ (M+H) $^+$ 。

【0923】

実施例 16 A

以下の項目を例外として、14 Aに記載されるものと同様の手順に従って16 Aを得た。

50

工程 14. 1 : 14. 1 を 16. 1 に置き換えた (工程 16. 1 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.00 (brs, 2H), 8.12 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.05 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 346.1$ ($M+H$) $^+$ 。

【0924】

実施例 16B

以下の項目を例外として、14Bに記載されるものと同様の手順に従って16Bを得た。

10

工程 14. 1 : 14. 1 を 16. 1 に置き換えた (工程 16. 1 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.66 (brm, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.23 (brm, 4H), 2.12 (brm, 2H), 2.00 (brm, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 360.1$ ($M+H$) $^+$ 。

【0925】

実施例 16C

以下の項目を例外として、14Cに記載されるものと同様の手順に従って16Cを得た。

20

工程 14. 1 : 14. 1 を 16. 1 に置き換えた (工程 16. 1 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.73 (brm, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.23 (brm, 4H), 2.11 (brm, 2H), 1.99 (brm, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 360.1$ ($M+H$) $^+$ 。

【0926】

実施例 17A

以下の項目を例外として、15Aに記載されるものと同様の手順に従って17Aを得た。

30

工程 15. 1 : 14. 4 を 16. 3 に置き換えた (工程 17. 1 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.93 (brs, 1.5H), 8.13 (m, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (brm, 4H), 2.12 (brm, 2H), 2.02 (brm, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 418.1$ ($M+H$) $^+$ 。

【0927】

実施例 17B

以下の項目を例外として、15Cに記載されるものと同様の手順に従って17Bを得た。

40

工程 15. 1 : 14. 4 を 16. 3 に置き換えた (工程 17. 1 も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.07 (brs, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.79 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.42 (t, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.09 (brm, 4H), 1.16 (t, 3H)

50

質量スペクトル分析 $m/z = 460.2 (M+H)^+$ 。

【0928】

実施例17C

以下の項目を例外として、15Fに記載されるものと同様の手順に従って17Cを得た。

工程15. 1:14. 4を16. 3に置き換えた(工程17. 1も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.95 (brs, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.23 (brm, 4H), 2.10 (brm, 2H), 2.01 (brm, 2H) 10

質量スペクトル分析 $m/z = 418.1 (M+H)^+$ 。

【0929】

実施例17D

以下の項目を例外として、15Cに記載されるものと同様の手順に従って17Dを得た。

工程15. 1:14. 4を16. 3に置き換えた(工程17. 1も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.37 (dt, 1H), 8.30 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.47 (t, 2H), 4.22 (brs, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.02–3.46 (brm, 10H), 2.48 (brm, 2H), 2.22 (brm, 2H) 20

質量スペクトル分析 $m/z = 459.2 (M+H)^+$ 。

【0930】

実施例17E

以下の項目を例外として、15Kに記載されるものと同様の手順に従って17Eを得た。

工程15. 1:14. 4を16. 3に置き換えた(工程17. 1も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.87 (brm, 2H), 8.13 (dt, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.24 (brm, 4H), 2.12 (brm, 2H), 2.02 (brm, 2H) 30

質量スペクトル分析 $m/z = 404.1 (M+H)^+$ 。

【0931】

実施例17F

以下の項目を例外として、15Lに記載されるものと同様の手順に従って17Fを得た。

工程15. 1:14. 4を16. 3に置き換えた(工程17. 1も参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.11 (dt, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.54 (dt, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (t, 2H), 3.21 (brm, 4H), 2.34 (t, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.10 (brm, 4H) 40

質量スペクトル分析 $m/z = 432.1 (M+H)^+$ 。

【0932】

実施例18A

18. 2の調整

13. 5a (0.300 g、0.00071 mol、1.0当量) 及びローソン試薬 (Lawesson's reagent) (18. 1) (0.288 g、0.00071 m 50

0.1、1当量) トルエン (10 mL) 混合物を6時間還流した。その混合物を室温まで冷却し、重炭酸ナトリウム (50 mL) の飽和水溶液に注入し、酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを混合物に加え、それを室温で1時間攪拌した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄し、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率: 64%

質量スペクトル分析 $m/z = 434.93 (M-H)^-$ 。

【0933】

18.4aの調整

10

18.2 (1 g、0.0022 mol、1.0当量) 及び1-ブロモピナロン (18.3a) (0.30 mL、0.0022 mol、1.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合物を、室温で48時間攪拌した。その混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に注入し、酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 55%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.35 (s, 9H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 517.2 (M+H)^+$ 。

【0934】

18Aの調整

18.4a (0.600 g、0.0011 mol、1.0当量) の無水ジクロロメタン (20 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル (5.8 mL、0.0011 mol、10.0当量) の2.0M溶液を滴下して加えた。その混合物を室温までゆっくり暖め、12時間攪拌し続けた。混合物を減圧下で濃縮した。その後、ジエチルエーテルを混合物に加え、それを室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄し、真空下で乾燥させた。

30

収率: 80%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.00 (m, 4H), 1.30 (s, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 417.3 (M+H)^+$ 。

【0935】

実施例18B

以下の項目を例外として、18Aに記載されるものと同様の手順に従って18Bを得た。

40

工程18.3: 18.3aを18.3bに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (brs, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (m, 4H), 7.52 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.22 (brm, 4H), 2.07 (brm, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 437.1 (M+H)^+$ 。

【0936】

実施例18C

18.6の調整

50

14.2 (1 g、0.00248 mol、1.0 当量)、塩酸ヒドロキシルアミン (18.5) (0.260 g、0.0037 mol、1.5 当量)、及びトリエチルアミン (0.70 mL、0.0049 mol、2.0 当量) の無水エタノール (15 mL) 混合物を、6 時間還流した。その混合物を室温まで冷却し、水に注入した。結果物の沈殿を濾過によって収集し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させ、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：75%

質量スペクトル分析 $m/z = 436.2 (M+H)^+$ 。

【0937】

18.7 の準備

塩化アセチル (6.7) (0.07 mL、0.00097 mol、2.0 当量) を 18.6 (0.212 g、0.00048 mol、1.0 当量) ピリジン (2 mL) 還流溶液に滴下して加えた。その混合物を加熱して、3 時間還流した。混合物を室温まで冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に注入し、酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩酸及び塩水の 1 N 水溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を減圧下で濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：35%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.05 (d, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (s, 4H), 1.40 (s, 5H)

質量スペクトル分析 $m/z = 460.1 (M+H)^+$ 。

【0938】

18C の準備

18.7 (0.300 g、0.00065 mol、1.0 当量) 無水ジクロロメタン (20 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル (3.2 mL、0.0065 mol、10.0 当量) の 2.0 M 溶液を滴下して加えた。その混合物を室温までゆっくり暖め、12 時間攪拌し続けた。混合物を減圧下で濃縮した。その後、ジエチルエーテルを混合物に加え、それを室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄し、真空下で乾燥させた。

収率：60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.45–2.80 (m, 3H), 2.10 (m, 4H)

質量スペクトル分析 $m/z = 360.3 (M+H)^+$ 。

【0939】

実施例 19A

19.2 の調整

19.1 (29.75 g、127.5 mmol、1.2 当量) 乾燥メタノール (200 mL) 溶液に、ピロリジン (17.6 mL、212.6 mmol、2.0 当量) を加え、続いて 2'-ヒドロキシアセトフェノン (1.1 a) (12.8 mL、106.3 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を 10 時間還流しながら加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、1 M 塩酸水溶液 (3 × 200 mL)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 × 200 mL)、及び塩水によって洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、粗生成物を得るために減圧下で濃縮し、それを更なる精製をせずに次の工程に用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, 1H), 7.50 (m,

10

20

30

40

50

1 H), 7.42–7.29 (m, 5 H), 7.00 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 3.97 (brs, 2 H), 3.29 (brs, 2 H), 2.71 (s, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 352.1$ (M+H)⁺。

【0940】

19.3の調整

窒素下、−78℃で、オーブンで乾燥させた二股1 Lフラスコに19.2 (45.4 g、106.3 mmol、1.0当量) 乾燥テトラヒドロフラン (350 mL) 溶液を満たし、更にリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの1.0 Mテトラヒドロフラン (127.6 mL、127.6 mmol、1.2当量) 溶液を45分間にわたって加えた。反応混合物を1時間−78℃に保ち、N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンアミド) (1.4) (45.57 g、127.6 mmol、1.2当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液を45分間にわたって加えた。反応混合物を1時間−78℃に保ち、その後、ゆっくり室温まで暖め、室温で更に10時間攪拌した。反応を急冷させるために氷水 (300 mL) を加え、生成物をジエチルエーテル (500 mL) によって抽出した。その後、有機相を1 M塩酸 (3×150 mL) 水溶液、1 M水酸化ナトリウム (3×150 mL) 水溶液、及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を粗生成物を得るために減圧下で濃縮し、それを更なる精製をせずに次の工程に用いた。

質量スペクトル分析 $m/z = 484.0$ (M+H)⁺。

【0941】

19.4の調整

0℃で、1.14 (53.58 g、212.6 mmol、2.0当量) N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、酢酸カリウム (31.3 g、318.9 mmol、3.0当量)、ジクロロメタン (2.33 g、3.19 mmol、0.03当量) との1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセンパラジウム (II) クロリド錯体を加えた。反応混合物を80℃まで加熱し、80℃になったら19.3 (60 g、粗生成物、106.3 mmol、1.0当量) N, N-ジメチルホルムアミド、(100 mL) 溶液を反応混合物に30分間にわたって加えた。その後、反応混合物を80℃で10時間攪拌した。ジエチルエーテル (500 mL) 及び水 (300 mL) を加え、二相を分離させた。有機相を1 M塩酸 (2×150 mL) 水溶液及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。有機物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 3つの工程で75%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, 1 H), 7.43–7.28 (m, 5 H), 7.11 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.94 (brs, 2 H), 3.34 (brs, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.33 (s, 12 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 462.2$ (M+H)⁺。

【0942】

19.6の調整

tert-ブチル4-ブロモフェニルカルバマート (19.5) (20.7 g、76 mmol、1.04当量) ジメトキシエタン (200 mL) 溶液に、窒素下で、炭酸ナトリウム (109.5 mL、210 mmol、3.0当量)、塩化リチウム (9.28 g、210 mmol、3.0当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.69 g、1.46 mmol、0.02当量)、及び19.4 (33.7 g、73 mmol、1.0当量) の2 M水溶液を順次加えた。反応混合物を10時間還流しながら加熱した。水 (500 mL) 及びジエチルエーテル (300 mL) を加え、二相を分離させた。有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し

た。結果物の泡状の固体をヘキサンに浸漬させ、細かい粉末を濾過によって収集した。

収率：91%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.30 (m, 7H), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.96 (brs, 2H), 3.40 (brs, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 527.4$ (M+H)⁺。

【0943】

19.7の調整

19.6 (35.5 g, 67 mmol, 1.0当量) 無水ジクロロメタン (150 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (167.5 mL, 335 mmol, 5.0当量) の2.0 M溶液をゆっくり加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。結果物の泡状の固体をジエチルエーテルに浸漬させ、細かい粉末を濾過によって収集した。この粗生成物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

質量スペクトル分析 $m/z = 427.3$ (M+H)⁺。

【0944】

19.9aの調整

0℃で、19.7 (1.28 g, 粗生成物, 3 mmol, 1.0当量) の乾燥ジクロロメタン (80 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (2.1 mL, 15 mmol, 5.0当量) をゆっくり加え、続いて、塩化イソブチリル (19.8a) (0.48 mL, 4.5 mmol, 1.5当量) を滴下して加えた。混合物を室温までゆっくり暖め、室温で10時間攪拌した。ジクロロメタン (100 mL) を加え、その混合物を1 N塩酸水溶液 (3 × 50 mL)、重炭酸ナトリウム (2 × 50 mL) の飽和水溶液、及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗生成物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液：極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：81% (2つの工程の間)

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 2H), 7.40–7.27 (m, 8H), 7.17 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.96 (brs, 2H), 3.41 (brs, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 467.3$ (M+H)⁺。

【0945】

19Aの準備

19.9a (1.2 g, 2.44 mmol, 1.0当量) の乾燥ジクロロメタン (20 mL) 攪拌溶液に、ヨードトリメチルシラン (0.66 mL, 4.89 mmol, 2.0当量) を滴下して加えた。室温で1時間攪拌した後に、混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させた。1 N塩酸水溶液 (300 mL) 及びジエチルエーテル (200 mL) を残留物に加えた。結果物の固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄し、真空下で乾燥させた。

収率：92%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.98 (brs, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.36–7.22 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 1.11 (d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 363.4$ (M+H)⁺。

【0946】

実施例19B

以下の項目を例外として、19Aに記載されるものと同様の手順に従って19Bを得た

10

20

30

40

50

。

工程 19. 6 : 19. 8 a を 19. 8 b に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 10. 04 (s, 1H), 8. 90 (m, 2H), 7. 71 (m, 2H), 7. 29 (m, 2H), 7. 25 (m, 1H), 7. 03 (m, 2H), 6. 94 (m, 1H), 5. 82 (s, 1H), 3. 44–3. 11 (m, 4H), 2. 25 (m, 1H), 2. 02 (m, 4H), 1. 51 (m, 4H), 0. 86 (t, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 391. 4$ (M+H) $^+$ 。

【0947】

実施例 19 C

19. 10 の調整

0℃で、19. 7 (4. 63 g、粗生成物、10 mmol、1. 0 当量) の乾燥ピリジン (10 mL) 溶液に、塩化イソプロピルスルホニル (6. 5 b) (1. 68 mL、15 mmol、1. 5 当量) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 10 時間攪拌した。ピリジンを減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。溶液を 1 M 塩酸水溶液 (5×50 mL) 及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 55% (2つの工程の間)

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 43–7. 16 (m, 10H), 6. 99 (dd, 1H), 6. 94 (dd, 1H), 6. 86 (m, 1H), 6. 60 (s, 1H), 5. 51 (s, 1H), 5. 15 (s, 2H), 3. 96 (brs, 2H), 3. 49–3. 30 (m, 3H), 2. 06 (m, 2H), 1. 67 (m, 2H), 1. 43 (d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 533. 3$ (M+H) $^+$ 。

【0948】

19 C の調整

19. 9 a (1. 37 g、2. 57 mmol、1. 0 当量) の乾燥ジクロロメタン (20 mL) 攪拌溶液に、ヨードトリメチルシラン (0. 70 mL、5. 14 mmol、2. 0 当量) を滴下して加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物に 1 M 塩酸水溶液 (300 mL) 及びジエチルエーテル (200 mL) を加えた。結果物の固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。粗化合物を分取液体クロマトグラフィによって更に精製した (移動層: アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率: 66%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9. 93 (brs, 1H), 8. 67 (brs, 2H), 7. 36–7. 22 (m, 5H), 7. 05–6. 91 (m, 3H), 5. 83 (s, 1H), 3. 32–3. 14 (m, 5H), 2. 06 (m, 2H), 1. 93 (m, 2H), 1. 26 (d, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 399. 3$ (M+H) $^+$ 。

【0949】

実施例 19 D

19. 12 の調整

0℃で、19. 7 (1. 28 g、粗生成物、2. 67 mmol、1. 0 当量) の乾燥ピリジン (15 mL) 溶液に、エチルイソシアン酸塩 (19. 11) (0. 33 mL、4. 15 mmol、1. 5 当量) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 10 時間攪拌した。ピリジンを減圧下で除去し、残留物を水 (100 mL) とジクロロメタン (200 mL) との間に分離させた。有機層を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：78%（2つの工程の間）

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.44–7.12（m, 10H）, 7.05–6.79（m, 4H）, 5.45（s, 1H）, 5.16（m, 3H）, 3.95（br s, 2H）, 3.50–3.26（m, 4H）, 2.04（m, 2H）, 1.65（m, 2H）, 1.16（t, 3H）

質量スペクトル分析 $m/z = 498.4$ （ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

【0950】

19Dの調整

19.12（1.03 g、2.09 mmol、1.0当量）の乾燥ジクロロメタン（20 mL）攪拌溶液に、ヨードトリメチルシラン（0.57 mL、4.18 mmol、2.0当量）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール（50 mL）に懸濁し、室温で更に1時間攪拌した。結果物の固体を濾過によって収集し、メタノールによって洗浄した。その固体を1 M水酸化ナトリウム水溶液（3 × 10 mL）及び水（2 × 10 mL）によって更に洗浄し、その後、真空下で乾燥させた。

10

収率：60%

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.54（s, 1H）, 7.44（d, 2H）, 7.18（m, 3H）, 6.98（m, 1H）, 6.91（m, 1H）, 6.86（m, 1H）, 6.13（t, 1H）, 5.72（s, 1H）, 3.11（m, 2H）, 2.89（m, 2H）, 2.74（m, 2H）, 1.77（m, 2H）, 1.67（m, 2H）, 1.06（t, 3H）

20

質量スペクトル分析 $m/z = 364.4$ （ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ 。

【0951】

実施例20A

20Aの調整

トリエチルアミン（0.37 mL、2.66 mmol、2.2当量）を、1A（0.50 g、1.21 mmol、1.0当量）の無水テトラヒドロフラン（4 mL）溶液に加えた。その後、無水メタノール（4 mL）を加え、続いて20.1a（0.20 mL、2.42 mmol、2.0当量）を加えた。窒素下、室温で、ナトリウムシアノボロハイドライド（0.09 g、1.45 mmol、1.2当量）を反応混合物に加え、それを30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン（30 mL）及び水（10 mL）を加え、懸濁液を室温で10分間攪拌した。相を分離させた。有機相を水および塩水によって更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却（0℃）溶液に、無水塩酸ジエチルエーテル（5 mL）の2.0 M溶液を滴下して加えた。その後、混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

30

収率：65%

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.63（br s, 0.25H）, 10.50（br s, 0.75H）, 7.42（m, 4H）, 7.28（m, 1H）, 7.08（d, 1H）, 6.98（m, 2H）, 6.27（s, 0.25H）, 5.85（s, 0.75H）, 3.37（br m, 8H）, 2.82（s, 3H）, 2.11（m, 4H）, 1.12（m, 6H）

40

質量スペクトル分析 $m/z = 391.2$ （ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.9H₂O

理論：%C 67.75；%H 7.46；%N 6.32

検出：%C 67.89；%H 7.32；%N 6.26。

【0952】

実施例20B

50

以下の項目を例外として、20Aに記載されるものと同様の手順に従って20Bを得た。

工程20.1:1Aを11Aに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.08 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 407.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₅H₃₀N₂O₃, 1HCl, 0.5H₂O

理論: %C 66.43; %H 7.14; %N 6.20

検出: %C 66.53; %H 7.06; %N 6.24。

【0953】

実施例20C

以下の項目を例外として、20Aに記載されるものと同様の手順に従って20Cを得た。

工程20.1:1Aを11Bに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (br s, 1H), 9.74 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.49 (d, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.79 (d, 3H), 2.12 (m, 4H), 1.16 (m, 3H), 1.08 (m, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 408.3$ (M+H)⁺。

【0954】

実施例20D

以下の項目を例外として、20Aに記載されるものと同様の手順に従って20Dを得た。

工程20.1:1Aを3Dに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (m, 0.25H), 10.85 (m, 0.75H), 7.80 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (m, 0.75H), 7.02 (m, 0.25H), 6.32 (s, 0.25H), 5.91 (s, 0.75H), 3.33 (m, 10H), 2.80 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 434.4$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₆H₃₁N₃O₃, 1HCl, 1H₂O

理論: %C 63.99; %H 7.02; %N 8.61

検出: %C 64.11; %H 6.70; %N 8.49。

【0955】

実施例20E

以下の項目を例外として、20Aに記載されるものと同様の手順に従って20Eを得た。

工程20.1:1Aを3Eに置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.31 (m, 10H), 2.82 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.12 (m, 3H), 1.16 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 448.5$ (M+H)⁺

元素分析：

$C_{27}H_{33}N_3O_3$, 1HCl, $1H_2O$

理論：%C 64.59；%H 7.23；%N 8.37

検出：%C 64.77；%H 7.27；%N 8.40。

【0956】

実施例 20F

以下の項目を例外として、20Aに記載されるものと同様の手順に従って20Fを得た。

工程 20.1：1Aを3Fに置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (brs, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.20 (m, 10H), 2.72 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.10 (m, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 462.5$ (M+H)⁺

元素分析：

$C_{28}H_{35}N_3O_3$, 1HCl, $1H_2O$

理論：%C 65.17；%H 7.42；%N 8.14

検出：%C 65.28；%H 7.37；%N 8.21。

【0957】

実施例 20G

以下の項目を例外として、20Aに記載されるものと同様の手順に従って20Gを得た。

工程 20.1：1Aを3Vに置き換えた。

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.23 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 435.4$ (M+H)⁺。

【0958】

実施例 20H

以下の項目を例外として、20Lに記載されるものと同様の手順に従って20Hを得た。

工程 20.1：21Aを4Hに置き換え、20.1dを20.1aに置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44–10.12 (m, 1H), 7.74 (dd, 0.7H), 7.67 (dd, 0.7H), 7.45 (m, 5H), 7.27 (m, 3H), 6.38 (s, 0.3H), 6.00 (s, 0.7H), 3.53–3.16 (m, 8H), 2.84 (m, 3H), 2.35–2.03 (m, 4H), 1.12 (brd, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 470.3$ (M+H)⁺

元素分析：

$C_{25}H_{31}N_3O_4S$, 1HCl, $1H_2O$

理論：%C 57.30 %H 6.54 %N 8.02

検出：%C 57.46 %H 6.44 %N 7.96。

【0959】

実施例 20I

以下の項目を例外として、20Lに記載されるものと同様の手順に従って20Iを得た。

工程 20.1：20.1dを20.1aに置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (brs, 1H), 7.4

1 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.92&5.86 (2s, 1H, 回転異性体), 3.55-2.92 (m, 8H), 2.80&2.77 (d, 3H), 2.56-1.76 (m, 6H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 405.4$ (M+H)⁺。

【0960】

実施例20J

以下の項目を例外として、20Lに記載されるものと同様の手順に従って20Jを得た。

工程20.1: 20.1dを20.1bに置き換えた。

10

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (m, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 5.91&5.84 (2s, 1H, 回転異性体), 3.56-2.94 (m, 10H), 2.57-1.77 (m, 6H), 1.27 (m, 3H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 419.4$ (M+H)⁺

実施例20K

以下の項目を例外として、20Lに記載されるものと同様の手順に従って20Kを得た。

工程20.1: 20.1dを20.1cに置き換えた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (m, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 5.88&5.86 (2s, 1H, 回転異性体), 3.70-2.93 (m, 10H), 2.57-1.76 (m, 7H), 1.12 (m, 6H), 0.99 (m, 6H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 447.5$ (M+H)⁺。

【0961】

実施例20L

20Lの調整

シクロプロパンカルバルデヒド (20.1d) (0.22mL、3.0mmol、2.0当量) の乾燥ジクロロメタン (25mL) 攪拌溶液に、21A (0.64g、1.5mmol、1.0当量)、酢酸 (0.10mL、1.8mmol、1.2当量)、及びナトリウムシアノボロハイドライド (0.14g、2.25mmol、1.5当量) を順次加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌した。水 (40mL) を加え、水層を1M水酸化ナトリウム水溶液でpH10に塩基性化した。二相を分離させ、水相を塩化ナトリウムで飽和させ、ジクロロメタン (3×50mL) によって抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルのジクロロメタン冷却 (0℃) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (1.0mL、2.0mmol、2.0当量) の2.0M溶液を滴下して加えた。その後、混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

30

40

収率: 65%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (brs, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.03-6.89 (m, 3H), 5.91&5.86 (2s, 1H, 回転異性体), 3.80-2.95 (m, 10H), 2.44-1.78 (m, 6H), 1.1 (m, 7H), 0.64 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 445.4$ (M+H)⁺。

【0962】

実施例20M

20Mの調整

50

トリエチルアミン (0.98 mL、7.00 mmol、3.3 当量) を、1 A (0.80 g、2.12 mmol、1.0 当量) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液に加えた。その後、化合物 2.8 a (0.68 mL、7.00 mmol、3.3 当量) を反応混合物に加え、それを窒素下、室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。0 °C で、精製した生成物のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (3.2 mL、1.16 mmol、5.5 当量) の 2.0 M 溶液を加えた。ジエチルエーテルを混合物に加えた。結果物の沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率: 46 %

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (m, 0.25 H), 10.71 (m, 0.75 H), 7.45 (m, 4 H), 7.28 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 6.24 (s, 0.25 H), 5.85 (s, 0.75 H), 3.47 (m, 5 H), 3.25 (m, 4 H), 3.06 (m, 2 H), 2.18 (m, 4 H), 1.12 (m, 6 H), 0.65 (m, 2 H), 0.43 (m, 2 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 431.0$ (M+H) $^+$ 。

【0963】

実施例 20 N

以下の項目を例外として、20 M に記載されるものと同様の手順に従って 20 N を得た。

20

工程 20.1: 2.8 a を 20.2 a に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (m, 1 H), 7.43 (m, 4 H), 7.28 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.28 (s, 0.25 H), 5.85 (s, 0.75 H), 3.35 (br m, 10 H), 2.15 (m, 4 H), 1.28 (m, 3 H), 1.11 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 405.0$ (M+H) $^+$ 。

【0964】

実施例 20 O

以下の項目を例外として、20 M に記載されるものと同様の手順に従って 20 O を得た。

30

工程 20.1: 2.8 a を 20.2 b に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (m, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.29 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.25 (m, 0.25 H), 5.84 (m, 0.75 H), 3.41 (m, 4 H), 3.21 (m, 4 H), 3.09 (m, 2 H), 2.16 (m, 4 H), 1.75 (m, 2 H), 1.11 (m, 6 H), 0.91 (m, 3 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 419.1$ (M+H) $^+$ 。

【0965】

実施例 20 P

以下の項目を例外として、20 M に記載されるものと同様の手順に従って 20 P を得た。

40

工程 20.1: 2.8 a を 20.2 c に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.35 (m, 9 H), 7.17 (m, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 3.58 (br s, 4 H), 3.32 (br s, 2 H), 2.60 (br m, 4 H), 2.08 (br m, 2 H), 1.81 (br m, 2 H), 1.20 (br d, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 467.3$ (M+H) $^+$ 。

【0966】

50

実施例 20 Q

以下の項目を例外として、20 Mに記載されるものと同様の手順に従って20 Qを得た。

工程 20. 1 : 2. 8 a を 20. 2 d に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 10. 95 (br s, 0. 5 H) 7. 44 (m, 4 H), 7. 33 (m, 6 H), 7. 04 (d, 1 H), 6. 99 (m, 2 H), 6. 24 (s, 0. 3 H), 5. 87 (s, 0. 7 H), 3. 40 (br m, 10 H), 3. 12 (m, 2 H), 2. 18 (br m, 4 H), 1. 13 (br d, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 481. 3$ ($M+H$) $^+$ 。

【0967】

10

実施例 20 R

以下の項目を例外として、20 Mに記載されるものと同様の手順に従って20 Rを得た。

工程 20. 1 : 2. 8 a を 20. 2 e に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 10. 70 (br m, 0. 50 H), 7. 43 (m, 4 H), 7. 28 (m, 6 H), 7. 08 (d, 1 H), 6. 97 (m, 2 H), 6. 36 (s, 0. 3 H), 5. 83 (s, 0. 7 H), 3. 44 (m, 4 H), 3. 18 (br m, 6 H), 2. 67 (t, 2 H), 2. 12 (br m, 6 H), 1. 12 (br d, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 495. 3$ ($M+H$) $^+$ 。

20

【0968】

実施例 21 A

21. 2 の調整

-25℃で、N-boc-4-ピペリドン (1. 2) (2. 0 g、10 mmol、1. 0 当量) の乾燥ジエチルエーテル (15 mL) 攪拌溶液に、ジアゾ酢酸エチル (21. 1) (1. 35 mL、13 mmol、1. 3 当量) 及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1. 33 mL、10. 5 mmol、1. 05 当量) を窒素下で20分間にわたって、同時に、しかし独立して加えた。反応混合物を-25℃で更に1時間攪拌した。攪拌した反応混合物に、1 M炭酸カリウム水溶液を気体発生がなくなるまで滴下して加えた。二相を分離させ、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

30

【0969】

21. 3 の調整

粗生成物 21. 2 (3 g、10 mmol) の4 M塩酸水溶液 (50 mL) 混合物を還流しながら6時間加熱した。水を減圧下で除去し、結果物の固体をジエチルエーテルによって洗浄し、真空下で乾燥させた。

収率：90% (2つの工程の間)

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9. 41 (br s, 2 H), 3. 30 (m, 2 H), 3. 21 (m, 2 H), 2. 77 (m, 2 H), 2. 62 (m, 2 H), 1. 94 (m, 2 H)。

40

【0970】

21. 4 の調整

0℃で、21. 3 (4. 98 g、33. 3 mmol、1. 0 当量) の乾燥ジクロロメタン (100 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (11 mL、79. 92 mmol、2. 4 当量) をゆっくり加え、続いてジ-tert-ブチル二炭素酸塩 (4. 7) (8. 72 g、39. 96 mmol、1. 2 当量) ジクロロメタン (30 mL) 溶液を20分間にわたって加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌し、1 M塩酸溶液 (3×100 mL)、塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3. 58 (m, 4 H), 2. 65 (m, 4

50

H), 1.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0971】

21.5の調整

21.4 (2.56 g, 12 mmol, 1.0当量)の乾燥メタノール (30 mL) 溶液に、ピロリジン (2 mL, 24 mmol, 2.0当量)を加え、続いて2'-ヒドロキシアセトフェノン (1.1a) (1.44 mL, 12 mmol, 1.0当量)を加えた。混合物を還流しながら10時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL)に溶解し、1 M塩酸水溶液 (3×50 mL)、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (3×50 mL)、及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 2つの工程で72%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.78–3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.83–2.63 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.00–1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

質量スペクトル分析 m/z = 331.9 (M+H)⁺。

【0972】

21.6の調整

−78℃、窒素下で、オーブンで乾燥させた二股250 mLフラスコを21.5 (2.86 g, 8.6 mmol, 1.0当量)の乾燥テトラヒドロフラン (40 mL) 溶液で満たし、そこに、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン (10.3 mL, 10.3 mmol, 1.2当量)の1.0 M溶液を10分間にわたって加えた。その混合物を−78℃に1時間保ち、N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンアミド) (1.4) (3.68 g, 10.3 mmol, 1.2当量)のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を10分間にわたって混合物に加えた。混合物を−78℃に更に1時間保ち、その後、ゆっくり室温まで暖め、室温で更に10時間攪拌した。氷水 (50 mL)を反応を抑えるために加え、生成物をジエチルエーテル (200 mL)によって抽出した。その後、有機相を1 N塩酸水溶液 (3×50 mL)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (3×50 mL)、及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

20

30

収率: 85%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.23 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.80–3.53 (m, 2H), 3.36–3.24 (m, 2H), 2.30–2.06 (m, 3H), 1.90–1.64 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【0973】

21.7の調整

炭酸ナトリウム (11 mL, 22 mmol, 3.0当量)、塩化リチウム (0.93 g, 22 mmol, 3.0当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.17 g, 0.15 mmol, 0.02当量)、及び4-N, N-ジエチルフェニル硼酸 (1.6) (1.77 g, 8.02 mmol, 1.1当量)の2 M水溶液を、21.6 (3.38 g, 7.3 mmol, 1.0当量)のジメトキシエタン (50 mL) 溶液に窒素下で順次加えた。反応混合物を還流しながら10時間加熱し、その後、室温まで冷却した。水 (200 mL) 及びジエチルエーテル (300 mL)を加え、二相を分離させた。有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

40

収率: 81%

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.86–3.50 (m, 4H), 3.42–3.24 (m, 4H), 2.27–1.68 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.21 (m, 6H)
 質量スペクトル分析 $m/z = 491.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0974】

21Aの調整

21.7 (1.15 g、2.34 mmol、1.0当量)の無水ジクロロメタン (20 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、塩酸ジオキササン (3.51 mL、14.04 mmol、6.0当量) の4.0 M溶液を滴下して加えた。混合物を室温で10時間攪拌し、減圧下で濃縮した。結果物の泡状の固体をジエチルエーテルに浸漬した。結果物の細かい粉末を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

10

収率：98%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.68–3.23 (m, 8H), 2.50–2.23 (m, 4H), 2.02–1.82 (m, 2H), 1.35–1.07 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 391.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析：

20

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl

理論：%C 70.32；%H 7.32；%N 6.56

検出：%C 70.14；%H 7.23；%N 6.55。

【0975】

実施例21B

21.7a及び21.7bの調整

純エナンチオマーとして21.7a (6.7 g) 及び21.7b (6.0 g) を提供するために、ラセミ化合物21.7 (15 g) をキラルHPLCによって解析した。

キラル分離状態：

カラム：Chiralcel OJ, 4.6 x 250 mm

30

流速：1.0 mL/分

温度：室温

検出：335 nm

移動層：メタノール

21.7a： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.84–3.49 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.25–1.65 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.21 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 491.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.04$ (c. 1.14 mg/mL, MeOH)

40

キラル純度：ee = 99%；t_R = 4.6分

21.7b： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.85–3.48 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.25–1.66 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.21 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 491.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.07$ (c. 1.16 mg/mL, MeOH)

キラル純度：ee = 99%；t_R = 5.2分。

【0976】

21Bの調整

50

21.7a (1.3 g、2.65 mmol、1.0当量)の無水ジクロロメタン(20 mL)冷却(0℃)溶液に、塩酸ジオキサン(3.31 mL、13.25 mmol、5.0当量)の4.0 M溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。泡状の固体をジエチルエーテルに浸漬し、結果物の細かい粉末を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：87%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (br s, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 7.00–6.89 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.54–3.01 (m, 8H), 2.30–2.10 (m, 3H), 2.03–1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.23–0.99 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 391.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 1/6H₂O

理論：%C 69.83；%H 7.35；%N 6.51

検出：%C 69.84；%H 7.27；%N 6.46

$[\alpha]_D^{25} = +1.80$ (c. 10.0 mg/mL, MeOH)。

【0977】

実施例21C

21Cの調整

21.7b (1.3 g、2.65 mmol、1.0当量)の無水ジクロロメタン(20 mL)冷却(0℃)溶液に、塩酸ジオキサン(3.31 mL、13.25 mmol、5.0当量)の4.0 M溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。泡状の固体をジエチルエーテルに浸漬し、結果物の細かい粉末を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄した。

収率：89%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (br s, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 7.02–6.89 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.52–3.02 (m, 8H), 2.35–2.10 (m, 3H), 2.04–1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.23–0.99 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 391.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 1/6H₂O

理論：%C 69.83；%H 7.35；%N 6.51

検出：%C 69.84；%H 7.32；%N 6.47

$[\alpha]_D^{25} = -1.81$ (c. 10.25 mg/mL, MeOH)。

【0978】

実施例21D

21Dの調整

21B (0.47 g、1.1 mmol、1.0当量)のメタノール(20 mL)攪拌溶液に、パラジウム[90 mg、活性炭上で10重量%(乾燥量基準)、20%重量当量]を加えた。水素バルーンを用いた水素下、室温で、反応混合物を10時間攪拌した。活性炭上のパラジウムをセリットパッドに濾過して取り除き、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液：極性が増加したジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム混合物)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルのジクロロメタン冷却(0℃)溶液に、塩酸ジエチルエーテル(1.1 mL、2.2 mmol、2.0当量)の2.0 M溶液を滴下して加えた。その後、混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率：89%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (br s, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.78 (m, 1H),

6. 62 (m, 1H), 4. 20 (m, 1H), 3. 50 – 2. 96 (m, 8H), 2. 29 – 1. 66 (m, 8H), 1. 10 (br m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 393.3$ (M+H)⁺。

【0979】

実施例 21 E

21 E の調整

21 C (0. 49 g、1. 14 mmol、1. 0 当量) のメタノール (20 mL) 攪拌溶液に、パラジウム [98 mg、活性炭上で 10 重量% (乾燥量基準)、20% 重量当量] を加えた。水素バルーンを用いた水素下、室温で、反応混合物を 10 時間攪拌した。活性炭上のパラジウムをセリットパッドに濾過して取り除き、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム混合物)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルのジクロロメタン冷却 (0℃) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (1. 14 mL、2. 28 mmol、2. 0 当量) の 2. 0 M 溶液を滴下して加えた。その後、混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率: 93%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 80 (br s, 2H), 7. 29 (m, 4H), 7. 12 (m, 1H), 6. 85 (m, 1H), 6. 77 (m, 1H), 6. 62 (m, 1H), 4. 20 (m, 1H), 3. 52 – 2. 96 (m, 8H), 2. 22 – 1. 66 (m, 8H), 1. 10 (br m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 393.3$ (M+H)⁺。

【0980】

実施例 21 F

21. 9 の調整

0℃で、21 A (1. 93 g、4. 52 mmol、1. 0 当量) の乾燥ジクロロメタン (30 mL) 攪拌溶液に、トリエチルアミン (1. 51 mL、10. 85 mmol、2. 4 当量) を加え、続いてクロロ蟻酸ベンジル (21. 8) (0. 76 mL、5. 42 mmol、1. 2 当量) を滴下して加えた。反応混合物を室温までゆっくり暖め、室温で 10 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル (200 mL) と水 (100 mL) との間に分離させた。有機層を 1 N 塩酸水溶液 (3 × 50 mL) 及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗生成物を得るために濾液を減圧下で濃縮し、それを更なる精製をせずに次の工程に用いた。

質量スペクトル分析 $m/z = 525.0$ (M+H)⁺。

【0981】

21. 10 の調整

21. 9 (0. 9 g、粗生成物、1. 71 mmol、1. 0 当量) の乾燥ジクロロエタン (10 mL) 溶液に、三酸化硫黄 N, N-ジメチルホルムアミド複合体 (4. 3) (315 mg、2. 06 mmol、1. 2 当量) を一滴加えた。反応混合物を 75℃で 10 時間加熱し、その後、0 ~ 10℃まで冷却し、そこで塩化オキサリル (0. 2 mL、2. 22 mmol、1. 3 当量) を滴下して加えた。その後、混合物を 65℃で更に 3 時間攪拌し、その後、室温で氷水 (50 mL) によって急冷させた。ジクロロメタン (100 mL) を加え、二相が分離させた。水相をジクロロメタン (3 × 50 mL) によって抽出し、混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、粗生成物を得るために減圧下で濃縮し、それを更なる精製をせずに次の工程に用いた。

質量スペクトル分析 $m/z = 622.9$ (M+H)⁺。

【0982】

21. 11 の調整

0℃で、21. 10 (0. 9 g、粗生成物、1. 4 mmol、1. 0 当量) の乾燥ジクロロメタン (50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0. 4 mL、2. 8 mmol、2. 0 当量) 及びエチルアミン (3. 4 c) テトラヒドロフラン (7 mL、14 mmol、1

10

20

30

40

50

0.0当量)の2.0M溶液をゆっくり滴下して加えた。混合物を室温でゆっくり暖め、室温で10時間攪拌した。水(50mL)及びクロロホルム(50mL)を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム(3×50mL)によって抽出し、混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液:極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率:3つの工程で34%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 7H), 6.98 (d, 1H), 5.66&5.44 (2s, 1H), 5.18&5.16 (2s, 2H), 4.21 (t, 1H), 3.89–3.23 (m, 8H), 2.97 (m, 2H), 2.32–1.66 (m, 6H), 1.35–1.05 (m, 9H)

質量スペクトル分析 $m/z = 631.95$ (M+H) $^+$ 。

【0983】

21Fの調整

21.11 (0.35g、0.55mmol、1.0当量)のジクロロメタン(10mL)溶液に、ヨードトリメチルシラン(0.15mL、1.1mmol、2.0当量)を滴下して加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をクロロホルム(9100mL)及びメタノール(5mL)で希釈した。その溶液をチオ硫酸ナトリウム(2×30mL)の20%水溶液、1M炭酸ナトリウム水溶液(2×30mL)によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取液体クロマトグラフィによって精製した(移動層:アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。生成物をジクロロメタン(50mL)に溶解し、有機相を1N水酸化ナトリウム水溶液(2×20mL)によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却(0℃)溶液に、塩酸ジエチルエーテル(1.1mL、1.1mmol、2.0当量)の1.0M溶液を滴下して加えた。その後、混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空中で乾燥させた。

収率:56%

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (brs, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.54–7.36 (m, 6H), 7.16 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.54–3.02 (m, 8H), 2.71 (m, 2H), 2.37–2.13 (m, 3H), 2.06–1.72 (m, 3H), 1.22–1.03 (m, 6H), 0.94 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 498.5$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 1HCl, 0.33 H_2O

理論:%C60.04;%H6.84;%N7.78

検出:%C59.93;%H6.81;%N7.80。

【0984】

実施例22A

22.1の調整

0℃で、21B(4.06g、9.5mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(50mL)懸濁液に、トリエチルアミン(3.3mL、23.75mmol、2.5当量)を加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物(4.1)(1.6mL、11.4mmol、1.2当量)を滴下して加えた。反応混合物を室温までゆっくり暖め、室温で10時間攪拌した。酢酸エチル(200mL)を反応混合物に加え、有機層を1M塩酸水溶液(3×50mL)及び塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗生成物を得るために濾液を減圧下で濃縮し、それを更なる精製をせずに次の工程に用いた。

質量スペクトル分析 $m/z = 487.2$ (M+H) $^+$ 。

【0985】

22.2の調整

22.1 (5.0 g、9.5 mmol、1.0当量)の乾燥ジクロロエタン (100 mL) 溶液に、三酸化硫黄N, N-ジメチルホルムアミド複合体 (4.3) (2.18 g、14.25 mmol、1.5当量)を一滴滴加した。混合物を還流しながら10時間加熱し、その後、0~10℃まで冷却し、そこで塩化オキサリル (1.33 mL、15.2 mmol、1.6当量)を滴下して加えた。その後、混合物を70℃で更に3時間攪拌し、室温で水 (1:1) (150 mL)によって急冷した。ジクロロメタン (100 mL)を反応混合物に加え、二相を分離させた。混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、水相をジクロロメタン (3×50 mL)によって更に抽出し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 2つの工程で84%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.716 & 5.706 (2s, 1H), 4.03–3.26 (m, 8H), 2.49–2.21 (m, 3H), 2.03–1.72 (m, 3H), 1.33–1.11 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 585.2$ (M+H) $^+$ 。

【0986】

22.3aの調整

0℃で、22.2 (0.6 g、1.02 mmol、1.0当量)の乾燥ジクロロメタン (30 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.71 mL、5.10 mmol、5.0当量) 及びメチルアミン (3.4 b) 塩酸塩 (0.21 g、3.06 mmol、3.0当量)を一滴滴加した。反応混合物を室温までゆっくり暖め、室温で10時間攪拌した。水 (50 mL) 及びジクロロメタン (50 mL)を混合物に加え、二相を分離させた。水相をジクロロメタン (3×50 mL)によって更に抽出し、混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

20

収率: 89%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 5.665 & 5.657 (2s, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.02–3.25 (m, 8H), 2.63 (d, 3H), 2.47–2.19 (m, 3H), 1.99–1.68 (m, 3H), 1.22 (m, 6H)

30

質量スペクトル分析 $m/z = 580.3$ (M+H) $^+$ 。

【0987】

22Aの調整

0℃で、22.3a (0.53 g、0.91 mmol、1.0当量)のメタノール (20 mL) 及び水 (5 mL)の混合物溶液に、炭酸カリウム (0.75 g、5.46 mmol、6.0当量)を一滴滴加した。反応混合物を室温まで暖め、室温で10時間攪拌した。塩水 (50 mL) 及びクロロホルム (50 mL)を反応混合物に加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×50 mL)によって抽出し、混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却 (0℃) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (0.91 mL、1.82 mmol、2.0当量)の2.0 M溶液を滴下して加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

40

収率: 82%

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.04 (brs, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.49–7.34 (m, 6H), 7.17 (d, 1H), 6.04 (

50

s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.31–3.15 (m, 5H), 3.09 (m, 1H), 2.35 (d, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 484.2$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₆H₃₃N₃O₄S, 1HCl, 1.2H₂O

理論: %C 57.65; %H 6.77; %N 7.76

検出: %C 57.69; %H 6.62; %N 7.71

$[\alpha]_D^{25} = -4.18$ (c. 9.4 mg/mL, MeOH)。

【0988】

10

実施例 22B

以下の項目を例外として、22Aに記載されるものと同様の手順に従って22Bを得た。

工程 22.3: 3.4bを3.4cに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (brs, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.37 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.32–3.05 (m, 6H), 2.71 (m, 2H), 2.35–1.75 (m, 6H), 1.12 (m, 6H), 0.94 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 498.3$ (M+H)⁺

20

元素分析:

C₂₇H₃₅N₃O₄S, 1HCl, 1.1H₂O

理論: %C 58.54; %H 6.95; %N 7.59

検出: %C 58.55; %H 6.82; %N 7.55

$[\alpha]_D^{25} = -5.10$ (c = 9.25 mg/mL, MeOH)。

【0989】

実施例 22C

以下の項目を例外として、22Aに記載されるものと同様の手順に従って22Cを得た。

工程 22.3: 3.4bを3.4dに置き換えた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (brs, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.53–3.04 (m, 8H), 2.63 (m, 2H), 2.35–1.75 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.12 (m, 6H), 0.77 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 512.4$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₈H₃₇N₃O₄S, 1HCl, 0.5H₂O

理論: %C 60.36; %H 7.06; %N 7.54

検出: %C 60.28; %H 7.10; %N 7.53

40

$[\alpha]_D^{25} = -5.95$ (c = 9.55 mg/mL, MeOH)。

【0990】

実施例 22D

以下の項目を例外として、22Aに記載されるものと同様の手順に従って22Dを得た。

工程 22.3: 3.4bを3.4gに置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.0 (brs, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (m, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.35–1.75 (m, 6H), 1.12 (m, 6H), 0.75 (m, 1H), 0.32 (m, 2H)

50

, 0.03 (m, 2H)

質量スペクトル分析 $m/z = 524.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₉H₃₇N₃O₄S, 1HCl, 0.66H₂O

理論: %C 60.88; %H 6.93; %N 7.34

検出: %C 60.92; %H 6.96; %N 7.37

$[\alpha]_D^{25} = -5.89$ (c = 9.35 mg/mL, MeOH)。

【0991】

実施例 22E

22.4の調整

0℃で、22.2 (0.86 g、1.47 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、ヒドラジンテトラヒドロフラン (5.1) (15 mL、15 mmol、15.0当量) の1.0 M溶液を一滴加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。水 (50 mL) 及びジクロロメタン (100 mL) を加え、二相を分離させた。水相をジクロロメタン (3×50 mL) によって抽出し、混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 72%

質量スペクトル分析 $m/z = 581.2$ (M+H)⁺。

【0992】

22.5の調整

22.4 (0.62 g、1.06 mmol、1.0当量) のエチルアルコール (10 mL) 懸濁液に、酢酸ナトリウム (0.58 g、7.1 mmol、6.7当量) 及びヨウ化メチル (2.8 c) (0.37 mL、5.8 mmol、5.5当量) を加えた。反応混合物を還流しながら10時間加熱した。水 (100 mL) 及びジクロロメタン (100 mL) を加え、二相を分離させた。水相をジクロロメタン (3×50 mL) によって抽出し、混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 78%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.68 5&5.675 (2 s, 1H), 4.01–3.42 (m, 6H), 3.33 (br s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.46–2.22 (m, 3H), 2.00–1.69 (m, 3H), 1.22 (m, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 565.3$ (M+H)⁺。

【0993】

22Eの調整

0℃で、22.5 (0.45 g、0.8 mmol、1.0当量) のメタノール (20 mL) 及び水 (5 mL) の混合物溶液に、炭酸カリウム (0.86 g、4.8 mmol、6.0当量) を一滴加えた。反応混合物を室温まで暖め、室温で10分間攪拌した。塩水 (50 mL) 及びクロロホルム (50 mL) を加え、二相を分離させた。水相をクロロホルム (3×50 mL) によって抽出し、混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液: 極性が増加したジクロロメタン/メタノール混合物)。望ましい画分を混合し、減圧下で濃縮した。結果物のオイルの無水ジクロロメタン冷却 (0℃) 溶液に、塩酸ジエチルエーテル (0.8 mL、1.6 mmol、2.0当量) の2.0 M溶液を滴下して加えた。その後、混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。

収率: 86%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (br s, 2H), 7.80

10

20

30

40

50

(d d, 1 H), 7.46 (m, 5 H), 7.22 (d, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.32-3.03 (m, 9 H), 2.29 (m, 2 H), 2.18 (m, 1 H), 1.99 (m, 2 H), 1.81 (m, 1 H), 1.12 (m, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 469.2 (M+H)^+$

元素分析:

C₂₆H₃₂N₂O₄S, 1 HCl

理論: %C 61.83; %H 6.59; %N 5.55

検出: %C 61.82; %H 6.60; %N 5.51

$[\alpha]_D^{25} = -4.50 (c. 10.3 \text{ mg/mL, MeOH})$.

10

【0994】

実施例 23A

以下の項目を例外として、1Aに記載されるものと同様の手順に従って23Aを得た。
工程1.1: 方法1Bを用い、また1.2を23.1aに置き換えた(工程23.1も参照)。

工程1.3: 方法1Cを用いた(工程23.3も参照)。

工程1.4: 方法1Eを用いた(工程23.4も参照)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.20 (m, 2 H), 7.40 (m, 4 H), 7.22 (m, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 6.91 (m, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 3.85-3.50 (m, 5 H), 3.31 (m, 3 H), 2.60 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.27 (m, 3 H), 1.16 (m, 3 H)

20

質量スペクトル分析 $m/z = 363.2 (M+H)^+$ 。

【0995】

実施例 23B

以下の項目を例外として、1Aに記載されるものと同様の手順に従って23Bを得た。
工程1.1: 方法1Bを用い、また1.2を23.1bに置き換えた(工程23.1も参照)。

工程1.3: 方法1Cを用いた(工程23.3も参照)。

工程1.4: 方法1Eを用いた(工程23.4も参照)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.33 (m, 1 H), 9.21 (m, 1 H), 7.39 (m, 5 H), 7.21 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 5.50 (s, 1 H), 3.55 (m, 4 H), 3.34 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.44 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.26 (m, 3 H), 1.16 (m, 3 H)

30

質量スペクトル分析 $m/z = 377.0 (M+H)^+$ 。

【0996】

実施例 23C

以下の項目を例外として、1Aに記載されるものと同様の手順に従って23Cを得た。
工程1.1: 方法1Bを用い、また1.2を23.5に置き換えた(工程23.5も参照)。

40

工程1.3: 方法1Cを用いた(工程23.7も参照)。

工程1.4: 方法1Eを用いた(工程23.8も参照)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (br m, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 5.57 (s, 1 H), 4.01 (br s, 2 H), 3.44 (br s, 2 H), 3.22 (br s, 2 H), 2.36 (m, 2 H), 2.27 (m, 4 H), 2.04 (m, 2 H), 1.12 (br d, 6 H)

質量スペクトル分析 $m/z = 403.2 (M+H)^+$ 。

【0997】

実施例 24A

50

24.2の調整

24.1 (9.37 g、60 mmol、1.0当量)の乾燥メタノール(100 mL)溶液に、ピロリジン(10 mL、120 mmol、2.0当量)を加え、続いて2'-ヒドロキシアセトフェノン(1.1a)(7.22 mL、60 mmol、1.0当量)を加えた。反応混合物を還流しながら10時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル(200 mL)に溶解した。混合物を1 M塩酸水溶液(3×50 mL)、1 M水酸化ナトリウム水溶液(3×50 mL)、及び塩水によって洗浄した。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物)。

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)。

【0998】

24.3の調整

−78℃、窒素下で、オーブンで乾燥させた500 mL二股フラスコに、24.2 (16.46 g、60 mmol、1.0当量)の乾燥テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を満たし、更にリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン(72 mL、72 mmol、1.2当量) 1.0 M溶液を30分間にわたって加えた。混合物を−78℃に1時間保ち、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド)(1.4)(25.72 g、72 mmol、1.2当量)のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液を30分間にわたって混合物に加えた。混合物を−78℃に1時間保ち、ゆっくり室温まで暖め、室温で10時間攪拌した。反応を抑えるために氷水(100 mL)を加え、生成物をジエチルエーテル(200 mL)によって抽出した。その後、1 M塩酸水溶液(3×100 mL)、1 M水酸化ナトリウム水溶液(3×100 mL)、及び塩水によって有機相を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物)。

収率：90%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.19 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.03–3.91 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.09–1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。

【0999】

24.4の調整

窒素下で、24.3 (22 g、54.14 mmol、1.0当量)のジメトキシエタン(200 mL)溶液に、炭酸ナトリウム(81.2 mL、162.42 mmol、3.0当量)、塩化リチウム(6.88 g、162.42 mmol、3.0当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.25 g、1.08 mmol、0.02当量)、及び4-N,N-ジエチルフェニルボロン酸(1.6)(13.16 g、59.55 mmol、1.1当量)の2 M水溶液を順次加えた。反応混合物を還流しながら10時間加熱した。水(200 mL)及びジエチルエーテル(300 mL)を加え、二相を分離させた。水相をジエチルエーテル(2×100 mL)によって更に抽出し、混合した有機抽出液を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した(溶離液：極性が増加したヘキサン／酢酸エチル混合物)。

収率：95%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.62

10

20

30

40

50

(s, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.57 (brs, 2H), 3.32 (brs, 2H), 2.24-2.02 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.21 (m, 6H)。

【1000】

24Aの調整

24.4 (22.32g、51.48mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン (200mL) 冷却 (0℃) 溶液に、1.0M塩酸水溶液 (155mL、155mmol、3.0当量)を加えた。混合物を室温で10時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。結果物の固体を濾過によって収集し、ヘキサン/酢酸エチル混合物 (20:1) によって洗浄し、真空下で乾燥させた。

10

収率: 85%

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.57 (brs, 2H), 3.32 (brs, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.21 (m, 6H)

質量スペクトル分析 m/z = 390.2 (M+H)⁺。

【1001】

実施例24B/実施例24C

24B/24Cの調整

20

0℃の、24A (0.51g、1.3mmol、1.0当量)の乾燥テトラヒドロフラン (30mL) 溶液に、窒素下で水素化ホウ素ナトリウム (50mg、1.3mmol、1.0当量)を一滴加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水 (50mL) 及びジエチルエーテル (100mL)を加え、二相を分離させた。水相をジエチルエーテル (2×50mL) によって更に抽出し、混合した有機層を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、2つの異性体の混合物を得るために濃縮した。粗生成物を分取液体クロマトグラフィによって精製し、24B及び24Cを得た。

(24B) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (brs, 2H), 3.33 (brs, 2H), 2.51 (brs, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.22 (brd, 6H)

30

質量スペクトル分析 m/z = 392.2 (M+H)⁺

(24C) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.01-6.81 (m, 3H), 5.73&5.55 (2s, 1H), 4.07&3.74 (2m, 1H), 3.59 (brs, 2H), 3.34 (brs, 2H), 3.16 (brs, 4H), 2.31-1.89 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.22 (m, 6H)

質量スペクトル分析 m/z = 392.2 (M+H)⁺。

【1002】

実施例24D/実施例24E

24D/24Eの調整

40

24A (0.63mL、1.62mmol、2.0当量)の乾燥ジクロロメタン (20mL) 攪拌溶液に、n-プロピルアミン (3.4d) (0.16g、1.94mmol、1.2当量)、酢酸 (0.11mL、1.94mmol、1.2当量)、及びナトリウムシアノボロハイドライド (0.153g、2.43mmol、1.5当量)を順次加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌した。水 (40mL)を加え、水層を1M水酸化ナトリウム水溶液によってpH=10に塩基性化した。二相を分離させ、水相を塩化ナトリウムで飽和して、ジクロロメタン (3×50mL) によって抽出した。混合した有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、粗混合物を得るために減圧下で濃縮し、それをカ

50

ラムクロマトグラフィによって精製した（溶離液：極性が増加したジクロロメタン／メタノール混合物）。

(24D) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.57 (brs, 2H), 3.31 (brs, 2H), 2.75 (brs, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.82–1.46 (m, 7H), 1.21 (m, 6H), 0.95 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 433.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(24E) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.57 (brs, 2H), 3.31 (brs, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.83–1.42 (m, 7H), 1.21 (m, 6H), 0.94 (t, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 433.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【1003】

実施例 24 F

以下の項目を例外として、24Dに記載されるものと同様の手順に従って24Fを得た。

工程 24.6 : 3.4d を 3.4j に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.25 (m, 3H), 1.79 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.16 (m, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 419.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【1004】

実施例 24 G

以下の項目を例外として、24Eに記載されるものと同様の手順に従って24Gを得た。

工程 24.6 : 3.4d を 3.4j に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.51 (m, 7H), 2.20 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.26 (m, 3H), 1.16 (m, 3H)

質量スペクトル分析 $m/z = 419.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【1005】

実施例 25 A

以下の項目を例外として、化合物 1.8a に記載されるものと同様の手順に従って25Aを得た。

工程 1.1 : 1.2 を 25.1 に置き換えた（工程 25.1 も参照）。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.32 (brs, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.21 (brd, 6H)

質量スペクトル分析 $m/z = 378.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 26 A

26.2 の調製の調製 26.2

10

20

30

40

50

1. 5 a (2.08 g, 4.63 mmol, 1当量)の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (40 mL) にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.535 g, 0.463 mmol, 0.1当量) を加え、続いて4-シアノベンジル臭化亜鉛 (26.1) (0.5 M テトラヒドロフラン溶液, 23.16 mL, 11.58 mmol, 2.5当量) を窒素雰囲気下で滴下した。この反応混合物を室温で10時間攪拌した。前記反応をクエンチするため、塩化アンモニウムの飽和水溶液 (40 mL) を加え、2相に分離するためにジエチルエーテル (50 mL) を加えた。水相をジエチルエーテル (3 x 50 mL) で抽出し、有機相を集めて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、更に減圧下で濃縮した。粗精製物をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液: ヘキサン/酢酸エチルの高極性混合物)。

10

収率: 62%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.95–3.75 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)
質量スペクトル解析 $m/z = 417$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1006】

26.3 a および 26.3 b の調製

濃縮塩酸 (30 mL) 中の 26.2 (1.2 g, 2.88 mmol) の混合物を還流下10時間加熱し、減圧下濃縮して26.3 a および 26.3 b の粗製混合物を得た。80 mg の量の前記混合物を分取液体クロマトグラフィーで精製した。残りの混合物 (26.3 a / 26.3 b) は更なる精製をせずに次の工程に用いた。

20

26.3 a : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.87 (s, b, 1H), 8.58 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.21–7.12 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 336.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

26.3 b : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.00 (s, b, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.03–6.94 (m, 2H), 3.19–3.00 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 336.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1007】

26.4 a および 26.4 b の調製

26.3 a および 26.3 b (1 g, 2.69 mmol) の混合物のメタノール (50 mL) 溶液に、4.0 M 塩化水素のジオキサン溶液 (20 mL) をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で10時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4 x 50 mL) および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させてから濾過し、更に減圧下濃縮することにより、26.4 a および 26.4 b の粗製混合物が得られた。前記粗製混合物の少量 (150 mg) をカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル高極性混合物)、更に分取液体クロマトグラフィーで精製した。残りの混合物 (26.4 a / 26.4 b) は更なる精製をせずに次の工程に用いた。

40

収率: 90%

26.4 a : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, b, 1H), 8.72 (s, b, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.93–6.85 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.2

50

4 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 350.2$ (M+H)⁺

26.4b: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, b, 1H), 8.95 (s, b, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.40–7.22 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 350.2$ (M+H)⁺。

【1008】

26.5aおよび26.5bの調製

26.4aおよび26.4b (0.5g, 1.5mmol, 1当量)の混合物の乾燥ジクロロメタン (30mL) 溶液にトリエチルアミン (0.42mL, 3mmol, 2当量) を0℃でゆっくり加え、ジ-tert-ブチル-重炭酸4.7 (0.38g, 1.74mmol, 1.2当量) のジクロロメタン (10mL) 溶液を滴下した。この反応混合物を室温までゆっくり温め、更に室温で10時間攪拌した。ジクロロメタン (50mL) を加え、この混合物を1N塩酸水溶液 (3×50mL) および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧下で濃縮して26.5aおよび26.5bの粗製混合物を得た。これらは更なる精製をせずに次の工程に用いた。

【1009】

26.6aおよび26.6bの調製

26.5aおよび26.5b (0.57g, 1.26mmol, 1当量)の混合物のメタノール (15mL)、テトラヒドロフラン (15mL)、および水 (15mL) の混合溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.21g, 5mmol, 4当量) を一度に加えた。反応混合物は、10時間、室温で攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、攪拌しながら残留水溶液を1N塩酸水溶液でpH3に酸性化した。この混合物を室温で1時間攪拌し、10時間室温で放置した。この結果から得られた固体を濾過して収集し、水で洗浄し、26.6aおよび26.6bの混合物を得るために真空中で乾燥し、これを更なる精製をせずに次の工程に用いた。

【1010】

26.7aおよび26.7bの調製

26.6aおよび26.6b (0.49g, 1.12mmol, 1当量)の混合物のアセトニトリル (20mL) 攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.46mL, 2.69mmol, 2.4当量)、およびジエチルアミン1.12 (0.24g, 3.36mmol, 3当量) を室温で添加した。この混合物を室温で10分間攪拌した。前記混合物を0℃に冷却し、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (O-benzotriazol-1-yl-N, N, N', N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate: TBTU) (0.43g, 1.34mmol, 1.2当量) を滴下して加えた。この反応混合物をゆっくり室温に温めて、更に10時間室温で攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (100mL) と1Mの重炭酸ナトリウム水溶液 (100mL) との間で分配した。有機相を重炭酸ナトリウム (2×50mL)、1Mの塩酸水溶液 (3×50mL)、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧下で濃縮して26.7aおよび26.7bの粗製混合物を得た。この粗製混合物をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル高極性混合物)。前記精製混合物の少量 (85mg) を分取液体クロマトグラフィーによって分離した。残留混合物 (26.7a/26.7b) は更なる精製をせずに次の工程に用いた。

3つの工程を通した収率: 81%

26.7a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.24 (m, 4H), 7.15–7.07 (m, 2H), 6.89–6.80 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3

10

20

30

40

50

． 2 8 (m, 4 H), 1. 9 8 (m, 2 H), 1. 5 7 (m, 2 H), 1. 4 6 (s, 9 H), 1. 1 8 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 491.1 (M+H)^+$

2 6. 7 b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7. 6 3 (dd, 1 H), 7. 3 9 (m, 2 H), 7. 3 1 (m, 2 H), 7. 2 2 (m, 1 H), 7. 1 7 (s, 1 H), 6. 9 5 (m, 1 H), 6. 9 0 (dd, 1 H), 3. 8 1 (m, 2 H), 3. 5 8 (m, 2 H), 3. 3 4 (m, 2 H), 3. 1 7 (m, 2 H), 2. 7 1 (s, 2 H), 1. 8 2 (m, 2 H), 1. 4 3 (s, 9 H), 1. 3 8 (m, 2 H), 1. 2 2 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 491.1 (M+H)^+$ 。

10

【1011】

2 6 A の調製

2 6. 7 a および 2 6. 7 b (0. 3 6 g, 0. 7 3 mmol, 1 当量) の混合物の乾燥ジクロロメタン冷却 (0 °C) 攪拌溶液 (20 mL) に、ジオキサン (1. 8 mL, 7. 2 mmol, 10 当量) 中の 4. 0 M の塩化水素溶液を滴下して加えた。この混合物を室温で 10 時間攪拌し、更に減圧下で濃縮することにより、2 6 A および 2 6. 8 の粗精製混合物を得た。前記粗精製混合物は分取液体クロマトグラフィーによって精製した。

収率: 85 %

2 6 A: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9. 3 5 (s, b, 1 H), 9. 0 0 (s, b, 1 H), 7. 3 0 (m, 4 H), 7. 1 4 (m, 2 H), 6. 8 7 (m, 2 H), 5. 2 8 (s, 1 H), 3. 7 6 (s, 2 H), 3. 5 5 (m, 2 H), 3. 2 4 (m, 6 H), 2. 1 1 (m, 2 H), 1. 9 3 (m, 2 H), 1. 2 0 (m, 6 H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 391.0 (M+H)^+$

2 6. 8: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9. 1 2 (s, b, 1 H), 8. 7 1 (s, b, 1 H), 7. 6 5 (d, 1 H), 7. 3 9 (d, 2 H), 7. 3 1 (d, 2 H), 7. 2 8 – 7. 1 9 (m, 2 H), 7. 0 0 (m, 1 H), 6. 9 2 (d, 1 H), 3. 5 9 (m, 2 H), 3. 2 9 (m, 6 H), 2. 7 8 (s, 2 H), 2. 0 5 (m, 2 H), 1. 7 8 (m, 2 H), 1. 2 3 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391.0 (M+H)^+$ 。

30

【1012】

実施例 2 6 B

2 6 B の調製

2 6. 8 (0. 1 2 g, 0. 2 6 mmol, 1 当量) の攪拌メタノール溶液 (10 mL) に 20 重量% 当量の活性炭上のパラジウム [24 mg, 10 重量% (乾量基準)] を加えた。水素バルーンを用いた水素雰囲気下、前記反応混合物を室温で 10 時間攪拌した。前記活性誕生のパラジウムをセライトパッドで濾過して除去し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶出: 高極性ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウムの混合物)。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮した。結果生じた油の冷却 (0 °C) ジクロロメタン溶液に、2. 0 M の塩化水素のジエチルエーテル (0. 2 6 mL, 0. 5 2 mmol, 2 当量) 中の溶液を滴下した。その後、この混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥した。

40

収率: 88 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9. 4 1 (s, b, 1 H), 8. 9 5 (s, b, 1 H), 7. 4 0 (m, 1 H), 7. 3 3 (m, 2 H), 7. 2 5 – 7. 1 4 (m, 3 H), 6. 9 7 (m, 1 H), 6. 8 6 (m, 1 H), 3. 6 2 – 3. 0 4 (m, 10 H), 2. 6 3 (m, 1 H), 2. 0 3 – 1. 4 9 (m, 6 H), 1. 2 0 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 393.0 (M+H)^+$ 。

【1013】

実施例 2 7 A

50

27Aの調製

1A (0.66 g, 1.75 mmol, 1.0当量)の無水メタノール溶液 (13 mL) を水酸化パラジウム [Pd(OH)₂: パールマンの触媒] (0.120 g, 0.09 mmol, 0.05当量)の存在下、大気圧で10時間水素化した。この混合物をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、水素化パラジウム (0.120 g)の存在下、大気圧で更に10時間水素化した。この混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮して減圧下で乾燥した。結果生じた油の冷却 (0℃) 無水ジクロロメタン溶液に、2.0 Mの無水塩化水素ジエチルエーテル (5 mL) 溶液を滴下して加えた。その後、前記混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを加えた。結果生じた沈殿物を濾過して収集し、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルで洗浄した。

10

収率: 63%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 5H), 1.05 (m, 6H)

質量スペクトル解析 m/z = 379.1 (M+H)⁺

元素分析: C₂₄H₃₀N₂O₂, 1HCl, 0.75H₂O

理論値: %C 67.28; %H 7.65; %N 6.54

実測値: %C 67.32; %H 7.63; %N 6.37。

20

【1014】

実施例27B

27Bの調製

27A (ラセミ混合物) (10 g, 24.10 mmol, 1.0当量) をキラルHPLC法により分離した。

カラム: Chiralpak AD-H, 4.6×250 mm, 5 μ, Chiral Technologies PN#19325

カラム温度: 室温

検出: UVフォトダイオードアレイ、200~300 nm、275 nmにて抽出

注入量: EtOH: MeOH (80:20) 中の2 mg/mL 検体を40 μL

30

流速: 1 mL/分

移動相: 85%の溶液A、15%の溶液B

溶液A: ヘキサン (HPLCグレード) 中の0.1% ジーイソプロピルエチルアミン

溶液B: 80%のエタノール、20%のメタノール (いずれもHPLCグレード)

注意事項: メタノールは最初にエタノールに溶解させた場合にはヘキサンにのみ混合可能である。溶液Bは事前に混合しておく。

実行時間: 25分

HPLC: Waters Alliance 2695 (システム残留容積は350 μL以下)

検出: Waters 996 (分解能: 4.8 nm、スキャン速度: 1 Hz)

40

収率: 40%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.24 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.97 (m, 5H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 m/z = 379.4 (M+H)⁺

キラルHPLC法: t_R = 8.64分 (e_e = 97%)

元素分析:

C₂₄H₃₀N₂O₂, 1HCl, 0.25H₂O

50

理論値：%C 68.72；%H 7.57；%N 6.68

実測値：%C 68.87；%H 7.52；%N 6.68

$[\alpha]_D^{25} = +58.40$ (c. 0.01, メタノール)。

【1015】

実施例 27B の絶対配置の決定

27.3 の調製

化合物 27.2 (0.45 g, 1.78 mmol, 1.1 当量) を 0℃ にて 27B (0.67 g, 1.61 mmol, 1 当量) およびトリエチルアミン (0.74 mL, 5.33 mmol, 3.3 当量) のジクロロメタン溶液 (6 mL) に添加した。この反応物を室温まで温めて、終夜室温で攪拌した。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)

収率：64%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.39 (br m, 9H), 2.93 (d, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.53 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.10 (m, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 593.4$ (M+H) +

元素分析：

$\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 0.25 H_2O

理論値：%C 68.37；%H 7.51；%N 4.69

理論値：%C 68.38；%H 7.50；%N 4.55。

【1016】

X線結晶学データ：

27.3 (10 mg, 0.017 mmol, 1 当量) をイソプロパノール (1 mL) に溶解させて、室温で 72 時間放置することにより、針状の単結晶が成長した。

27.3 の結晶データと構造精密化：

識別コード：ptut001

実験式： $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

式量：592.77

温度：120 (2) K

波長：0.71073 Å

結晶系、空間群：単斜晶系、P2 (1)

セル単位寸法：

$a = 15.135$ (2) Å, $\alpha = 90^\circ$

$b = 6.1924$ (10) Å, $\beta = 91.802$ (2) $^\circ$

$c = 16.602$ (3) Å, $\gamma = 90^\circ$

体積： 1555.2 (4) Å³

Z, 算出密度：2, 1.266 Mg/m³

吸収係数：0.148 mm⁻¹

F (000)：636

結晶サイズ：0.30 × 0.08 × 0.04 mm

データ収集のためのシータ範囲：1.79 to 27.79 $^\circ$

限界指数： $-18 \leq h \leq 19$, $-7 \leq k \leq 7$, $-20 \leq l \leq 21$

反射 収集値／固有値：12166／6251 [R (int) = 0.0168]

シータに対する完全性 = 27.79：91.9%

吸収補正：当量最大値および最小値の均等からの半経験値

最大および最小透過率：0.9941 and 0.9569

精製方法： F^2 のフルマトリックス最小二乗

データ／制限／パラメータ：6 2 5 1／1／3 8 3

F^2 の適合度：1. 0 4 0

最終 R インデックス [$I > 2$ シグマ (I)] : $R1 = 0. 0392$, $wR2 = 0. 1030$

R インデックス (全データ) : $R1 = 0. 0401$, $wR2 = 0. 1041$

絶対構造のパラメータ： $-0. 03 (6)$

最大相違ピークおよび空孔： $0. 365$ および $-0. 200 e. A^{-3}$ 。

【1017】

実施例 27C

27C の調製

キラル HPLC 法を用いて 27A (ラセミ混合物) (10 g, 24. 10 mmol, 1 当量) を分離した。

カラム：Chiralpak AD-H, 4. 6 x 250 mm, 5 μ , Chiral Technologies PN#19325

カラム温度：室温

検出：UV フォトダイオードアレイ, 200 ~ 300 nm, 275 nm で抽出

注入量：EtOH 中の 2 mg/mL のサンプル 40 μ l : メタノール (80 : 20)

流速：1 mL/分

移動相：85% 溶液 A, 15% 溶液 B

溶液 A：ヘキサン中の 0. 1% ジイソプロピルエチルアミン (HPLC グレード)

溶液 B：80% エタノール, 20% メタノール (いずれも HPLC グレード)

実行時間：25 分

HPLC：Waters Alliance 2695 (system dwell volume is ~ 350 μ L.)

検出：Waters 996 (分解能：4. 8 nm, スキャン速度：1 Hz)

収率：40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9. 12 (m, 2H), 7. 28 (m, 4H), 7. 14 (m, 1H), 6. 90 (d, 1H), 6. 79 (m, 1H), 6. 63 (d, 1H), 4. 25 (m, 1H), 3. 44 (m, 3H), 3. 24 (m, 4H), 2. 96 (m, 1H), 2. 18 (m, 1H), 1. 97 (m, 5H), 1. 10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 379. 4 (M+H)^+$

キラル HPLC 法： $t_R = 11. 914$ 分 ($ee = 100\%$)

元素分析：

$C_{24}H_{30}N_2O_2$, 1 HCl, 0. 25 H_2O

理論値：%C 68. 72 ; %H 7. 57 ; %N 6. 68

実測値：%C 68. 79 ; %H 7. 55 ; %N 6. 68

$[\alpha]_D^{25} = -63. 59$ (c. 0. 01, メタノール)。

【1018】

実施例 27D

以下を除いては 27A に記載されているものと類似の手順に従って 27D を得た。

工程 27. 3 : 27A の方法は 1A を 1D に置き換えて用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9. 05 (m, 2H), 7. 31 (q, 4H), 6. 98 (m, 2H), 6. 36 (dd, 1H), 6. 47 (dd, 1H), 3. 51-3. 33 (m, 2H), 3. 29-3. 11 (m, 5H), 2. 96 (m, 1H), 2. 19 (m, 1H), 2. 05-1. 82 (m, 5H), 1. 20-1. 00 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 397. 3 (M+H)^+$ 。

【1019】

実施例 27E

キラルHPLCクロマトグラフィーにより27Eは27Dから得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 6.97 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.23 (m, 5H), 2.97 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.94 (m, 5H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 397.4$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₄H₂₉FN₂O₂, 1HCl, 0.33H₂O

理論値: %C 65.71; %H 7.09; %N 6.36

実測値: %C 65.68; %H 7.07; %N 6.41

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +65.32$ (c = 9.85 mg/mL, メタノール)。

【1020】

実施例 27F

キラルHPLCクロマトグラフィーにより27Fは27Dから得られた。b

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 6.98 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.24 (m, 5H), 2.97 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (m, 5H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 397.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₄H₂₉FN₂O₂, 1HCl, 0.2H₂O

理論値: %C 66.03; %H 7.02; %N 6.42

実測値: %C 66.07; %H 6.99; %N 6.34

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -65.36$ (c = 9.75 mg/mL, メタノール)。

【1021】

実施例 27G

以下を除いては、27Aに記載されたものと類似の手順によって27Gが得られた

工程27.3: 方法27Aは1Aを2Cに置き換えて使用した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.97 (brs, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.55 (m, 3H), 3.42 (brs, 1H), 3.20 (brm, 5H), 2.94 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 5H), 1.09 (m, 7H), 0.46 (m, 2H), 0.18 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 449.3$ (M+H)⁺。

元素分析:

C₂₈H₃₆N₂O₃, 1HCl, 1H₂O

理論値: %C 66.85; %H 7.81; %N 5.57; %Cl 7.05

実測値: %C 67.02; %H 7.51; %N 5.54; %Cl 7.25。

【1022】

実施例 27H

以下を除いては、27Aに記載されたものと類似の手順によって27Hが得られた。

工程27.3: 方法27Aは1Aを1Nに置き換えて用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (m, 1.5H), 8.53 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.33-3.15 (m, 5H), 2.98 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 5H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 380.2 (M+H)^+$ 。

【1023】

実施例27I

キラルHPLCクロマトグラフィーによって27Iは27Hから得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.26 (m, 5H), 2.98 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.95 (m, 5H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 380.2 (M+H)^+$

10

元素分析：

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 1.3 HCl, 1.4 H_2O

理論値：%C 61.10；%H 7.38；%N 9.29；%Cl 110.19

実測値：%C 61.01；%H 7.35；%N 9.21；%Cl 110.41

$[\alpha]_D^{25} = +44.59$ ($c = 9.65 \text{ mg/mL}$, メタノール)。

【1024】

実施例27J

キラルHPLCクロマトグラフィーによって27Jは27Hから得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (m, 2H), 8.53 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.25 (m, 5H), 2.97 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.97 (m, 5H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 380.2 (M+H)^+$

元素分析：

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 2 HCl, 1.75 H_2O

理論値：%C 57.08；%H 7.19；%N 8.68；%Cl 114.65

実測値：%C 56.92；%H 7.15；%N 8.58；%Cl 115.02

$[\alpha]_D^{25} = -35.54$ ($c = 10.3 \text{ mg/mL}$, メタノール)。

【1025】

30

実施例27K

以下を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Kが得られた。

工程27.3：方法27Aは1Aを1Oに置き換えて用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17–8.85 (m, 2H), 8.53 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.06–6.94 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.49–3.35 (m, 2H), 3.32–3.14 (m, 5H), 2.97 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05–1.82 (m, 5H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 398.3 (M+H)^+$ 。

40

【1026】

実施例27L

キラルHPLCクロマトグラフィーにより27Lは27Kから得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.42 (dd, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.25 (m, 5H), 2.96 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.96 (m, 5H), 1.15 (t, 2H), 1.09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 398.3 (M+H)^+$

元素分析：

50

$C_{23}H_{28}FN_3O_2$, $2HCl$, $1.75H_2O$

理論値：%C 55.04；%H 6.73；%Cl 14.13；%N 8.37

実測値：%C 54.85；%H 6.53；%Cl 14.28；%N 8.45

$[\alpha]_D^{25} = +41.88$ ($c = 10.2 \text{ mg/mL}$, メタノール)。

【1027】

実施例 27M

キラルHPLCクロマトグラフィーにより27Mは27Kから得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.42 (dd, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.25 (m, 5H), 2.96 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.96 (m, 5H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 398.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$C_{23}H_{28}FN_3O_2$, $2HCl$, $1.75H_2O$

理論値：%C 55.04；%H 6.73；%N 8.37；%Cl 14.13

実測値：%C 54.85；%H 6.66；%N 8.37；%Cl 14.31

$[\alpha]_D^{25} = -40.91$ ($c = 10.25 \text{ mg/mL}$, メタノール)。

【1028】

実施例 27N

以下を除き27Aに記載したものと類似の手順によって27Nが得られた。

工程27.3において1Aは1Sに置き換えた。

質量スペクトル解析 $m/z = 408.3$ (M+H) $^+$ 。

【1029】

実施例 27O

キラルHPLCクロマトグラフィーにより27Oは27Nから得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.24 (m, 5H), 2.94 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.90 (m, 5H), 1.15 (t, 3H), 1.08 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 408.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$C_{25}H_{33}N_3O_2$, $1.25HCl$, $1.63H_2O$

理論値：%C 62.25；%H 7.84；%N 8.70；%Cl 9.19

実測値：%C 62.52；%H 7.64；%N 8.30；%Cl 8.80。

【1030】

実施例 27P

キラルHPLCクロマトグラフィーにより27Pは27Nから得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.24 (m, 5H), 2.94 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88 (m, 5H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 408.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$C_{25}H_{33}N_3O_2$, $1.2HCl$, $1.6H_2O$

理論値：%C 62.54；%H 7.85；%N 8.75；%Cl 8.86

実測値：%C 62.61；%H 7.73；%N 8.44；%Cl 8.52。

【1031】

実施例 27Q

27.6の調製

2.7a (15.00 g, 30.45 mmol, 1当量)の無水ジクロロメタン溶液 (50 mL) および無水メタノール (100 mL) の溶液を湿潤活性炭素上 (Degussa type E101NE/W) (3.24 g, 1.52 mmol, 0.05当量) のパラジウム (10重量%) (乾燥基準) の存在下、1 atmにて10時間水素化した。その後、前記混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下乾燥するまで濃縮した。この生成物は更なる精製をせずに用いた。

10

収率：99%

質量スペクトル解析 $m/z = 495.4 (M+H)^+$ 。

27Qの調製

4.0 Mの塩酸のジオキサン溶液 (41.9 mL, 167.46 mmol, 5.5当量) を27.6 (15.06 g, 30.45 mmol, 1当量) の冷却 (0℃) 無水メタノール溶液 (50 mL) に滴下した。この混合物を室温まで温め、更に10時間室温で攪拌し続けた。この混合物は減圧下で濃縮した。ジエチルエーテル (100 mL) を前記溶液に加えた。結果として生じ沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率：85%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.28 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.21 (m, 5H), 2.92 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.11 (m, 6H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 395.4 (M+H)^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.75H₂O

理論値：%C 64.85, %H 7.37, %N 6.30

実測値：%C 65.12, %H 7.43, %N 6.18。

【1032】

実施例 27R

27Rの調製

キラルHPLCクロマトグラフィーにより27Rが27Qから得られた。

27Q (ラセミ混合物) (10 g, 23.20 mmol, 1当量) をキラルHPLC法を用いて分離した。

カラム：Chiralpak AD-H, 4.4 x 250 mm

カラム温度：25℃

検出：230 nmにおけるUV

流速：2.0 mL/分

移動相：80%二酸化炭素, 20%エタノール, 0.1%エタンスルホン酸

40

実行時間：24分

重要な画分を合わせ、減圧下濃縮した。結果生じた油に、pH紙を用いて溶液が塩基性になるまで1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。前記混合水溶液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を集めて、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。結果生じた油の無水メタノール冷却溶液に4 M無水塩酸のジオキサン (5.5当量) 溶液を滴下して加えた。前記有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して減圧下で濃縮した。結果生じた油の冷却 (0℃) 無水メタノール溶液に、4 M無水塩酸のジオキサン (5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。前記粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)

50

収率：30%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (m, 1H), 9.05 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.17 (br m, 6H), 2.91 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 395.1$ ($M+H$) $^+$

キラルHPLC純度： $t_R = 9.932$ 分 ($ee = >99\%$)

$[\alpha]_D^{24} = +21.49$ (c. 0.01, メタノール)。

【1033】

実施例27S

27Sの調製

キラルHPLCクロマトグラフィーにより27Sは27Qから得られた。

27Q (ラセミ混合物) (10 g, 23.20 mmol, 1当量) キラルHPLC法を用いて分離した。

カラム：Chiralpak AD-H, 4.4 x 250 mm

カラム温度：25°C

検出：230 nmにおけるUV

流速：2.0 mL/分

移動相：80%二酸化炭素, 20%エタノール, 0.1%エタンスルホン酸

実行時間：24分。

前記重要な画分を合同し、減圧下で濃縮した。この結果生じた油に、1 N水酸化ナトリウム水溶液をpH紙を使用して前記溶液が塩基性になるまで、加えた。この水性混合物は、ジクロロメタンで抽出した。前記有機抽出物を合同し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。結果生じた油の冷却 (0°C) 無水メタノール溶液に4 Mの無水塩化水素のジオキサン (5.5当量) 溶液を滴下して加えられた。前記混合は、その後、室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、カラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性クロロメタン/メタノール混合物)。

収率：18%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.05 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.18 (m, 5H), 2.93 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 395.1$ ($M+H$) $^+$

キラルHPLC純度： $t_R = 13.371$ 分 ($ee = 98.1\%$)

$[\alpha]_D^{24} = -25.96$ (c. 0.01, メタノール)。

【1034】

実施例27T

27.1の調製

11.6 a (15.00 g, 27.95 mmol, 1当量) の無水メタノール (100 mL) 溶液を水酸化パラジウム [$\text{Pd}(\text{OH})_2$: パールマンの触媒] (1.96 g, 1.40 mmol, 0.05当量) の存在下、10時間70 psiで水素化した。この混合物をセライト濾過した。この濾液を減圧下で濃縮し、さらに10時間パラジウム (1.96 g) の存在下、70 psiで水素化した。この混合物をセライト濾過し、濾液を減圧下で乾燥して濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに用いた。

収率：84%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23 (d, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.30 (br m

10

20

30

40

50

, 6 H), 2.83 (s, 3 H), 2.24 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.52 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.06 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 539.5$ (M+H)⁺。

【1035】

27Tの調製

27.1 (2.00 g、3.71 mmol、1.0 当量) の冷却 (0℃) 無水メタノール (40 mL) 溶液に、4 M 無水塩化水素のジオキサン (9.3 mL、37.20 mmol、10.0 当量) 溶液を滴下して加えた。前記混合は、その後室温で10時間、攪拌だけでなく、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを加えた。前記結果生じた沈殿物は、濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

10

収率：99%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (br s, 1 H), 9.03 (br s, 1 H), 8.96 (br s, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 6.99 (t, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.87 (br s, 3 H), 3.39 (m, 2 H), 3.15 (m, 5 H), 2.90 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.83 (br m, 5 H), 1.09 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 395.3$ (M+H)⁺。

【1036】

実施例 27U

27.4の調製

化合物 27.1 (ラセミ混合物) (10 g、18.56 mmol、1 当量) は、キラル HPLC 法を使用して分離した。

カラム：Chiralpak AD-H, 4.4 x 250 mm

カラム温度：25℃

検出：UV 280 nm

流速：2.0 mL/分

移動相：75%二酸化炭素, 25%イソプロパノール

実行時間：10分

30

この重要な画分を合わせて、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製なしで用いた。

収率：79%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (d, 2 H), 7.11 (m, 3 H), 6.60 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 4.83 (d, 1 H), 4.74 (d, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.15 (br m, 6 H), 2.83 (s, 3 H), 2.24 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 1.61 (m, 1 H), 1.50 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.06 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 539.1$ (M+H)⁺

40

Chiral HPLC purity: tR = 4.728 分 (ee = >99%)

$[\alpha]_D^{24} = -32.97$ (c. 0.01, MeOH)。

【1037】

27Uの調製

27.4 (1.00 g、1.86 mmol、1 当量) の冷却 (0℃) 無水メタノール溶液に、4 M の無水塩化水素ジオキサン (2.5 mL、10.21 mmol、5.5 当量) 溶液を滴下して加えた。この混合を室温で10時間攪拌し、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、カラムクロマトグラフィで精製した (溶離液：高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率：88%

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.00 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.42 (br s, 5H), 3.12 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.83 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.09 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 395.1$ ($M+H$) $^+$

$[\alpha]_D^{24} = +3.24$ (c. 0.01, MeOH)。

【1038】

実施例 27V

27.5の調製

27.1 (ラセミ混合物) (10 g、18.56 mmol、1当量) をキラルHPLC法を用いて分離した。

カラム: Chiralpak AD-H, 4.4 x 250 mm

カラム温度: 25 °C

検出: UV 280 nm

流速: 2.0 mL/分

移動相: 75%二酸化炭素, 25%イソプロパノール

実行時間: 10分

この重要な画分を合わせて、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製なしで用いた。

収率: 83%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23 (d, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.16 (br m, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.05 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 539.1$ ($M+H$) $^+$

キラルHPLC法: tR = 5.943分 (ee = 98.7%)

$[\alpha]_D^{24} = +29.88$ (c. 0.01, MeOH)。

【1039】

27Vの調製

27.5 (1.00 g、1.86 mmol、1当量) の冷却 (0 °C) 無水メタノール溶液に、4 Mの無水塩化水素ジオキサン (2.5 mL、10.21 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。前記混合物は、その後、室温で10時間攪拌し、減圧下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率: 92%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.09 (br s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.36 (m, 5H), 3.13 (br m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.81 (br m, 5H), 1.09 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 395.1$ ($M+H$) $^+$

$[\alpha]_D^{24} = -6.35$ (c. 0.01, MeOH)。

【1040】

実施例 27W

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。工程 27.3: 1Aは、1Eと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 2H), 7.18 (d, 2

10

20

30

40

50

H), 6.96 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.72 (q, 1H), 3.55 (br m, 3H), 3.28 (br m, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (m, 2H), 1.49 (t, 1H), 1.20 (br d, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 393.4$ (M+H)⁺。

【1041】

実施例 28A

28.2の調製

ベンジルの溶液に、トルエン (450 mL) の (19.1) (37.26 g、160 mmol) がそうであった4-オキソ・ピペリジン-1-カルボン酸エステルは、シアノ酢酸エチル (28.1) (18.8 g、166 mmol、1.04 当量)、酢酸 (2 mL)、および酢酸アンモニウム (1.24 g、16 mmol、0.1 当量) を加えた。この反応混合物は、ディーン・スターク・トラップを用いて、前記反応期間中に形成した共沸性の水を除去すると共に、2時間還流した。更なるシアノ酢酸エチル (10 g、88.4 mmol、0.55 当量)、酢酸 (2 mL)、および酢酸アンモニウム (1.24 g、6 mmol、0.0375 当量) を反応混合物に加えた後、1.5時間還流した。更にシアノ酢酸エチル (10 g、88.4 mmol、0.55 当量)、酢酸 (2 mL)、および酢酸アンモニウム (1.24 g、6 mmol、0.0375 当量) を加え、さらに1時間還流した。この反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。前記混合を濾過し、濾液は真空下で濃縮した。残渣に、ヘキサン (300 mL) および酢酸エチル (20 mL) を加えた。この混合は、一晩室温で保持した。固体を濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥した。収率：87.7%
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.39 (t, 3H)。

【1042】

28.4aの調製

シアン化銅 (I) (17.3 g、193.2 mmol、2.0 当量) の無水テトラヒドロフラン (400 mL) 懸濁液に、0℃、窒素雰囲気下で、2.0 M のベンジルマグネシウム塩化物 (28.3a) (192 mL、384 mmol、4.0 当量) のテトラヒドロフラン溶液を滴下して加えた。反応混合物を2時間室温で攪拌した後、化合物 28.2 (31.5 g、96 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を-30℃で滴下して加えた。添加後、前記反応混合物は、終夜室温で攪拌し、その後塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチして濾過した。この濾液はジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：4：1：1 に、ヘキサン/ジクロロメタン/酢酸エチル)。

収率：100%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.20 (m, 10H), 5.11 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 3.72-3.50 (m, 5H), 3.06 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 1.90-1.65 (m, 4H), 1.32 (t, 3H)。

【1043】

28.6aの調製

28.4a (38 g、90.5 mmol) に濃硫酸 (210 mL) を0℃でゆっくり加えた。この混合を室温に温めて室温で30分間攪した後、終夜90℃で加熱した。前記反応混合物を氷浴の中で冷却し、水酸化ナトリウム水溶液で pH = 9~10 に慎重に塩基性化させた。前記混合物はジクロロメタンで抽出し、有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣は、ジクロロメタン (500 mL) に溶解した。この溶液に、トリエチルアミン (30 mL、215.6 mmol、2.4 当量) を加えた

後、0℃でクロロ蟻酸ベンジル（21.8）（16 mL、106.5 mmol、1.2当量）を滴下して加えた。前記反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：4：1：1に、ヘキサン／ジクロロメタン／酢酸エチル）。

収率：41.2%

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.00（d, 1H）, 7.50（t, 1H）, 7.33–7.23（m, 7H）, 5.11（s, 2H）, 2.98（s, 2H）, 2.62（s, 2H）, 1.50（m, 4H）。

【1044】

28.7aの調製

1.0Mのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン（3.6 mL、3.6 mmol、1.2当量）溶液を28.6a（1.047 g、3.0 mmol）のテトラヒドロフラン（30 mL）溶液に78℃で添加した。45分後に、前記反応混合物に1.4（1.3 g、3.6 mmol、1.2当量）のテトラヒドロフラン（8 mL）溶液を滴下して加えた。その後、前記反応混合物を室温に温めて2.5の時間攪拌し、水（40 mL）の添加によってクエンチし、ヘキサンおよびジエチルエーテル（1：1）の混合物で抽出した。前記有機抽出物を合わせて、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させることにより、粗生成物が得られ、これは更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：100%

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.35–7.18（m, 9H）, 5.98（s, 1H）, 5.11（s, 2H）, 3.70（m, 2H）, 3.40（m, 2H）, 2.83（s, 2H）, 1.66–1.56（m, 4H）。

【1045】

28.8aの調製

粗製28.7a（3 mmol）のジメトキシエタン（25 mL）溶液に、炭酸ナトリウム（5 mL、10 mmol、3.3当量）の2N水溶液、塩化リチウム（424 mg、10 mmol、3.3当量）、4-（N, N-ジエチル・アミノカルボニル）フェニルボレート（796 mg、3.6 mmol、1.2当量）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（104 mg、0.09 mmol、0.03当量）を順次加えた。この反応混合物を、終夜還流し、室温に冷却し、水（30 mL）で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：2：1：1に、ヘキサン／ジクロロメタン／酢酸エチル）。

収率：91.9%

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.36–7.12（m, 12H）, 7.00（d, 1H）, 6.00（s, 1H）, 5.13（s, 2H）, 3.70（m, 2H）, 3.58（m, 2H）, 3.45（m, 2H）, 3.30（m, 2H）, 2.82（s, 2H）, 1.65–1.52（m, 4H）, 1.21（m, 6H）。

【1046】

28Aの調製

ヨードトリメチルシラン（0.29 mL、2 mmol、2当量）を、窒素下、28.8a（508 mg、1 mmol）の無水塩化メチレン（10 mL）溶液に加えた。前記反応混合物は、2時間室温で攪拌し、塩酸（30 mL）水溶液によってクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。水相を、3N水酸化ナトリウムの水溶液によってpH=9~10に塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。前記有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムを通じて乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣を塩化メチレン（3 mL）に溶解し、ジエチルエーテル（15 mL）で希釈した。この溶液に、2.0M無水塩化水素のジエチルエーテル（1.5 mL、3 mmol、3.0当量）溶液を加え、この反応物を30分間、室温

10

20

30

40

50

で攪拌した。固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテル洗浄し、真空下で乾燥した。

収率：92.7%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (m, 2H), 7.40–7.20 (m, 7H), 6.97 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.20 (m, 6H), 2.82 (s, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 375.1$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1047】

実施例 28B

28.4bの調製

28.3aを23.8bに置き換えられた以外は、化合物28.4bは28.4aに記載されたように調製した。

【1048】

28.9の調製

化合物28.4b (29 g、64.4 mmol) のジメチルスルホキシド (200 mL) 溶液に塩化ナトリウム (1.5 g、25.6 mmol、0.4当量) および水 (3.0 mL、167 mmol、2.6当量) を加えた。前記反応混合物は、2時間160℃で加熱し、その後室温に冷却した。水 (600 mL) を混合物に加え、更に粗生成物をジエチルエーテルで抽出した。この有機抽出物を合わせて水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：4：1：1、ヘキサン／塩化メチレン／酢酸エチル)。

収率：94.8%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 7.08 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.60–1.52 (m, 4H)。

【1049】

28.10の調製

化合物28.9 (7.56 g、20 mmol) のメタノール (200 mL) 溶液に濃硫酸 (40 mL) を加えた。この混合物を還流で2日間加熱した。前記反応混合物を0℃まで冷却し、6 N水酸化ナトリウム水溶液の緩徐添加によってpH=9に塩基性化し、その後真空下で濃縮してメタノールを除去した。この混合物を塩化メチレンによって抽出した。前記有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (80 mL) に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に、トリエチルアミン (9.6 mL、69 mmol、3.5当量) を加えた後、クロロ蟻酸ベンジル (21.8) (6.4 mL、95%、42.7 mmol、2.1当量) を滴下により添加した。前記反応混合物は、1時間0℃で攪拌し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：4：1：1、ヘキサン／塩化メチレン／酢酸エチル)。

収率：94.8%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 5H), 7.10 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.50 (m, 4H)。

【1050】

28.11の調製

化合物28.10 (2.06 g、5 mmol) は、メタノール (40 mL)、テトラヒドロフラン (40 mL)、および水 (40 mL) の混合物に溶解した。この溶液に、水酸化リチウム (1.52 g、36 mmol、7.2当量) を一度に加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌し、真空下で濃縮し、3 N塩酸水溶液で酸性化し、塩化メチレンで抽出

10

20

30

40

50

した。この合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに次の工程を用いた。

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (br s, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.10 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.45–1.35 (m, 4H)。

【1051】

28.6bの調製

28.11 (1.98 g, 5 mmol) の無水塩化メチレン (10 mL) 溶液に、2.0 M の塩化オキサリルの塩化メチレン溶液 (20 mL, 40 mmol, 8.0 当量) を加え、2 滴の無水N, N-ジメチルホルムアミドを加えた。この反応混合物を4時間室温で攪拌し、その後真空下で濃縮した。この結果生じたアシルクロリドを無水塩化メチレン (100 mL) 中に溶解し、塩化アルミニウム (1.35 g, 10 mmol, 2.0 当量) を一度に加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌し、その後水 (60 mL) でクエンチし、濃縮水酸化アンモニウムを添加することにより水相を塩基性化した。この有機相を分離し、水相を塩化メチレンで更に抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。その後、残渣を塩化メチレン (60 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。この溶液に、トリエチルアミン (3.0 mL, 21.6 mmol, 4.3 当量) を加えた後、クロロ蟻酸ベンジル (21.8) (2.0 mL, 13.3 mmol, 2.7 当量) を加えた。この反応混合物を1時間0 °C で攪拌した後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：4 : 1 : 1 ヘキサン/塩化メチレン/酢酸エチル)。

収率：89.7%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.50 (m, 4H)。

【1052】

28Bの調製

28Bは、28A記載されているものと類似の手順に従って、28.6bから得られた。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.90 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 405.1$ (M+H)⁺。

【1053】

実施例28C

28Cの調製

化合物28.8a (800 mg, 1.58 mmol) は塩化メチレン (5 mL) およびメタノール (50 mL) の混合物に溶解し、水素バルーンを用いてこの反応混合物を10%のPd/C (240 mg) の存在下で水素化した。室温にて2日後、反応混合物をセライトによって濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、2.0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル (2 mL, 4 mmol, 2.5 当量) 溶液を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、真空下で濃縮した。

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (br s, 2H), 7.28–7.03 (m, 7H), 6.66 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.40 (m

, 2 H), 3. 20 – 3. 08 (m, 6 H), 2. 85 (d, 1 H), 2. 78 (d, 1 H), 2. 10 (m, 1 H), 1. 60 (m, 5 H), 1. 10 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 377.1$ ($M+H$)⁺。

【1054】

実施例 28 D

以下の例を除き、28 Cに記載したものと類似の手順によって、28 Dが得られた。

工程 28. 12 : 28. 8 a は、28. 8 b と置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 77 (m, 2 H), 7. 28 (m, 4 H), 7. 89 (d, 1 H), 6. 75 (dd, 1 H), 6. 16 (d, 1 H), 4. 09 (m, 1 H), 3. 55 (s, 3 H), 3. 49 – 3. 00 (m, 8 H), 2. 73 (m, 2 H), 2. 10 (m, 1 H), 1. 59 (m, 5 H), 1. 10 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.3$ ($M+H$)⁺。

【1055】

実施例 28 E

以下の例を除き、28 Aに記載したものと類似の手順によって、28 Eが得られた。

工程 28. 10 : 1. 6 は、1. 7 (また、工程 28. 13 を参照) と置き換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 91 (m, 2 H), 8. 61 (s, 1 H), 7. 89 (d, 1 H), 7. 60 (d, 1 H), 7. 31 – 7. 20 (m, 3 H), 6. 90 (d, 1 H), 6. 33 (s, 1 H), 3. 45 – 3. 15 (m, 8 H), 2. 83 (s, 2 H), 1. 70 (m, 4 H), 1. 12 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 376.4$ ($M+H$)⁺

元素分析：

C₂₄H₂₉N₃O, 4/3 HCl, 1 H₂O

理論値：%C 65. 20 ; %H 7. 37 ; %N 9. 50 ; %Cl 10. 69

実測値：%C 64. 94 ; %H 7. 06 ; %N 9. 36 ; %Cl 10. 56。

【1056】

実施例 29 A

29. 2 の調製

粗製化合物 28. 7 a (12 mmol) の無水テトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、室温にて 0. 5 M の 4- (エトキシカルボニル) フェニルヨウ化亜鉛 (29. 1) のテトラヒドロフラン (60 mL、30 mmol、2. 5 当量) 溶液を加え、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (833 mg、0. 72 mmol、0. 06 当量) を加えた。この反応混合物を 2 日間の 40 °C で加熱した後、室温に冷却した。前記反応を塩化アンモニウムの飽和水溶液の添加によってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。この有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。前記有機抽出物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：ヘキサン/酢酸エチル 5 : 1)。

収率：86. 6 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8. 05 (d, 2 H), 7. 40 – 7. 10 (m, 10 H), 6. 96 (d, 1 H), 6. 00 (s, 1 H), 5. 13 (s, 2 H), 4. 40 (q, 2 H), 3. 70 (m, 2 H), 3. 48 (m, 2 H), 2. 82 (s, 2 H), 1. 66 – 1. 53 (m, 6 H), 1. 40 (t, 3 H)。

【1057】

29. 3 の調製

メタノール (100 mL)、テトラヒドロフラン (100 mL) および水 (100 mL) の混合物中の 29. 2 (4. 81 g、10 mmol) 溶液に、水酸化リチウム (3. 36 g、80 mmol、8. 0 当量) を加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌し、真空下で濃縮し、3 N の塩酸水溶液で pH = 1 ~ 2 に酸性化した。前記混合物をジクロロメタンで抽出し、有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.38–7.15 (m, 8H), 6.91 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.60–3.46 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

【1058】

29.5aの調製

29.3 (680 mg、1.5 mmol、1.0当量)の塩化メチレン (40 mL) 溶液に、イソプロピルアミン (3.4時間) (0.26 mL、3 mmol、2.0当量)を加えた後、トリエチルアミン (0.84 mL、6 mmol、4.0当量)、および向山アシル化試薬 (2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ化物) (461 mg、1.8 mmol、1.2当量)を加えた。前記反応混合物を終夜室温で攪拌し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。この有機抽出物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：2：1：1ヘキサン／塩化メチレン／酢酸エチル)。

10

収率：95.8%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, 2H), 7.40–7.10 (m, 10H), 6.94 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.62–1.52 (m, 6H), 1.30 (d, 6H)。

20

【1059】

29Aの調製

29.5 (620 mg、1.26 mmol)の無水塩化メチレン (20 mL)の溶液にヨウ化トリメチルシラン (0.37 mL、2.6 mmol、2.0当量)を、窒素雰囲気下に加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、1 N塩酸 (40 mL)水溶液でクエンチし、この混合物をジエチルエーテルで抽出した。水相を3 Nの水酸化ナトリウム水溶液でpH = 9–10に塩基性化し、塩化メチレンによって抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。この残渣を塩化メチレン (4 mL)に溶解し、ジエチルエーテル (20 mL)で希釈した。この溶液に、2.0 M無水塩化水素のジエチルエーテル (1.5 mL、3 mmol、3.0当量)溶液を加え、この反応物を30分間室温で攪拌した。固体を濾過して収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥した。

30

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (br d, 2H), 8.29 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.31–7.16 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.20 (d, 6H)。

質量スペクトル解析 $m/z = 361.0$ (M+H)⁺。

40

【1060】

実施例29B

以下の例を除き、29Aに記載したものと類似の手順によって、29Bが得られた。

工程29.3：3.4時間は、29.4と置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 1.60 (m, 8H), 0.90 (t, 6H)。

質量スペクトル解析 $m/z = 389.1$ (M+H)⁺。

50

【1061】

実施例29C

29.7の調製

カルボン酸29.3 (1.82 g、4 mmol) のジオキサン (18 mL) および *tert*-ブチルアルコール (18 mL) の混合溶液に、トリエチルアミン (0.78 mL、5.6 mmol、1.4 当量) およびジフェニルホスホリルアジド (29.6) (1.12 mL、5.2 mmol、1.3 当量) を加えた。この反応混合物を終夜還流し、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ヘキサン/塩化メチレン/酢酸エチル 5:1:1)、所望の粗カルバミン酸エステル29.7が得られ、これは更なる精製をせずに次の工程に用いた。

10

収率: 33.4%。

【1062】

29.8の調製

粗製カルバミン酸エステル29.7 (700 mg) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、2.0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (15 mL、30 mmol) 溶液を加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌した後、この反応混合物にジエチルエーテルを加えて更に室温で2時間攪拌した。この結果生じた沈殿物を濾過によって収集し、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率: 57%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (br s, 3H), 7.40–7.15 (12H), 6.89 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.41 (m, 2H)。

20

【1063】

29.10の調製

29.8 (300 mg、0.65 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (0.42 mL、3 mmol) を0℃で加え、続いてプロピオン酸クロライド (29.9) (0.12 mL、1.3 mmol、2.0 当量) を滴下して加えた。この反応混合物を6時間室温で攪拌し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液: 2:1:1 ヘキサン/塩化メチレン/酢酸エチル)。

30

収率: 89.5%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, 2H), 7.38–7.10 (m, 11H), 7.00 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.42 (q, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.28 (t, 3H)。

【1064】

29Cの調製

化合物29.10 (220 mg、0.46 mmol) の無水塩化メチレン (8 mL) 溶液に、ヨウ化トリメチルシラン (0.21 mL、1.47 mmol、2.0 当量) を窒素雰囲気下で加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、1 N塩酸 (15 mL) 水溶液によってクエンチした。この粗生成物をジエチルエーテルによって抽出した。この水相を3 Mの水酸化ナトリウム水溶液でpH=9~10に塩基性化し、混合物を塩化メチレンで抽出した。この有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、ジエチルエーテル (10 mL) で希釈した。この溶液に、2.0 M無水塩化水素のジエチルエーテル (1.5 mL、3 mmol、3.0 当量) 溶液を加え、この反応物を30分間、室温で攪拌した。固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテル洗浄し、真空下で乾燥した。

40

収率: 83.9%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.94 (

50

b r d, 2 H), 7. 6 6 (d, 2 H), 7. 3 0 – 7. 2 0 (m, 5 H), 6. 9 6 (d, 1 H), 6. 0 8 (s, 1 H), 3. 1 5 (m, 4 H), 2. 8 2 (s, 2 H), 2. 3 4 (q, 2 H), 1. 6 8 (m, 4 H), 1. 1 0 (t, 3 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 347.0$ (M+H)⁺。

【1065】

実施例 29D

29. 11 の調製

塩化メタンスルホニル (7. 4) (0. 051 mL、0. 66 mmol、2. 0 当量) を 0℃ にて 29. 8 (150 mg、0. 326 mmol) のピリジン (6 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌し、塩化メチレン (40 mL) で希釈し、1 N 塩酸水溶液および塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル、1 : 1)。

収率: 97. 7 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 38 – 7. 13 (m, 12 H), 6. 99 (d, 1 H), 6. 50 (s, 1 H), 5. 96 (s, 1 H), 5. 12 (s, 2 H), 3. 70 (m, 2 H), 3. 46 (m, 2 H), 3. 08 (s, 3 H), 2. 81 (s, 2 H), 1. 62 – 1. 52 (m, 4 H)。

【1066】

29D の調製

29. 11 (140 mg、0. 28 mmol) の無水塩化メチレン (6 mL) 溶液に、ヨウ化トリメチルシラン (0. 14 mL、0. 98 mmol、3. 5 当量) を窒素雰囲気下に加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、1 N 塩酸 (10 mL) 水溶液によってクエンチした。この粗生成物をジエチルエーテルで抽出した。水相を 3 N の水酸化ナトリウム水溶液で pH = 9 ~ 10 に塩基性化し、塩化メチレンによって抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、真空下で濃縮した。この残渣を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、ジエチルエーテル (10 mL) で希釈した。この溶液に、2. 0 M 無水塩化水素のジエチルエーテル (1. 5 mL、3 mmol、3. 0 当量) 溶液を加え、この反応物を 30 分間、室温で攪拌した。固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテル洗浄し、真空下で乾燥した。

収率: 90. 5 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 88 (s, 1 H), 8. 91 (b r d, 2 H), 7. 35 – 7. 18 (m, 7 H), 6. 96 (d, 1 H), 6. 09 (s, 1 H), 3. 12 (m, 4 H), 3. 02 (s, 3 H), 2. 82 (s, 2 H), 1. 68 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 368.9$ (M+H)⁺。

【1067】

実施例 30A

30. 3 の調製

トルエン (100 mL) 中、30. 1 (10. 2 g、0. 050 mol、1. 0 当量) および 30. 2 (25 g、0. 075 mol、1. 5 当量) の混合物を窒素下で 2 時間還流した。この混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル 1 : 1)。

収率: 92 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 42 (s, 5 H), 5. 78 (b r s, 1 H), 3. 83 (b r s, 2 H), 3. 70 (s, 3 H), 3. 49 (b r s, 2 H), 3. 02 (b r m, 2 H), 2. 37 (b r m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 259.9$ (M+H)⁺。

【1068】

30. 5 の調製

30.3 (5.0 g、19.3 mmol、1.0 当量)、30.4 (16.39 g、149 mmol、7.7 当量)、およびトリエチルアミン (3.90 g、38.6 mmol、2.0 当量) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を12時間還流した。この混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：ヘキサン／酢酸エチル 60：40)。

収率：98%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 2H), 7.37 (m, 8H), 4.40 (brs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (brm, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.76 (brm, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 369.9$ ($M+H$)⁺。

10

【1069】

30.6の調製

30.5 (10.0 g、27.07 mmol、1.0 当量) および濃硫酸 (50 mL) の溶液を18時間室温で攪拌した。この混合物は水水 (1：1) (200 mL) 上に注ぎ、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、この粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：ヘキサン／酢酸エチル、70：30)。収率：22%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (dd, 1H), 7.40 (m, 7H), 7.20 (m, 1H), 4.47 (brs, 1H), 3.44 (brm, 3H), 2.97 (brd, 2H), 1.92 (brm, 4H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 337.9$ ($M+H$)⁺。

【1070】

30.7の調製

30.6 (1.2 g、3.56 mmol、1.0 当量) の酢酸 (5 mL) 溶液に30%の過酸化水素 (2 mL) 水溶液を室温に加えた。この溶液は、90℃で2時間加熱し、その後室温に冷却した。この混合物を減圧下でその容積の1/3まで濃縮された。水は加え、粗生成物を塩化メチレンで抽出した。その後、合わせた有機抽出物を飽和チオ硫酸ナトリウム液 (塩水) によって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥して、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：ヘキサン／酢酸エチル 1：1)。

30

収率：84%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.41 (m, 5H), 4.34 (brs, 1H), 3.90 (brm, 1H), 3.50 (brm, 4H), 2.36 (brs, 2H), 1.80 (brm, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 369.8$ ($M+H$)⁺。

【1071】

30.8の調製

30.7 (1.1 g、2.98 mmol、1.0 当量) および6N塩酸水溶液 (5 mL) の混合物をエタノール (20 mL) 中、90℃で12時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、更なる精製をせずに次の工程に用いた。収率：100%

40

質量スペクトル解析 $m/z = 265.8$ ($M+H$)⁺。

【1072】

30.9の調製

30.8 (0.9 g、2.98 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (1.2 g、11.92 mmol、4.0 当量) および4.7 (0.78 g、3.58 mmol、1.2 当量) を加えた。この混合物を0℃で1時間、更に室温で1時間攪拌した。水 (20 mL) を加え、粗製混合物を酢酸エチルによって抽出した。この合わせた有機物を水 (塩水) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィ

50

ーによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル 1：1）。

収率：79%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.20 (brm, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.76 (brm, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【1073】

30.10の調製

30.9 (0.84 g, 2.30 mmol, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、 -78°C にて、1.0 M の LiHMDS テトラヒドロフラン (2.76 mL, 2.76 mmol, 1.2 当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を -78°C で 45 分間攪拌した。1.4 (0.986 g, 2.76 mmol, 1.2 当量) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を滴下して反応混合物に加えた。この混合物を 0°C で 3 時間、更に室温で 16 時間攪拌した。この混合物は氷水 (20 mL) に注ぎ、粗生成物を酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機抽出物を水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥して、濾過した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：85／15 ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

10

収率：52%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.17 (brs, 2H), 3.06 (brs, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

20

【1074】

30.11の調製

30.10 (0.15 g, 0.30 mmol, 1.0 当量) のジメトキシエタン (DME) (30 mL) 溶液に、2 N 炭酸ナトリウム (0.45 mL, 0.90 mmol, 3.0 当量) 水溶液、塩化リチウム (0.038 g, 0.90 mmol, 3.0 当量)、1.6 (0.106 g, 0.33 mmol, 1.1 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.007 g, 0.006 mmol, 0.02 当量) を順次加えた。この混合物を窒素雰囲気下で 16 時間還流した。その後、この混合物を室温に冷却し、氷水 (20 mL) を加えられた。前記混合物を酢酸エチルによって抽出した。この合わせた有機抽出物を水および塩水で更に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル、70：30）。

30

収率：86%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.16 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.30 (brs, 2H), 3.14 (brs, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (brd, 6H)。

40

質量スペクトル解析 $m/z = 525.9$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1075】

30Aの調製

30.11 (0.440 g, 0.84 mmol, 1.0 当量) の無水塩化メチレン (20 mL) 溶液に、2.0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル (8.0 mL, 16 mmol, 19 当量) 溶液を加えた。この混合物を室温で 48 時間攪拌した。前記混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで処理した。この結果生じた沈殿物を濾過によって収集した。

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (brm, 1H), 8.80

50

(b r m, 1 H), 8. 0 5 (d, 1 H), 7. 7 3 (m, 2 H), 7. 5 3 (d, 2 H), 7. 4 4 (d, 2 H), 7. 2 1 (d, 1 H), 6. 5 8 (s, 1 H), 3. 3 6 (b r m, 8 H), 2. 2 6 (b r m, 2 H), 1. 9 5 (b r d, 2 H), 1. 1 3 (b r d, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 425.3 (M+H)^+$ 。

【1076】

実施例31A

13.2aの調製

1. 5 a (7. 8 0 g、17. 3 5 mmol、1. 0 当量) のジメトキシエタン (75 mL) の溶液に、2 N 炭酸ナトリウム (26. 0 3 mL、52. 0 6 mmol、3. 0 当量) 水溶液、塩化リチウム (2. 2 1 g、52. 0 6 mmol、3. 0 当量)、13. 1 (3. 4 4 g、19. 0 9 mmol、1. 1 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 4 0 g、0. 3 5 mmol、0. 0 2 当量) を順次加えた。この混合物を窒素下で終夜還流した。その後、前記混合物を室温に冷却し、水 (250 mL) を加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出した。この有機相を、塩水によって更に洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。前記混合を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 64%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8. 0 2 (d, 2 H), 7. 4 9 (d, 2 H), 7. 2 3 (m, 1 H), 6. 9 9 (d, 1 H), 6. 9 2 (m, 2 H), 5. 9 2 (s, 1 H), 3. 8 8 (s, 3 H), 3. 7 0 (m, 2 H), 3. 2 7 (m, 2 H), 1. 8 9 (m, 2 H), 1. 7 1 (m, 2 H), 1. 4 2 (s, 9 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 436.0 (M+H)^+$ 。

【1077】

31Aの調製

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。工程1. 4: 1Eの方法を用いた; 1. 8 aは、13. 2 a (また、工程31. 2を参照) と置き換えた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8. 8 1 (m, 2 H), 8. 0 0 (m, 2 H), 7. 4 5 (m, 2 H), 7. 2 4 (m, 1 H), 7. 0 3 (m, 1 H), 6. 9 1 (m, 2 H), 5. 9 9 (s, 1 H), 3. 9 0 (s, 3 H), 3. 2 2 (m, 4 H), 2. 0 6 (m, 2 H), 1. 9 8 (m, 2 H),

質量スペクトル解析 $m/z = 336.0 (M+H)^+$

元素分析:

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 1 HCl, 0. 2 H_2O

理論値: %C 67. 1 8; %H 6. 0 1; %N 3. 7 3

実測値: %C 67. 3 2; %H 5. 9 8; %N 3. 7 7。

【1078】

実施例31B

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。工程31. 1: 13. 1は、14. 1と置き換えた。

工程31. 2: 1Fの方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8. 9 2 (m, 2 H), 7. 9 4 (d, 2 H), 7. 5 9 (d, 2 H), 7. 2 9 (m, 1 H), 7. 0 6 (m, 1 H), 6. 9 4 (m, 2 H), 6. 0 2 (s, 1 H), 3. 2 2 (m, 4 H), 2. 0 5 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 303.1 (M+H)^+$

元素分析:

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, 1 HCl, 0. 8 H_2O

理論値: %C 68. 0 0; %H 5. 8 8; %N 7. 9 3

実測値：%C 67.89；%H 5.59；%N 7.79。

【1079】

実施例31C

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31.1：13.1は、16.1と置き換えた。

工程31.2：1Fの方法を用いた。

【1080】

実施例31D

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31.1：13.1は、31.1aと置き換えた。

工程31.2：1Eの方法を用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.20 (m, 6H), 2.06 (m, 4H), 1.11 (m, 6H)
質量スペクトル解析 m/z = 377.4 (M+H)⁺。

10

【1081】

実施例31E

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31.1：13.1は、31.1bと置き換えた。

工程31.2：1Fの方法を用いた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.95 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.10 (m, 4H)；
質量スペクトル解析 m/z = 356.1 (M+H)⁺。
t_R = 1.54分

20

質量スペクトル解析 m/z = 356.1 (M+H)⁺。

【1082】

実施例31F

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31.1：13.1は、31.1cと置き換えた。

工程31.2：1Fの方法を用いた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)

質量スペクトル解析 m/z = 317.0 (M+H)⁺。

30

【1083】

実施例31G

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31.1：13.1は、31.1dと置き換えた。

工程31.2：31Aの方法を用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (brs, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 6.93 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (brm, 4H), 2.03 (brm, 4H)

質量スペクトル解析 m/z = 308.0 (M+H)⁺。

40

【1084】

実施例31H

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31.1：13.1は、31.1eと置き換えた。

工程31.2：1Fの方法を用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (m, 2H), 7.26 (m, 5H), 6.98 (m, 3H), 5.82 (s,

50

1 H), 3. 2 1 (m, 4 H), 2. 3 5 (s, 3 H), 2. 0 3 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 292.1 (M+H)^+$ 。

【1085】

実施例31I

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって27Wが得られた。

工程31. 1: 13. 1は、31. 1fと置き換えた。

工程31. 2: 1Fの方法を用いた。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9. 76 (m, 1 H), 9. 29 (m, 1 H), 7. 69 (m, 1 H), 7. 46 (m, 1 H), 7. 27 (br m, 4 H), 6. 96 (m, 2 H), 5. 64 (m, 1 H), 3. 44 (m, 2 H), 3. 30 (m, 2 H), 2. 29 (m, 2 H), 2. 11 (m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 346.1 (M+H)^+$ 。

【1086】

実施例31J

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって27Wが得られた。

工程31. 1: 13. 1は、31. 1gと置き換えた。

工程31. 2: 31Aの方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8. 92 (br s, 1. 5 H), 7. 44 (m, 3 H), 7. 36 (m, 2 H), 7. 25 (m, 1 H), 7. 04 (d, 1 H), 6. 95 (m, 2 H), 5. 87 (s, 1 H), 3. 22 (br m, 4 H), 2. 09 (br m, 2 H), 1. 97 (br m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 278.1 (M+H)^+$ 。

【1087】

実施例31K

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31. 1: 13. 1は、31. 1時間と置き換えた。

工程31. 2: 31Aの方法を用いた。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9. 66 (br s, 1 H), 8. 96 (br s, 2 H), 7. 50 (br m, 1 H), 7. 18 (br m, 3 H), 6. 97 (br m, 3 H), 6. 82 (br m, 1 H), 5. 67 (s, 1 H), 3. 18 (br m, 4 H), 2. 02 (br m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 294.0 (M+H)^+$ 。

【1088】

実施例31L

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31. 1: 13. 1は、31. 1iと置き換えた。

工程31. 2: 31Aの方法を用いた。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8. 93 (br s, 2 H), 7. 37 (t, 1 H), 7. 25 (t, 1 H), 6. 97 (br m, 6 H), 5. 89 (s, 1 H), 3. 79 (s, 3 H), 3. 21 (br m, 4 H), 2. 03 (br m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 308.0 (M+H)^+$ 。

【1089】

実施例31M

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程31. 1: 13. 1は、31. 1jと置き換えた。

工程31. 2: 31Aの方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9. 60 (s, 1 H), 9. 05 (br s, 2 H), 7. 24 (m, 2 H), 7. 02 (m, 2 H), 6. 94 (m, 1 H), 6. 82 (d, 1 H), 6. 76 (m, 2 H), 5. 82 (s, 1 H), 3. 20 (br m, 4 H), 2. 03 (br m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 294.0 (M+H)^+$ 。

【1090】

10

20

30

40

50

実施例 3 1 N

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 3 1. 1 : 1 3. 1 は、3 1. 1 k と置き換えた。

工程 3 1. 2 : 1 F の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (br m, 1.5 H), 8.20 (s, 1 H), 8.05 (s, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.23 (br m, 4 H), 2.08 (br m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 414.1$ (M+H)⁺。

【1091】

10

実施例 3 1 O

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 3 1. 1 : 1 3. 1 は、3 1. 1 l と置き換えた。

工程 3 1. 2 : 3 1 A の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (br s, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.07 (br m, 5 H), 6.83 (t, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.18 (br m, 4 H), 2.08 (br m, 2 H), 1.96 (br m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 308.0$ (M+H)⁺。

【1092】

20

実施例 3 1 P

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 3 1. 1 : 1 3. 1 は、3 1. 1 m と置き換えた。

工程 3 1. 2 : 3 1 A の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1 H), 9.02 (br s, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.84 (m, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 3.20 (br m, 4 H), 2.11 (br m, 2 H), 1.97 (br m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 294.0$ (M+H)⁺。

30

【1093】

実施例 3 1 Q

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 3 1. 1 : 1 3. 1 は、3 1. 1 n と置き換えた。

工程 3 1. 2 : 1 E の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (m, 2 H), 7.85 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.37 (m, 3 H), 7.28 (m, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 3.42 (m, 4 H), 2.27 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 333.9$ (M+H)⁺。

40

【1094】

実施例 3 1 R

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 3 1. 1 : 1 3. 1 は、3 1. 1 o と置き換えた。

工程 3 1. 2 : 1 F の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (m, 2 H), 7.66 (m, 3 H), 7.34 (m, 4 H), 7.10 (m, 2 H), 6.48 (m, 1 H), 3.23 (m, 4 H), 2.09 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 318.1$ (M+H)⁺。

【1095】

50

実施例 31 S

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 31. 1 : 13. 1 は、31. 1 p. 工程 31. 2 と置き換えた。

工程 31. 2 : 31 A の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9. 81 (b r s, 1 H), 9. 40 (b r s, 1 H), 8. 76 (b r s, 2 H), 7. 98 (d, 1 H), 7. 67 (b r s, 1 H), 7. 29 (m, 1 H), 7. 01 (d, 1 H), 6. 95 (t, 1 H), 6. 91 (d, 1 H), 5. 70 (s, 1 H), 3. 43 (m, 2 H), 3. 34 (m, 2 H), 2. 29 (m, 2 H), 2. 15 (m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 279. 1$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

10

【1096】

実施例 31 T

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 31. 1 : 13. 1 は、31. 1 q と置き換えた。

工程 31. 2 : 1 E の方法を用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9. 71 (m, 2 H), 7. 44–7. 21 (m, 3 H), 7. 11 (m, 2 H), 6. 96 (m, 2 H), 5. 75 (s, 1 H), 3. 39 (m, 4 H), 2. 24 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 283. 9$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1097】

実施例 31 U

20

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 31. 1 : 13. 1 は、31. 1 r と置き換えた。

工程 31. 2 : 1 F の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9. 04 (b r m, 1. 5 H), 7. 66 (m, 1 H), 7. 62 (m, 1 H), 7. 26 (m, 1 H), 7. 20 (m, 2 H), 7. 03 (d, 1 H), 6. 97 (t, 1 H), 5. 96 (s, 1 H), 3. 20 (b r m, 4 H), 2. 07 (b r m, 2 H), 1. 98 (b r m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 284. 1$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1098】

実施例 31 V

30

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 31. 1 : 13. 1 は、31. 1 s と置き換えた。

工程 31. 2 : 1 F の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9. 71 (b r s, 1 H), 9. 29 (b r s, 1 H), 7. 52 (m, 3 H), 6. 99 (m, 2 H), 6. 59 (m, 1 H), 6. 49 (m, 1 H), 5. 95 (s, 1 H), 3. 42 (m, 2 H), 3. 32 (m, 2 H), 2. 25 (m, 2 H), 2. 10 (m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 268. 1$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1099】

実施例 31 W

40

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 31. 1 : 13. 1 は、31. 1 t と置き換えた。

工程 31. 2 : 1 F の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9. 34 (b r m, 1. 5 H), 8. 12 (d, 1 H), 7. 60 (m, 6 H), 7. 42 (t, 1 H), 7. 32 (t, 1 H), 7. 22 (t, 1 H), 7. 02 (d, 1 H), 6. 89 (m, 2 H), 6. 81 (d, 1 H), 5. 98 (s, 1 H), 3. 41 (b r s, 2 H), 2. 20 (b r m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 457. 1$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1100】

50

実施例 31 X

以下の例を除き、27 Aに記載したものと類似の手順によって、27 Wが得られた。

工程 31. 1 : 13. 1 は、31. 1 u と置き換えた。

工程 31. 2 : 1 E の方法を用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 93 (m, 2 H), 8. 03 (d, 1 H), 7. 42 (d, 1 H), 7. 32 (m, 2 H), 7. 05 (m, 2 H), 6. 25 (s, 1 H), 3. 22 (m, 4 H), 2. 03 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 308. 8$ (M+H)⁺。

【1101】

実施例 31 Y

31 Y の調製

16. 2 (0. 200 g、0. 0046 モル、1. 0 当量) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下して、水素化アルミニウムリチウム (1. 05 g、0. 027 モル、6. 0 当量) のテトラヒドロフラン (50 mL) 冷却 (0℃) 懸濁液に加えた。この混合物は、室温に温め、窒素雰囲気下で 12 時間還流された。この反応を室温に冷却し、慎重に水 (3 mL) を付加することによりクエンチした。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、セライト濾過した。前記セライトを熱い酢酸エチルで更に濯いだ。濾液を蒸発させることにより油が得られ、これをジエチルエーテル (20 mL) に溶解した。無水ジエチルエーテル (6. 9 mL、0. 0138 モル、3. 0 当量) の 2. 0 M 塩酸溶液を混合物に加えた。前記結果生じた沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率 : 70 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 60 (m, 1 H), 8. 40 (m, 2 H), 7. 50 (m, 3 H), 7. 35 (m, 1 H), 7. 25 (m, 1 H), 6. 90–7. 10 (m, 3 H), 5. 80 (s, 1 H), 4. 10 (m, 2 H), 3. 30 (m, 7 H), 2. 10 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 321. 1$ (M+H)⁺。

【1102】

実施例 31 Z

31 Z の調製

塩化アセチル (0. 14 mL、0. 0019 モル、1. 5 当量) を 31 Y (ジヒドロ塩素酸性塩) (0. 500 g、0. 0012 モル、1. 0 当量) およびジクロロメタン (10 mL) のトリエチルアミン (0. 90 mL、0. 006 モル、5. 0 当量) の冷却溶液に滴下して加えた。この混合物は室温に温め、更に室温で 12 時間攪拌を続けた。この混合物を水に注入し、酢酸エチル (30 mL) は加えた。有機相を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液 : 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。この精製した化合物をジエチルエーテル (20 mL) に溶解した。2. 0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル (1. 8 mL、0. 0036 モル、3. 0 当量) 溶液を混合物に加えた。前記結果生じた沈殿物を、濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率 : 31 %

質量スペクトル解析 $m/z = 363. 1$ (M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10. 70 (m, 1 H), 8. 35 (m, 1 H), 7. 35 (m, 1 H), 7. 20–7. 30 (m, 3 H), 7. 05 (m, 1 H), 6. 90 (m, 3 H), 5. 75 (s, 1 H), 4. 20 (s, 2 H), 3. 30 (m, 4 H), 2. 80 (s, 3 H), 2. 15 (m, 4 H), 1. 85 (s, 3 H)

。

【1103】

実施例 31 AA

31 AA の調製

31 Y (ジヒドロ塩素酸性塩) (0. 500 g、0. 0012 モル、1. 0 当量) およ

10

20

30

40

50

びジクロロメタン (10 mL) のトリエチルアミン (0.90 mL、0.006 モル、5.0 当量) 冷却溶液にメタン塩化スルホニル (0.15 mL、0.0019 モル、1.5 当量) を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、さらに室温で12時間攪拌を続けた。この混合物を水に注入し、酢酸エチル (30 mL) を加えた。有機相を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、蒸発した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。精製した化合物をジエチルエーテル (20 mL) に溶解した。2.0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル (1.8 mL、0.0036 モル、3.0 当量) 溶液を混合物に加えた。この結果生じた沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収率: 30%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.10 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 399.1$ (M+H) $^+$ 。

【1104】

実施例 32A

32.1 の調製

ビス (ピナコレート) ジボロン 1.14 (14.7 g、57.8 mmol、2.0 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で室温で、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン・パラジウム (II) クロリド複合体とジクロロメタン (710 mg、0.867 mmol、0.03 当量)、続いて酢酸カリウム (8.58 g、86.7 mmol、3.0 当量) を加えた。この混合物を 80°C に加熱し、N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中のエノールトリフラート 1.5a (13.0 g、28.9 mmol、1.0 当量) 溶液を滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を更に 80°C で 16 時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、残渣を 1 N の塩酸水溶液に加えた。この水溶性残渣を酢酸エチルで抽出した。この有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して濾過し、減圧下で濃縮して茶色の半流動体を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 96.0%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.84 (brs, 2H), 3.27 (brm, 2H), 1.96 (d, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (s, 12H)

質量スペクトル解析 $m/z = 428.0$ (M+H) $^+$ 。

【1105】

32.2 a の調製

4-ブロモフェニル酢酸 (32.4) (3.21 g、15 mmol) の塩化メチレン (300 mL) 溶液に、ジエチルアミン (1.12) (3.2 mL、30 mmol、2.0 当量) を加え、続いてトリエチルアミン (8.4 mL、60 mmol、4.0 当量) および向山アシル化試薬 (2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ化物) (4.61 mg、18 mmol、1.2 当量) を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌し、この混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 2:1:1 ヘキサン/塩化メチレン/酢酸エチル)。

収率: 89.2%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 1.10 (t, 3H)。

【1106】

32. 3aの調製

32. 1 (2. 14 g、5 mmol) のジメトキシエタン (dimethoxy ethane: DME) (40 mL) 溶液に 2 N 炭酸ナトリウム (8 mL、16 mmol、3. 2 当量) 水溶液、塩化リチウム (679 mg、16 mmol、3. 2 当量。)、32. 2a (1. 62 mg、6 mmol、1. 2 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (174 mg、0. 15 mmol、0. 03 当量) を順次加えた。この混合物を窒素雰囲気下で終夜還流した。その後、前記混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) を加えた。前記混合物を酢酸エチルによって抽出した。この有機相を塩水で更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル 1: 1)。

10

収率: 61%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7. 29 (s, 4H), 7. 18 (t, 1H), 7. 03 (d, 1H), 6. 95 (d, 1H), 5. 86 (t, 1H), 5. 53 (s, 1H), 3. 86 (m, 2H), 3. 72 (s, 2H), 3. 39 (m, 6H), 2. 05 (m, 2H), 1. 68 (m, 2H), 1. 49 (s, 9H), 1. 16 (m, 6H)。

【1107】

32Aの調製

32. 3a (1. 4 g、3. 38 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、2. 0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル (50 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で 24 時間攪拌し、ジエチルエーテルを添加して希釈した。この結果生じた沈殿物を濾過して収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。

20

収率: 92%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9. 20 (m, 2H), 7. 20 (s, 4H), 7. 24 (m, 1H), 7. 00 (m, 3H), 5. 83 (s, 1H), 3. 40–3. 20 (m, 8H), 2. 03 (m, 4H), 1. 08 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391. 3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1108】

実施例 32B

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。工程 32. 2: 32. 2aは32. 2bと置き換えられた、そして、Methodは1C用いられた。

30

注意事項: 13. 4bが工程 32. 8の1. 12と置き換えられたこと以外は、32. 2bは32. 2e (32Eを見る) 記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9. 02 (brs, 2H), 8. 88 (s, 2H), 8. 57 (s, 2H), 7. 23 (s, 1H), 7. 05 (s, 1H), 6. 91 (s, 2H), 6. 00 (s, 1H), 3. 32 (s, 4H), 3. 12 (brs, 4H), 2. 08 (m, 4H), 1. 02 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 454. 0$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

40

元素分析:

 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 1HCl, 1/3 H_2O

理論値: %C 60. 71; %H 6. 57; %N 6. 16

実測値: %C 60. 64; %H 6. 36; %N 6. 16。

【1109】

実施例 32C

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 32. 2: 32. 2aを32. 2cに置き換えて、方法1Dを用いた。

注意事項: 13. 4bが工程 32. 8の3. 4cと置き換えられたこと以外は、32. 2cは32. 2e (32Eを参照) 記載されているものと類似の手順に従って得られた。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (brs, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.21 (br m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.10 (br m, 2H), 2.01 (br m, 2H), 1.00 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 385.3$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 1HCl, 0.25H $_2$ O

理論値: %C 59.28; %H 6.04; %N 6.58

実測値: %C 59.06; %H 5.92; %N 6.44。

10

【1110】

実施例32D

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは、32.2dと置き換えた。

注意事項: 13.4bが工程32.8の32.6と置き換えられたこと以外は、32.2dは32.2e (32Eを参照) 記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (brs, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.22 (br m, 4H), 2.07 (br m, 4H), 1.12 (s, 9H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 413.3$ (M+H) $^+$ 。

【1111】

実施例32E

32.2eの調製

32.5 (5g, 19.57 mmol, 1当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) の溶液に、13.4b (7.33 mL, 64.58 mmol, 3.3当量) を室温に加えた。この反応を終夜室温で攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンを加えた。前記混合物を水、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、および塩水によって洗浄し、硫酸で乾燥し、濾過した。この有機抽出物を減圧下で濃縮し、粗生成物を更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

30

収率: 40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 4H), 7.25 (s, 4H), 4.58 (s, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 337.9$ (M+H) $^+$ 。

【1112】

32Eの調製

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは、32.2eと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (brs, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.26 (m, 5H), 7.04 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.62 (s, 4H), 3.19 (br m, 4H), 2.03 (br m, 4H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 459.3$ (M+H) $^+$ 。

【1113】

実施例32F

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは、32.2fと置き換えた。

注意事項: 13.4bが工程32.8の3.4eと置き換えられたこと以外は、32.2fは32.2eに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (brs, 2H), 7.86

50

(d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.22 br m, 4H), 2.57 (t, 2H), 2.10 (br m, 2H), 2.02 (br m, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.83 (d, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 413.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₃H₂₈N₂O₃S, 1HCl, 0.5H₂O

理論値: %C 60.31; %H 6.60; %N 6.12

実測値: %C 60.67; %H 6.33; %N 6.10。

【1114】

10

実施例32G

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは32.2gと置き換えて、方法1Dを用いた。13.4bが工程32.8の3.4時間と置き換えられたこと以外は、32.2gは32.2eに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (br s, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.24 (br m, 5H), 2.07 (br m, 4H), 0.98 (d, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 399.4$ (M+H)⁺

20

元素分析:

C₂₂H₂₆N₂O₃S, 1HCl

理論値: %C 60.75; %H 6.26; %N 6.44

実測値: %C 60.58; %H 6.29; %N 6.36。

【1115】

実施例32H

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは、32.2hと置き換えた。

13.4bが工程32.8の3.4oと置き換えられたこと以外は、32.2hは32.2eに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

30

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (br s, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.22 (br m, 4H), 2.05 (br m, 4H), 1.20 (d, 12H)

質量スペクトル解析 $m/z = 441.4$ (M+H)⁺。

【1116】

実施例32I

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは、32.2iと置き換えた。

13.4bが工程32.8の13.4cと置き換えられたこと以外は、32.2iは32.2eに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (br s, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.00 (br m, 6H), 2.82 (d, 2H), 1.87 (br m, 4H), 1.37 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 0.65 (t, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.01 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 453.3$ (M+H)⁺。

【1117】

実施例32J

32Jの調製

50

32.3b (3.83 g、7.47 mmol、1.0当量)にトリフルオロ酢酸 (5 mL、64.90 mmol、10.0当量)を0℃で滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に10時間撹拌を続けた。この混合物を減圧下で濃縮した。重炭酸ナトリウム (50 mL)の飽和溶液を前記混合物に加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して分離し、濾液を減圧下で濃縮した。結果生じた油の冷却 (0℃) 無水ジクロロメタン (35 mL) 溶液に、2.0 M 無水塩化水素のジエチルエーテル (17 mL、35.70 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。その後、前記混合物を室温で1時間撹拌し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを加えた。この結果生じた沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

10

収率：10%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.05 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 357.4$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 1HCl, 1H $_2$ O

理論値：%C 55.54；%H 5.64；%N 6.82

実測値：%C 55.30；%H 5.28；%N 6.55。

20

【1118】

実施例 32K

32.9aの調製

20.2a (0.40 mL、5.29 mmol、1.0当量) および 32.7 (1.0 g、5.29 mmol、1.0当量) のアセトニトリル (60 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.96 mL、6.88 mmol、1.3当量) を加えた。この溶液を1時間還流し、その後、減圧下で濃縮した。塩化メチレンを加え、有機混合物を水で洗浄した。この有機混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

30

収率：93%

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.40 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 2.92 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

【1119】

32.2jの調製

32.9a (1.07 g、4.93 mmol、1.0当量) の酢酸 (7 mL) 溶液に30%の過酸化水素 (3 mL) 水溶液を加えた。この混合物を90℃で2時間加熱した。前記混合物を室温に冷却した。水を加え、この混合物を塩化メチレンで抽出した。この有機溶媒系は、その後、チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液および塩水で洗浄した。この有機混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

40

収率：92%

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.78 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.28 (t, 3H)。

【1120】

32Kの調製

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 32.2：32.2aは32.2jと置き換えて、方法1Dを用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 1H),

50

6.96 (d, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.13 (t, 3H)

質量スペクトル解析 m/z 370.2 (M+H)⁺

元素分析:

C₂₁H₂₃NO₃S, 1HCl, 0.33H₂O

理論値: %C 61.23; %H 6.04; %N 3.40; %S 7.78

実測値: %C 61.15; %H 5.92; %N 3.39; %S 7.68。

【1121】

実施例32L

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

10

工程32.2: 32.2aは32.2kと置き換えて、方法12Aを用いた。

注意事項: 20.2aが工程32.6の20.2bと置き換えられたこと以外は、32.2kは32.2jに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (brs, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

質量スペクトル解析 m/z = 384.2 (M+H)⁺

元素分析:

20

C₂₂H₂₅NO₃S, 1HCl, 0.5H₂O

理論値: %C 61.60; %H 6.34; %N 3.27; %S 7.47

実測値: %C 61.88; %H 6.28; %N 3.36; %S 7.36。

【1122】

実施例32M

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは32.2lと置き換えて、方法12Aを用いた。

注意事項: 20.2aが工程32.6の2.8aと置き換えられたこと以外は、32.2lは32.2jに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (brs, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.13 (m, 2H)

30

質量スペクトル解析 m/z = 396.2 (M+H)⁺

元素分析:

C₂₃H₂₅NO₃S, 1HCl

理論値: %C 63.95; %H 6.07; %N 3.24; %S 7.42

実測値: %C 63.94; %H 6.03; %N 3.32; %S 7.32。

【1123】

40

実施例32N

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは32.2mと置き換えて、方法12Aを用いた。

注意事項: 20.2aが工程32.6の32.8aと置き換えられたこと以外は、32.2mは32.2jに記載されているものと類似の手順に従って得られた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (brs, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 0.84 (d, 6H)

50

質量スペクトル解析 $m/z = 412.2 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{24}H_{29}NO_3S, 1HCl, 0.33H_2O$

理論値: %C 63.49; %H 6.81; %N 3.08

実測値: %C 63.45; %H 6.71; %N 3.39。

【1124】

実施例320

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2aは32.2nと置き換えて、方法12Aを用いた。

注意事項: 32.8dが工程32.6の32.8bと置き換えられたこと以外は、32.2nは32.2p (32Qを参照)に記載されているものと類似の手順に従って得られた。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (br m, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.10 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 412.2 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{24}H_{29}NO_3S, 1HCl, 0.33H_2O$

理論値: %C 63.49; %H 6.81; %N 3.08; %S 7.06

実測値: %C 63.49; %H 6.70; %N 3.25; %S 6.78。

20

【1125】

実施例32P

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2: 32.2a aは32.2oと置き換えて、方法12Aを用いた。

注意事項: 32.8dが工程32.6の32.8cと置き換えられたこと以外は、32.2oは32.2p (32Qを参照)に記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (br s, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.19 (d, 6H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 384.2 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{22}H_{25}NO_3S, 1HCl$

理論値: %C 62.92; %H 6.24; %N 3.34; %S 7.63

実測値: %C 63.18; %H 6.26; %N 3.46; %S 7.54。

【1126】

実施例32Q

32.9bの調製

40

水素化ナトリウム (0.33 g、13.75 mmol、1.3当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に、窒素下0℃にて、32.7 (2.0 g、10.58 mmol、1.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を滴下して加えた。この混合物を0℃で10分間攪拌し、32.8d (1.48 mL、10.58 mmol、1.0当量) を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、更に16時間室温で攪拌を続けた。この反応をは水によって慎重にクエンチして、混合物をジエチルエーテルによって抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、真空中で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率: 87%

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, 2H), 7.18 (d, 2H

50

), 2.87 (d, 2H), 1.45 (m, 5H), 0.88 (t, 6H)。

【1127】

32.2pの調製

32.9b (2.53g、9.26mmol、1.0当量)の酢酸(14mL)溶液に30%の過酸化水素(6mL)水溶液を加えた。この混合物を90℃で2時間加熱した。この混合物を室温に冷却した。水を加え、粗生成物を塩化メチレンで抽出した。この有機溶媒系を飽和水性のチオ硫酸ナトリウム液および塩水で洗浄した。この混合物を硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率：80%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 3.00 (d, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.46 (m, 4H), 0.82 (t, 6H)。

【1128】

32Qの調製

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。
工程32.2：32.2aは32.2pと置き換えて、方法12Aを用いた。(32Q)
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (brs, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.23 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.40 (m, 4H), 0.77 (t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 426.2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$, 1HCl, 0.33H₂O

理論値：%C 64.15；%H 7.03；%N 2.99；%S 6.85

実測値：%C 64.26；%H 6.91；%N 3.20；%S 6.35。

【1129】

実施例32R

32.2qの調製

4-ブロモ-N-メチルアニリン(32.10)(0.74g、4mmol、1.0当量)の乾燥ジクロロメタン(50mL)溶液に、トリエチルアミン(2.23mL、8mmol、2.0当量)を0℃にてゆっくり添加した。この混合物を室温で10分間攪拌し、19.8a(0.63mL、6mmol、1.5当量)を反応混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温にゆっくり温め、室温にて10時間攪拌した。ジクロロメタン(100mL)を前記混合物に加え、1Mの塩酸水溶液(3×50mL)、飽和重炭酸ナトリウム(2×50mL)水溶液、および塩水で洗浄した。この有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを更なる精製をせずに次の工程に用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 1.02 (d, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 256.15$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1130】

32Rの調製

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2：32.2aは32.2qと置き換えて、方法1Dを用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.91 (brs, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 3.40-3.14 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 0.96 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 377.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

元素分析：

$C_{24}H_{28}N_2O_3$, 1HCl, 2/3H₂O

理論値：%C 67.83；%H 7.19；%N 6.59

実測値：%C 67.78；%H 7.19；%N 6.50。

【1131】

実施例 32S

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 32. 2 : 32. 2aは32. 2rと置き換えて、方法 1Dを用いた。

注意事項：19. 8aが工程 32. 9の19. 8bと置き換えられたこと以外は、32.

2rは32. 2qに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (brs, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 3.40-3.12 (m, 7H), 2.25-1.94 (m, 5H), 1.48 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.76 (m, 6H)

質量スペクトル解析 m/z = 405.4 (M+H)⁺

元素分析：

$C_{26}H_{32}N_2O_2$, 1HCl, 1/5H₂O

理論値：%C 70.24；%H 7.57；%N 6.30

実測値：%C 70.20；%H 7.50；%N 6.19。

【1132】

実施例 32T

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 32. 2 : 32. 2aは32. 2sと置き換えて、方法 1Dを用いた。

注意事項：19. 8aが工程 32. 9の32. 11aと置き換えられたこと以外は、32.

2sは32. 2qに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (brs, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 3.21 (m, 7H), 2.03 (m, 7H), 0.81 (m, 6H)

質量スペクトル解析 m/z = 391.3 (M+H)⁺

元素分析：

$C_{25}H_{30}N_2O_2$, 1HCl, 0.1H₂O

理論値：%C 70.03；%H 7.33；%N 6.53

実測値：%C 69.97；%H 7.33；%N 6.57。

【1133】

実施例 32U

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程 32. 2 : 32. 2aは32. 2tと置き換えて、方法 1Dを用いた。注意事項：1

9. 8aを工程 32. 9の6. 7と置き換えたこと以外は、32. 2tは32. 2qに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 3.20 (m, 7H), 2.04 (m, 4H), 1.83 (s, 3H)

質量スペクトル解析 m/z = 349.2 (M+H)⁺

元素分析：

$C_{22}H_{24}N_2O_2$, 1HCl, 1.4H₂O

理論値：%C 64.43；%H 6.83；%N 6.83

実測値：%C 64.49；%H 6.87；%N 6.89。

【1134】

実施例 32V

10

20

30

40

50

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。
 工程32.2:32.2a aは32.2uと置き換えて、方法1Dを用いた。

注意事項:19.8aが工程32.9の32.11bと置き換えられたこと以外は、32.2uは32.2qに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.20 (m, 7H), 2.05 (m, 6H), 1.38 (m, 3H), 0.74 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 405.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₆H₃₂N₂O₂, 1HCl, 1.5H₂O

理論値:%C66.72;%H7.75;%N5.99

実測値:%C66.57;%H7.67;%N5.93。

【1135】

実施例32W

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。
 工程32.2:32.2aは32.2vと置き換えて、方法1Dを用いた。

注意事項:32.2vは市販されている。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (brs, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.99 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 361.2$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₃H₂₄N₂O₂, 1HCl, 0.5H₂O

理論値:%C68.06;%H6.46;%N6.90

実測値:%C68.10;%H6.42;%N6.96

実施例32X

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。
 工程32.2:32.2a aは32.2wと置き換えて、方法1Dを用いた。

注意事項:32.2wは市販されている。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (brs, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.19 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.96 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 361.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₃H₂₄N₂O₂, 1HCl, 0.4H₂O

理論値:%C68.36;%H6.44;%N6.93

実測値:%C68.41;%H6.23;%N6.93。

【1136】

実施例32Y

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。
 工程32.2:32.2a aは32.2xと置き換えて、方法1Dを用いた。

注意事項:19.8aを工程32.9の32.11cと置き換えたこと以外は、32.2xは32.2qに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (brs, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.20 (m, 7H), 2.05 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 3.79 (m, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 377.4 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{24}H_{28}N_2O_2$, 1HCl, 1.1H₂O

理論値：%C 66.61；%H 7.27；%N 6.47

実測値：%C 66.51；%H 7.20；%N 6.39。

【1137】

実施例32Z

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2：32.2aは32.2yと置き換えて、方法1Dを用いた。

注意事項：19.8aが工程32.9の32.11dと置き換えられたこと以外は、32.2yは32.2qに記載されているものと類似の手順に従って得られた。 10

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (brs, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.20 (m, 7H), 2.05 (m, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 3.79 (m, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391.4 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{25}H_{30}N_2O_2$, 1HCl, 0.9H₂O

理論値：%C 67.75；%H 7.46；%N 6.32

実測値：%C 67.71；%H 7.45；%N 6.30。 20

【1138】

実施例33A

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、33Aが得られた。

工程32.2：32.2aは、33.1a（工程33.2を参照）と置き換えた。

注意事項：33.1aは市販品であった。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.07 (m, 4H), 1.95 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 284.9 (M+H)^+$ 。

【1139】

実施例33B

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2：

32.2aを33.1bと置き換えて、方法33Aを用いた（工程33.2を参照）。

注意事項：33.1bは市販品であった。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (m, 3H), 8.86 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.08 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 279.9 (M+H)^+$ 。

【1140】

実施例33C

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。

工程32.2：32.2aを33.1cと置き換えて、方法33Aを用いた（工程33.2を参照）。

注意事項：33.1cは市販品である。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.90 (m, 5H), 5.94&5.88 (2s, 1H rotamer), 3.6-2.7 (m, 7H), 1.91 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 282.0 (M+H)^+$ 。

【1141】

30

40

50

実施例 3 3 D

以下の例を除き、2 7 A に記載したものと類似の手順によって、2 7 W が得られた。

工程 3 2. 2 : 3 2. 2 a を 3 3. 1 d と置き換えて、方法 3 3 A を用いた（工程 3 3. 2 を参照）。

注意事項：3 3. 1 d は市販品である。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8. 8 7 (m, 2 H), 7. 8 0 (s, 2 H), 7. 5 6 (m, 1 H), 7. 3 2 (m, 2 H), 7. 2 6 (m, 1 H), 7. 1 5 (m, 2 H), 6. 1 8 (s, 1 H), 3. 3 0 – 3. 0 7 (m, 4 H), 2. 0 3 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 362.9$ (M+H) $^+$ 。

10

【1 1 4 2】

実施例 3 3 E

以下の例を除き、2 7 A に記載したものと類似の手順によって、2 7 W が得られた。

工程 3 2. 2 : 3 2. 2 a を 3 3. 1 e と置き換えて、方法 3 3 A を用いた（工程 3 3. 2 を参照）。

注意事項：3 3. 1 e は市販品である。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8. 9 9 (b r s, 2 H), 8. 8 0 (s, 1 H), 8. 1 5 (m, 1 H), 8. 0 8 (m, 1 H), 7. 3 0 (m, 1 H), 7. 0 7 (m, 1 H), 6. 9 6 (m, 2 H), 6. 1 7 (s, 1 H), 3. 2 3 (m, 4 H), 2. 0 8 (m, 4 H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 303.9$ (M+H) $^+$ 。

【1 1 4 3】

実施例 3 3 F

3 3. 1 f の調製

3 3. 3 (3 g、1 4. 8 5 mmol、1. 0 当量) のアセトニトリル (20 mL) 攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (6. 2 mL、3 5. 6 4 mmol、2. 4 当量) およびジエチルアミン (1. 1 2) (3. 1 mL、2 9. 7 0 mmol、2 当量) を室温でゆっくり添加した。前記混合を室温で 10 分間攪拌し、0 °C に冷却し、テオ-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムトラフルオロボレート (TBTU) (5. 7 2 g、1 7. 8 2 mmol、1. 2 当量) を滴下して加えた。この反応混合物を室温にゆっくり温めて、室温で 10 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL) と 1 M 重炭酸ナトリウム (100 mL) 水溶液とに分配した。有機相を 1 M 重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 50 mL)、1 M の塩酸水溶液 (3 × 50 mL)、および塩水で洗浄した。この有機混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8. 7 2 (d, 1 H), 8. 5 5 (d, 1 H), 7. 8 7 (m, 1 H), 3. 5 6 (q, 2 H), 3. 2 7 (q, 2 H), 1. 2 6 (t, 3 H), 1. 1 6 (t, 3 H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 256.81$ (M+H) $^+$ 。

【1 1 4 4】

3 3 F の調製

以下の例を除き、2 7 A に記載したものと類似の手順によって、2 7 W が得られた。

工程 3 2. 2 : 3 2. 2 a を 3 3. 1 f と置き換えて、方法 3 3 A を用いた（工程 3 3. 2 を参照）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9. 0 7 (b r s, 2 H), 8. 6 5 (m, 2 H), 7. 8 0 (m, 1 H), 7. 2 9 (m, 1 H), 7. 0 7 (m, 1 H), 6. 9 6 (m, 2 H), 6. 0 9 (s, 1 H), 3. 5 2 – 3. 1 0 (m, 8 H), 2. 0 5 (m, 4 H), 1. 1 2 (m, 6 H)

50

質量スペクトル解析 $m/z = 378.3 (M+H)^+$ 。

【1145】

実施例 33G

33.1gの調製

33.4 (3g、14.85mmol、1.0当量)のアセトニトリル(20mL)攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(6.2mL、35.64mmol、2.4当量)およびジエチルアミン(1.12)(3.1mL、29.70mmol、2当量)をゆっくり室温で添加した。この混合物を10分間攪拌し、0℃に冷却したし、O-ベンゾ・トリアゾルー-1-イルN,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(5.72g、17.82mmol、1.2当量)を滴下して加えた。この反応混合物を室温にゆっくり温めて、室温で10時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(200mL)と1Mの重炭酸ナトリウム(100mL)水溶液との間で分配した。有機相を1Mの重炭酸ナトリウム水溶液(2×50mL)、1Mの塩酸水溶液(3×50mL)、および塩水で洗浄した。この有機混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液:高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率:100%

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.38 (q, 2H), 1.25 (m, 6H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 256.7 (M+H)^+$ 。

【1146】

33Gの調製

以下の例を除き、27Aに記載したものと類似の手順によって、27Wが得られた。工程32.2:32.2aを33.1gと置き換えて、方法33Aを用いた(工程33.2を参照)。

(33G) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.51-3.11 (m, 8H), 2.05 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.06 (t, 3H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 378.2 (M+H)^+$ 。

【1147】

実施例 33H

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、33Hが得られた。工程32.2:32.2aを33.1hと置き換えて、方法1Dを用いた(工程33.2を参照)。

注意事項:1.12を工程1.8(また、工程33.9を参照)の3.4jと置き換えたこと以外は、33.1hは1.13(1Nを参照)に記載されているものと類似の手順に従って得られた。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (brs, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.02 (m, 2H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 350.2 (M+H)^+$

元素分析:

C₂₁H₂₃N₃O₂, 1.35HCl, 0.8H₂O

理論値:%C61.06;%H6.33;%N10.17;%Cl11.59

実測値:%C60.72;%H6.23;%N10.05;%Cl11.26。

【1148】

50

実施例 33 I

33 I は、以下の例外を除いては、32 A 記載されているものと類似の手順に従って得られた。

工程 32. 2 : 32. 2 a を 33. 1 i と置き換えて、方法 1 D を用いた（また、工程 33. 2 を参照）。

注意事項：1. 12 を工程 1. 8（また、工程 33. 9 を参照）の 3. 4 c と置き換えたこと以外は、33. 1 i は 1. 13（1 N を参照）に記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8. 87 (m, 2 H), 8. 62 (d, 1 H), 8. 11 (d, 1 H), 7. 99 (dd, 1 H), 7. 30 (m, 1 H), 7. 08 (d, 1 H), 6. 96 (m, 2 H), 6. 10 (s, 1 H), 3. 35 (m, 2 H), 3. 24 (m, 4 H), 2. 11 (m, 2 H), 2. 02 (m, 2 H), 1. 14 (t, 3 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 350. 2$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 1. 4 HCl, 1. 8 H_2O

理論値：%C 58. 26 ; %H 6. 52 ; %N 9. 71 ; %Cl 11. 47

実測値：%C 58. 26 ; %H 6. 23 ; %N 9. 59 ; %Cl 11. 83。

【1149】

実施例 33 J

以下の例を除き、32 A に記載したものと類似の手順によって、33 J が得られた。

工程 32. 2 :

32. 2 a を 33. 1 j と置き換えて、方法 1 D を用いた（また、工程 33. 2 を参照）。

注意事項：1. 12 を工程 1. 8（また、工程 33. 9 を参照）の 3. 4 b と置き換えたこと以外は、1. 13（1 N を参照）に記載されているものと類似の手順に従って 33. 1 j が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8. 94 (brs, 1 H), 8. 83 (m, 1 H), 8. 62 (d, 1 H), 8. 11 (d, 1 H), 7. 98 (dd, 1 H), 7. 30 (m, 1 H), 7. 08 (d, 1 H), 6. 96 (m, 2 H), 6. 10 (s, 1 H), 3. 22 (m, 4 H), 2. 84 (d, 3 H), 2. 11 (m, 2 H), 2. 02 (m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 336. 2$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 1. 1 HCl, 0. 8 H_2O

理論値：%C 61. 61 ; %H 6. 13 ; %N 10. 78 ; %Cl 10. 00

実測値：%C 61. 84 ; %H 5. 90 ; %N 10. 75 ; %Cl 10. 01。

【1150】

実施例 33 K

33. 6 の調製

ヘキサン (0. 84 mL、2. 1 mmol、1. 05 当量) およびトルエン (4 mL) 中の 2. 5 M の *n*-ブチルリチウム溶液の混合物に、 -78°C にて、33. 5 (0. 57 g、2. 0 mmol、1. 0 当量) のトルエン (2 mL) 溶液を加えた。この反応を -78°C で 1 時間攪拌した。この反応は、新鮮な圧壊ドライアイスでクエンチした。この混合物を室温にゆっくり温めて、室温で 2 時間攪拌した。この混合物は減圧下で濃縮し、この結果生じた固体を酢酸で処理した。この固体を濾過によって収集し、真空下で乾燥して、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：62%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8. 90 (s, 2 H)。

【1151】

33.7の調製

33.6 (0.055 g、0.27 mmol、1.0当量)の塩化メチレン (5 mL) 溶液に塩化オキサリル (0.050 mL、0.58 mmol、2.1当量)を加えた。この混合物を1時間還流し、減圧下で濃縮した。この粗製アシルクロリドは、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

【1152】

33.1kの調製

33.7 (0.060 g、0.27 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に1.12 (0.11 mL、1.06 mmol、4.0当量)を加えた。この混合物を16時間攪拌し、その後、酢酸エチルで希釈した。この有機混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、1Nの塩酸水溶液、および塩水で洗浄した。この有機混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、は減圧下で濃縮し、粗生成物を更なる精製をせずに次の工程に用いた。注意事項：生成物をN、N-ジエチルー2-5-ヨードピリミジン-カルボキサミドに対応する17%の不純物に分離した。

収率：86%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.20 (q, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.18 (t, 3H)。

【1153】

33Kの調製

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、33Kが得られた。工程32.2：32.2aを33.1kと置き換えて、方法12Aを用いた（また、工程33.2を参照）。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.06 (s, 0.8H), 6.04 (s, 0.2H), 3.41 (q, 2H), 3.06 (q, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.73 (br m, 4H), 1.10 (t, 3H), 1.00 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 379.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1154】

実施例33L

33Lの調製

33.2a (0.27 g、0.67 mmol、1当量)の乾燥ジクロロメタン (15 mL) 溶液に、4.0Mの塩化水素ジオキサン (1.34 mL、5.35 mmol、8当量) 溶液を滴下して加えた。この反応混合物を10時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。この粗製混合物 (33Eおよび33Lの混合物を含む) をカラムクロマトグラフィーによって精製し (溶離液：高極性ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム混合物)、純粋な形の33Lを得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 321.9$ 。

【1155】

34.1aの調製

34.3 (2.5 g、12.38 mmol、1.0当量)のアセトニトリル (20 mL) 攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (4.74 mL、27.24 mmol、2.2当量) およびジエチルアミン (1.12) (2.56 mL、24.76 mmol、2.0当量) を室温でゆっくり添加した。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、この反応混合物にO-ベンゾトリアゾルー1-イル-N, N, N', N'-テトラメチ

10

20

30

40

50

ルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (4.37 g、13.62 mmol、1.1 当量) を滴下して加えた。この反応混合物を室温にゆっくり温めて、室温で10時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL) と1 Mの重炭酸ナトリウム (100 mL) 水溶液との間に分配した。有機相を1 Mの重炭酸ナトリウム水溶液 (2×50 mL)、1 Mの塩酸水溶液 (3×50 mL)、および塩水で洗浄した。この有機混合相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 78%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 3.55 (q, 2H), 3.27 (q, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.15 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 257.04$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1156】

34Aの調製

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、34Aが得られた。
工程32.2: 32.2aは、34.1a (また、工程34.2を参照) と置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (br m, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (br m, 6H), 2.05 (br m, 4H), 1.14 (br d, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 378.4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 1HCl, 1.3H₂O

理論値: %C 63.16; %H 7.05; %N 9.61

実測値: %C 63.05; %H 6.75; %N 9.50。

【1157】

実施例34B

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、34Bが得られた。
工程32.2: 32.2aは、34.1aと置き換えた (また、工程34.2を参照)。
注意事項: 1.12が工程34.4の3.4oと置き換えられたこと以外は、34.1bは34.1aに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.04 (br s, 2H), 8.59 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.22 (br m, 4H), 2.06 (br m, 4H), 1.45 (br s, 6H), 1.15 (br s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 406.4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析:

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 1.5HCl, 0.66H₂O

理論値: %C 63.59; %H 7.22; %N 8.90; %Cl 11.26

実測値: %C 63.68; %H 7.21; %N 8.99; %Cl 11.28。

【1158】

実施例34C

34.1cの調製

34.4 (2.1 g、10 mmol、1.0 当量) のアセトニトリル (20 mL) 攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (4.2 mL、24 mmol、2.4 当量) およびジエチルアミン (1.12) (2.1 mL、20 mmol、2 当量) を室温でゆっくり添加した。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、更にオーベンゾトリアゾー

10

20

30

40

50

ルー 1 - イルー N、N、N'、N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (3.85 g、12 mmol、1.2 当量) を滴下して加えた。この反応混合物を室温にゆっくり温めて、室温で 10 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL) と 1 M の重炭酸ナトリウム (100 mL) 水溶液との間に分配した。有機相を 1 M の重炭酸ナトリウム (2 × 50 mL) 水溶液、1 N の塩酸水溶液 (3 × 50 mL)、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

質量スペクトル解析 $m/z = 262.1 (M+H)^+$ 。

【1159】

34C の調製

以下の例を除き、32A に記載したものと類似の手順によって、34C が得られた。工程 32.2 : 32.2a は、34.1a と置き換えた (また、工程 34.2 を参照)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.07 (brs, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.50 (brm, 4H), 3.21 (brm, 4H), 2.03 (brm, 4H), 1.18 (brt, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 383.3 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{22}H_{26}N_2O_2S, 1HCl$

理論値: %C 63.07; %H 6.50; %N 6.69

実測値: %C 63.03; %H 6.52; %N 6.61。

【1160】

実施例 34D

以下の例を除き、32A に記載したものと類似の手順によって、34d が得られた。工程 32.2 : 32.2a は、34.1d と置き換えた (また、工程 34.2 を参照)。注意事項: 1.12 が工程 34.5 の 3.4o と置き換えられたこと以外は、34.1d は 34.1c に記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.93 (brs, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.21 (brm, 4H), 2.07 (brm, 2H), 1.97 (brm, 2H), 1.31 (brd, 12H)

質量スペクトル解析 $m/z = 411.4 (M+H)^+$

元素分析: $C_{24}H_{30}N_2O_2S, 1HCl$

理論値: %C 64.48; %H 6.99; %N 6.27

実測値: %C 64.25; %H 7.01; %N 6.22。

【1161】

34.1E の調製

34.5 (4.58 g、17.5 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (100 mL) 攪拌溶液に、0 °C にて、トリエチルアミン (7.32 mL、52.5 mmol、3 当量)、続いてジエチルアミン (1.12) (3.64 mL、35.0 mmol、2.0 当量) をゆっくり滴下して加えた。この反応混合物を 30 分間の 0 °C で保持し、その後 3 時間室温で攪拌した。この混合物を 1 N 塩酸水溶液 (3 × 50 mL) および塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物が得られ、これは更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率: 100 %

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.24 (q, 4H), 1.19 (t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 297.92 (M+H)^+$ 。

【1162】

34Eの調製

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、34Eが得られた。
 工程32.2:32.2aは、34.1eと置き換えた（また、工程34.2を参照）。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (brs, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.34 (brm, 3H), 7.06 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.22 (brm, 8H), 2.03 (brm, 4H), 1.12 (m, 6H)
 質量スペクトル解析 $m/z = 419.2$ (M+H)⁺。

【1163】

実施例34F

34.1fの調製

34.6 (2g、10.47mmol、1.0当量)のアセトニトリル(20mL)攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(4mL、23.03mmol、2.2当量)およびジエチルアミン(1.12)(2.1mL、20.94mmol、2.0当量)を室温でゆっくり添加した。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、更にオーベンゾトリアゾール-1-イル'-N、N、N'、N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(3.7g、11.52mmol、1.1当量)を滴下して加えた。この反応混合物を室温でゆっくり温めて、室温で10時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(200mL)と1Mの重炭酸ナトリウム(100mL)水溶液との間に分配した。有機相を1Mの重炭酸ナトリウム(2×50mL)水溶液、1Mの塩酸水溶液(3×50mL)、および塩水で洗浄した。この有機混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：91%

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.54 (brs, 4H), 1.26 (brs, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 246.0$ (M+H)⁺。

【1164】

34Fの調製

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、34Fが得られた。
 工程32.2:32.2aは、34.1fと置き換えた（また、工程34.2を参照）。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (brs, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.07 (brm, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.50 (brs, 4H), 3.20 (brm, 4H), 2.05 (brm, 4H), 1.17 (brs, 6H)
 質量スペクトル解析 $m/z = 367.3$ (M+H)⁺。

【1165】

34Fの調製

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、34Fが得られた。
 工程32.2:32.2aは、34.1fと置き換えた（また、工程34.2を参照）。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (brs, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.02 (brs, 2H), 3.20 (brm, 4H), 2.03 (brm, 4H), 1.31 (brs, 12H),
 質量スペクトル解析 $m/z = 395.5$ (M+H)⁺。

【1166】

実施例34H

34.1hの調製

34.7 (2.1g、10mmol、1.0当量)のアセトニトリル(20mL)攪拌

10

20

30

40

50

溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（4.2 mL、24 mmol、2.4 当量）およびジエチルアミン（1.12）（2.1 mL、20 mmol、2 当量）を室温でゆっくり添加した。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、更にオーベンゾトリアゾール-1-イル'-N、N、N'、N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（3.85 g、12 mmol、1.2 当量）を滴下して加えた。この反応混合物を室温にゆっくり温めて、室温で10時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル（200 mL）と1 Mの重炭酸ナトリウム（100 mL）水溶液との間に分配した。有機相を1 Mの重炭酸ナトリウム（2×50 mL）水溶液、1 Mの塩酸水溶液（3×50 mL）、および塩水で洗浄した。この有機混合相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

10

収率：87%

質量スペクトル解析 $m/z = 262.15 (M+H)^+$ 。

【1167】

34 Hの調製

以下の例を除き、32 Aに記載したものと類似の手順によって、34時間が得られた。工程32.2：32.2aは、34.1時間と置き換えた（また、工程34.2を参照）。

^1H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 9.01（brs，2H），7.80（s，1H），7.41（s，1H），7.27（t，1H），7.19（d，1H），7.04（d，1H），6.99（t，1H），6.04（s，1H），3.48（br m，4H），3.21（br m，4H），2.02（br m，4H），1.16（br t，6H）

20

質量スペクトル解析 $m/z = 383.4 (M+H)^+$ 。

【1168】

実施例34 I

以下の例を除き、32 Aに記載したものと類似の手順によって、34 Iが得られた。工程32.2：32.2aは、34.1 i（また、工程34.2を参照）と置き換えた。1.12を工程34.7の3.4 oと置き換えられたこと以外は、34.1 iは34.1 hに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

30

^1H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 8.99（brs，2H），7.73（d，1H），7.27（m，2H），7.21（dd，1H），7.04（d，1H），6.99（t，1H），6.04（s，1H），3.90（brs，2H），3.21（br m，4H），2.07（br m，2H），1.98（br m，2H），1.30（br d，12H）

質量スペクトル解析 $m/z = 411.4 (M+H)^+$ 。

【1169】

実施例34 J

以下の例を除き、32 Aに記載したものと類似の手順によって、34 Jが得られた。工程32.2：32.2aは、34.1 jと置き換えた（また、工程34.2を参照）。注意事項：34.8 bを工程34.9の34.8 aと置き換えられたこと以外は、34.1 jは34.1 k（34 Kを参照）に記載されているものと類似の手順に従って得られた。

40

^1H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 8.85（brs，2H），7.43（t，1H），7.35（d，1H），7.27（m，2H），7.04（m，2H），6.97（m，1H），6.03（s，1H），3.48（q，2H），3.22（br m，6H），2.04（br m，4H），1.16（t，3H），1.04（t，3H）

質量スペクトル解析 $m/z = 395.0 (M+H)^+$

元素分析：

C₂₄H₂₇FN₂O₂，1 HCl，0.25 H₂O

50

理論値：%C 66.20；%H 6.60；%N 6.43

実測値：%C 65.97；%H 6.48；%N 6.21。

【1170】

実施例34K

34.1kの調製

34.8b (5.0g、22.83mmol、1.0当量)のアセトニトリル (50mL) 攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (8.35mL、47.94mmol、2.1当量)、1.12 (2.6mL、25.11mmol、1.1当量)、およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル'-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (8.06g、25.11mmol、1.1当量)を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。この混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過した。この混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率：91%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.24 (q, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.13 (t, 3H)。

【1171】

34Kの調製

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、34Kが得られた。
工程32.2：32.2aは、34.1kと置き換えた (また、工程34.2を参照)。

20

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (brs, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.43 (brm, 2H), 3.23 (brm, 6H), 2.04 (brm, 4H), 1.10 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 395.0$ ($M+H$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.25H₂O

理論値：%C 66.20；%H 6.60；%N 6.43

30

実測値：%C 66.17；%H 6.57；%N 6.32。

【1172】

実施例34L

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、34lが得られた。
工程32.2：32.2aは、34.1lと置き換えた (また、工程34.2を参照)。
注意事項：34.8bを工程34.9の34.8cと置き換えられたこと以外は、34.1lは34.1kに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.76 (brs, 1H), 9.63 (brs, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.05 (dd, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.76 (brs, 2H), 3.42 (brm, 4H), 3.18 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (brm, 4H), 1.28 (t, 3H), 1.08 (t, 3H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 391.0$ ($M+H$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl

理論値：%C 70.32；%H 7.32；%N 6.56

実測値：%C 69.92；%H 7.27；%N 6.49。

【1173】

実施例34M

以下の例を除き、32Aに記載したものと類似の手順によって、34Mが得られた。

50

工程 3 2. 2 : 3 2. 2 a は、3 4. 1 m と置き換えた (また、工程 3 4. 2 を参照)。
注意事項 : 3 4. 8 b を工程 3 4. 9 の 3 4. 8 d と置き換えられたこと以外は、3 4. 1 m は 3 4. 1 k に記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (brs, 1H), 9.62 (brs, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.13 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.42 (brm, 8H), 2.36 (brm, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.21 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391.0$ ($M+H$)⁺

元素分析 :

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl

理論値 : %C 70.32 ; %H 7.32 ; %N 6.56

実測値 : %C 70.01 ; %H 7.30 ; %N 6.57。

【1174】

実施例 3 4 N

以下の例を除き、3 2 A に記載したものと類似の手順によって、3 4 N が得られた。
工程 3 2. 2 : 3 2. 2 a は、3 4. 1 n と置き換えた (また、工程 3 4. 2 を参照)。
注意事項 : 3 4. 8 b を工程 3 4. 9 の 3 4. 8 e と置き換えたこと以外は、3 4. 1 n は 3 4. 1 k に記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (brs, 1H), 9.68 (brs, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.95 (m, 4H), 5.64 (s, 1H), 3.62 (q, 2H), 3.41 (brm, 4H), 3.28 (q, 2H), 2.26 (brm, 4H), 1.28 (t, 3H), 1.05 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 413.0$ ($M+H$)⁺

元素分析 :

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.25H₂O

理論値 : %C 63.57 ; %H 6.11 ; %N 6.18

実測値 : %C 63.54 ; %H 6.09 ; %N 6.20。

【1175】

実施例 3 4 O

以下の例を除き、3 2 A に記載したものと類似の手順によって、3 4 O が得られた。
工程 3 2. 2 : 3 2. 2 a は、3 4. 1 o と置き換えた (また、工程 3 4. 2 を参照)。
注意事項 : 3 4. 8 b を工程 3 4. 9 の 3 4. 8 f と置き換えたこと以外は、3 4. 1 o は 3 4. 1 k に記載されているものと類似の手順に従って得られた。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (brs, 1H), 9.66 (brs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.81 (brs, 1H), 3.42 (brm, 5H), 3.21 (brm, 2H), 2.26 (brm, 4H), 1.28 (t, 3H), 1.12 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 411.0$ ($M+H$)⁺

元素分析 :

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 1HCl

理論値 : %C 64.43 ; %H 6.31 ; %N 6.26

実測値 : %C 64.34 ; %H 6.35 ; %N 6.28。

【1176】

実施例 3 4 P

以下の例を除き、3 2 A に記載したものと類似の手順によって、3 4 P が得られた。
工程 3 2. 2 :
3 2. 2 a は、3 4. 1 p と置き換えた (また、工程 3 4. 2 を参照)。

10

20

30

40

50

注意事項：34.8bを工程34.9（また、工程34.10を参照）の34.9と置き換えたこと以外は、34.1pは34.1kに記載されているものと類似の手順に従って得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (br s, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 0.96 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 377.4$ ($M+H$) $^+$ 。

【1177】

実施例35A

35.2の調製

35.1 (41.44 g、0.3モル、1.0当量)の水酸化アンモニウム (105 mL、30%水溶液) 溶液に、I2 (61.23 g、0.24モル、0.8当量) および KI (47.71 g、0.287モル、0.96当量) の水溶液 (300 mL) を20分間にわたって滴下して加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、前記混合物の容積の半分を減圧下で濃縮した。6Nの塩酸水溶液を用いて前記 pH を3~4に調節した。この白色固体を濾過によって収集し、少量の水で洗浄した。この固体を水/エタノール (2:1) から再結晶して、高真空下で乾燥した。

収率：22%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (b, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (d, 1H)。

【1178】

35.3の調製

無水メタノール (75 mL) に対する塩化アセチル (0.5 mL) を添加することにより調整した酸性メタノール性溶液に、35.2 (20.0 g、75.8 mmol) を加えた。この混合物を18時間還流して加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。この残渣を酢酸エチル (100 mL) 希釈し、水 (100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。この溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物を真空下で乾燥した。

収率：92%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H)。

35.4の調製

35.3 (2.0 g、7.19 mmol、1.0当量)、2.8c (4.08 g、28.8 mmol、4.0当量)、および炭酸カリウム (9.94 g、71.9 mmol、10.0当量) の混合物をアセトン (100 mL) 中、16時間還流した。この反応物を室温に冷却し、固体を濾過によって収集した。濾液の容積を15 mLに減らし、この溶液を更なる精製をせずに次の工程に用いた。

【1179】

35.5の調製

35.4 (2.10 g、7.19 mmol、1.0当量) のアセトン (15 mL) 溶液に、水酸化リチウム (1.2 g、28.8 mmol、4.0当量) を加え、テトラヒドロフラン/水溶液が1:1である溶液 (30 mL) を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を減圧下でその容積の半分に減少させて、6N塩酸水溶液 (5 mL) で酸性化した。前記粗生成物を酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥して、濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H)。

【1180】

35.6の調製

35.5 (2.0 g、7.19 mmol、1.0当量) およびオーベンゾトリアゾール-1-イル-N、N、N'、N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボ (TBTU) (2.54 g、7.91 mmol、1.1当量) のアセトニトリル (75 mL) 混合物に、0℃にて、1.12 (0.58 g、7.91 mmol、1.1当量) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.95 g、15.1 mmol、2.1当量) を加えた。この混合物を室温に温めて、室温で16時間、攪拌し、減圧下で濃縮した。この粗製混合物を酢酸エチルに溶解した。この混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 60:40ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 96%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (brs, 2H), 3.26 (brs, 2H), 1.19 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 334.1$ (M+H)⁺。

【1181】

35.9の調製

35.6 (1.34 g、4.02 mmol、1.0当量) のジメトキシエタン (DME) (20 mL) 溶液に、2N炭酸ナトリウム水溶液 (6.03 mL、12.06 mmol、3.0当量)、塩化リチウム (0.511 g、12.06 mmol、3.0当量)、32.1 (2.06 g、4.83 mmol、1.2当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.232 g、0.20 mmol、0.05当量) を順次加えた。マイクロ波状況下 (A. 25℃~170℃を10分間、B. 170℃7分間)、鈴木カップリング反応を行った。この粗製混合を酢酸エチルに溶解して、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

20

収率: 74%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.84 (brs, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (brs, 2H), 3.33 (brs, 4H), 2.07 (brm, 2H), 1.67 (brm, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.22 (brd, 6H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 507.3$ (M+H)⁺。

【1182】

35Aの調製

化合物35.9 (1.50 g、2.96 mmol、1.0当量) をジオキサン (15 mL、60 mmol、20当量) 中の4.0M塩酸無水溶液に溶解し、混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。この残渣を塩化メチレンの最小限の量 (前記生成物が完全に溶解するまで) に溶解し、溶液が濁るまで、酢酸エチルを加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この結果生じた沈殿物を濾過によって収集した。

40

収率: 77%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (brs, 1H), 9.58 (brs, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (brm, 8H), 2.35 (brm, 2H), 2.16 (brm, 2H), 1.23 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.0$ (M+H)⁺

元素分析:

50

$C_{25}H_{30}N_2O_3$, $1HCl$, $0.5H_2O$

理論値：%C 66.43；%H 7.14；%N 6.20

実測値：%C 66.28；%H 7.10；%N 5.94。

【1183】

実施例 35B

35.7の調製 35.6 (1.10 g、3.30 mmol、1.0当量)の塩化メチレン (30 mL) 溶液に 0℃にて、1.0 Mの三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (5.0 mL、5.0 mmol、1.5当量)を加えた。この反応を室温に温めて、室温で16時間攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を前記混合物に加え、粗生成物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

10

収率：87%

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.24 (t, 3H), 1.10 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 320.0$ (M+H)⁺。

【1184】

35.8の調製

35.7 (0.90 g、2.82 mmol、1.0当量)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.91 g、22.6 mmol、8.0当量)の塩化メチレン溶液 (25 mL)に、窒素下、0℃にて、11.3 (0.86 mL、11.3 mmol、4.0当量)を滴下して加えた。この混合物を室温に温めて、室温で48時間攪拌した。前記混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解させて、この溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

20

質量スペクトル解析 $m/z = 364.1$ (M+H)⁺。

【1185】

35.10の調製

35.8 (1.02 g、2.82 mmol、1.0当量)のジメトキシエタン (DME) (20 mL) 溶液に、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (4.23 mL、8.46 mmol、3.0当量)、塩化リチウム (0.359 g、8.46 mmol、3.0当量)、32.1 (1.44 g、3.38 mmol、1.2当量)、およびパラジウムカーボン (10%、50%の水) (0.038 g、0.007 mmol、0.0025当量)を順次加えた。この反応物を、マイクロ波状況下 (A. 25℃~170℃、10分間、B. 170℃、7分間)で行った。この混合物は酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。前記混合を濾過し、濾液は真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率：50%

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.76 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.08 (br m, 2H), 1.67 (br m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (br m, 6H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 537.3$ (M+H)⁺。

【1186】

35Bの調製

35.10 (0.647 g、1.21 mmol、1当量)のメタノール (3 mL) 溶液に、過剰量の4.0 Mの無水塩化水素のジオキサン溶液 (20 mL)を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、塩化メチレン (15 mL) および酢酸エチル (25 mL)の混合物で処理した。この結果生じた沈殿物を濾過に

50

よって収集し、真空下で乾燥した。収率：77%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.84 (br m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.22 (br s, 6H), 2.10 (br m, 2H), 1.96 (br m, 2H), 1.12 (br s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 393.3$ ($M+H$) $^+$ 。

【1187】

実施例 36A

36.3の調製

窒素雰囲気下、臭化銅(II) (8.8 g、39.4 mmol、1.2当量)のアセトニトリル (50 mL) 混合物に、36.2 (5.1 g、49.5 mmol、1.5当量)を加えた。この混合物を0℃に冷却し、36.1 (5.0 g、32.6 mmol、1.0当量)を少量ずつ加えた。更なる量のアセトニトリル (25 mL)を前記混合物に加え、2時間のための0℃で攪拌した。この混合物を20%の塩酸水溶液 (200 mL) 上に注入し、ジエチルエーテルによって抽出した。合わせた有機抽出物を20%の塩酸水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。この残渣をジエチルエーテルに溶解した。この混合物を15%の水酸化ナトリウム溶液によって抽出した。この水溶性部分をジエチルエーテルによって洗浄し、6 N塩酸水溶液によって1 Nに酸性化し、この混合物をジエチルエーテルによって抽出した。合わせた有機抽出物を塩水によって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルムで処理し、この結果生じた沈殿物を濾過によって収集した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

質量スペクトル解析 $m/z = 215.1$ ($M-H$) $^-$ 。

【1188】

36.4の調製

アセトニトリル (50 mL) 中、1.12 (0.85 g、11.58 mmol、2.5当量)、*O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボ (TBTU) (1.93 g、6.02 mmol、1.3当量)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.25 g、9.72 mmol、2.1当量)の混合物に、0℃にて、36.3 (1.0 g、4.63 mmol、1.0当量)のアセトニトリル (10 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温に温めて、室温で48時間攪拌した。更にTBTU (1.04 g、3.24 mmol、0.7当量)を前記混合物に加え、5時間60℃で加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。この混合物は水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。この溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。収率：63%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 3.50 (q, 4H), 1.27 (t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 270.1$ ($M-H$) $^-$ 。

【1189】

36.5の調製

36.4 (0.30 g、1.11 mmol、1.0当量)のジメトキシエタン (DME) (10 mL) 溶液に、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (1.66 mL、3.32 mmol、3.0当量)、塩化リチウム (0.141 g、3.32 mmol、3.0当量)、32.1 (0.57 g、1.33 mmol、1.2当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.128 g、0.11 mmol、0.1当量)を順次加えた。この反応をマイクロ波状況下 (A. 25℃~170℃、10分間、B. 170℃、10分間)で行った。この粗製混合物を酢酸エチルに溶解した。この混合物を0.5 N塩

10

20

30

40

50

酸水溶液および塩水のによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥した。前記混合を濾過し、濾液は真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：37%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.85 (brs, 2H), 3.55 (q, 4H), 3.34 (brs, 2H), 2.04 (brm, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 493.2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

10

【1190】

36Aの調製

36.5 (0.20 g, 0.406 mmol, 1.0当量) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に 1.0 M の無水塩化水素ジエチルエーテル (10 mL, 10 mmol, 25当量) 溶液を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。前記混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで処理した。この結果生じた沈殿物を濾過によって収集した。LC/MS によると、一部の出発原料が残っていた。従って、前記沈殿物を過剰の 4.0 M 無水塩化水素のジオキサン溶液で処理した。この混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性塩化メチレン／メタノール混合物）。

20

収率：66%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (brs, 1H), 9.08 (brs, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.66 (brs, 4H), 3.20 (brm, 4H), 2.05 (brm, 4H), 1.08 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 393.4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$, 1HCl, 1.5H₂O

理論値：%C 63.22；%H 7.07；%N 6.14

実測値：%C 63.45；%H 6.88；%N 6.09。

30

【1191】

実施例36B

36.8の調製

36.6 (13.0 mL, 89.41 mmol, 1.0当量) およびトリエチルアミン (13.71 mL, 98.35 mmol, 1.1当量) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0℃にて、クロロギ酸エチル (9.40 mL, 98.35 mmol, 1.1当量) を滴下して加えた。この混合物を室温に温めて、室温で1時間攪拌した。水および塩化メチレンを前記反応混合物に加え、これらの相を分離した。この有機混合相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

40

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (t, 1H), 6.76 (m, 3H), 4.66 (brs, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.23 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 224.1$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1192】

36.9の調製

36.8 (20 g, 89.58 mmol, 1.0当量) およびポリリン酸 (90 g) の混合物を窒素雰囲気下、120℃で1.5時間加熱した。この混合物を室温に冷却した。

50

この混合物に水（200 mL）を加え、酢酸エチルによって抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：酢酸エチル）。前記精製検体にはまだ、ポリリン酸が存在していた。従って、この残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液によって洗浄した。この混合物を硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチル（15 mL）を前記混合物に加えた。この結果生じた沈殿物を濾過によって収集し、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：30%

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.02（d, 1H）, 6.86（dd, 1H）, 6.71（d, 1H）, 6.22（brs, 1H）, 3.85（s, 3H）, 3.55（m, 2H）, 2.97（t, 2H）

質量スペクトル解析 $m/z = 178.1$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【1193】

36.11の調製

NaH（0.81 g、33.86 mmol、6.0当量）のテトラヒドロフラン（30 mL）懸濁液に、窒素雰囲気下、36.9（1.0 g、5.64 mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（15 mL）溶液を滴下して加えた。この混合物に、36.10（2.28 mL、28.22 mmol、5.0当量）を滴下して加え、室温で16時間、撹拌を続けた。濃厚な沈殿物が生じた。従って、更なる量のテトラヒドロフラン（15 mL）および36.10（1.0 mL、12.39 mmol、2.2当量）を加え、更に24時間、室温で撹拌を続けた。この反応物を1 N塩酸水溶液の添加、続いて酢酸エチルおよび水によってクエンチした。この相を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：83%。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.03（d, 1H）, 6.84（dd, 1H）, 6.65（d, 1H）, 3.84（s, 3H）, 3.61（q, 2H）, 3.53（t, 2H）, 2.95（t, 2H）, 1.21（t, 3H）

質量スペクトル解析 $m/z = 206.1$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【1194】

36.12の調製

36.11（0.96 g、4.68 mmol、1.0当量）の無水塩化メチレン溶液（30 mL）に、窒素雰囲気下、 -78°C にて、1.0 Mの三臭化ホウ素の塩化メチレン（9.35 mL、9.35 mmol、2.0当量）溶液を滴下して加えた。この反応物を室温に温めて、室温で16時間撹拌した。この混合物を氷浴中で冷却し、メタノール（10 mL）によってクエンチし、減圧下で濃縮した。粗製混合物は酢酸エチルに溶解し、この溶液を1 N塩酸水溶液および塩水によって洗浄した。この有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製固体を酢酸エチル／ヘキサン（1：1）中で粉末化した。沈殿物を濾過によって収集した。

収率：74%。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.89（d, 1H）, 6.82（dd, 1H）, 6.68（d, 1H）, 3.63（q, 2H）, 3.54（t, 2H）, 2.91（t, 2H）, 1.22（t, 3H）

質量スペクトル解析 $m/z = 192.1$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【1195】

36.14の調製

36.12（0.38 g、1.99 mmol、1.0当量）およびピリジン（0.32 mL、3.98 mmol、2.0当量）の塩化メチレン（10 mL）溶液に、窒素雰囲気下、 0°C にて、36.13（0.40 mL、2.38 mmol、1.2当量）を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で2時間撹拌した。前記混合物に塩化メチレンを加え、

1 N塩酸水溶液、および1 N水酸化ナトリウム水溶液によって洗浄した。この有機混合相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル1：1）。

収率：45%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.04 (t, 2H), 1.23 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 324.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【1196】

36.15の調製

36.14 (0.100 g、0.309 mmol、1.0当量)のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、32.1 (0.145 g、0.340 mmol、1.1当量)、酢酸カリウム (0.091 g、0.928 mmol、3.0当量)、および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタンの複合体 (0.005 g、0.006 mmol、0.02当量)を加えた。この反応物を65℃で16時間撹拌した。この混合物を室温に冷却した。水を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。この有機混合相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：45%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.86 (br m, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 475.3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【1197】

36Bの調製

36.15 (0.150 g、0.316 mmol、1.0当量)の無水塩化メチレン (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0℃にて、1.0Mの無水塩化水素のジエチルエーテル溶液 (1.26 mL、1.26 mmol、4.0当量)を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で4日間撹拌した。ジエチルエーテル5 mL)を加えて、結果生じた沈殿物を濾過によって収集した。

収率：27%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (br s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.23 (br m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.08 (br m, 2H), 1.97 (br m, 2H), 1.13 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 375.3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 1H₂O

理論値：%C 67.20；%H 6.81；%N 6.53

実測値：%C 67.52；%H 6.46；%N 6.54。

【1198】

実施例37A

37.2および37.3の調製

37.1 (5.0 g、24.60 mmol、1.0当量)および1.1a (2.56 mL、24.60 mmol、1.0当量)のメタノール (100 mL) 溶液にピロリジン (5.53 mL、66.90 mmol、2.72当量)を加えた。この混合物を16時間還

10

20

30

40

50

流した。この混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解し、この混合物を1 N水酸化ナトリウム水溶液および塩水で洗浄した。この有機混合相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）37.2／37.3（1／1.7）の混合物を得た。

収率：80%

(37.2) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 3.50 (q, 2H), 2.76 (q, 2H), 2.64 (br m, 1H), 2.40 (br m, 1H), 2.18 (br m, 2H), 2.00 (br m, 1H), 1.82 (br m, 1H), 1.70 (br m, 1H), 1.07 (br d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 322.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

(37.3) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.15 (d, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.02 (d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 322.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1199】

37.4の調製

37.2 (2.30 g, 7.16 mmol, 1.0当量)のメタノール (25 mL) 溶液に10%のPd/C (0.50 g)を加えた。この混合物を55 psiの水素下で6時間振盪した。この混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率：99%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80 (br m, 3H), 1.06 (d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 232.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1200】

37.5の調製

37.4 (1.65 g, 7.13 mmol, 1.0当量)のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.98 mL, 21.40 mmol, 3.0当量)および4.7 (1.87 g, 8.56 mmol, 1.2当量)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。水 (100 mL)を加え、この粗製混合物を酢酸エチルで抽出し、塩水によって洗浄した。この有機混合相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル70／30）。

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.56 (br m, 2H), 3.30 (br s, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.82 (br m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 332.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1201】

37.6の調製

37.5 (2.70 g, 8.15 mmol, 1.0当量)のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、 -78°C にて、1.0 MのLiHMDSテトラヒドロフラン (2.76 mL, 2.76 mmol, 1.2当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物

を -78°C で45分間攪拌した。前記混合物に1.4 (3.49 g、9.78 mmol、1.2当量)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を滴下して加え、室温にゆっくり温めて、室温で16時間攪拌した。その後、この混合物を氷水に注いだ。1 N塩化水素水溶液を加え、この粗製混合物を酢酸エチルによって抽出した。この有機抽出物を1 N水酸化ナトリウム水溶液およびお塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、減圧下で濾過して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液:高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率:62%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.25 (s, 0.6H), 5.83 (s, 0.4H), 3.54 (brs, 2H), 3.19 (brm, 2H), 1.96 (brm, 2H), 1.55 (brm, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.83 (d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 464.2$ (M+H) $^{+}$ 。

【1202】

37.7の調製

37.6 (1.17 g、2.52 mmol、1.0当量)のジオキサン(20 mL)溶液に、1.6 (0.61 g、2.78 mmol、1.1当量)、リン酸カリウム(0.80 g、3.79 mmol、1.5当量)、および臭化カリウム(0.33 g、2.78 mmol、1.1当量)を順次加えた。この混合物を真空下に置き、窒素を流した後、前記工程を繰り返した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.146 g、0.13 mmol、0.05当量)を加え、この混合物を窒素雰囲気下、 100°C で16時間、加熱した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルに溶解し、この混合物を水で洗浄した。この有機混合相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液:高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率:53%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.65 (brm, 5H), 3.32 (brs, 3H), 2.15 (brs, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.77 (brs, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.22 (brd, 6H), 1.02 (d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 491.5$ (M+H) $^{+}$ 。

【1203】

37のAの調製

37.7 (0.65 g、1.33 mmol、1.0当量)の無水塩化メチレン(10 mL)溶液に、窒素雰囲気下、 0°C にて、1.0 M無水塩化水素のジエチルエーテル溶液(5.31 mL、5.31 mmol、4.0当量)のを加えた。この反応物を室温に温めて、室温で5日間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、塩化メチレン(5 mL)に溶解した。ジエチルエーテル(10 mL)を滴下して加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥した。

収率:82%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (brm, 1.5H), 7.71 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.70 (brs, 2H), 3.42 (brm, 6H), 2.52 (brm, 1H), 2.44 (brm, 1H), 2.13 (brm, 1H), 1.36 (brd, 6H), 1.22 (d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391.3$ (M+H) $^{+}$

元素分析:

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1 HCl, 0.25 H_2O

10

20

30

40

50

理論値：%C 69.59；%H 7.36；%N 6.49

実測値：%C 69.29；%H 7.28；%N 6.40。

【1204】

実施例37B

以下の例を除き、37Aに記載したものと類似の手順によって、37Bが得られた。

工程37.2：37.2は、37.3と置き換えた（また、工程37.5を参照）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (br m, 1.5H), 7.66 (s, 4H) 7.48 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.43 (br m, 4H), 3.24 (br m, 2H), 2.47 (br m, 1H), 2.35 (br m, 1H), 2.08 (br m, 1H), 1.37 (br d, 6H), 1.20 (d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 1HCl, 0.25H₂O

理論値：%C 69.59；%H 7.36；%N 6.49

実測値：%C 69.69；%H 7.18；%N 6.49。

【1205】

実施例7D

7.10aの調製

窒素雰囲気下、加熱により乾燥させた100mLの1つ口丸底フラスコ中にある3.1a (625.0mg、1.00mmol、1当量) トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0) (9.2mg、0.010mmol、0.01当量)、7.9 (6.0mg、0.020mmol、0.02当量)、およびリン酸カリウム (297.3mg、1.40mmol、1.4当量) のエチレングリコールのジメチルエーテル (5mL) 溶液に、3.4k (0.10mL、1.20mmol、1.2当量) を滴下して加えた。この溶液は、80℃で48時間加熱し、その後ジエチルエーテル (90mL) で希釈し、セライトパッドで濾過された。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：37%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 1.87 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.11 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 546.44$ (M+H) $^+$ 。

【1206】

7Dの調製

2Mの塩酸のジエチルエーテル (1.8mL、3.53mmol、5.5当量) 溶液を、7.10a (0.35g、0.64mmol、1当量) の無水ジクロロメタン (4mL) 冷却 (0℃) 溶液に滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に64時間攪拌を続けた。この溶液を真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ジクロロメタン／メタノール混合物）。

収率：20%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (m, 2H), 7.44 (M, 4H), 7.04 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.30 (br s, 5H), 3.44 (br s, 3H), 3.22 (m, 8H), 1.99 (m, 7H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 446.40$ (M+H) $^+$ 。

【1207】

実施例 7 E

7. 10 b の調製

窒素下で加熱して乾燥させた 1 ツ口丸底フラスコ中の、3. 1 a (1. 00 g、1. 60 mmol、1 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (14. 7 mg、0. 016 mmol、0. 01 当量)、7. 9 (9. 6 mg、0. 032 mmol、0. 02 当量)、およびリン酸カリウム (475. 7 mg、2. 24 mmol、1. 4 当量) のエチレングリコールジメチルエーテル溶液 (10 mL) に、3. 4 p (167. 4 mg、1. 92 mmol、1. 2 当量) を室温滴下して加えた。この溶液を 80 °C にて 72 時間加熱し、その後ジエチルエーテル (90 mL) で希釈して、1 インチのセライトパッドによって濾過した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 30 %

質量スペクトル解析 $m/z = 561. 76 (M+H)^+$ 。

【1208】

7 E の調製

2 M の塩酸のジエチルエーテル (1. 3 mL、2. 55 mmol、5. 5 当量) 溶液を、7. 10 b (0. 26 g、0. 46 mmol、1 当量) の無水ジクロロメタン (4 mL) 冷却 (0 °C) 溶液に滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に 20 時間攪拌を続けた。この溶液を真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

20

収率: 10 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9. 00 (m, 2H), 7. 45 (m, 4H), 7. 04 (m, 2H), 6. 74 (m, 1H), 5. 98 (s, 1H), 4. 00 (br s, 5H), 3. 74 (br s, 4H), 3. 45 (br s, 2H), 3. 22 (m, 4H), 3. 03 (m, 2H), 2. 02 (m, 4H), 1. 15 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 462. 44 (M+H)^+$ 。

【1209】

実施例 11 G

11. 11 の調製

30

11. 2 (5. 0 g、15. 00 mmol、1. 0 当量) および炭酸セシウム (24. 4 g、75. 00 mmol、5. 0 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (50 mL) に、窒素下、9. 7 (7. 91 mL、75. 00 mmol、5. 0 当量) を加えた。白い煙の発生が観察された。この反応物を 90 °C で 16 時間加熱して、その後室温に冷却した。水を加えて、この生成物をジエチルエーテルによって 3 回抽出した。合わせた有機物を、1 N の水酸化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄し、すべての未反応出発原料を除去した。この有機相を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 26 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 44 (t, 1H), 6. 91 (m, 1H), 6. 80 (m, 1H), 6. 57 (t, 1H, $J = 7. 5$, CF₂H), 3. 87 (br s, 2H), 3. 21 (br t, 2H), 2. 72 (s, 2H), 2. 00 (br d, 2H), 1. 62 (m, 2H), 1. 46 (s, 9H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 384. 4 (M+H)^+$ 。

【1210】

11. 12 の調製

11. 11 (1. 47 g、3. 83 mmol、1. 0 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に、窒素下、-78 °C にて、1. 0 M の LiHMDS のテトラヒドロフラン (4. 60 mL、4. 60 mmol、1. 2 当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した。テトラヒドロフラン (15 mL) 中の 1. 4 (1. 64 g、

50

4. 60 mmol、1.2 当量) 溶液を前記混合物に滴下して加え、ゆっくり室温に温めた。攪拌を室温で更に5時間続けた。前記反応物に氷を加え、この混合物を15分間攪拌した。酢酸エチルおよび1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、相を分離した。この有機物を1 N水酸化ナトリウム水溶液によって再び洗浄し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 56%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (t, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.57 (t, 1H, $J=7.2$, CF_2H), 5.59 (s, 1H), 3.84 (brs, 2H), 3.26 (brs, 2H), 2.06 (brd, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

10

【1211】

11.13a (X=CH) の調製

11.12 (0.50 g、0.97 mmol、1.0 当量) のジオキサン (15 mL) 溶液に、1.6 (0.24 g、0.07 mmol、1.1 当量)、リン酸カリウム (0.31 g、1.46 mmol、1.5 当量)、臭化カリウム (0.13 g、1.07 mmol、1.1 当量)、および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.040 g、0.049 mmol、0.05 当量) を加えた。この混合物を100℃で24時間加熱し、その後室温に冷却した。酢酸エチルおよび水を加え、相を分離した。この有機物を塩水によって洗浄し、濃縮して、カラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

20

収率: 67%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.00 (t, 1H, $J=7.4$, CF_2H), 5.61 (s, 1H), 3.82 (brs, 2H), 3.55 (brs, 2H), 3.28 (brs, 4H), 2.01 (brd, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (brs, 3H), 1.11 (brs, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 543.8$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1212】

11G の調製

11.13a (X=CH) (0.35 g、0.645 mmol、1.0 当量) の無水塩化メチレン (7 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル溶液 (1.29 mL、2.58 mmol、4.0 当量) を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で16時間攪拌した。この反応を濃縮し、結果生じた発泡体をジエチルエーテル (10 mL) 中、5分間超音波処理し、室温で1時間攪拌し、固体を真空濾過によって収集した。

30

収率: 87%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (brs, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.81 (t, 1H, $J=7.4$, CF_2H), 6.77 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.40 (brm, 2H), 3.20 (brm, 6H), 2.04 (brm, 4H), 1.14 (brs, 3H), 1.04 (brs, 3H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 443.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析:

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$, 1HCl

理論値: %C 62.69; %H 6.10; %N 5.85

実測値: %C 62.39; %H 6.01; %N 5.77。

【1213】

実施例 11H

11.13b (X=N) の調製

11.12 (0.50 g、0.97 mmol、1.0 当量) のジオキサン (15 mL)

50

溶液に 1.7 (0.32 g、1.07 mmol、1.1 当量)、リン酸カリウム (0.31 g、1.46 mmol、1.5 当量)、臭化カリウム (0.13 g、1.07 mmol、1.1 当量)、および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.040 g、0.049 mmol、0.05 当量) を加えた。この混合物を 100℃ で 24 時間加熱し、その後室温に冷却した。酢酸エチルおよび水を加え、相を分離した。この有機物を塩水によって洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 77%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.06 (t, 1H, $J=7.4$, CF_2H), 5.64 (s, 1H), 3.85 (brs, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.30 (brs, 2H), 2.03 (brd, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 1.15 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 544.8$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1214】

11H の調製

11.13b ($\text{X}=\text{N}$) (0.40 g、0.736 mmol、1.0 当量) の無水塩化メチレン溶液 (7 mL) に、窒素下、0℃ にて、2.0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル溶液 (2.21 mL、4.41 mmol、6.0 当量) を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で 16 時間攪拌した。この反応を濃縮し、結果生じた発泡体をジエチルエーテル (10 mL) 中、5 分間超音波処理し、室温で 1 時間攪拌し、固体を真空濾過によって収集した。

収率: 84%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (brs, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.90 (t, 1H, $J=7.4$, CF_2H), 6.12 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.21 (brm, 6H), 2.06 (brm, 4H), 1.16 (t, 3H), 1.06 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 444.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析:

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 1.25 HCl, 1 H_2O

理論値: %C 56.85; %H 6.01; %N 8.29; %Cl 8.74

実測値: %C 56.93; %H 6.01; %N 8.23; %Cl 8.84。

【1215】

11.14 の調製

32.2b (2.05 g、7.02 mmol、1.0 当量) のジオキサン (30 mL) 溶液に、窒素下にて、1.14 (2.14 g、8.42 mmol、1.2 当量)、酢酸カリウム (2.07 g、21.05 mmol、3.0 当量)、および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.12 g、0.14 mmol、0.02 当量) を加えた。この混合物を 70℃ で 16 時間加熱し、その後室温に冷却した。酢酸エチルおよび水を加え、相を分離した。この水相を酢酸エチルで洗浄し、有機物を合わせて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン = 3:7)。

収率: 87%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 3.24 (q, 4H), 1.36 (s, 12H), 1.11 (t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 340.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1216】

11.15 の調製

11.5 (0.70 g、1.37 mmol、1.0 当量) のジオキサン (15 mL) 溶液に、11.14 (0.513 g、1.51 mmol、1.1 当量)、リン酸カリウム (0.437 g、2.06 mmol、1.5 当量)、臭化カリウム (0.18 g、1.51 mmol、1.1 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.079 g、0.069 mmol、0.05 当量) を加えた。この混合物を 100 °C で 16 時間加熱し、その後室温に冷却した。酢酸エチルおよび水を加え、相を分離した。この水相を酢酸エチルによって洗浄し、有機物を合わせて濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 47%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.81 (brs, 2H), 3.32 (brs, 2H), 3.25 (q, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.02 (brd, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 573.4$ ($M+H$)⁺。

【1217】

11I の調製

11.15 (0.365 g、0.637 mmol、1.0 当量) のメタノール (20 mL) 溶液に、窒素下において、2.0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル溶液 (3.20 mL、6.37 mmol、10.0 当量) を加えた。この反応物を室温で 16 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、結果生じた固体を塩化メチレン (2 mL) / ジエチルエーテル (15 mL) 混合物中、30 分間室温で加熱した。この固体を真空濾過して収集した。

収率: 79%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (s, 1H), 8.83 (brs, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.17 (brm, 8H), 2.00 (brm, 4H), 1.05 (t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 429.3$ ($M+H$)⁺

元素分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 1HCl, 0.5H₂O

理論値: %C 58.28; %H 6.38; %N 5.91

実測値: %C 58.29; %H 6.20; %N 5.78。

【1218】

実施例 22F

22.7 の調製

22.4 (LC によって 80% 純粋なもの、0.8 g、1.37 mmol、1 当量) のエタノール (15 mL) 懸濁液に、酢酸ナトリウム (0.77 g、9.38 mmol、6.8 当量) およびヨードエタン 22.6 (0.62 mL、7.68 mmol、5.6 当量) を加えた。この反応混合物を 10 時間加熱還流した。反応混合物に水 (50 mL) は加え、有機物をジクロロメタン (3 × 75 mL) で抽出した。この合わせた有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 89%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 4.02–3.25 (m, 8H), 3.05 (q, 2H), 2.47–2.25 (m, 3H), 2.00–1.69 (m, 3H), 1.32–1.12 (m, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 579.26$ ($M+H$)⁺。

【1219】

2 2 F の調製

22.7 (0.57 g, 0.98 mmol, 1 当量) のメタノール (30 mL) および水 (10 mL) の混合溶液に、炭酸カリウム (0.81 g, 5.88 mmol, 6 当量) を 0℃ にて一度に加えた。この反応混合物を室温までゆっくり温め、室温で 10 時間、攪拌を続けた。メタノールを減圧下で除去し、有機物をジクロロメタン (3 × 50 mL) によって抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解した。この溶液に、2 M の無水塩化水素のジエチルエーテル溶液 (2 mL, 4 mmol, 4 当量) を 0℃ にて滴下して加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

10

収率: 63%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.53–3.40 (m, 2H), 3.31–3.04 (m, 8H), 2.31 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.22–1.02 (m, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 483.2$ (M+H) $^+$

元素分析:

 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 1 HCl, 1.5 H_2O

20

理論値: %C 59.38; %H 7.01; %N 5.13

実測値: %C 59.26; %H 6.64; %N 5.15

[α] $_D^{25} = -3.85$ ($c = 10.25$ mg/mL, MeOH)。

【1220】

実施例 33M

32.1 (1.0 g, 2.34 mmol, 1.0 当量) のジオキサン (40 mL) 溶液に、33.11 (0.51 g, 2.57 mmol, 1.1 当量)、リン酸カリウム (0.75 g, 3.51 mmol, 1.5 当量)、臭化カリウム (0.31 g, 2.57 mmol, 1.1 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.14 g, 0.12 mmol, 0.05 当量) を窒素下に加えた。この混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。前記反応混合物に、更なる量のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.10 g, 0.087 mmol, 0.04 当量) を加え、更に 24 時間 100℃ で加熱した後、室温に冷却した。酢酸エチルおよび水を加え、相を分離した。この有機物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率: 65%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.34 (brs, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.06 (brd, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 420.2$ (M+H) $^+$ 。

【1221】

33M の調製

予め得た Boc 誘導体 (0.63 g, 1.50 mmol, 1.0 当量) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、2.0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル溶液 (3.00 mL, 6.00 mmol, 4.0 当量) を窒素下、0℃ にて加えた。この反応混合物を室温で 48 時間攪拌し、この結果生じた沈殿物を真空濾過によって収集した。得られた固体の酢酸エチル懸濁液に重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を加えた。有機相を分離し、真空下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって更に精製した [溶離液: 高極性メタノール/(塩化メチレン/水酸化アンモニウム = 99:1) 混合物]。

50

収率：61%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 320.1$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, $0.6\text{H}_2\text{O}$

理論値：%C 76.38；%H 6.78；%N 4.24

実測値：%C 76.33；%H 6.73；%N 4.33。

10

【1222】

実施例33N

32.1 (1.0 g、2.34 mmol、1.0 当量) のジオキサン (40 mL) 溶液に、33.1 m (0.67 g、2.57 mmol、1.1 当量)、リン酸カリウム (0.75 g、3.51 mmol、1.5 当量)、臭化カリウム (0.31 g、2.57 mmol、1.1 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.14 g、0.12 mmol、0.05 当量) を窒素下で加えた。この混合物を100℃で16時間加熱した。前記反応混合物に、更なる量のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.10 g、0.087 mmol、0.04 当量) を加え、更に24時間100℃で加熱した後、室温に冷却した。酢酸エチルおよび水を加え、相を分離した。この有機物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

20

収率：64%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.35 (brs, 2H), 2.08 (brd, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 482.2$ (M+H) $^+$ 。

【1223】

30

33Nの調製

予め得たBoc誘導体 (0.715 g、1.48 mmol、1.0 当量) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、2.0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル溶液 (2.97 mL、5.94 mmol、4.0 当量) を窒素下、0℃にて加えた。この反応混合物を室温で48時間攪拌し、ジエチルエーテル (5 mL) で希釈した。この沈殿物を超音波処理し、真空濾過によって収集した。

収率：95%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (brs, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.20 (brm, 4H), 2.06 (brm, 4H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 382.4$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 1HCl , $0.5\text{H}_2\text{O}$

理論値：%C 73.14；%H 5.90；%N 3.28

実測値：%C 72.95；%H 5.75；%N 3.32。

【1224】

実施例38A、38B、38C、38D

38.2の調製

19.1 (29.8 g、127.7 mmol、1 当量) および38.1 (18.4 g、

50

127.7 mmol、1当量)の混合物に、ピリジン(12.5 mL)を加え、続いて10滴のピペリジンを加えた。この混合物を45℃で1時間攪拌し、その後室温で10時間放置した。この結果生じた固体をメタノールによって洗浄した後、真空中で乾燥した。

収率: 82%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.30 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 1.75 (s, 6H)
質量スペクトル解析 $m/z = 360.22$ (M+H) $^+$ 。

【1225】

38.4の調製

乾燥テトラヒドロフラン(200 mL)中のヨウ化銅(I)(0.636 g、3.34 mmol、0.04当量)懸濁液に、−10℃にて、38.3(500 mL、THFの0.25 M、125 mmol、1.5当量)を50分間にわたって加えた。この混合物をさらに15分間、10℃に保持した後、38.2(30 g、83.48 mmol、1当量)の固体を、添加の間、発熱が鎮静化するのを待ちながら、10回にわけて加えた。この反応混合物をさらに2時間−10℃に保持した後、13%の水酸化アンモニウム/飽和塩化アンモニウム/水(1/1/1、200 mL)および酢酸エチル(300 mL)の混合物をゆっくり加えた。この混合物を15分攪拌すると、2つの相に分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、13%の水酸化アンモニウム/飽和塩化アンモニウム/水(1/1/1、2×200 mL)、塩水(3×200 mL)で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製混合物にジエチルエーテル(800 mL)を加え、この懸濁液を10時間室温で攪拌した。この結果生じた微粉末を濾過によって収集し、ジエチルエーテル(3×50 mL)で洗浄し、真空中で乾燥した。

収率: 100%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37–7.25 (m, 5H), 7.05–6.92 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.91–2.66 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 0.84 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 468.25$ (M-H) $^-$ 。

【1226】

38.5の調製

N,N-ジメチルホルムアミド/水(1:1、400 mL)中の38.4(41 g、83.48 mmol、1当量)の混合物を10時間120℃で攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、1 N塩酸水溶性でpH 1~2に酸性化した。この混合物を15分間、室温で攪拌し、この結果生じた固体を濾過によって収集し、水(2×50 mL)で洗浄し、70℃の真空オーブンにおいて乾燥した。収率: 95%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.28 (m, 5H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.69–3.56 (m, 2H), 3.41–3.20 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.53–1.32 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 384.35$ (M-H) $^-$ 。

【1227】

38.6の調製

38.5(20 g、51.9 mmol、1当量)の乾燥ジクロロメタン(300 mL)の攪拌溶液に、塩化オキサリル(27.2 mL、311.4 mmol、6当量)を一度に加え、続いてN,N-ジメチルホルムアミドを5滴加えた。この反応混合物を1時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。この粗製混合物を、真空中で4時間更に乾燥し、その後乾燥ジクロロメタン(600 mL)に溶解し、無水塩化アルミニウム(13.84 g、103.8 mmol、2当量)を一度に加えた。この反応混合物を室温で10時間攪拌した。この反応を0℃の水でクエンチし、この混合物を濃縮水酸化アンモニウムによってpH 8~9に塩基性化した。二相を分離し、水相をジクロロメタン(3×100 mL)によって

抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。この粗製物質をジクロロメタン（300 mL）に溶解し、0℃にて、トリエチルアミン（21.7 mL、155.7 mmol、3当量）および4.7（13.6 g、62.2 mmol、1.2当量）を滴下して加えた。この反応混合物をゆっくり温めて、10時間室温で攪拌した。ジクロロメタンを減圧下で除去した。この粗生成物を酢酸エチル（500 mL）に溶解し、0.5 Nの塩酸水溶液（2×100 mL）、水（2×200 mL）、塩水（200 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：62%

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.67（dd, 1H）, 7.25–7.17（m, 2H）, 3.50–3.35（m, 4H）, 2.92（s, 2H）, 2.62（s, 2H）, 1.50（m, 4H）, 1.45（s, 9H）

質量スペクトル解析 $m/z = 334.23$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【1228】

38.7の調製

38.6（19.3 g、57.88 mmol、1当量）の乾燥テトラヒドロフラン（250 mL）の攪拌溶液に、窒素下、−78℃にて、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M、69.46 mL、69.46 mmol、1.2当量）を20分にわたって加えた。この混合物を−78℃で1時間保持した後、テトラヒドロフラン（100 mL）中のN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンアミド）1.4（24.81 g、69.46 mmol、1.2当量）を20分にわたって前記混合物に加えた。この混合物を更に1時間−78℃に保持した後、ゆっくり温めて、室温で10時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下で除去した。この粗生成物をジエチルエーテル（500 mL）に溶解し、水（2×150 mL）、0.5 N塩酸水溶液（2×100 mL）、1 Nの水酸化ナトリウム水溶液（3×100 mL）、塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：91%

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.15（dd, 1H）, 7.07（dd, 1H）, 6.98（m, 1H）, 6.05（s, 1H）, 3.65–3.53（m, 2H）, 3.36–3.27（m, 2H）, 2.79（s, 2H）, 1.69–1.60（m, 2H）, 1.56–1.48（m, 2H）, 1.46（s, 9H）

質量スペクトル解析 $m/z = 466.20$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【1229】

38.8の調製

炭酸カリウム水溶液（2 Mの溶液、6.7 mL、13.4 mmol、3当量）に、ジオキサン（45 mL）、1.7（1.63 g、5.36 mmol、1.2当量。）、および38.7（2.08 g、4.46 mmol、1当量。）を連続して加えた。この反応フラスコを窒素でパージし、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン・パラジウム（II）クロリド錯体はジクロロメタン（163 mg、0.22 mmol、0.05当量）をジクロロメタンと共に前記混合物に加えられた。この混合物を室温で30分攪拌した。水（200 mL）および酢酸エチル（300 mL）を加え、二相を分離した。水相を酢酸エチル（100 mL）で抽出し、合わせた有機物を塩水（2×100 mL）によって洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：94%

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.54（dd, 1H）, 7.73（m, 1H）, 7.64（dd, 1H）, 7.17（dd, 1H）, 6.90（m, 1H）, 6.65（dd, 1H）, 6.10（s, 1H）, 3.60（q, 4H）, 3.51–3.

10

20

30

40

50

3.5 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 1.68–1.49 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.33–1.18 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 494.46$ (M+H)⁺。

【1230】

38Aの調製

38.8 (4.5 g、9 mmol、1当量。)のジクロロメタン/メタノール (5:1、60 mL) 溶液に、2 Mの塩化水素のジエチルエーテル溶液 (2.0 M、22.5 mL、45 mmol、5当量) をゆっくり加えた。この混合物を室温で10時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

10

収率: 81%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15–8.92 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.32 (q, 2H), 3.27–3.08 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 1.79–1.62 (m, 4H), 1.17 (t, 3H), 1.12 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 394.3$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₄H₂₈FN₃O, 1.4 HCl, 0.8 H₂O

20

理論値: %C 62.81; %H 6.81; %Cl 10.81; %N 9.16

実測値: %C 62.61; %H 6.67; %Cl 10.96; %N 9.04。

【1231】

38Bの調製

38A (150 mg、0.35 mmol、1当量)のメタノール (10 mL) の攪拌溶液に、パラジウム [30 mg (活性炭上の10の重量% (乾量基準)) 20重量%当量] を加えた。水素バルーンを用いた水素雰囲気下において、前記反応混合物を10時間室温で攪拌した。活性炭パラジウムをセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

30

収率: 46%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88–8.78 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.18–3.02 (m, 4H), 2.85 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.75–1.46 (m, 5H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 396.4$ (M+H)⁺。

【1232】

38.9の調製

40

38.7 (11.88 g、25.5 mmol、1当量。)のN,N-ジメチルホルムアミド (125 mL) 溶液に、0℃にて、酢酸カリウム (7.51 g、76.5 mmol、3当量)、ビス (ピナコレート) ジボロン 1.14 (7.77 g、30.6 mmol、1.2当量)、および1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン・パラジウム (II) クロリド錯体をジクロロメタン (560 mg、0.76 mmol、0.03当量) と共に連続的に加えた。この反応混合物を100℃で10時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (300 mL) および水 (300 mL) を加え、この混合物を室温でさらに30分攪拌した。二相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、水 (2×150 mL)、塩水 (200 mL) で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/

50

酢酸エチル混合物)。

収率：60%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.84–6.77 (m, 2H), 3.51–3.37 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 1.61–1.38 (m, 13H), 1.34 (s, 12H)

質量スペクトル解析 $m/z = 444.38$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【1233】

38.10の調製

炭酸カリウム水溶液 (2 M 溶液、16.2 mL、48.6 mmol、3 当量) に、ジオキササン (110 mL)、35.8 (3.926 g、10.8 mmol、1 当量)、および 38.9 (5.6 g、12.6 mmol、1.17 当量) を連続して加えた。この反応フラスコを窒素でパージし、前記混合物に、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド錯体をジクロロメタン (403 mg、0.95 mmol、0.05 当量) と共に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、その後55℃で10時間加熱した。水 (200 mL) および酢酸エチル (300 mL) は加え、この混合物を室温でさらに10分間攪拌した。二相を分離し、有機相を塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサノール/酢酸エチル混合物)。

収率：81%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22–7.16 (m, 2H), 7.13–7.07 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.66–3.50 (m, 4H), 3.43–3.30 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 1.70–1.49 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.32–1.13 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 553.51$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【1234】

38Cの調製

38.10 (1 g、1.8 mmol、1 当量) のメタノール (50 mL) の攪拌溶液に、4 M の無水塩化水素のジオキササン溶液 (4.5 mL、18 mmol、10 当量) をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で10時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率：80%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 8.85–8.66 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.51–3.07 (m, 8H), 2.82 (s, 2H), 1.79–1.57 (m, 4H), 1.20–1.04 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 409.7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$, 1 HCl, 1.2 H_2O

理論値：%C 64.35；%H 7.00；%N 6.00

実測値：%C 64.34；%H 6.92；%N 6.04。

【1235】

38.11の調製

38.10 (1.8 g、3.25 mmol、1 当量) のメタノール (32 mL) の攪拌溶液に、付加的なパラジウム [360 mg (活性炭 (20 重量%) 上、10 重量% (乾量基準))]。水素バルーンを用いた水素雰囲気下において、前記反応混合物を10時間室温で攪拌した。前記活性炭上のパラジウムをセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、真空で乾燥した。

収率：91%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.60–3.25 (m, 11H), 2.78 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.68–1.38 (m, 14H), 1.30–1.10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 555.53$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1236】

38Dの調製

38.11 (0.30 g、0.54 mmol、1当量)のメタノール (20 mL) 溶液に、4 Mの無水塩化水素ジオキサン溶液 (1.35 mL、5.4 mmol、10当量)を、ゆっくり加えた。この反応混合物を室温で10時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率：79%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84 (s, 1H), 8.92–8.73 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.03–6.91 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.58–2.97 (m, 8H), 2.86 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.80–1.49 (m, 5H), 1.17–1.02 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 411.76$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1237】

実施例39A

39.1の調製

ヨウ化銅 (I) (550 mg、2.88 mmol、0.036当量)の無水テトラヒドロフラン (600 mL) 懸濁液に、窒素雰囲気下、 -10°C にて、2.0 Mのベンジルマグネシウムクロライド (28.3 a) (100 mL、200 mmol、2.5当量)のテトラヒドロフラン溶液を滴下して加えた。反応混合物を攪拌した後、 -10°C にて30分間攪拌し、固体38.2 (28.72 g、80 mmol、1.0当量)を1時間にわたって10回に分けて加えた。添加が完了したあと、反応混合物を -10°C ～ 0°C の間で3時間攪拌し、その後、濃縮水酸化アンモニウム/塩化アンモニウム飽和水溶性液/水 (1:2:3、400 mL)の混合物によってクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を濃縮水酸化アンモニウム/塩化アンモニウム飽和水溶液/水 (1:2:3)の混合物、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、混合物を室温で終夜攪拌した。この固体を濾過して収集し、ジエチルエーテルで洗浄して真空で乾燥した。

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.30–7.00 (m, 10H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (s + m, 4H), 1.49 (s, 6H), 0.83 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 450.36$ ($\text{M} - \text{Na}$) $^+$ 。

【1238】

39.2の調製

化合物39.1 (39 g、82.5 mmol)をN, Nジメチルホルムアミド (200 mL) および水 (200 mL)の混合物に溶解し、2日間、 135°C で加熱し、その後、室温に冷却した。反応混合物に、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (125 mL) および水 (500 mL)を加え、この結果生じた混合物をジエチルエーテルで洗浄し、6 Nの塩酸水溶液で酸性化し、ジエチルエーテルによって抽出した。この合わせた有機抽出物を、水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、真空で濃縮した。

収率：92.9%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (br s, 1H), 7.36–7.20 (m, 10H), 5.08 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.50–1.40 (m, 4H).

【1239】

28.6aの調製

39.2 (1.1 g, 3 mmol, 1当量)の無水塩化メチレン (20 mL) 溶液に、塩化オキサリル (1.6 mL, 18.3 mmol, 6.1当量)を一度に加え、無水N, N-ジメチルホルムアミドを2滴加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、その後、真空で濃縮した。得られたアシルクロリドを無水塩化メチレン (60 mL) に溶解し、塩化アルミニウム (804 mg, 6 mmol, 2当量)を一度に加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌し、その後水 (40 mL) でクエンチし、濃縮水酸化アンモニウムを添加することにより水相を塩基性化した。有機相を分離し、水相を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。その後、残渣を塩化メチレン (30 mL) に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に、トリエチルアミン (1.3 mL, 9.34 mmol, 3.1当量)を加えた後、クロロ蟻酸ベンジル (0.9 mL, 6.0 mmol, 2当量)を加えた。この反応混合物を1時間0℃で攪拌した後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン-酢酸エチル-塩化メチレン 4:1:1) のカラムクロマトグラフィーによって精製し、スピロケトン 28.6a が得られた。

収率：95.5%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.0 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.33–7.23 (m, 7H), 5.11 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.50 (m, 4H).

【1240】

28.7aの調製

リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの 1.0 M のテトラヒドロフラン (3.6 mL, 3.6 mmol, 1.2当量) 溶液を、-78℃にて、化合物 28.6a (1.047 g, 3.0 mmol, 1当量) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に対加えた。45分後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.4) (1.3 g, 3.6 mmol, 1.2当量) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液を、前記反応混合物に滴下した。その後、前記反応混合物を室温に温めて2.5時間攪拌し、水 (40 mL) の添加によってクエンチし、ヘキサンおよびジエチルエーテル (1:1) の混合物で抽出した。前記有機抽出物を合わせて、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させることにより、28.7a が得られ、これは更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：100%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.18 (m, 9H), 5.98 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.66–1.56 (m, 4H).

【1241】

28.12の調製

エノールトリフレート 28.7a (2.91 g, 6.04 mmol) のジメトキシエタン (60 mL) 溶液に、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (10.4 mL, 20.8 mmol, 3.4当量)、塩化リチウム (860 mg, 20.3 mmol, 3.4当量)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-カルボン酸ジエチルアミド (1.7) (2.13 g, 7.0 mmol, 1.16当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (212 mg, 0.183 mmol, 0.03当量) を順次加えた。この反応混合物を、終夜還流し、

室温に冷却し、水（60 mL）で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル 1：1）。

【1242】

39Aの調製

化合物 28.12（1.0 g、2.7 mmol）を塩化メチレン（10 mL）およびメタノール（80 mL）中に溶解し、この混合物を水素バルーンを用いて10%のPd/C（300 mg）の存在下にて水素化した。室温にて2日後、この反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水酸化物 10：1：1）。

10

収率：80%

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.42（d, 1H）, 7.52（m, 2H）, 7.12（m, 2H）, 7.05（m, 1H）, 6.70（d, 1H）, 4.10（m, 1H）, 3.56（q, 2H）, 3.42（q, 2H）, 3.10–2.50（m, 6H）, 2.10（m, 1H）, 1.60（m, 5H）, 1.28（t, 3H）, 1.20（t, 3H）

質量スペクトル解析 m/z = 378.3（M+H）⁺。

【1243】

実施例 39B、39C

39.3の調製

20

化合物 39A（650 mg、1.72 mmol）の塩化メチレン（10 mL）溶液に、トリエチルアミン（0.34 mL、2.4 mmol、1.4 当量）を加え、続いて重炭酸ジ-*t*-ブチル（4.7）（450 mg、2.06 mmol、1.2 当量）を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、その後、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル 1：1）。

収率：91.2%

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.41（d, 1H）, 7.52（m, 2H）, 7.12（m, 2H）, 7.05（m, 1H）, 6.70（d, 1H）, 4.10（m, 1H）, 3.58–3.33（m, 8H）, 2.90（d, 1H）, 2.72（d, 1H）, 2.09（m, 1H）, 1.65–1.52（m, 5H）, 1.47（s, 9H）, 1.29（t, 3H）, 1.20（t, 3H）。

30

【1244】

39.4および39.5の調製

39.3（680 mg）のキラル分離によって、2つのエナンチオマー 39.4および39.5が得られた。

カラム：Chiralpak ADH、21×250 ナノメートル、35 °C；SFC

溶出：35% MeOH／65% CO₂；50 mL／分、200 パール

UV波長：260 nm

偏光計：670 nm

検体：メタノール中 80 mg/mL、2 mL を注入

40

正の旋光計ピークは、35% MeOH／CO₂ 中、約 6.5 分でまず始めに溶出し、負の系旋光計ピークは約 9 分で溶出した。

39.4：（-）エナンチオマー；ee > 96%（268 mg）

39.5：（+）エナンチオマー；ee > 99%（295 mg）。

【1245】

39Bの調製

純粋なエナンチオマーである 39.4（268 mg、0.56 mmol）の塩化メチレン（5 mL）溶液に、2.0 M の塩酸のジエチルエーテル（10 mL、20 mmol、35.7 当量）を加えた。この混合物を周囲温度で 24 時間攪拌し、溶媒は真空で蒸発させた。この結果生じた固体をジエチルエーテルで粉末化し、濾過してジエチルエーテルで洗

50

浄した。

収率：86.2%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (brs, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.42 (q, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.85 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70–1.50 (m, 5H), 1.12 (t, 3H), 1.08 (t, 3H).

質量スペクトル解析 $m/z = 378.83$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$, 8/7 HCl, 6/7 H_2O

理論値：%C 66.32；%H 7.85；%N 9.67

実測値：%C 66.33；%H 7.72；%N 9.53

(($^{15}\text{D} - 69.1^\circ$ (c = 0.5, MeOH)).

【1246】

39Cの調製

エナンチオマー 39.5 (295 mg, 0.62 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、ジエチルエーテル (10 mL, 20 mmol, 3.2 当量) 中の 2.0 M の塩酸溶液を加え、この混合物を 24 時間、周囲温度で攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させた。この結果生じた固体をジエチルエーテルで粉末化し、濾過してジエチルエーテルで洗浄した。

収率：88.2%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (brs, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.42 (q, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.85 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70–1.50 (m, 5H), 1.12 (t, 3H), 1.08 (t, 3H).

質量スペクトル解析 $m/z = 378.83$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$, 6/5 HCl, 6/5 H_2O

理論値：%C 65.09；%H 7.87；%N 9.49

実測値：%C 65.03；%H 7.68；%N 9.34

(($^{15}\text{D} + 70.2^\circ$ (c = 0.7, MeOH)).

【1247】

実施例 39D、39E

39.7の調製

エノールトリフレート 28.7a (2.91 g, 6.04 mmol) のジメトキシエタン (60 mL) 溶液に、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (10.4 mL, 20.8 mmol, 3.4 当量)、塩化リチウム (860 mg, 20.3 mmol, 3.4 当量)、39.6 (2.792 g, 7.69 mmol, 1.27 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (212 mg, 0.183 mmol, 0.03 当量) のを順次加えた。この反応混合物を終夜還流し、室温に冷却し、水 (60 mL) で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：ヘキサン/アセトン 2：1)。

収率：98.4%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.05 (m, 11H), 6.72 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 1.66 (m, 2H), 1

10

20

30

40

50

. 55 (m, 2H), 1.26 (brs, 3H), 1.18 (brs, 3H) . .

【1248】

39Dの調製

化合物39.7 (1.5g、2.64mmol)の無水塩化メチレン (30mL) 溶液に、窒素下、ヨウ化トリメチルシラン (1.02mL、7.5mmol、2.84当量) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、1N塩酸水溶液 (40mL) でクエンチし、ジエチルエーテルで洗浄した。水相を3Nの水酸化ナトリウム水溶液でpH=9~10に塩基性化し、塩化メチレンによって抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (10mL) およびメタノール (20mL) に溶解した。この溶液に、2.0Mの無水塩酸のジエチルエーテル (30mL、60mmol、22.7当量) 溶液を加え、室温で2日間攪拌した。この反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 5:1 塩化メチレン/メタノール)。

10

収率: 100%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.82 (brs, 2H), 7.24-7.10 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.10 (m, 6H) .

質量スペクトル解析 m/z = 391.4 (M+H)⁺

20

元素分析:

C₂₅H₃₀N₂O₂, 1HCl, 4/5H₂O

理論値: %C 68.03; %H 7.44; %N 6.35

実測値: %C 67.94; %H 7.27; %N 6.34。

【1249】

39Eの調製

化合物39.7 (1.7g、2.99mmol) を塩化メチレン (15mL) およびメタノール (120mL) の混合溶媒に溶解し、10%のPd/C (510mg) の存在下、この混合物を水素バルーンを用いて水素化した。室温で2日間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (10mL) およびメタノール (20mL) に溶解した。この溶液に、ジエチルエーテル (30mL、60mmol、22.7当量) 中の2.0M無水塩酸溶液を加え、この混合物を2日間室温で攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解した。有機溶液を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液: 5:1 塩化メチレン/メタノール)。

30

収率: 90.4%

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.10 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.98 (m, 5H), 2.62 (d, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.21 (brs, 3H), 1.12 (brs, 3H) .

40

質量スペクトル解析 m/z = 393.4 (M+H)⁺。

【1250】

実施例39F、39G

39.8の調製

化合物39E (800mg、2.04mmol) の塩化メチレン (15mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.42mL、3.0mmol、1.47当量) を加え、続いてジテールブチル二炭素酸塩 (4.7) (446mg、2.04mmol、1.0の当量) を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、その後、真空で濃縮した。この残渣をカラム

50

クロマトグラフィーで精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル、1：2）。

収率：81%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (brs, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.51–1.37 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (m, 3H), 1.11 (m, 3H)。

【1251】

39.9および39.10の調製

10

39.8 (800 mg) のキラル分離によって、2つのエナンチオマー39.9および39.10が得られた。

カラム：Chiralpak ADH, 21 x 250 nm, 35 °C; SFC

溶出：35% MeOH / 65% CO_2 ; 50 mL / 分, 200 バール

UV波長：260 nm

偏光計：670 nm

検体：40 mg / mL (メタノール中) を1.5 mL 注入

35%のMeOH / CO_2 中、負の旋光計ピークは約7.2分で1番目に溶出し、正の旋光計ピークは2番目に約10.8分に溶出した。

39.9: (−) エナンチオマー; ee > 99% (363 mg)

20

39.10: (+) エナンチオマー; ee > 99% (304 mg)。

【1252】

39Fの調製

エナンチオマー39.9 (305 mg, 0.62 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、2.0 M の塩酸のジエチルエーテル (10 mL, 20 mmol, 32.3 当量) 溶液を加え、この混合物を24時間、周囲温度で攪拌し、溶媒を真空で蒸発させた。この結果生じた固体をジエチルエーテルで粉末化し、濾過してジエチルエーテルで洗浄した。
収率：90.5%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80 (s, 1H), 8.80 (brs, 2H), 7.10–6.93 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.35–3.03 (m, 8H), 2.86 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 5H), 1.10 (m, 6H)。

30

質量スペクトル解析 $m/z = 393.8$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 1 HCl, 3 / 5 H_2O

理論値：%C 68.27; %H 7.84; %N 6.37

実測値：%C 68.17; %H 7.72; %N 6.41

(($^{25}_\text{D}$ − 59.6 ° (c = 0.55, MeOH)。

【1253】

40

39Gの調製

エナンチオマー39.10 (280 mg, 0.57 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、2.0 M の塩酸のジエチルエーテル (10 mL, 20 mmol, 35 当量) 溶液を加え、この混合物を24時間、周囲温度で攪拌し、溶媒を真空で蒸発させた。この結果生じた固体をジエチルエーテルで粉末化し、濾過してジエチルエーテルで洗浄した。

収率：90.3%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80 (s, 1H), 8.80 (brs, 2H), 7.10–6.93 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.35–3.03 (m, 8H), 2.86 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 5H), 1.10

50

(m, 6 H).

質量スペクトル解析 $m/z = 393.8$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₄H₃₁N₃O, 1 HCl, 3/5 H₂O

理論値: %C 68.27; %H 7.84; %N 6.37

実測値: %C 68.02; %H 7.63; %N 6.33

((²⁵D + 52.6° (c = 0.85, MeOH)).

【1254】

実施例 40A

40.1の調製

ヨウ化銅(I) (553 mg、2.90 mmol、0.036 当量) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、-10℃にて、0.25 Mの4-メトキシベンジルマグネシウム塩化物 (28.3 b) (640 mL、160 mmol、2.0 当量) のテトラヒドロフラン溶液を滴下して加えた。反応混合物を撹拌した後、-10℃にて30分間撹拌し、固体38.2 (28.72 g、80 mmol、1.0 当量) を1時間にわたって10回に分けて加えた。添加の後、反応混合物を-10℃~0℃で3時間撹拌し、その後、濃縮水酸化アンモニウム/飽和塩化アンモニウム/水 (1:2:3、400 mL) の混合物でクエンチした。この混合物を酢酸エチルによって抽出し、合わせた有機相を濃縮水酸化アンモニウム/水溶性の飽和塩化アンモニウム/水 (1:2:3)、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、混合物を室温で終夜撹拌した。この固体を濾過して収集し、ジエチルエーテルで洗浄して真空中で乾燥した。

収率: 100%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (m, 5 H), 6.91 (d, 2 H), 6.73 (d, 2 H), 6.73 (d, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 3.70 (s+m, 5 H), 2.93 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (s, 2 H), 1.49 (s, 6 H), 0.82 (m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 480.40$ (M-Na)⁺.

【1255】

28.11の調製

化合物 40.1 (40.2 g、79.92 mmol) をN,Nジメチルホルムアミド (200 mL) および水 (200 mL) の混合物に溶解し、この混合物を135℃で2日間加熱し、その後、室温に冷却した。この反応混合物に、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (125 mL) および水 (500 mL) を加えた。この結果生じた混合物をジエチルエーテルで洗浄し、6 N塩酸水溶液で酸性化し、ジエチルエーテルによって抽出した。合わせた有機抽出物を、水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、真空中で濃縮した。

収率: 100%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (br s, 1 H), 7.33 (m, 5 H), 7.10 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.60 (m, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 2.17 (s, 2 H), 1.45-1.35 (m, 4 H).

【1256】

28.6bの調製

28.11 (1.98 g、5 mmol) の無水塩化メチレン (10 mL) 溶液に、塩化メチレン (20 mL、40 mmol、8.0 当量) 中、2.0 Mの塩化オキサリルの溶液を加え、2滴の無水N,Nジメチルホルムアミドを加えた。この反応混合物を室温で4時間撹拌し、その後、真空中で濃縮した。この結果生じたアシルクロリドを無水塩化メチレン (100 mL) 中に溶解し、塩化アルミニウム (1.35 g、10 mmol、2.0 当量) を一度に加えた。この反応混合物を終夜室温で撹拌し、その後水 (60 mL) でクエ

ンチし、濃縮水酸化アンモニウムを添加することにより水相を塩基性化した。この有機相を分離し、水相を塩化メチレンで更に抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。その後、残渣を塩化メチレン（60 mL）に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に、トリエチルアミン（3.0 mL、21.6 mmol、4.3当量）を加えた後、クロロ蟻酸ベンジル（2.0 mL、13.3 mmol、2.7当量）を加えた。この反応混合物を1時間0℃で攪拌した後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：4：1：1、ヘキサン／塩化メチレン／酢酸エチル）。

収率：89.7%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.50 (m, 4H)。

【1257】

28.7bの調製

化合物28.6b（31 g、81.8 mmol、1当量）のテトラヒドロフラン（600 mL）溶液に、-78℃にて、テトラヒドロフラン（100 mL、100 mmol、1.22当量）中の1.0 M リチウムビス（トリメチルシリル）アミドを加えた。45分後、テトラヒドロフラン（120 mL）のN-フェニルトリフルオロメタンスフホニイミド（1.4）（38 g、106.4 mmol、1.3当量）の溶液を滴下して加えられた。その後、この反応混合物を室温に温めて、室温で4.5時間攪拌し、水（500 mL）を加えてクエンチし、ヘキサンおよびジエチルエーテル（1：1）の混合物によって抽出した。有機抽出物を合わせて、水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル1：4）。

収率：98%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 5H), 7.09 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

【1258】

40.2の調製

エノールトリフレート28.7b（4.0 g、7.83 mmol）のジメトキシエタン（80 mL）溶液に2 N 炭酸ナトリウム水溶液（13.6 mL、27.2 mmol、3.47当量）、塩化リチウム（1.12 g、26.4 mmol、3.37当量）、1.7（2.74 g、9.0 mmol、1.15当量）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（276 mg、0.238 mmol、0.03当量）を順次加えた。この反応混合物を、終夜還流し、室温に冷却し、水（120 mL）で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル2：3）。

収率：100%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.11 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.68-3.43 (m, 8H), 2.78 (s, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.22 (t, 3H)。

【1259】

40Aの調製

ヨウ化トリメチルシラン（0.86 mL、6 mmol、3当量）を、窒素下にて、化合物40.2（1.08 g、2 mmol）の無水塩化メチレン（15 mL）溶液に加えた。この反応混合物は、室温で1.5時間攪拌し、1 Nの塩酸水溶液（40 mL）によってクエンチした。この水相をジエチルエーテルによって洗浄した。水溶物を3 Nの水酸化ナトリウム水溶液の添加によってpH=9~10に塩基性化し、塩化メチレンによって抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣を塩化メチレン（10 mL）に溶解し、ジエチルエーテル（40 mL）で希釈した。この溶液に、2.0 Mの無水塩酸のジエチルエーテルの溶液（20 mL、40 mmol、20当量）を加え、この混合物を終夜室温で攪拌した。この結果得られた固体を濾過によって収集し、エーテルによって洗浄し、真空で乾燥した。

10

収率：87%

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.08 (brs, 1H), 8.96 (brs, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.78 (s, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 406.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 3/2 HCl, 3/4 H_2O

理論値：%C 63.38；%H 7.23；%N 8.87；%Cl 11.23

20

実測値：%C 63.25；%H 7.24；%N 8.70；%Cl 11.24。

【1260】

40Bの調製

化合物40.2（1.3 g、2.41 mmol）を塩化メチレン（10 mL）およびメタノール（80 mL）に溶解し、10%のPd/C（400 mg）の存在下、水素バルーンを用いて水素化した。室温にて3日後、反応混合物をセライトによって濾過し、濾液を真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：10：1：1 塩化メチレン／メタノール／濃水酸化アンモニウム）。

収率：92.7%

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.46 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.44 (q, 2H), 2.90 (m, 5H), 2.60 (d, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.52 (m, 5H), 1.28 (t, 3H), 1.20 (t, 3H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 408.5$ (M+H) $^+$ 。

【1261】

実施例40C

40.3の調製

エノールトリフレート28.7b（2.05 g、4 mmol）のジメトキシエタン（40 mL）溶液に、2 N炭酸ナトリウム水溶液（7.0 mL、14 mmol、3.5当量）、塩化リチウム（580 mg、13.7 mmol、3.43当量）、39.6（1.96 g、5.4 mmol、1.35当量）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（142 mg、0.123 mmol、0.03当量）を順次加えた。この反応混合物を、終夜還流し、室温に冷却し、水（50 mL）で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離液：ヘキサン／アセトン2：1）。

40

収率：96.6%

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.35 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.70 (m, 2H)

50

, 3.68 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.28 (brs, 3H), 1.20 (brs, 3H)。

【1262】

40Cの調製

化合物40.3 (1.5g、2.64mmol)の無水塩化メチレン (30mL) 溶液に、窒素下、ヨウ化トリメチルシラン (1.02mL、7.5mmol、2.84当量) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、1Nの塩酸水溶液 (40mL) でクエンチした。この水溶物をジエチルエーテルで洗浄した。この水相を3N水酸化ナトリウム水溶液の添加によってpH=9~10に塩基性化し、塩化メチレンによって抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (10mL) およびメタノール (20mL) に溶解した。この溶液に、2.0Mの無水塩酸のジエチルエーテル (30mL、60mmol、22.7当量) 溶液を加え、室温で2日間攪拌した。この反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 5:1 塩化メチレン/メタノール)。

収率: 94%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (brs, 1H), 8.98 (brd, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.12 (m, 6H)。

質量スペクトル解析 m/z = 421.3 (M+H)⁺

元素分析:

C₂₆H₃₂N₂O₃, 1HCl, 1H₂O

理論値: %C 65.74; %H 7.43; %N 5.90

実測値: %C 66.02; %H 7.32; %N 5.89。

【1263】

実施例41A

41.2の調製

13.3 (0.50g、1.19mmol、1.0当量)のアセトニトリル (15mL) 溶液に、窒素下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.50mL、2.85mmol、2.4当量) および41.1 (0.30mL、2.37mmol、2.0当量) を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、オーベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (0.46g、1.42mmol、1.2当量) を前記反応混合物にゆっくり加え、さらに攪拌を室温で16時間続けた。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液および塩水で3回洗浄した。この有機物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 50%のヘキサン/酢酸エチル)。

収率: 75%

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.69 (brs, 3H), 3.46-3.30 (brm, 8H), 2.05 (brd, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.14 (brs, 3H)。

質量スペクトル解析 m/z = 507.5 (M+H)⁺。

【1264】

41Aの調製

41.2 (0.45g、0.888mmol、1.0当量)の塩化メチレン (10mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0M無水塩化水素のジエチルエーテル (1.78mL、3.55mmol、4.0当量) 溶液を加えた。この反応物を室温にまで温め、48時

間攪拌し、に発泡体になるまで濃縮し、4：1のヘキサン／ジエチルエーテル溶液25 mL中において超音波で破壊した。この結果生じた固体は、真空濾過によって収集した。

収率：71%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (br s, 2H), 7.35 (s, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.52–3.10 (br m, 13H), 1.96 (br m, 4H), 1.02 (br d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.4$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 1HCl, 0.50H $_2$ O

理論値：%C 66.43；%H 7.14；%N 6.20

実測値：%C 66.43；%H 7.00；%N 6.10。

【1265】

実施例41B

41.4の調製

13.3 (0.50 g, 1.19 mmol, 1.0当量)のアセトニトリル(15 mL)溶液に、窒素下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50 mL, 2.85 mmol, 2.4当量)および41.3 (0.37 mL, 2.37 mmol, 2.0当量)を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、オーベンゾトリアゾール-1-イル'-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.46 g, 1.42 mmol, 1.2当量)を前記反応混合物にゆっくり加え、室温まで温めた後、さらに攪拌を室温で16時間続けた。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液および塩水で3回洗浄した。この有機物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液：メタノール／塩化メチレン、5：95)。

収率：77%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.42 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 2.62 (br s, 1H), 2.34 (br s, 4H), 2.06 (br m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (br s, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 520.5$ (M+H) $^+$ 。

【1266】

41Bの調製

41.4 (0.47 g, 0.904 mmol, 1.0当量)の塩化メチレン(10 mL)溶液に、窒素下、0℃にて、2.0M無水塩化水素のジエチルエーテル(2.71 mL, 5.43 mmol, 6.0当量)溶液を加えた。この反応を室温に温めて、室温で48時間攪拌し、ジエチルエーテル(10 mL)で希釈した。この沈殿物を濾過し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液および酢酸エチルで濾過し、分配した。この有機相を分離した。水相を塩化メチレンによって更に抽出し、すべての有機物は合わせて濃縮した。

収率：72%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.39 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.36 (br s, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (br s, 3H), 2.33 (br s, 3H), 2.09 (br m, 4H), 1.81 (br m, 2H), 1.22 (br d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 420.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$, 0.67H $_2$ O

理論値：%C 72.36；%H 8.02；%N 9.74

実測値：%C 72.02；%H 7.80；%N 9.55。

【1267】

実施例41C

41.7の調製

41.6 (5.82 mL、48.93 mmol、1.0当量) のジエチルエーテル (15 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、41.5 (5.0 g、48.93 mmol、1.0当量) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を滴下して加えた。この反応物を0℃で30分間、さらに室温で2時間攪拌した。この反応物を濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

10

収率：99%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (brs, 1H), 3.48 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.64 (q, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)。

【1268】

41.8の調製

13.3 (3.0 g、7.12 mmol、1.0当量) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、窒素下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.98 mL、17.08 mmol、2.4当量) および41.7 (2.82 g、14.23 mmol、2.0当量) を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、更にO-ベンゾトリアゾール-1-イル'-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (2.74 g、8.54 mmol、1.2当量) をゆっくり加えた。この反応混合物を室温にまで温めて、室温で16時間攪拌した。この反応物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液および塩水で洗浄した。この有機物を固体になるまで濃縮し、これを酢酸エチル/ヘキサン溶液 (1:9、50 mL) において粉末化した。この結果得られた沈殿物を真空濾過によって収集した。

20

収率：74%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (brs, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.87 (brs, 2H), 3.65 (brt, 2H), 3.46-3.30 (brm, 6H), 2.06 (brd, 2H), 1.87 (brm, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.19 (t, 3H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 602.4$ ($M+H$)⁺。

【1269】

41.9の調製

41.8 (1.0 g、1.66 mmol、1.0当量) のメタノール (30 mL) 懸濁液に、炭酸カリウム (0.69 g、4.99 mmol、3.0当量) を加えた。この反応物を室温で48時間攪拌して濃縮した。水を加えて、この生成物をジエチルエーテルによって3回抽出した。この有機物は合わせて、固体になるまで濃縮し、これをヘキサン中で粉末化させて、真空濾過によって収集した。

40

収率：75%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47 (s, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.79 (brd, 2H), 3.58-3.25 (brm, 8H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (brm, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.17 (brd, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 506.5$ ($M+H$)⁺。

【1270】

41.11の調製

41.9 (0.466 g、0.922 mmol、1.0当量) のN, Nジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.19 mL、1.38 mmol、1.

50

5当量)および41.10(0.22g、0.968mmol、1.05当量)を加えた。この反応を室温で3.5時間攪拌した。酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を前記混合物に加えた。この相を分離し、水相を酢酸エチルによって更に抽出した。有機物を合わせて濃縮し、これは更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：100% (未精製)

質量スペクトル解析 $m/z = 691.8 (M+H)^+$ 。

【1271】

41.12の調製

41.11(0.64g、0.926mmol、1.0当量)のN,Nジメチルホルムアミド(10mL)溶液に炭酸カリウム(0.196g、1.42mmol、1.5当量)およびヨウ化メチル(0.12mL、1.85mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を前記混合物に加えた。相を分離し、有機物を濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率：96%

質量スペクトル解析 $m/z = 705.7 (M+H)^+$ 。

【1272】

41.13の調製

41.12(0.626g、0.888mmol、1.0当量)のN,Nジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、窒素下、炭酸カリウム(0.307g、2.22mmol、2.5当量)およびベンゼンチオール(0.14mL、1.33mmol、1.5当量)を加えた。この反応を室温で2時間攪拌した。酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を前記混合物に加えた。この相を分離した。有機物は濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した[溶離液：高極性メタノール/(塩化メチレン/水酸化アンモニウム=99:1)混合物]。

収率：68%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.87 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.34 (brs, 4H), 2.70 (brs, 1H), 2.50 (brs, 2H), 2.35 (brs, 1H), 2.06 (brd, 2H), 1.91 (brs, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.21 (brd, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 520.5 (M+H)^+$ 。

【1273】

41Cの調製

41.13(0.31g、0.60mmol、1.0当量)の塩化メチレン(10mL)溶液に、窒素下、0℃にて、2.0Mの無水塩化水素のジエチルエーテル(1.80mL、3.58mmol、6.0当量)溶液を加えた。この反応混合物は室温に温めて、室温で48時間攪拌し、発泡体になるまで濃縮し、これをジエチルエーテル(7mL)中において粉末化した。この結果生じた固体を、真空濾過によって収集した。

収率：82%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (brs, 2H), 8.93 (brs, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.57 (brs, 2H), 3.26 (brm, 6H), 3.00 (brs, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.18-1.92 (brm, 7H), 1.15 (brm, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 420.3 (M+H)^+$

元素分析：

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$, 2HCl, 0.50 H_2O

理論値：%C 62.27；%H 7.24；%N 8.38；%Cl 14.14

実測値：%C 62.15；%H 7.05；%N 8.31；%Cl 14.19。

【1274】

実施例41D

41.15の調製

13.3 (1.00 g、2.37 mmol、1.0当量)のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、窒素下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.45 mL、8.30 mmol、3.5当量) および 41.14 (0.60 mL、4.74 mmol、2.0当量) を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、オーベンゾトリアゾール-1-イル'-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (0.91 g、2.85 mmol、1.2当量) を前記反応混合物にゆっくり加え、室温まで温めた後、さらに攪拌を室温で40時間続けた。水を加え、生成物を酢酸エチルによって2回抽出した。有機物は濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性メタノール/塩化メチレン混合物)。

10

収率: 51%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (brt, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.61 (q, 2H), 3.34 (brs, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.04 (brd, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 506.5$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

20

【1275】

41Dの調製

41.15 (0.090 g、0.18 mmol、1.0当量)の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (0.53 mL、1.07 mmol、6.0当量) 溶液を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で16時間攪拌した。前記反応物に、更なる量の無水塩酸のジエチルエーテル (0.50 mL) 溶液を加え、室温で更に16時間攪拌した。この結果得られた沈殿物を真空濾過によって収集した。収率: 65%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.98 (brs, 1H), 8.94 (brs, 2H), 8.77 (t, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.22 (brm, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.12-1.89 (brm, 6H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 406.4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1276】

実施例41E

41.17の調製

41.6 (6.75 mLのg、56.72 mmol、1.0当量)のジエチルエーテル (15 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、41.16 (5.97 mL、56.72 mmol、1.0当量) を滴下して加えた。この反応物を0℃で30分間、さらに室温で2時間攪拌した。この反応混合物を固体になるまで濃縮して、これをヘキサン中に粉末化した。この懸濁液を室温で終夜攪拌し、沈殿物を真空濾過によって収集した。

40

収率: 90%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (brs, 1H), 3.41 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.66 (q, 2H), 1.11 (t, 3H)。

【1277】

41.18の調製

13.3 (2.0 g、4.74 mmol、1.0当量)のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、窒素下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.98 mL、11.39 mmol、2.4当量) および 41.17 (1.75 g、9.48 mmol、2.0当量) を

50

加えた。この混合物を室温で10分間攪拌し、0℃に冷却し、O-ベンゾトリアゾール-1-イル'-N、N、N'、N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (1.83 g、5.69 mmol、1.2当量) を前記反応混合物にゆっくり加え、室温まで温めた後、さらに攪拌を室温で16時間続けた。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液および塩水で洗浄した。この有機物を固体になるまで濃縮し、これを酢酸エチル/ヘキサン溶液 (1:9、50 mL) において粉末化した。この沈殿物を真空濾過によって収集した。

収率: 72%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (br s, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.97 (br s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.38 (br m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.22 (t, 3H)

質量スペクトル解析 m/z = 588.5 (M+H)⁺。

【1278】

41.19の調製

41.18 (1.0 g、1.70 mmol、1.0当量) のメタノール (30 mL) 懸濁液に、炭酸カリウム (0.71 g、5.11 mmol、3.0当量) を加えた。この反応物を室温で48時間攪拌して濃縮した。水は混合物に加え、生成物を酢酸エチルによって抽出した。この有機物を合わせて、固体になるまで濃縮し、ヘキサン中で粉末化させて、真空濾過によって収集した。

収率: 72%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.34 (br s, 2H), 2.89 (t, 1H), 2.70 (q, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 11H), 1.13 (t, 3H)

質量スペクトル解析 m/z = 492.5 (M+H)⁺。

【1279】

41.20の調製

41.19 (0.90 g、1.83 mmol、1.0当量) およびトリエチルアミン (0.77 mL、5.49 mmol、3.0当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、4.7 (0.44 g、2.01 mmol、1.1当量) を加えた。この氷浴を除去し、この反応を室温で30分間攪拌した。水を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物は濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 67%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.30 (br m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.14 (t, 3H)

質量スペクトル解析 m/z = 592.6 (M+H)⁺。

【1280】

41.21の調製

41.20 (0.70 g、1.18 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、窒素下、水素化ナトリウム (0.085 g、3.55 mmol、3.0当量) を加え、この混合物を室温で10分間攪拌した。ヨウ化メチル (0.22 mL、3.55 mmol、3.0当量) を前記反応混合物に加え、室温で16時間攪拌した。この反応混合物を水で注意深くクエンチし、生成物を酢酸エチルによって抽出した。有機物

は濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：96%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (br m, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.32 (br s, 4H), 3.15 (br s, 2H), 3.07 (br s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (br t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 606.7$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

10

【1281】

41Eの調製

41.21 (0.68 g, 1.12 mmol, 1.0当量)の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (6.74 mL, 13.47 mmol, 12.0当量) 溶液を加えた。前記反応混合物を室温に温めて、室温で16時間攪拌した。沈殿物を真空濾過によって収集した。

収率：90%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.16 (br s, 2H), 8.97 (br s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (br m, 4H), 3.00 (br s, 4H), 2.06 (br m, 4H), 1.24 (br t, 3H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 406.8$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 2HCl, 0.50 H_2O

理論値：%C 61.60；%H 7.03；%N 8.62；%Cl 14.55

実測値：%C 61.45；%H 6.78；%N 8.64；%Cl 14.78。

【1282】

実施例42A

42.1の調製

21.6 (6.03 g, 13.0 mmol) および 1.7 (3.95 g, 13.0 mmol, 1当量) のジメトキシエタン (DME) (125 mL) の溶液に、2N炭酸ナトリウム水溶液 (19.5 mL, 39.0 mmol, 3当量)、塩化リチウム (1.65 g, 39.0 mmol, 3当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.45 g, 0.39 mmol, 0.03当量) を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で23時間加熱した。前記混合物は、その後室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄し、有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

30

40

収率：65%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (br. s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.15 (dt, 1H), 6.87–6.80 (m, 3H), 5.62 (br. s, 1H), 3.85–3.51 (m, 4H), 3.50–3.20 (m, 4H), 2.29–2.04 (m, 2H), 2.00–1.80 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.29–1.14 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 492.39$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1283】

42.2の調製

キラルのHPLC方法を用いて42.1 (1 g, 2.03 mmol, 1当量) を分離し

50

た。

カラム：Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4
. 6 x 250 mm

移動相：90%ヘキサン／0.2%ジイソプロピルエチレン／10%エタノール

流速：1.0 mL分

検出器：UV 275 nm

収率：40%

質量スペクトル解析 $m/z = 492.36 (M+H)^+$

キラルHPLC法： $t_R = 6.611$ 分 (ee>99%)。

【1284】

10

42Aの調製

1, 4-ジオキサン (1.1 mL、4.26 mmol、5.5当量) 中の塩酸 (4 M) を、滴下して42.2 (0.38 g、0.77 mmol、1当量) の無水メタノール (4 mL) 冷却 (0℃) 溶液に加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を、真空濾過によって分離した。

収率：90%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (br s, 2H), 8.56 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.46 (q, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.21 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 392.3 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{24}H_{29}N_3O_2$, 1.25 HCl, 0.75 H_2O

理論値：%C 63.97；%H 7.10；%N 9.33，%Cl 9.83

実測値：%C 63.78；%H 7.04；%N 9.17，%Cl 9.81

$[\alpha]_D^{25} = -1.93$ (c. 0.01, MeOH)。

30

【1285】

実施例 42B

42.3の調製

キラルのHPLC方法を用いて、42.1 (1 g、2.03 mmol、1当量) を分離した。

カラム：Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4
. 6 x 250 mm

移動相：90%ヘキサン／0.2%ジイソプロピルエチレン 10% エタノール

流速：1.0 mL分

検出器：UV 275 nm

40

収率：40%

質量スペクトル解析 $m/z = 492.29 (M+H)^+$

キラルHPLC法： $t_R = 8.399$ 分 (ee>99%)。

【1286】

42Bの調製

42.3 (0.39 g、0.79 mmol、1当量) の無水メタノール (4 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4 M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.1 mL、4.35 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を、真空濾過によって分離した。

50

収率：90%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (br s, 2H), 8.56 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.61 (br s, 2H), 3.46 (q, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 392.30$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 1.25 HCl, 0.75 H_2O

理論値：%C 63.97；%H 7.10；%N 9.33，%Cl 9.83

実測値：%C 64.04；%H 7.03；%N 9.18，%Cl 9.43

$[\alpha]_D^{25} = +0.57$ (c. 0.01, MeOH)。

【1287】

実施例 42C

42Cの調製

42.1 (0.49 g, 1.00 mmol, 1当量)の無水メタノール (5 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、4 M 無水塩酸の 1, 4-ジオキサン (1.38 mL, 5.55 mmol, 5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間撹拌を続けた。この混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この懸濁物を室温で1時間撹拌した。この結果生じた固体を、真空濾過によって分離した。

収率：90%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (br s, 2H), 8.58 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.15 (br m, 4H), 2.28 (br m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.81 (br m, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 392.4$ (M+H) $^+$ 。

【1288】

実施例 42D

42.4の調製

1.14 (5.58 g, 22.0 mmol)、酢酸カリウム (5.89 g, 60.0 mmol, 3当量)、および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) 塩化物 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.44 g, 0.60 mmol, 0.03当量)の無水N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を2分間排気し、アルゴンでパージし、85°Cに加熱した。21.6 (9.27 g, 20.0 mmol)の無水N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液をこの反応混合物に加え、結果として生じる混合物をアルゴン下、85°Cで22時間Cで撹拌した。この混合物を室温にまで冷却し、減圧下でN, N-ジメチルホルムアミドを除去し、結果として生じる残渣の酢酸エチル (150 mL) 溶液をセライトパッドで濾過した。この塊を酢酸エチル (50 mL) によって更に洗浄し、有機相を水 (2×250 mL) および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：80%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, 1H), 7.10 (dt, 1H), 6.88 (dt, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.77-3.52 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.81-1.53 (m, 3H), 1.46 (

10

20

30

40

50

s, 9H); 1.32 (s, 12H)。

【1289】

42.5の調製

42.4 (7.94 g, 18.0 mmol, 1当量) および 34.1a (4.62 g, 18.0 mmol) のジメトキシエタン (DME) (130 mL) 溶液を 2N 炭酸ナトリウム水溶液 (27 mL, 54.0 mmol, 3当量)、塩化リチウム (2.29 g, 54.0 mmol, 3当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.62 g, 0.54 mmol, 0.03当量) を順次加えた。この混合物を排気し、アルゴンでパージし、還流下で 17 時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (125 mL) で希釈し、1 インチのセライトパッドで濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄し、有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 75%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.20–7.10 (m, 2H), 6.90–6.80 (m, 2H), 5.91 and 5.89 (s, 1H), 3.78–3.62 (m, 1H), 3.60–3.47 (m, 4H), 3.35–3.20 (m, 4H), 2.21–2.13 (m, 2H), 1.92–1.75 (m, 1H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.43 and 1.41 (s, 9H), 1.27–1.15 (m, 6H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 492.37$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【1290】

42.6の調製

キラル HPLC 方法を用いて 42.5 (1 g, 2.03 mmol, 1当量) を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10%エタノール

流速: 1.0 mL/分

検出器: UV 275 nm

30

収率: 50%

質量スペクトル解析 $m/z = 492.84$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

キラル HPLC 法: $t_R = 9.178$ 分 ($ee = 97.62\%$)。

【1291】

42Dの調製

42.6 (0.50 g, 1.02 mmol, 1当量) の無水メタノール (5 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、4M 無水塩酸の 1, 4-ジオキサン (1.40 mL, 5.59 mmol, 5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に 16 時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。結果生じた油に酢酸エチルを加えて、懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

40

収率: 99%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (br s, 2H), 8.65 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.18 (br s, 3H), 1.10 (br s, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 392.81$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析:

50

$C_{24}H_{29}N_3O_2$, $1HCl$, $1.25H_2O$

理論値：%C 63.99；%H 7.27；%N 9.33

実測値：%C 63.90；%H 6.98；%N 9.14

$[\alpha]_D^{25} = -1.48$ (c. 0.01, MeOH)。

【1292】

実施例 42E

42.7の調製

キラルHPLC方法を用いて42.5 (1g、2.03mmol、1当量)を分離した。

カラム：Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4 10
. 6 x 250mm

移動相：90%ヘキサン／0.2%ジイソプロピルエチレン 10%エタノール

流速：1.0mL分

検出器：UV275nm

収率：50%

質量スペクトル解析 $m/z = 492.84$ (M+H)⁺

キラルHPLC法： $t_R = 12.364$ 分 (ee = 96.90%)。

【1293】

42Eの調製

42.7 (0.50g、1.02mmol、1当量)の無水メタノール (5mL) 冷却 20
(0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1,4-ジオキサン (1.40mL、5.59mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この反応混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この混合物を減圧下で濃縮した。結果生じた油に酢酸エチルを加えて、室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：99%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (br s, 2H), 8.6 30
5 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.17 (br s, 3H), 1.10 (br s, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 392.80$ (M+H)⁺

元素分析：

$C_{24}H_{29}N_3O_2$, $1HCl$, $1.25H_2O$

理論値：%C 63.99；%H 7.27；%N 9.33

実測値：%C 64.02；%H 7.08；%N 9.11

$[\alpha]_D^{25} = -2.83$ (c. 0.01, MeOH)。

【1294】

実施例 42F

42Fの調製

42.5 (0.49g、1.00mmol、1当量)の無水メタノール (5mL) 冷却 40
(0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1,4-ジオキサン (1.38mL、5.55mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：99%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (br s, 2H), 8.69 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.48 (br 50

s, 2H), 3.18 (br m, 6H), 2.28 (br m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (br m, 1H), 1.14 (br d, 6H)
質量スペクトル解析 $m/z = 392.4$ ($M+H$)⁺。

【1295】

実施例42G

42.8の調製

42.4 (4.41 g、10.0 mmol) および 35.8 (3.45 g、9.50 mmol、0.95 当量) のジメトキシエタン (DME) (60 mL) 溶液に、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL、30.0 mmol、3 当量)、塩化リチウム (1.27 g、30.0 mmol、3 当量)、および テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.58 g、0.50 mmol、0.03 当量) を順次加えた。この混合物を排気し、アルゴンでパージし、還流下で 20 時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、1 インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。この粗生成物を、ヘキサン/エーテル (10:1) 混合物によって粉末化し、結果として生じる無色の結晶性沈殿を真空濾過によって収集した。この濾液を収集し、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 42%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22–7.16 (m, 2H), 7.13–7.07 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.89–6.85 (m, 1H), 6.79–6.69 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.74–3.48 (m, 4H), 3.40–3.25 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.29–2.08 (m, 2H), 1.97–1.67 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.32–1.12 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 551.45$ ($M+H$)⁺。

【1296】

42.9の調製

キラル HPLC 方法を用いて 42.8 (1 g、1.82 mmol、1 当量) を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90% ヘキサン / 0.2% ジイソプロピルエチレン 10% イソプロパノール

流速: 1.0 mL 分

検出器: UV 275 nm

収率: 30%

質量スペクトル解析 $m/z = 551.84$ ($M+H$)⁺

キラル HPLC 法: t_R = 9.796 分 (e_e = 97.60%)。

【1297】

42Gの調製

42.9 (0.33 g、0.60 mmol、1 当量) の無水メタノール (5 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、4M 無水塩酸の 1, 4-ジオキサン (0.83 mL、3.30 mmol、5.5 当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に 16 時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 99%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 9.12 (br s, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.2

5 (b r s, 5 H), 3.09 (b r s, 1 H), 2.20 (m, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.77 (m, 1 H), 1.12 (b r s, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.7$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{25}H_{30}N_2O_3, 1HCl$

理論値: %C 67.78; %H 7.05; %N 6.32

実測値: %C 67.50; %H 6.93; %N 6.18

$[\alpha]_D^{25} = +1.11$ (c. 0.01, MeOH)。

【1298】

実施例 42H

42.10の調製

キラルHPLC方法を用いて42.8 (1 g、1.82 mmol、1当量)を分離した。カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10%イソプロパノール

流速: 1.0 mL分

検出器: UV 275 nm

収率: 30%

質量スペクトル解析 $m/z = 551.97$ (M+H)⁺

キラルHPLC法: $t_R = 15.281$ 分 (ee = 98.30%)。

【1299】

42Hの調製

42.10 (0.33 g、0.60 mmol、1当量)の無水メタノール (5 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4 M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (0.83 mL、3.30 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 99%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1 H), 9.10 (b r s, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 6.89 (m, 2 H), 6.83 (m, 2 H), 6.69 (m, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 3.42 (b r s, 2 H), 3.25 (b r s, 5 H), 3.09 (b r s, 1 H), 2.20 (m, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 1.77 (m, 1 H), 1.12 (b r s, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.8$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{25}H_{30}N_2O_3, 1HCl, 0.25H_2O$

理論値: %C 67.10; %H 7.10; %N 6.26

実測値: %C 67.13; %H 7.04; %N 6.19

$[\alpha]_D^{25} = -5.36$ (c. 0.01, MeOH)。

【1300】

42Iの調製

42.8 (0.55 g、1.00 mmol、1当量)の無水メタノール (5 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4 M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.38 mL、5.55 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 99%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (b r s, 1 H), 9.22 (

10

20

30

40

50

b r s, 2 H), 7. 1 4 (m, 2 H), 6. 9 0 (m, 2 H), 6. 8 2 (m, 2 H), 6. 6 9 (d d, 1 H), 5. 7 2 (s, 1 H), 3. 7 7 (b r s, 3 H), 3. 4 2 (b r s, 2 H), 3. 1 6 (b r m, 3 H), 2. 2 0 (m, 3 H), 1. 9 5 (m, 2 H), 1. 7 6 (b r m, 1 H), 1. 1 2 (b r s, 6 H)
質量スペクトル解析 m/z = 4 0 7. 4 (M+H)⁺。

【1301】

実施例43A

43.1の調製

丸底フラスコに11.1 (7.60 g、50.0 mmol) およびピロリジン (8.3 mL、100.0 mmol、2当量) を加え、続いて21.4 (10.66 g、50.0 mmol) を加え、最小量のメタノールを使用して残った物質を洗浄した。この結果生じた反応物を80℃で30分間加熱し、すべての固体を溶解させた。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈された。この混合物を1 N塩酸水溶液、水、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗製物質をヘキサンによって粉末化し、その後2日間室温で放置した。淡黄色の固体が形成され、これを濾過し、ヘキサンによって洗浄して収集した。

収率：65%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.61 and 11.60 (s, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 6.50–6.40 (m, 2 H), 3.80–3.49 (m, 2 H), 3.38–3.21 (m, 2 H), 2.27–2.10 (m, 2 H), 2.08–1.57 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H)。

【1302】

43.2の調製

43.1 (41.69 g、0.12 mol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (62.7 mL、0.36 mol、3当量) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に、アルゴン下、11.3 (27.5 mL、0.36 mol、3当量) を滴下して加えた。この結果生じた反応物を還流下で16時間加熱し、その後、室温にまで冷却した。この混合物を濃縮して大部分のジクロロメタンを除去し、その後、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、2 Nの塩酸水溶液で水相が酸性になるまで洗浄した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：68%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.67–3.44 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.37–3.23 (m, 2 H), 2.80–2.58 (m, 2 H), 2.13–2.09 (m, 2 H), 2.05–1.54 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H)。

【1303】

43.3の調製

43.2 (32.11 g、82.0 mmol) のテトラヒドロフラン (275 mL) 溶液をアルゴン下、-78℃にて、1.0 MのLiHMDSのテトラヒドロフラン (95 mL) 溶液を滴下して加えた。この混合物を-78℃で1時間攪拌した。1.4 (33.94 g、1.16 当量) のテトラヒドロフラン (175 mL) 溶液を滴下して前記反応混合物に加えた。この混合物を室温にゆっくり温め、更に室温で12時間攪拌を続けた。その後、この混合物を氷水に注ぎ、二相を分離した。この有機相を1 Nの塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムで乾燥した。この粗生成物は、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

収率：87%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.78

− 3.43 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.33–3.20 (m, 2H), 2.27–2.13 (m, 2H), 2.11–1.95 (m, 1H), 1.88–1.57 (m, 3H), 1.48 (s, 9H)。

【1304】

43.4の調製

43.3 (10.47 g、20.0 mmol) のジメトキシエタン (DME) (175 mL) の溶液に、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (30.0 mL、60.0 mmol、3 当量)、塩化リチウム (2.54 g、60.0 mmol、3 当量)、1.6 (4.20 g、19.0 mmol、0.95 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.69 g、0.6 mmol、0.03 当量) を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で18時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (125 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄した。有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 60%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.24 (m, 4H), 7.13 (t, 1H), 6.65 (d, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.81–3.45 (m, 4H), 3.37–3.20 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.22–2.10 (m, 2H), 1.97–1.64 (m, 4H), 1.49 and 1.48 (s, 9H), 1.30–1.04 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 551.50$ (M+H) $^+$ 。

【1305】

43.5の調製

キラルHPLC方法を用いて43.4 (1 g、1.81 mmol、1 当量) を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10% エタノール

流速: 1.0 mL分

検出器: UV 275 nm

収率: 40%

質量スペクトル解析 $m/z = 551.49$ (M+H) $^+$

キラルHPLC法: $t_R = 5.305$ 分 (ee > 99%)。

【1306】

43Aの調製

43.5 (0.41 g、0.74 mmol、1 当量) の無水メタノール (4 mL) の冷却 (0°C) 溶液に、4 M 無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.0 mL、4.09 mmol、5.5 当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 99%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49 (s, 1H), 9.14 (br s, 2H), 7.25 (s, 4H), 7.04 (t, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.21 (br s, 4H), 3.11 (br s, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.10 (br s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.3$ (M+H) $^+$

元素分析:

$C_{25}H_{30}N_2O_3$, $1HCl$, $1.75H_2O$

理論値：%C 63.28；%H 7.33；%N 5.90

実測値：%C 63.36；%H 7.07；%N 5.71

$[\alpha]_D^{25} = +0.53$ (c. 0.01, MeOH)。

【1307】

43.6の調製

キラルのHPLC方法を用いて、43.4 (1g、1.81mmol、1当量)を分離した。

カラム： Chiral Technologies Chiralcel OD-H,
4.6 x 250mm

移動相：90%ヘキサン／0.2%ジイソプロピルエチレン 10%エタノール

流速：1.0mL分

検出器：UV275nm

収率：40%

質量スペクトル解析 $m/z = 551.43$ (M+H)⁺

キラルHPLC法： $t_R = 6.361$ 分 (ee = 98.52%)。

【1308】

43Bの調製

43.6 (0.46g、0.83mmol、1当量)の無水メタノール (5mL)の冷却 (0℃)溶液に、4M無水塩酸の1,4-ジオキサン (1.38mL、5.55mmol、5.5当量)溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：99%

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.13 (br s, 2H), 7.25 (s, 4H), 7.04 (t, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.39 (br s, 2H), 3.22 (br s, 4H), 3.11 (br s, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.11 (br s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.3$ (M+H)⁺

元素分析：

$C_{25}H_{30}N_2O_3$, $1HCl$, $1.75H_2O$

理論値：%C 63.28；%H 7.33；%N 5.90

実測値：%C 63.13；%H 7.14；%N 5.81

$[\alpha]_D^{25} = -1.43$ (c. 0.01, MeOH)。

【1309】

実施例43C

43Cの調製

43.4 (0.55g、1.00mmol、1当量)の無水メタノール (5mL)冷却 (0℃)溶液に、4M無水塩酸の1,4-ジオキサン (1.38mL、5.55mmol、5.5当量)溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：99%

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.13 (br s, 2H), 7.25 (s, 4H), 7.04 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.40 (br s, 2H), 3.16 (b

rm, 6H), 2.18 (br m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (br m, 1H), 1.11 (br s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.4$ (M+H)⁺。

【1310】

実施例43D

43.7の調製

43.3 (6.81 g、13.0 mmol)、および1.7 (3.95 g、13.0 mmol、1当量)のジメトキシエタン (DME) (125 mL) 溶液に、2N炭酸ナトリウム水溶液 (19.5 mL、39.0 mmol、3当量)、塩化リチウム (1.65 g、39.0 mmol、3当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.45 g、0.39 mmol、0.03当量)を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で20時間加熱した。前記混合物は、その後室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄し、有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 59%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (br. s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.69 (d, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.82–3.60 (m, 1H), 3.55 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.37–3.22 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.25–2.10 (m, 2H), 2.10–1.82 (m, 1H), 1.80–1.63 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (t, 3H), 1.16 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 552.50$ (M+H)⁺。

【1311】

43.8の調製

キラルのHPLC方法を用いて、43.7 (1 g、1.81 mmol、1当量)を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10%エタノール

流速: 1.0 mL分

検出器: UV 275 nm

収率: 40%

質量スペクトル解析 $m/z = 552.47$ (M+H)⁺

キラルHPLC法: $t_R = 6.387$ 分 (ee>99%)。

【1312】

43Dの調製

42.8 (0.35 g、0.63 mmol、1当量)の無水メタノール (4 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (0.9 mL、3.48 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 80%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (br s, 1H), 9.37 (br s, 2H), 8.45 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.49 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.46 (q, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.15 (br m, 4H), 2.22 (br m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.94 (br m, 2H), 1.78 (br m, 1H),

1. 17 (t, 3H), 1. 09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 408.3$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{24}H_{29}N_3O_3$, 2HCl, 1. 75H₂O

理論値: %C 56. 31; %H 6. 79; %N 8. 21, %Cl 13. 85

実測値: %C 56. 36; %H 6. 73; %N 7. 94, %Cl 13. 59

$[\alpha]_D^{25} = +1.76$ (c. 0. 01, MeOH)。

【1313】

実施例 43E

43. 9の調製

10

キラルHPLC方法を用いて43. 7 (1g、1. 81mmol、1当量)を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H,
4. 6 x 250mm

移動相: 90%ヘキサン/0. 2%ジイソプロピルエチレン 10%エタノール

流速: 1. 0mL/分

検出器: UV275nm

収率: 40%

質量スペクトル解析 $m/z = 552.42$ (M+H)⁺

キラルHPLC法: $t_R = 7.915$ 分 (ee = 98. 36%)。

20

【1314】

43Eの調製

42. 9 (0. 37g、0. 67mmol、1当量)の無水メタノール (4mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (0. 9mL、3. 69mmol、5. 5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 74%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9. 72 (brs, 1H), 9. 32 (brs, 2H), 8. 44 (d, 1H), 7. 75 (dd, 1H), 7. 51 (d, 1H), 7. 06 (t, 1H), 6. 48 (m, 2H), 5. 86 (s, 1H), 3. 46 (q, 2H), 3. 29 (q, 2H), 3. 15 (brm, 4H), 2. 22 (brm, 2H), 2. 12 (m, 1H), 1. 93 (brm, 2H), 1. 78 (brm, 1H), 1. 16 (t, 3H), 1. 09 (t, 3H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 408.3$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{24}H_{29}N_3O_3$, 2HCl, 2H₂O

理論値: %C 55. 82; %H 6. 83; %N 8. 14, %Cl 13. 73

実測値: %C 55. 56; %H 6. 71; %N 7. 84, %Cl 13. 38

$[\alpha]_D^{25} = -1.42$ (c. 0. 01, MeOH)。

40

【1315】

実施例 43F

43Fの調製

43. 7 (0. 55g、1. 00mmol、1当量)の無水メタノール (5mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1. 38mL、5. 55mmol、5. 5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 99%

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (brs, 1H), 9.31 (brs, 2H), 8.44 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.46 (q, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.15 (brm, 4H), 2.22 (brm, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (brm, 1H), 1.16 (t, 3H), 1.09 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 408.4$ ($M+H$) $^+$ 。

【1316】

実施例44A

44.1の調製

丸底フラスコに、1.1d (13.87 g、0.09モル、0.90当量)を加え、続いてピロリジン (20.7 mL、0.25モル、2.5当量) および 21.4 (21.3 g、0.10モル)を加え、残った物質を洗浄するために最少量のメタノールを使用した。この結果として生じる反応物を80℃で30分間加熱し、すべての固体を溶解させた。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。この有機相を1 Nの塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムによって乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 64%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, 1H), 7.24–7.15 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 3.77–3.48 (m, 2H), 3.37–3.23 (m, 2H), 2.82–2.62 (m, 2H), 2.22–2.11 (m, 2H), 2.02–1.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

【1317】

44.2の調製

44.1 (14.91 g、42.7 mmol) のテトラヒドロフラン (175 mL) 溶液に、アルゴン下、 -78°C にて、1.0 MのLiHMDSのテトラヒドロフラン (49 mL) 溶液を滴下して加えた。この混合物を -78°C で1時間攪拌した。1.4 (17.51 g、49.0 mmol、1.15当量) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下して前記反応混合物に加えた。この混合物をゆっくり室温に温め、更に室温で15時間攪拌を続けた。その後、この混合物を氷水に注ぎ、二相を分離した。この有機相を1 Nの塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムによって乾燥した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率: 100% (未精製)。

【1318】

44.3の調製

44.2 (6.50 g、13.5 mmol) および 1.7 (3.95 g、13.0 mmol、1当量) のジメトキシエタン (DME) (125 mL) の溶液に、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (20.5 mL、41.0 mmol、3当量)、塩化リチウム (1.72 g、40.6 mmol、3当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.47 g、0.41 mmol、0.03当量) を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で17時間加熱した。前記混合物は、その後室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄し、有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 64%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (br. s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.69 (br. s, 1H), 3.84–3.52 (m, 4H), 3.43 (q, 2H), 3.38–3.25

(m, 2H), 2.24–2.00 (m, 2H), 1.82–1.65 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (t, 3H), 1.19 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 510.44$ (M+H)⁺。

【1319】

44.4の調製

キラルHPLC方法を用いて44.3 (1g、1.96mmol、1当量)を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6x250mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10% エタノール

10

流速: 1.0mL分

検出器: UV275nm

収率: 40%

質量スペクトル解析 $m/z = 510.37$ (M+H)⁺

キラルHPLC法: $t_R = 7.430$ 分 (ee>99%)。

【1320】

44Aの調製

42.4 (0.40g、0.78mmol、1当量)の無水メタノール (4mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.1mL、4.32mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (brs, 2H), 8.59 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.15 (brm, 4H), 2.27 (brm, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.96 (brm, 2H), 1.80 (brm, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 410.80$ (M+H)⁺

30

元素分析:

C₂₄H₂₈FN₃O₂, 1HCl, 1.5H₂O

理論値: %C 60.95; %H 6.82; %N 8.88

実測値: %C 60.93; %H 6.68; %N 8.73

$[\alpha]_D^{25} = -2.77$ (c. 0.01, MeOH)。

【1321】

実施例44B

44.5の調製

キラルHPLC方法を用いて44.3 (1g、1.96mmol、1当量)を分離した。

40

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6x250mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10% エタノール

流速: 1.0mL分

検出器: UV275nm

収率: 40%

質量スペクトル解析 $m/z = 510.97$ (M+H)⁺

キラルHPLC法: $t_R = 11.689$ 分 (ee=98.2%)。

【1322】

44Bの調製

50

44.5 (0.40 g、0.78 mmol、1当量)の無水メタノール(4 mL)冷却(0℃)溶液に、4 M無水塩酸の1, 4-ジオキサン(1.1 mL、4.32 mmol、5.5当量)溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。
収率：80%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (brs, 2H), 8.59 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.15 (brm, 4H), 2.27 (brm, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.96 (brm, 2H), 1.80 (brm, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 410.7$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2$, 2HCl, 1H $_2$ O

理論値：%C 57.60；%H 6.45；%N 8.40

実測値：%C 57.68；%H 6.32；%N 8.17

$[\alpha]_D^{25} = -1.50$ (c. 0.01, MeOH)。

【1323】

44Cの調製

44.3 (0.51 g、1.00 mmol、1当量)の無水メタノール(5 mL)冷却(0℃)溶液に、4 M無水塩酸の1, 4-ジオキサン(1.38 mL、5.50 mmol、5.5当量)溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：99%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (brs, 2H), 8.59 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.16 (brm, 4H), 2.27 (brm, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (brm, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.12 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 410.41$ (M+H) $^+$ 。

【1324】

実施例44D

44.6の調製

1.14 (3.56 g、14.0 mmol)、酢酸カリウム(4.42 g、45.0 mmol、3当量)、およびPd(dppf)Cl $_2$ (0.33 g、0.45 mmol、0.03当量)の無水N,Nジメチルホルムアミド(25 mL)溶液を2分間アルゴンでバージし、85℃まで加熱した。前記反応混合物に44.2 (7.22 g、15.0 mmol)の無水N,Nジメチルホルムアミド(15 mL)溶液を加え、これをアルゴン下、85℃で18時間攪拌した。この混合物を室温に冷却した。前記N,Nジメチルホルムアミドを減圧下で除去した。この結果生じた残渣を、酢酸エチル(120 mL)に溶解し、セライトパッドで濾過した。この塊を、酢酸エチル(35 mL)でさらに洗浄し、有機相を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率：64% (未精製)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.13–7.05 (m, 1H), 6.90–6.76 (m, 2H), 6.25 (br. s, 1H), 3.78–3.49 (m,

2 H), 3.35–3.2 (m, 2 H), 2.08–2.03 (m, 3 H), 1.83–1.51 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H); 1.32 (s, 12 H)。

【1325】

44.7の調製

44.6 (4.37 g, 9.5 mmol, 1当量) のジメトキシエタン (DME) (75 mL) 溶液に、34.1a (2.44 g, 9.5 mmol)、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (14.25 mL, 28.5 mmol, 3当量)、塩化リチウム (1.21 g, 28.5 mmol, 3当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.35 g, 0.54 mmol, 0.03当量) を順次加えた。この混合物を排気してアルゴンでパージし、還流下で22時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄し、有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 70%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (br. s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.92–6.85 (m, 2 H), 5.98 and 5.97 (s, 1 H), 3.82–3.53 (m, 4 H), 3.38–3.25 (m, 4 H), 2.25–2.03 (m, 2 H), 1.96–1.65 (m, 4 H), 1.47 and 1.45 (s, 9 H), 1.30–1.15 (m, 6 H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 510.35$ (M+H) $^+$ 。

【1326】

44.8の調製

キラルHPLC方法を用いて44.7 (1 g, 1.96 mmol, 1当量) を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10% エタノール

流速: 1.0 mL分

30

検出器: UV 275 nm

収率: 30%

質量スペクトル解析 $m/z = 510.89$ (M+H) $^+$

キラルHPLC法: $t_R = 8.818$ 分 ($ee = 98.98\%$)。

【1327】

44Dの調製

44.8 (0.30 g, 0.59 mmol, 1当量) の無水メタノール (4 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、4 M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (0.8 mL, 3.24 mmol, 5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

40

収率: 95%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (br d, 2 H), 8.67 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 3.49 (br m, 2 H), 3.24 (br m, 5 H), 3.09 (br s, 1 H), 2.28 (br m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 1.79 (br m, 1 H), 1.14 (br d, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 410.8$ (M+H) $^+$

元素分析:

50

$C_{24}H_{28}FN_3O_2$, $1HCl$, $1.75H_2O$

理論値：%C 60.37；%H 6.86；%N 8.80

実測値：%C 60.32；%H 6.61；%N 8.56

$[\alpha]_D^{25} = -3.34$ (c. 0.01, MeOH)。

【1328】

実施例 44E

44.9の調製

キラルHPLC方法を用いて44.7 (1g、1.96mmol、1当量)を分離した。

カラム： Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 10
4.6x250mm

移動相：90%ヘキサン／0.2%ジイソプロピルエチレン 10% エタノール

流速：1.0mL分

検出器：UV275nm

収率：36%

質量スペクトル解析 $m/z = 510.87$ (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.28 (s, 0.5H), 6.25 (s, 0.5H), 3.48 (br m, 4H), 3.28 (br m, 4H), 2.12–1.87 (br m, 4H), 1.72 (br m, 2H), 1.43 (s, 4.5H), 1.41 (s, 4.5H), 1.14 (br d, 6H) 20

キラルHPLC法：t_R = 11.120分 (ee = 98.17%)。

【1329】

44Eの調製

44.9 (0.36g、0.71mmol、1当量)の無水メタノール (4mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.0mL、3.89mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。 30
収率：99%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (br d, 2H), 8.70 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 1.11 (m, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 410.8$ (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{25} = +1.87$ (c. 0.01, MeOH)。

【1330】

44Fの調製

44.7 (0.51g、1.00mmol、1当量)の無水メタノール (5mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.38mL、5.55mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：99%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (br d, 2H), 8.68 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H) 50

, 7.10 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.48 (brs, 2H), 3.18 (brm, 6H), 2.28 (brm, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (brm, 1H), 1.14 (brd, 6H)
質量スペクトル解析 $m/z = 410.4$ ($M+H$)⁺。

【1331】

実施例45A

45.1の調製

44.6 (4.44 g, 9.70 mmol) および 35.8 (3.45 g, 9.50 mmol、0.95 当量) のジメトキシエタン (DME) (60 mL) 溶液に、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL、30.0 mmol、3 当量)、塩化リチウム (1.27 g、30.0 mmol、3 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.56 g, 0.48 mmol、0.03 当量) を順次加えた。この混合物を排気してアルゴンでパージし、還流下で 20 時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、1 インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。この粗生成物をヘキサン/エーテル (10:1) の混合物で粉末化し、結果生じた無色の結晶性沈殿物を濾過した。この濾液を収集し、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 64%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.36 (dd, 1H), 5.85 (s, 0.5H), 5.83 (s, 0.5H), 5.14 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.44 (brm, 4H), 3.32–3.20 (brm, 7H), 2.10–1.82 (brm, 4H), 1.73 (brm, 2H), 1.42 (s, 4.5H), 1.40 (s, 4.5H), 1.13 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 569.43$ ($M+H$)⁺。

【1332】

45.2の調製

キラル HPLC 方法を用いて 45.1 (1 g, 1.76 mmol、1 当量) を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90% ヘキサン / 0.2% ジイソプロピルエチレン 10% イソプロパノール

流速: 1.0 mL 分

検出器: UV 275 nm

収率: 25%

質量スペクトル解析 $m/z = 569.78$ ($M+H$)⁺

キラル HPLC 法: $t_R = 11.024$ 分 ($ee = 97.96\%$)。

【1333】

45Aの調製

45.2 (0.25 g, 0.44 mmol、1 当量) の無水メタノール (4 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、4M 無水塩酸の 1, 4-ジオキサン (0.6 mL, 2.42 mmol、5.5 当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に 16 時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 80%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.19 (brs, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.42 (br

s, 2H), 3.23 (br m, 5H), 3.08 (br s, 1H), 2.20 (br m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (br m, 1H), 1.12 (br s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 425.80 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{25}H_{29}FN_2O_3, 1HCl, 0.5H_2O$

理論値: %C 63.89; %H 6.65; %N 5.96

実測値: %C 63.70; %H 6.51; %N 5.67

$[\alpha]_D^{25} = +1.87 (c. 0.01, MeOH)$ 。

【1334】

実施例45B

45.3の調製

キラルHPLC方法を用いて45.1 (1g、1.76mmol、1当量)を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6x250mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10%イソプロパノール

流速: 1.0mL分

Detector: UV275nm

収率: 25%

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 5.85 (s, 0.5H), 5.83 (s, 0.5H), 5.14 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.46 (br m, 4H), 3.30-3.16 (br m, 5H), 2.14-1.84 (br m, 4H), 1.73 (br m, 2H), 1.41 (s, 4.5H), 1.40 (s, 4.5H), 1.13 (br d, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 569.98 (M+H)^+$

キラルHPLC法: $t_R = 18.406$ 分 (ee = 98.27%)。

【1335】

45Bの調製

45.3 (0.26g、0.46mmol、1当量)の無水メタノール (4mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (0.6mL、2.51mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率: 99%

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (br s, 1H), 9.23 (br s, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.12 (br s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 425.8 (M+H)^+$

$[\alpha]_D^{25} = -3.05 (c. 0.01, MeOH)$ 。

【1336】

実施例45C

45Cの調製

45.1 (0.57g、1.00mmol、1当量)の無水メタノール (5mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.38mL、5.55mmol

10

20

30

40

50

、5.5当量)溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：99%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (brs, 1H), 9.20 (brs, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.64 (brs, 3H), 3.42 (brs, 2H), 3.18 (brm, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (brm, 1H), 1.12 (brs, 6H)

10

質量スペクトル解析 $m/z = 425.4$ (M+H) $^+$ 。

【1337】

実施例45D

45.4の調製

丸底フラスコに、連続して2.1 (15.21 g、0.1モル)、ピロリジン (20.7 mL、0.25モル、2.5当量)、および21.4 (21.33 g、0.10モル)を加え、残った物質を洗浄するために最小限のメタノールを使用した。この結果として生じる反応物を80℃で30分間加熱し、すべての固体を溶解させた。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈された。この混合物を1 N塩酸水溶液、水、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗製物質は、更なる精製をせずに次の工程に用いた。

20

収率：100% (未精製)。

【1338】

45.5の調製

45.4 (34.74 g、0.10モル)のおよび無水イミダゾール (14.30 g、0.21モル、2.1当量)の冷却 (0℃) 攪拌溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) は、2.3 (17.33 g、0.12モル、1.2当量)のN, N-ジメチルホルムアミドの溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、さらに室温で12時間攪拌を続けた。このN, N-ジメチルホルムアミドを除去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。この有機溶液を、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率：51%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.22 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.72-3.44 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.02-1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【1339】

40

45.6の調製

45.5 (23.55 g、51.0 mmol)のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に、アルゴン下、-78℃にて、1.0 MのLiHMDsのテトラヒドロフラン (59 mL)の溶液を滴下して加えた。この混合物を-78℃で1時間攪拌した。テトラヒドロフラン (175 mL) 中の1.4 (21.08 g、59.0 mmol、1.16当量) 溶液を前記混合物に滴下して加え、室温にゆっくり温めた。更に室温で攪拌を15時間続けた。その後、この混合物を氷水に注ぎ、二相を分離した。この有機相を1 Nの塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムによって乾燥した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率：100% (未精製)

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (m, 1H), 6.75–6.68 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 3.78–3.50 (m, 2H), 3.37–3.20 (m, 2H), 2.27–2.04 (m, 3H), 1.97–1.62 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 6H)。

【1340】

45.7の調製

45.6 (9.50 g、16.0 mmol) および 1.7 (4.87 g、16.0 mmol、1当量) のジメトキシエタン (DME) (165 mL) 溶液に、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (24 mL、48.0 mmol、3当量)、塩化リチウム (2.03 g、48.0 mmol、3当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.56 g、0.48 mmol、0.03当量) を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で23時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊は、酢酸エチルによって更に洗浄した。有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 47%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (br. s, 1H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.87–6.81 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.62 and 5.61 (s, 1H), 3.76–3.55 (m, 2H), 3.51 (q, 2H), 3.35 (q, 2H), 3.31–3.19 (m, 2H), 2.19–2.02 (m, 2H), 1.86–1.55 (m, 4H), 1.44 and 1.43 (s, 9H), 1.26–1.17 (m, 3H), 1.14 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 508.37$ ($M+H$)⁺。

【1341】

45.8の調製

キラルHPLC方法を用いて45.7 (1 g、1.97 mmol、1当量) を分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10% エタノール

流速: 1.0 mL分

検出器: UV 275 nm

収率: 40%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.96 (s, 0.5H), 5.92 (s, 0.5H), 3.47 (br m, 4H), 3.30 (br m, 4H), 2.08–1.84 (br m, 4H), 1.70 (br m, 2H), 1.42 (s, 4.5H), 1.41 (s, 4.5H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 508.39$ ($M+H$)⁺

キラルHPLC法: $t_R = 8.583$ 分 ($ee = 97.58\%$)。

【1342】

45Dの調製

45.8 (0.40 g、0.79 mmol、1当量) の無水メタノール (4 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、4 M 無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.1 mL、4.33 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：95%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (brs, 2H), 8.56 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.15 (brm, 4H), 2.22 (brm, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (brm, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 408.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 1.9HCl, 1.6H $_2$ O

理論値：%C 57.01；%H 6.80；%N 8.31，%Cl 13.32

実測値：%C 57.24；%H 6.82；%N 8.24，%Cl 13.40

$[\alpha]_D^{25} = +1.71$ (c. 0.01, MeOH)。

【1343】

実施例 45E

45.9の調製

キラルHPLC方法を用いて45.7 (1g、1.97mmol、1当量)を分離した。

カラム： Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250mm

移動相：90%ヘキサン／0.2%ジイソプロピルエチレン 10% エタノール

流速：1.0mL分

検出器：UV275nm

収率：35%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.96 (s, 0.5H), 5.92 (s, 0.5H), 3.47 (brm, 4H), 3.30 (brm, 4H), 2.08-1.84 (brm, 4H), 1.70 (brm, 2H), 1.42 (s, 4.5H), 1.41 (s, 4.5H), 1.17 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 508.34$ (M+H) $^+$

キラルHPLC法：tR = 11.101分 (ee > 99%)。

【1344】

45Eの調製

45.9 (0.35g、0.69mmol、1当量)の無水メタノール (4mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4M無水塩酸の1,4-ジオキサン (1.0mL、3.79mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：95%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (brs, 2H), 8.56 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.16 (brm, 4H), 2.22 (brm, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (brm, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 408.8$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 1HCl, 2.25H $_2$ O

理論値：%C 59.50；%H 7.18；%N 8.67

実測値：%C 59.37；%H 7.05；%N 8.40

$[\alpha]_D^{25} = -2.98$ (c. 0.01, MeOH)。

【1345】

45Fの調製

45.7 (0.51 g、1.00 mmol、1当量)の無水メタノール (5 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4 M 無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.38 mL、5.50 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

10

収率：99%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (brs, 2H), 8.56 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.15 (brm, 4H), 2.23 (brm, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (brm, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.12 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 408.4$ (M+H) $^+$ 。

【1346】

実施例46A、46B

20

46.1の調製

45.6 (8.91 g、15.0 mmol)のジメトキシエタン (DME) (150 mL) 溶液に、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (22.5 mL、45.0 mmol、3当量)、塩化リチウム (1.91 g、45.1 mmol、3当量)、化合物45.6 (3.32 g、15.0 mmol、1当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.52 g、0.45 mmol、0.03当量)を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で42時間加熱した。その後、この混合物を室温にまで冷却し、酢酸エチル (120 mL) によって希釈し、この混合物を1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄し、有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率：69%

^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 7.37–7.29 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.60–6.50 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.77–3.48 (m, 4H), 3.36–3.18 (m, 4H), 2.21–2.04 (m, 2H), 1.87–1.61 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.31–1.08 (m, 6H)。

【1347】

46.2の調製

46.1 (3.20 g、6.32 mmol、1.0当量)の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.40 mL、25.56 mmol、4.0当量)を加え、更にこの反応混合物に11.3 (1.54 g、18.95 mmol、3.0当量)を滴下して加えた。この反応混合物を室温で48時間攪拌し、その後、水 (150 mL) に注いだ。相を分離し、水相を塩化メチレン (50 mL) によって2回洗浄した。合わせた有機物を0.1 N 塩酸水溶液、(重炭酸ナトリウム飽和水溶液、および塩水で洗浄した。この有機物を硫酸ナトリウムによって乾燥して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性メタノール/塩化メチレン混合物)。

40

収率：50%

質量スペクトル解析 $m/z = 551.2$ (M+H) $^+$

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 4H), 6.87 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.84–3.55 (br m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (br m, 4H), 2.16 (br m, 3H), 1.94–1.68 (br m, 3H), 1.49 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 1.21 (br d, 6H)。

【1348】

46.3および46.4の調製

ラセミ体46.2を、キラルクロマトグラフィーによって純粋なエナンチオマー46.3および46.4に分離した。

カラム: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm

移動相: 90%ヘキサン/0.2%ジイソプロピルエチレン 10%イソプロパノール

流速: 1.0 mL分

検出器: UV 275 nm

46.3: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 4H), 6.87 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.84–3.52 (br m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (br m, 4H), 2.16 (br m, 3H), 1.93–1.68 (br m, 3H), 1.48 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 1.21 (br d, 6H)

46.4: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 4H), 6.87 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.82–3.52 (br m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (br m, 4H), 2.17 (br m, 3H), 1.92–1.68 (br m, 3H), 1.48 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 1.21 (br d, 6H)。

【1349】

46Aの調製

46.3 (0.83 g、1.51 mmol、1.0当量)のメタノール (40 mL) 溶液に、窒素下、4.0 Mの無水塩化水のジオキサン (3.80 mL、15.1 mmol、10.0当量) 溶液を加えた。この反応物を室温で16時間攪拌して濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性メタノール/塩化メチレン混合物)。この結果生じた固体を、ジエチルエーテルにおいて粉末化し、真空濾過によって収集した。

収率: 93%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19 (br s, 2H), 9.03 (s, 1H), 7.40 (q, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.28–3.02 (br m, 6H), 2.20 (br m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (br m, 2H), 1.76 (br m, 1H), 1.12 (br d, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

元素分析:

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 1HCl, 2H₂O

理論値: %C 62.69; %H 7.36; %N 5.85

実測値: %C 62.37; %H 7.20; %N 5.83

$[\alpha]_{\text{D}} + 1.67$ ($c = 10.5$ mg/mL, MeOH, 22.6°C)。

【1350】

46Bの調製

46.4 (0.86 g、1.56 mmol、1.0当量)のメタノール (40 mL) 溶液に、窒素下、4.0 Mの無水塩化水素のジオキサン (3.90 mL、15.6 mmol、10.0当量) 溶液を加えた。この反応物を室温で16時間攪拌し、さらに減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性メタノール)

ール／塩化メチレン混合物)。この結果生じた固体は、ジエチルエーテルにおいて粉末化し、真空濾過によって収集された。

収率：85%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (brs, 2H), 9.03 (s, 1H), 7.40 (q, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.45 (brs, 2H), 3.30–3.02 (brm, 6H), 2.20 (brm, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (brm, 2H), 1.76 (brm, 1H), 1.12 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.4$ ($M+H$) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 1HCl, 2.3H₂O

理論値：%C 61.99；%H 7.41；%N 5.78

実測値：%C 62.08；%H 7.38；%N 5.86

$[\alpha]_D = -1.52$ ($c = 10.0$ mg/mL, MeOH, 22.6°C)。

【1351】

実施例46C

化合物46.1の調製

45.6 (8.91 g, 15.0 mmol) のジメトキシエタン (DME) (150 mL) の溶液に、2N炭酸ナトリウム水溶液 (22.5 mL, 45.0 mmol、3当量)、塩化リチウム (1.91 g, 45.1 mmol、3当量)、1.6 (3.32 g, 15.0 mmol、1当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.52 g, 0.45 mmol、0.03 当量) を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で42時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (120 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって更に洗浄し、有機相を水、続いて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

収率：69%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.82 (s, 0.5H), 5.79 (s, 0.5H), 3.46 (brm, 4H), 3.24 (brm, 4H), 2.08–1.82 (brm, 4H), 1.68 (brm, 2H), 1.42 (s, 4.5H), 1.40 (s, 4.5H), 1.12 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 507.59$ ($M+H$) $^+$ 。

【1352】

46Cの調製

46.1 (0.51 g, 1.00 mmol、1当量) の無水メタノール (5 mL) 冷却 (0°C) 溶液に、4M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.38 mL, 5.50 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油に酢酸エチルを加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この結果生じた固体を真空濾過によって分離した。

収率：99%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (brs, 2H), 9.03 (brs, 1H), 7.40 (q, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.43 (brs, 2H), 3.16 (brm, 6H), 2.21 (brm, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (brm, 1H), 1.13 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 407.4$ ($M+H$) $^+$ 。

【1353】

実施例 47A

47. 1 の調製

23. 3a (2.71 g、6.20 mmol、1.0 当量) および化合物 1.7 (1.89 g、6.20 mmol、1.0 当量) のジメトキシエタン (DME) (65 mL) 溶液に、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (9.30 mL、18.60 mmol、3.0 当量)、塩化リチウム (0.79 g、18.60 mmol、3.0 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.23 g、0.20 mmol、0.03 当量) を順次加えた。この反応混合物を 2 分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で 19 時間加熱した。前記混合物は、その後室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1 インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによって洗浄した。この有機物を水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 61%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (brs, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.25–7.17 (m, 1H), 6.96–6.85 (m, 3H), 5.70 (brs, 1H), 3.94–3.81 (m, 1H), 3.68–3.54 (m, 3H), 3.48–3.33 (m, 3H), 2.46–2.39 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 1H), 1.82–1.69 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 1.19 (t, 3H)。

20

【1354】

47A の調製

47. 1 (1.40 g、3.02 mmol、1.0 当量) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0M 無水塩化水素のジエチルエーテル (9.06 mL、18.12 mmol、6.0 当量) 溶液を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で 48 時間攪拌した。ジエチルエーテル (15 mL) は加え、室温で 10 分間攪拌を続けた。この固体を真空濾過によって収集した。

収率: 92%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 3.57 (brm, 1H), 3.45 (brm, 4H), 3.31 (m, 3H), 2.42 (brm, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 364.7$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1355】

実施例 47B

47. 2 の調製

ビス (ピナコレート) ジボロン (1.14) (4.06 g、16.0 mmol、1.14 当量)、酢酸カリウム (4.12 g、42.0 mmol、3.0 当量)、および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.31 g、0.42 mmol、0.03 当量) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (35 mL) 溶液を 2 分間排気してアルゴンでパージし、85℃で加熱した。この反応混合物に 23. 3a (6.10 g、14.0 mmol、1.0 当量) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を加え、アルゴン下で 85℃で 15 時間攪拌した。その後、この混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル (120 mL) に溶解し、セライトパッドで濾過した。この塊を酢酸エチルによって洗浄した。この有機物を水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

40

収率: 100% (crude)。

【1356】

50

47. 3の調製

47. 2 (7. 94 g、19. 2 mmol、1. 0当量) 化合物35. 8 (4. 72 g、13. 0 mmol、0. 68当量) のジメトキシエタン (DME) (110 mL) 溶液に、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (19. 5 mL、39. 0 mmol、3. 0当量)、塩化リチウム (1. 65 g、39. 0 mmol、3. 0当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 45 g、0. 39 mmol、0. 03当量) を順次加えた。この混合物を排気し、アルゴンでバージし、還流下で17時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (60 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

10

収率：28%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7. 26–7. 02 (m, 4H), 6. 82–6. 69 (m, 2H), 6. 85 (d, H), 5. 60 (s, 1H), 5. 30 (s, 2H), 3. 95–3. 83 (m, 1H), 3. 69–3. 43 (m, 3H), 3. 40–3. 23 (m, 3H), 3. 26 (s, 3H), 2. 49–2. 40 (m, 1H), 2. 00–1. 88 (m, 1H), 1. 76–1. 64 (brs, 1H), 1. 47 (s, 9H), 1. 31–1. 10 (m, 6H)。

【1357】

47Bの調製

47. 3 (2. 16 g、4. 13 mmol、1. 0当量) のメタノール (35 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2. 0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (12. 4 mL、24. 80 mmol、6. 0当量) の溶液を加えた。この反応混合物を室温にまで温めて、室温で48時間攪拌した。この反応を固体になるまで濃縮し、塩化メチレン (5 mL) およびジエチルエーテル (25 mL) の混合物中で粉末化した。この固体を真空濾過によって収集した。

20

収率：100%

質量スペクトル解析 $m/z = 379. 8$ (M+H) $^{+}$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9. 85 (brs, 1H), 9. 65 (brs, 1H), 9. 53 (brs, 1H), 7. 19 (m, 2H), 6. 87 (m, 4H), 6. 74 (d, 1H), 5. 84 (s, 1H), 3. 57 (brm, 1H), 3. 43 (brm, 4H), 3. 25 (brm, 3H), 2. 42 (brm, 1H), 2. 12 (brm, 1H), 1. 12 (brs, 6H)。

30

【1358】

実施例47C

47. 4の調製

丸底フラスコに、2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン (11. 1) (9. 12 g、60. 0 mmol、1. 0当量) を加え、続いてピロリジン (12. 4 mL、150. 0 mmol、2. 5当量)、N-Boc-ピロリジン-3-オン (23. 1a) (11. 11 g、60. 0 mmol、1. 0当量) を加え、残った物質を洗浄するために最小量のメタノールを使用した。この反応混合物を80℃で30分間加熱し、すべての固体を溶解させた。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (80 mL) で希釈された。この混合物を1 N塩酸水溶液、水、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

40

収率：52%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11. 50 (s, 1H), 7. 30 (dd, 1H), 6. 52–6. 32 (m, 2H), 3. 82–3. 40 (m, 3H), 3. 38–3. 20 (m, 1H), 3. 00–2. 60 (m, 2H), 2. 34–2. 20 (m, 1H), 1. 98–1. 74 (m, 1H), 1. 43 (s, 9H)。

【1359】

47. 5の調製

50

47. 4 (5. 15 g、16. 1 mmol、1. 0当量) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (8. 5 mL、48. 8 mmol、3. 0当量) の塩化メチレン (30 mL) 溶液にアルゴン下、化合物11. 3 (3. 7 mL、48. 7 mmol、3. 0当量) を滴下して加えた。この反応混合物を還流下で15時間加熱し、その後、室温に冷却した。この混合物は濃縮し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、2 N塩酸水溶液によって水相が酸性になるまで洗浄した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 52%。

【1360】

47. 6の調製

47. 5 (3. 07 g、8. 4 mmol、1. 0当量) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、アルゴン下、 -78°C にて、1. 0 MのLiHMDSのテトラヒドロフラン (10. 1 mL、10. 1 mmol、1. 2当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を -78°C で1時間撹拌した。N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1. 4) (3. 32 g、9. 29 mmol、1. 11当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を滴下して前記反応混合物に加えた。この混合物をゆっくり室温にまで温め、更に室温で15時間撹拌を続けた。その後、この混合物を氷水に注ぎ、二相を分離した。この有機相を1 Nの塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムによって乾燥した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率: 100% (未精製)。

【1361】

47. 7の調製

47. 6 (2. 34 g、4. 7 mmol、1. 0当量) のジメトキシエタン (DME) (50 mL) 溶液に、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (6. 75 mL、13. 5 mmol、3. 0当量)、塩化リチウム (0. 57 g、13. 5 mmol、3. 0当量)、化合物1. 6 (1. 00 g、4. 5 mmol、0. 96当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 16 g、0. 14 mmol、0. 03当量) を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で20時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (125 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルによってすすいだ。この濾液を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 51%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7. 36–7. 29 (m, 4H), 7. 18–7. 09 (m, 1H), 6. 72–6. 62 (m, 2H), 5. 65 (s, 1H), 4. 68 (s, 2H), 3. 92–3. 74 (m, 2H), 3. 68–3. 19 (m, 6H), 3. 16 (s, 3H), 2. 43–2. 31 (m, 1H), 2. 00–1. 85 (m, 1H), 1. 49 (s, 4. 5H), 1. 47 (s, 4. 5H), 1. 30–1. 04 (m, 6H)。

【1362】

47Cの調製

47. 7 (1. 29 g、2. 47 mmol、1. 0当量) のメタノール (20 mL) 溶液に、窒素下、2. 0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (7. 40 mL、14. 81 mmol、6. 0当量) 溶液を加えた。この反応物を室温で24時間撹拌した。この反応を油となるまで濃縮し、塩化メチレンおよびジエチルエーテルの1: 1混合物中で20分間撹拌した。沈殿したこの固体を真空濾過によって収集した。

収率: 73%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9. 62 (s, 1H), 9. 55 (br s, 1H), 9. 44 (br s, 1H), 7. 27 (m, 4H), 7. 08 (t, 1H

10

20

30

40

50

), 6.49 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.56–3.16 (br m, 8H), 2.36 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.11 (br s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 379.3$ ($M+H$)⁺。

【1363】

実施例47D

47.8の調製

47.6 (2.34 g, 4.7 mmol, 1.0当量) および化合物1.7 (1.37 g, 4.5 mmol, 0.96当量) のジメトキシエタン (DME) (60 mL) の溶液に、2N炭酸ナトリウム水溶液 (6.75 mL, 13.5 mmol, 3.0当量)、塩化リチウム (0.57 g, 13.5 mmol, 3.0当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.16 g, 0.14 mmol, 0.03当量) を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で20時間加熱した。前記混合物は、その後室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルですすいだ。この濾液を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 54%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (br s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.17–7.07 (m, 1H), 6.73–6.60 (m, 2H), 5.65 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.91–3.74 (m, 1H), 3.65–3.49 (m, 4H), 3.48–3.28 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.43–2.30 (m, 1H), 1.99–1.85 (m, 1H), 1.49 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 1.21 (t, 3H), 1.14 (t, 3H)。

【1364】

47Dの調製

47.8 (1.36 g, 2.60 mmol, 1.0当量) のメタノール (20 mL) 溶液に、窒素下、2.0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (7.79 mL, 15.58 mmol, 6.0当量) 溶液を加えた。この反応物を室温で24時間攪拌した。この反応物を泡沫状の固体に濃縮し、塩化メチレン (5 mL) に溶解した。攪拌しながらジエチルエーテル (20 mL) を加え、この混合物を室温で10分間攪拌した。この結果生じた固体を、真空濾過によって収集した。

収率: 87%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (br s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.58–3.25 (br m, 8H), 2.38 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 1.08 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 380.4$ ($M+H$)⁺。

【1365】

実施例47E

47.9の調製

丸底フラスコに2', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン (2.1) (10.19 g, 67.0 mmol, 0.96当量) を加え、続いてピロリジン (14.5 mL, 175 mmol, 2.5当量)、およびN-Boc-ピロリジン-3-オン (23.1 a) (12.97 g, 70.0 mmol, 1.0当量) を加え、残った物質を洗浄するために最小量のメタノール使用した。この結果生じた反応物を80℃で30分間加熱し、すべての固体を溶解させた。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (65 mL) で希釈した。この混合物を1N塩酸水溶液、水、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗生成物は、更なる精製なしで用いた。

収率：100%（未精製）。

【1366】

47.10の調製

47.9（19.55g、61.2mmol、1.0当量）およびイミダゾール（8.78g、129.0mmol、2.11当量）の無水N，N-ジメチルホルムアミド（110mL）冷却（0℃）および攪拌溶液に、アルゴン下、tert-ブチルジメチルシリクロライド（2.3）（10.25g、68.0mmol、1.11当量）の溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温めて、17時間攪拌した。前記N，N-ジメチルホルムアミドを除去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機相を水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

10

収率：65%

¹H NMR（300MHz，CDCl₃）δ 7.24（d，1H），7.01–6.91（m，1H），6.81（d，1H），3.82–3.44（m，3H），3.37–3.24（m，1H），2.93–2.71（m，2H），2.32–2.22（m，1H），1.95–1.78（m，1H），1.42（s，9H），0.98（s，9H），0.20（s，6H）。

【1367】

47.11の調製

47.10（17.34g、40.0mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（150mL）溶液に、アルゴン下、-78℃にて、1.0MのLiHMDSのテトラヒドロフラン（48mL、48mmol、1.2当量）溶液を滴下して加えた。この混合物を-78℃で1時間攪拌した。N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（1.4）（15.72g、44.00mmol、1.1当量）のテトラヒドロフラン（100mL）溶液を、前記混合物に滴下して加えた。この混合物をゆっくり室温にまで温め、更に室温で16時間攪拌を続けた。その後、この混合物を氷水に注入し、相を分離した。この有機相を1Nの塩酸水溶液、1N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムによって乾燥した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

20

収率：100%（未精製）。

30

【1368】

化合物47.12の調製

47.11（9.56g、17.4mmol、1.0当量）のジメトキシエタン（DME）（190mL）溶液に、2N炭酸ナトリウム水溶液（21.75mL、43.5mmol、3.0当量）、塩化リチウム（1.84g、43.5mmol、3.0当量）、化合物1.6（3.20g、14.5mmol、0.83当量）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.51g、0.44mmol、0.03当量）を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で42時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（200mL）で希釈し、1インチのセライトパッドによって濾過した。この塊を酢酸エチルですすいだ。この有機溶液を、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

40

収率：44%

¹H NMR（300MHz，CDCl₃）δ 7.39–7.31（m，4H），6.95–6.66（m，3H），6.49（m，1H），5.67（s，1H），3.94–3.80（m，1H），3.66–3.50（m，4H），3.41–3.27（m，3H），2.47–2.37（m，1H），2.02–1.85（m，1H），1.47（s，4.5H），1.45（s，4.5H），（s，9H），1.36–1.10（m，6H）。

【1369】

50

47Eの調製

47.12 (3.66 g、7.65 mmol、1.0当量)のメタノール(40 mL)溶液に、窒素下、2.0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル(15.3 mL、30.59 mmol、4.0当量)溶液を加えた。この反応混合物を24時間攪拌し、泡沫状になるまで濃縮し、ジエチルエーテル(20 mL)を加えた。この混合物を超音波で破壊し、塩化メチレン(10 mL)を攪拌しながら加えた。この混合物を20分間攪拌し、固体を真空濾過によって収集した。

収率：85%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (brs, 1H), 9.51 (brs, 1H), 9.14 (brs, 1H), 7.43 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.56–3.20 (brm, 8H), 2.38 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.11 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 379.8$ (M+H) $^+$ 。

【1370】

実施例47F

47.13の調製

47.11 (9.56 g、17.4 mmol、1.2当量)および化合物1.7 (4.41 g、14.5 mmol、1.0当量)のジメトキシエタン(DME)(165 mL)溶液に、2 N炭酸ナトリウム水溶液(21.75 mL、43.5 mmol、3.0当量)、塩化リチウム(1.84 g、43.5 mmol、3.0当量)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.51 g、0.44 mmol、0.03当量)を順次加えた。この反応混合物を2分間排気し、アルゴンでパージし、還流下で19時間加熱した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(150 mL)で希釈し、インチのセライトパッドによって濾過し、前記セライトパッドは酢酸エチルによって更にすすいだ。この有機溶液を、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：33%

^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 8.49 (brs, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.55–7.41 (m, 2H), 6.80–6.67 (m, 2H), 6.39 (brs, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.90–3.78 (m, 1H), 3.64–3.50 (m, 4H), 3.43–3.27 (m, 3H), 2.44–2.34 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 1H), 1.48 (s, 4.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.25 (t, 3H), 1.17 (t, 3H)。

【1371】

47Fの調製

47.13 (2.65 g、5.53 mmol、1.0当量)のメタノール(30 mL)溶液に、窒素下、2.0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル(16.6 mL、33.15 mmol、6.0当量)溶液を加えた。この反応物を室温で24時間攪拌し、泡沫状になるまで濃縮し、ジエチルエーテル(20 mL)を加えた。この混合物を超音波で破壊し、塩化メチレン(10 mL)を攪拌しながら加えた。この混合物を20分間攪拌し、固体を真空濾過によって収集した。

収率：81%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (brs, 1H), 9.62 (brs, 1H), 8.59 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.56–3.26 (brm, 8H), 2.40 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 380.7$ (M+H) $^+$ 。

【1372】

実施例48A

48.1の調製

1.5f (20.0g、41.71mmol、1.0当量)のジオキサン(300mL)溶液に、炭酸カリウム(17.3g、125mmol、3.0当量)、水(50mL)、14.1(6.7g、45.88mmol、1.1当量)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(1.70g、2.09mmol、0.05当量)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。水(500mL)を加え、生成物を酢酸エチルによって抽出した。有機物は濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液:酢酸エチル/ヘキサン=3:7)。純粋な分画を油になるまで濃縮し、これをジエチルエーテル(30mL)に溶解した。前記攪拌溶液にヘキサンを加え、沈殿した固体を真空濾過によって収集した。

収率:76%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.80 (brs, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.32 (brs, 2H), 2.02 (brd, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 433.5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1373】

48.2の調製

48.1 (5.0g、11.56mmol、1.0当量)のイソプロパノール(100mL)懸濁液に、14.3(1.50g、23.12mmol、2.0当量)、臭化亜鉛(1.30g、5.78mmol、0.50当量)、および水(50mL)を加えた。この反応混合物を、還流(105℃)加熱した。更なる量の水(10mL)およびイソプロパノール(30mL)を前記反応混合物に加え、105℃で5日加熱した。その後、この反応混合物を室温に冷却し、氷/塩水浴中で冷却した。pH=1になるまで3N塩酸水溶液(10mL)を前記混合物にゆっくり加えた。この均質混合物を室温で10分間攪拌した。前記混合物に、水(200mL)および酢酸エチルを加え、続いてジエチルエーテル(100mL)を加えた。この有機物を固体になるまで濃縮した。この固体は、メタノール(20mL)中で粉末化し、真空濾過によって収集した。この濾液を収集し、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液:高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物、その後、高極性メタノール/酢酸エチル混合物)。出発原料(48.1、1.28gの白色固体)を983mgの所望生成物(48.2)と共に分離した。

収率:58%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (brd, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.81 (brd, 2H), 3.33 (brs, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 474.9$ ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

48Aの調製

48.2 (0.434g、0.913mmol、1.0当量)の塩化メチレン(15mL)溶液に、窒素下、0℃にて、2.0M無水塩化水素のジエチルエーテル(2.74mL、5.48mmol、6.0当量)溶液を加えた。この反応を室温に温めて、室温で3日間攪拌し、ジエチルエーテル(10mL)で希釈した。この固体を真空濾過によって収集した。

収率:87%

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (brs, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (brm, 4H), 2.02 (brm, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 376.3 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{21}H_{21}N_5O_2$, $1HCl$, $1H_2O$

理論値：%C 58.67；%H 5.63；%N 16.29

実測値：%C 58.79；%H 5.30；%N 16.12。

【1374】

実施例 48B、48C

48.3 および 48.4 の調製

48.2 (2.20 g、4.63 mmol、1.0 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、窒素下、炭酸カリウム (3.20 g、23.13 mmol、5.0 当量) および 2.8c (0.87 mL、13.88 mmol、3.0 当量) を加えた。この混合物を室温で 4 日攪拌した。水は加え、生成物を酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、濃縮し、そして、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。この主な生成物は 48.3 (1.36 g) であり、少量の生成物は 48.4 (365 mg) であった。

48.3： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.66 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (brs, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 490.4 (M+H)^+$

48.4： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.67 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.28 (brs, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 490.6 (M+H)^+$ 。

【1375】

48B の調製

48.3 (0.40 g、0.817 mmol、1.0 当量) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0 M 無水塩化水素のジエチルエーテル (1.63 mL、3.27 mmol、4.0 当量) 溶液を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で 16 時間攪拌し、ジエチルエーテル (10 mL) で希釈した。この固体を真空濾過によって収集した。

収率：84%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (brs, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 2.01 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 390.5 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{22}H_{23}N_5O_2$, $1HCl$

理論値：%C 62.04；%H 5.68；%N 16.44

実測値：%C 62.05；%H 5.79；%N 16.51。

【1376】

48C の調製

48.4 (0.36 g、0.735 mmol、1.0 当量) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0 M 無水塩化水素のジエチルエーテル (1.47 mL、2.94 mmol、4.0 当量) 溶液を加えた。この反応物を室温で 16 時間攪拌し、ジエチルエーテル (10 mL) で希釈した。この固体を真空濾過によって収集した。

収率：80%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (brs, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 2.06 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 390.4$ (M+H) $^+$

実施例 48D

48.5の調製

ジオキサン (75 mL) 中、1.14 (2.91 g、11.47 mmol、1.1当量)、炭酸カリウム (2.16 g、15.64 mmol、1.5当量)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.22 g、0.313 mmol、0.03当量)、およびトリフェニルホスフィン (0.17 g、0.626 mmol、0.06当量)の混合物に、1.5f (5.0 g、10.43 mmol、1.0当量)を加えた。この反応を50℃にて16時間加熱した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.22 g) およびトリフェニルホスフィン (0.17 g)を前記反応混合物に加え、のこりの2日間、50℃でさらに加熱した。この混合物を室温に冷却した。水を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。この有機物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率：64%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (t, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.81 (brs, 5H), 3.25 (brs, 2H), 1.93 (brd, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (s, 12H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 458.4$ (M+H) $^+$ 。

【1377】

48.6の調製

48.5 (1.96 g、4.29 mmol、1.0当量)のジオキサン (40 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.78 g、12.86 mmol、3.0当量)、水 (6 mL)、34.1c (1.24 g、4.71 mmol、1.1当量)、および[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.17 g、0.214 mmol、0.05当量)を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。水を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。この有機物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率：48%

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.78 (brs, 2H), 3.56 (m, 7H), 3.32 (brs, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 513.4$ (M+H) $^+$ 。

40

【1378】

48Dの調製

48.6 (1.06 g、2.07 mmol、1.0当量)の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (4.14 mL、8.27 mmol、4.0当量) 溶液を加えた。この反応混合物を室温に温めて16時間攪拌し、ジエチルエーテル (10 mL) で希釈し、室温で更に30分間攪拌した。この固体を真空濾過によって収集した。

収率：86%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (brs, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.05 (s, 1H),

50

3.59 (s, 3H), 3.54 (br m, 4H), 3.23 (br m, 4H), 2.12-1.99 (br m 4H), 1.23 (br t, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 413.7$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{23}H_{28}N_2O_3S$, 1HCl, 1H₂O

理論値: %C 59.36; %H 6.50; %N 5.86

実測値: %C 59.15; %H 6.69; %N 6.00。

【1379】

実施例 48E

48.7の調製

48.5 (2.0 g, 4.37 mmol, 1.0当量) のジオキサン (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.81 g, 13.12 mmol, 3.0当量)、水 (6 mL)、34.1d (1.40 g, 4.81 mmol, 1.1当量)、および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.18 g, 0.22 mmol, 0.05当量) を加えた。この反応混合物を室温で24時間攪拌した。水を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。この有機物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 49%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (br s, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (br d, 12H)

質量スペクトル解析 $m/z = 541.8$ (M+H)⁺。

【1380】

48Eの調製

48.7 (1.16 g, 2.15 mmol, 1.0当量) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (4.29 mL, 8.58 mmol, 4.0当量) 溶液を加えた。この反応混合物を室温に温めて16時間攪拌し、泡沫状になるまで濃縮した。ジエチルエーテル (15 mL) を前記混合物に加え、室温で1時間攪拌した。この固体を真空濾過によって収集した。

収率: 77%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (br s, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.57 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.82 (br s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.02 (br m, 4H), 1.94-1.80 (br m, 4H), 1.16 (br d, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 441.4$ (M+H)⁺

元素分析:

$C_{25}H_{32}N_2O_3S$, 1HCl, 1H₂O

理論値: %C 60.65; %H 7.13; %N 5.66

実測値: %C 61.02; %H 6.90; %N 5.57。

【1381】

実施例 48F

48.8の調製

48.5 (1.50 g, 3.28 mmol, 1.0当量) のジオキサン (30 mL) 溶液に、リン酸カリウム (1.04 g, 4.92 mmol, 1.5当量)、臭化カリウム (0.43 g, 3.61 mmol, 1.1当量)、34.1a (0.93 g, 3.61 mmol, 1.1当量)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.38 g, 0.328 mmol, 0.10当量) を加えた。この混合物を100℃で6日間加熱し、その後室温に冷却した。酢酸エチルおよび水を加え、相を分離した。この有

10

20

30

40

50

機物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。この結果生じた固体は、ジエチルエーテル中で粉末化して濾過した。生成物を含む前記濾液を濃縮した。

収率：40%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.82 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (brs, 4H), 2.04 (brd, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.22 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 508.5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

10

【1382】

48Fの調製

48.8 (0.668 g、1.32 mmol、1.0当量)の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0 Mの無水塩化水素のジエチルエーテル (3.95 mL、7.89 mmol、6.0当量) 溶液を加えた。この反応混合物を室温に温めて、室温で16時間攪拌し、泡沫状になるまで濃縮した。ジエチルエーテル (15 mL) を前記混合物に加え、固体を真空濾過によって収集した。

収率：75%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.11 (brd, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.41 (brm, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (brm, 6H), 1.98 (brm, 4H), 1.07 (brd, 6H)

20

質量スペクトル解析 $m/z = 408.4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 2HCl, 1H₂O

理論値：%C 57.83；%H 6.67；%N 8.43；%Cl 14.23

実測値：%C 57.98；%H 6.41；%N 8.29；%Cl 14.21。

【1383】

実施例49A

49.2の調製

メタノール (50 mL) 中の1.2 (5.00 g、25.09 mmol、1.0当量) および49.1 (3.87 g、25.09 mmol、1.0当量) に、ピロリジン (2.09 mL、25.09 mmol、1.0当量) を0℃にて加えた。この溶液を室温で終夜攪拌し、その後減圧下で濃縮した。酢酸エチル (100 mL) を前記混合物に加えた。この有機相を1 Nの塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムによって乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：40%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.86 (d, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 336.14$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1384】

49.3の調製

49.2 (3.00 g、8.95 mmol、1当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、窒素下、-78℃にて、1 Mのリチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン (10.73 mL、10.73 mmol、1.2当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を-78℃で1時間、攪拌した。1.4 (3.83 g、10.73 mmol、1.2当量) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を滴下して混合物に加えた。

50

この混合物を室温にゆっくり温めて、攪拌を室温で1時間続けた。この反応は、減圧下でその後濃縮された。この粗生成物は、更なる精製なしで用いた。

収率：85%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.17 (br s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 468.48$ (M+H) $^+$ 。

【1385】

49.4の調製

49.3 (1.00 g, 2.14 mmol, 1.0当量) のジメトキシエタン (5 mL) 溶液に、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (3.2 mL, 6.42 mmol, 3当量)、塩化リチウム (0.27 g, 6.42 mmol, 3当量)、1.6 (0.52 g, 2.35 mmol, 1.1当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.05 g, 0.04 mmol, 0.02当量) を順次加えた。この混合物を窒素下で16時間還流した後、室温に冷却した。この混合物に水 (250 mL) を加え、酢酸エチルによって抽出した。有機相をさらに塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：50%

質量スペクトル解析 $m/z = 495.36$ (M+H) $^+$ 。

【1386】

49Aの調製

49.4 (0.53 g, 1.07 mmol, 1当量) の無水ジクロロメタン (6 mL) の冷却 (0°C) 溶液に、2 Mの無水塩酸のジエチルエーテル (2.95 mL, 5.89 mmol, 5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率：97%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.44 (br s, 2H), 3.19 (m, 6H), 2.07 (m, 4H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 395.3$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$, 1HCl, 1H $_2$ O

理論値：%C 64.21；%H 6.74；%N 6.24

実測値：%C 64.27；%H 6.30；%N 6.28。

【1387】

実施例49B

49.5の調製

49.2 (100 mg, 0.65 mmol, 1.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の溶液に、3.4k (270.8 mL, 3.24 mmol, 5.0当量) を室温に加えた。この溶液を80°Cで終夜攪拌し、その後減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率：90%

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.23 (t, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.10 (m, 6H), 2.70 (s, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 387.25 (M+H)^+$ 。

【1388】

49.6の調製

49.5 (7.50 g、19.40 mmol、1当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、窒素下、 -78°C にて、1 M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン (23.29 mL、23.29 mmol、1.2当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物は -78°C で1時間、攪拌された。テトラヒドロフラン (5 mL) 中の1.4 (8.32 g、23.9 mmol、1.2当量) 溶液を前記混合物に滴下して加え、室温にゆっくり温めた。室温で16時間、攪拌をし続けた。その後、この反応物を減圧下で濃縮して、酢酸エチルに溶解した。この有機相を1 N の塩酸水溶液、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムによって乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

収率：50%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.21 (br s, 2H), 3.10 (m, 4H), 1.86 (m, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 519.30 (M+H)^+$ 。

【1389】

49.7の調製

49.6 (1.00 g、1.93 mmol、1.0当量) のジメトキシエタン (5 mL) 溶液に、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (2.9 mL、5.79 mmol、3当量)、塩化リチウム (0.25 g、5.79 mmol、3当量)、1.6 (0.47 g、2.12 mmol、1.1当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.05 g、0.04 mmol、0.02当量) を順次加えた。この混合物を窒素下で16時間還流し、その後室温に冷却した。この混合物に水 (250 mL) を加え、酢酸エチルによって抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

収率：10%

質量スペクトル解析 $m/z = 546.47 (M+H)^+$ 。

【1390】

49Bの調製

2 M の塩酸のジエチルエーテル (0.4 mL、0.81 mmol、5.5当量) 溶液を、49.7 (0.80 g、0.15 mmol、1当量) の無水ジクロロメタン (4 mL) 冷却 (0°C) 溶液に滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ジクロロメタン／メタノール混合物)。

収率：97%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (m, 2H), 7.26 (q, 4H), 7.15 (t, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.54 (br s, 5H), 3.42 (br s, 2H), 3.18 (m, 6H), 2.76 (br s, 2H), 2.11 (m, 4H), 1.28 (br s, 2H), 1.08 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 446.8 (M+H)^+$ 。

【1391】

実施例49C、49D

49.8の調製

1.5 d (14.02 g、30 mmol、1つの当量) のN,N-ジメチルホルムアミ

10

20

30

40

50

ド (150 mL) 溶液に、0℃にて、酢酸カリウム (8.83 g、90 mmol、3 当量)、ビス (ピナコレート) ジボロン 1.14 (9.14 g、36 mmol、1.2 の当量)、および 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド錯体をジクロロメタン (658 mg、0.9 mmol、0.03 当量) と共に連続して加えた。この反応混合物を 10 時間 100~110℃で攪拌した。この混合物を室温に冷却した。前記混合物にジエチルエーテル (300 mL) および水 (300 mL) を加え、室温で更に 30 分間攪拌した。二相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、水 (2×150 mL)、塩水 (200 mL) で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

10

収率: 82%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (dd, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.95–3.72 (m, 2H), 3.37–3.15 (m, 2H), 1.97–1.87 (m, 2H), 1.66–1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (s, 12H)

質量スペクトル解析 $m/z = 446.31$ (M+H) $^+$ 。

【1392】

49.9 の調製

2 M の炭酸カリウム水溶液 (3.08 mL、6.15 mmol、3 当量) に、ジオキサン (20 mL)、35.8 (0.745 g、2.05 mmol、1 当量)、および 49.8 (1.37 g、3.075 mmol、1.5 当量) を連続して加えた。この反応フラスコを窒素でパージし、前記混合物に、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド錯体をジクロロメタン (75 mg、0.1 mmol、0.05 当量) と共に加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後 55℃で 10 時間加熱した。この混合物を室温に冷却した。水 (50 mL) および酢酸エチル (150 mL) を加え、二相を分離した。この有機相を塩水 (100 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

20

収率: 94%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23–7.17 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 6.88–6.78 (m, 2H), 6.47 (dd, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.97–3.77 (m, 2H), 3.63–3.47 (m, 2H), 3.42–3.22 (m, 7H), 2.11–2.01 (m, 2H), 1.73–1.61 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 555.47$ (M+H) $^+$ 。

【1393】

49C の調製

49.9 (1.2 g、2.16 mmol、1 当量) のメタノール (50 mL) 溶液に、4 M の無水塩化水素のジオキサン (3.2 mL、12.8 mmol、6 当量) 溶液をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で 10 時間攪拌した。更なる量の 4 M の無水塩化水素のジオキサン (2.16 mL、8.64 mmol、4 当量) 溶液を前記混合物にゆっくり加え、更に 10 時間室温で攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた泡沬状の固体をジエチルエーテルに浸漬することにより、微粉末が得られ、これを濾過によって収集し、さらにこの微粉末を酢酸エチルおよびジエチルエーテルによって洗浄した。

40

収率: 90%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1H), 9.00–8.75 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.07–6.97 (m, 2H), 6.91–6.82 (m, 2H), 6.44 (dd, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.53–3.10 (m, 8H), 2.15–2.05 (m, 2H), 2.03–1.92 (m, 2H), 1.20–1.03 (m, 6H)

50

質量スペクトル解析 $m/z = 411.7 (M+H)^+$

元素分析:

$C_{24}H_{27}FN_2O_3$, $1HCl$, $0.5H_2O$

理論値: %C 63.22; %H 6.41; %N 6.14

実測値: %C 63.32; %H 6.34; %N 6.13。

【1394】

49Dの調製

メタノール (20 mL) 中の 49C (0.20 g、0.45 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、パラジウム [40 mg、10 重量% (乾量基準) (活性炭上 (20 重量% 当量))] を加えた。水素バルーンを用いた水素雰囲気下において、前記反応混合物を 10 時間室温で攪拌した。この混合はセライト濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率: 80%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.85–8.55 (m, 2H), 7.08–6.89 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.50–2.91 (m, 8H), 2.15–1.74 (m, 6H), 1.20–1.11 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 413.7 (M+H)^+$ 。

【1395】

実施例 50A

50.1の調製

2.5 (15.00 g、25.88 mmol、1.0 当量) のジメトキシエタン (78 mL) 溶液に、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (38.8 mL、77.63 mmol、3 当量)、塩化リチウム (3.29 g、77.63 mmol、3 当量)、31.1 g (3.47 g、28.46 mmol、1.1 当量)、および 10 重量% (乾量基準) の活性炭上の湿潤パラジウム (Degussa type E101) (0.28 g、0.13 mmol、0.005 当量) を順次加えた。この混合物を窒素下で 6 日間還流した。その後、この混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (350 mL) で希釈した。その後、この混合物は、セライトパッドで濾過した。この濾液を硫酸ナトリウムによって乾燥して濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性酢酸エチル/ヘキサン混合物)。

収率: 49%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (br s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 394.46 (M+H)^+$ 。

【1396】

50.2の調製

50.1 (4.30 g、10.9 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.83 mL、13.1 mmol、1.2 当量)、および 1.4 (4.29 g、12.0 mmol、1.1 当量) を順次加えた。この混合物を窒素下、室温にて終夜攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチル (800 mL) を加えた。この有機混合物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。この粗生成物は、更なる精製をせずに、次の工程に用いた。

収率: 87%

質量スペクトル解析 $m/z = 525.93 (M+H)^+$ 。

【1397】

10

20

30

40

50

50.3の調製

50.2 (5.00 g、9.51 mmol、1.0当量)、トリエチルアミン (2.9 mL、20.93 mmol、2.2当量)、パラジウム (II) 酢酸塩 (0.21 g、0.95 mmol、0.1当量)、および1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (1.05 g、1.90 mmol、0.2当量) の溶液を一酸化炭素雰囲気下、65℃で4日間攪拌した。その後、この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (350 mL) で希釈した。その後、この混合物をセライトパッドで濾過した。この濾液は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性酢酸エチル/ヘキサン混合物)。

収率: 49%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 436.07$ (M+H) $^+$ 。

【1398】

50Aの調製

50.3 (0.50 g、1.15 mmol、1当量) の無水メタノール (5 mL) の冷却 (0℃) 溶液に、4 M 無水塩酸の1,4-ジオキサン (1.6 mL、6.31 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率: 10%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 2.08 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 336.4$ (M+H) $^+$ 。

【1399】

実施例50B

50.4の調製

50.3 (0.90 g、2.07 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (3 mL) 溶液に、水 (3 mL) 中に溶解させた水酸化リチウム-水和物溶液 (0.48 g、11.37 mmol、5.5当量) を加えた。この反応を終夜室温で攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。水 (100 mL) を加え、更にすべての未溶解物質を濾過によって除去した。この濾液に6 Nの塩酸水溶液を溶液が酸性 (pH = 2) になるまで滴下した。この沈殿物を真空濾過によって収集した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性酢酸エチル/ヘキサン混合物)。

収率: 40%

質量スペクトル解析 $m/z = 420.31$ (M-H) $^-$ 。

【1400】

50Bの調製

50.4 (0.34 g、0.81 mmol、1当量) の無水メタノール (4 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4 M 無水塩酸の1,4-ジオキサン (1.1 mL、4.44 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率: 10%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (br s, 1H), 9.17 (br s, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m

10

20

30

40

50

, 3 H), 7.37 (d, 2 H), 7.13 (d, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 3.23 (m, 4 H), 2.08 (m, 4 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 322.1$ (M+H)⁺。

【1401】

実施例50C

50.5の調製

アセトニトリル (5 mL) 中に溶解させた50.4 (0.12 g、0.28 mmol、1.0当量)、1.12 (0.034 g、0.31 mmol、1.1当量)、およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.63 mmol、2.2当量) の冷却 (0℃) 溶液に、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボ (0.10 g、0.31 mmol、1.1当量) を加えた。この溶液を室温で2時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。前記粗生成物に、酢酸エチル (10 mL) および水素化ナトリウムの炭酸塩の飽和水溶液 (sodium hydrogenocarbonate) (10 mL) を加え、この結果生じた混合物を室温で20分間攪拌した。この相を分離し、有機相を水素化ナトリウム炭酸塩 (sodium hydrogenocarbonate) の飽和水溶液および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 55%

質量スペクトル解析 $m/z = 477.43$ (M+H)⁺。

【1402】

50Cの調製

50.5 (60 mg、0.13 mmol、1当量) の無水メタノール (4 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4 Mの無水塩酸の1, 4-ジオキサン (0.17 mL、0.69 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率: 54%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (br s, 2 H), 7.45 (m, 3 H), 7.36 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 3.23 (br s, 8 H), 2.07 (m, 4 H), 1.02 (br s, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 377.7$ (M+H)⁺。

【1403】

実施例50D

50Dの調製

50.1 (0.50 g、1.27 mmol、1当量) の無水メタノール (5 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、4 M無水塩酸の1, 4-ジオキサン (1.7 mL、6.69 mmol、5.5当量) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温に温め、室温で更に16時間攪拌を続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ジクロロメタン/メタノール混合物)。

収率: 55%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 3 H), 7.46 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 3.16 (m, 4 H), 2.07 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 294.1$ (M+H)⁺

元素分析:

C₁₉H₁₉NO₂, 1HCl, 1H₂O

理論値: %C 65.61; %H 6.38; %N 4.03

10

20

30

40

50

実測値：%C 65.89；%H 6.29；%N 3.95。

【1404】

実施例51A、51B、51C

51.2の調製

51.1 (2.0 g、9.38 mmol、1.0当量)のメタノール (50 mL) 溶液に1.1a (1.13 mL、9.38 mmol、1.0当量)、およびピロリジン (2.11 mL、25.51 mmol、2.72当量)を加えた。この反応混合物を16時間還流した後、濃縮した。この粗製混合物を酢酸エチルに溶解した。この有機溶液を水、1 N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄した。有機物は濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

10

収率：29%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.38 (brs, 1H), 3.96 (brd, 1H), 3.30 (brt, 1H), 2.66 (q, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (d, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 332.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1405】

51.3の調製

51.2 (0.89 g、2.69 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に、窒素下、 -78°C にて、1.0 MのLiHMDSのテトラヒドロフラン (3.22 mL、3.22 mmol、1.2当量) 溶液滴下して加えた。この混合物を -78°C で1時間攪拌した。この混合物に、1.4 (1.15 g、3.22 mmol、1.2当量)のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下して加えた。この混合物を室温にゆっくり温め、室温で5時間攪拌を続けた。この反応混合物に氷を加えて5分攪拌した。前記混合物に、酢酸エチルおよび1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、相を分離した。この有機物を1 N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮した。この濾液を収集し、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

20

収率：78%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.38 (brs, 1H), 3.97 (brd, 1H), 3.33 (brt, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (d, 3H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 464.1$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1406】

51.4の調製

51.3 (0.95 g、2.05 mmol、1.0当量)のジオキサン (25 mL) 溶液に、1.6 (0.50 g、2.25 mmol、1.1当量)、リン酸カリウム (0.65 g、3.07 mmol、1.5当量)、臭化カリウム (0.27 g、2.25 mmol、1.1当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.12 g、0.102 mmol、0.05当量)を加えた。この混合物を 100°C で16時間加熱し、その後室温に冷却した。この混合物に、酢酸エチルおよび水を加え、相を分離した。この有機物を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。この結果生じた固体をジエチルエーテル (15 mL) 中で粉末化し、この粉末を真空濾過によって収集した。

40

収率：75%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.39 (brs, 1H), 3.96 (brd

50

, 1H), 3.57 (brs, 2H), 3.33 (brm, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (d, 3H), 1.21 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 491.2$ ($M+H$)⁺。

【1407】

51.5および51.6の調製

51.4 (720 mg) のキラル分離によって、2つのエナンチオマー51.5および51.6が得られた。

カラム: Chiralpak ADH, 21 x 250 nm, 35 °C; SFC

溶出: 20% EtOH / 80% CO₂; 50 mL / 分, 200 バール

UV波長: 260 nm

偏光計: 670 nm

検体: 10 mg / mL (メタノール中) を2.1 mL 注入

中20% EtOH / CO₂ 中、負の偏光計ピークは約5分ではじめに溶出し、正の偏光計ピークは2番目に約6.5分に溶出した。

51.5: (+) エナンチオマー; ee > 99% (226 mg)

51.6: (−) エナンチオマー; ee > 98% (238 mg)。

【1408】

51Aの調製

51.5 (0.226 g, 0.461 mmol, 1.0 当量) の塩化メチレン (7 mL) 溶液に、窒素下、0 °C にて、2.0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル (0.92 mL, 1.84 mmol, 4.0 当量) 溶液を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で16時間攪拌した。この反応物を固体になるまで濃縮し、この固体をジエチルエーテル (5 mL) において粉末化し、これを真空濾過によって収集した。

収率: 79%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.89 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 3.48 (brs, 2H), 3.37 (brs, 2H), 3.24 (brs, 1H), 3.14 (brs, 2H), 2.12 (brm, 2H), 1.86 (brm, 1H), 1.67 (brm, 1H), 1.19 (d, 3H), 1.04 (brd, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391.4$ ($M+H$)⁺

元素分析:

C₂₅H₃₀N₂O₂, 1HCl, 0.5H₂O

理論値: %C 68.87; %H 7.40; %N 6.43

実測値: %C 69.01; %H 7.36; %N 6.39

[α]_D = −4.62 (c = 8.25 mg / mL, MeOH)。

【1409】

51Bの調製

51.6 (0.238 g, 0.485 mmol, 1.0 当量) の塩化メチレン (7 mL) 溶液に、窒素下、0 °C にて、2.0 M の無水塩化水素のジエチルエーテル (0.97 mL, 1.94 mmol, 4.0 当量) 溶液を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で16時間攪拌した。この反応物を固体になるまで濃縮し、この固体をジエチルエーテル (5 mL) 中で粉末化し、これを真空濾過によって収集した。

収率: 77%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.72 (brs, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.89 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 3.47 (brs, 2H), 3.36 (brs, 2H), 3.23 (brs, 1H), 3.14 (brs, 2H), 2.10 (brm, 2H), 1.87 (brm, 1H), 1.68 (t, 1H), 1.19 (d,

3 H), 1.04 (b r d, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391.4$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₅H₃₀N₂O₂, 1 HCl, 0.33 H₂O

理論値: %C 69.35; %H 7.37; %N 6.47

実測値: %C 69.44; %H 7.37; %N 6.46

[α]_D = +5.89 (c = 9.60 mg/mL, MeOH)。

【1410】

51Cの調製

51.4 (0.75 g, 1.53 mmol, 1.0当量)の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、窒素下、0℃にて、2.0 M無水塩化水素のジエチルエーテル (3.06 mL、6.11 mmol、4.0当量) 溶液を加えた。この反応物を室温に温めて、室温で16時間攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル (20 mL) で希釈し、この混合物を室温で15分間攪拌した。この固体を真空濾過によって収集した。

収率: 95%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (b r s, 1 H), 8.87 (b r s, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 6.97 (m, 3 H), 6.31 (s, 1 H), 3.55 (b r s, 1 H), 3.45 (b r s, 2 H), 3.26 (b r m, 4 H), 2.19 (b r m, 2 H), 1.96 (b r m, 1 H), 1.77 (t, 1 H), 1.28 (d, 3 H), 1.12 (b r d, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 391.4$ (M+H)⁺。

【1411】

実施例52A

52.1の調製

実施例21C (4.10 g, 10.50 mmol, 1.0当量) およびテトラヒドロフラン (25 mL) のトリエチルアミン (4.39 mL, 31.50 mmol, 3.0当量) の冷却 (0℃) 溶液に、4.1 (1.78 mL, 12.60 mmol, 1.2当量) を滴下して加えた。この反応を終夜室温で攪拌した。反応物の可溶化を助けるために、ジクロロメタン (10 mL) を加えた。更なる量の4.1 (1.00 mL, 7.11 mmol, 0.68当量) を滴下して加え、3時間攪拌を続けた。この反応物を1 N塩酸 (200 mL) 水溶液に希釈し、ジクロロメタン (2×100 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 85%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (q, 4 H), 7.23 (t, 1 H), 6.93 (m, 3 H), 5.87 (d, 1 H), 3.51–3.78 (b r m, 4 H), 3.44 (b r s, 2 H), 3.23 (b r s, 2 H), 1.91–2.29 (b r m, 4 H), 1.80 (m, 2 H), 1.12 (m, 6 H)

質量スペクトル解析 $m/z = 487.45$ (M+H)⁺。

【1412】

52.2の調製

52.1 (4.22 g, 8.67 mmol, 1.0当量) の1, 2 - ジクロロエタン (20 mL) 溶液に、4.3 (1.99 g, 13.01 mmol, 1.5当量) を滴下して加えた。この反応混合物を65℃で終夜還流した。この反応混合物を室温に冷却した後、氷/塩水浴中にて0℃に冷却した。塩化メチレン (6.94 mL, 13.88 mmol, 1.6当量) 中の塩化オキサリルの2 M溶液を反応混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温に温め65℃にて3時間加熱した。この反応は、0℃に冷却し、さらに水 (50 mL) を添加することによりクエンチした。相を分離し、水溶物をジクロロメタン (2×100 mL) によって抽出した。合わせた有機抽出物を塩水によって洗浄し、硫酸マグ

ネシウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：58%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (t, 3H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.87 (q, 1H), 5.88 (d, 1H), 3.51–3.78 (br m, 4H), 3.45 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 1.91–2.34 (br m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 585.44$ (M+H) $^+$ 。

【1413】

52.3の調製

52.2 (2.50 g、4.27 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0℃にて、5.1の (0.88 mL、28.20 mmol、6.6当量) を滴下した。この反応混合物を0℃にて30分間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (50 mL) および水 (50 mL) を加え、反応混合物を10分間攪拌した。相を分離し、水相をジクロロメタン (2×50 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製なしで用いた。収率：90%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.11 (q, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.52–3.80 (br m, 4H), 3.45 (br s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 1.95–2.34 (br m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.13 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 581.45$ (M+H) $^+$ 。

【1414】

52.4の調製

52.3 (2.00 g、3.44 mmol、1.0当量) のエタノール (10 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、酢酸ナトリウム (1.89 g、23.08 mmol、6.7当量) および2.8c (1.18 mL、18.94 mmol、5.5当量) を加えた。この反応混合物を90℃で終夜還流した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油を水 (50 mL) で希釈した後、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を合わせて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：82%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.15 (q, 1H), 6.04 (d, 1H), 3.53–3.81 (br m, 4H), 3.45 (br s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.99–2.36 (br m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 565.51$ (M+H) $^+$ 。

【1415】

52Aの調製

メタノール (9 mL) および水 (1 mL) 中、52.4 (1.50 g、2.66 mmol、1.0当量) の溶液に、室温、窒素雰囲気下にて、炭酸カリウム (2.42 g、17.53 mmol、6.6当量) を加えた。この反応物を終夜室温で攪拌した。この反応混合物を、水および酢酸エチルで希釈した。相を分離し、有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、更なる精製なしで用いた。

収率：93%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 3.17–3.55 (br m, 8H), 2.72–2.96 (br m, 4H), 1.98–2.16 (br m, 4H), 1.83 (br s, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.12 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 469.43$ ($M+H$) $^+$ 。

【1416】

実施例53A

53Aの調製

48.2 (0.335 g、0.704 mmol、1.00 当量) の酢酸 (4 mL) 溶液に HBr (4 mL) の 48% 水溶液を加えた。この反応混合物を 8 時間の 110 °C で還流し、その後室温に冷却した。この反応混合物を濃縮し、混合物が塩基性になるまで重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を加えた。この生成物を 5% のメタノール／塩化メチレンによって抽出し、HPLC によって精製することにより、明るい橙色の固体の 40 mg が得られた。

HPLC conditions:

カラム: Waters Xterra Prep RP18 OBD Column, 19 x 150 mm

検出: UV 210 nm

流速: 15 mL/分

移動相 A: 0.1% TFA の HPLC 水

移動相 B: アセトニトリル

グラジェント: 直線的に 15 分後、15% B から 90% B

収率: 12%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 8.62 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.20 (br m, 4H), 2.08–1.92 (br m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 360.8$ ($M-H$) $^-$ 。

【1417】

実施例53B

53Bの調製

48.3 (0.500 g、1.02 mmol、1.00 当量) の酢酸 (5 mL) 溶液に 48% の水溶液 HBr (5 mL) を加えた。この反応混合物を 110 °C で 8 時間還流し、その後室温に冷却し、室温で更に 48 時間攪拌した。沈殿物が形成され、この反応物を濃縮した。この固体を濾過によって収集した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性メタノール／塩化メチレン混合物 (5% 水酸化アンモニウム含有メタノール))。この結果生じた固体を塩化メチレン／ジエチルエーテル混合物 (5 mL/10 mL) 中で粉末化し、濾過して、乾燥し、168 mg の白色固体が得られた。

収率: 44%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (br s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.43 (s, 3H), 2.86 (br m, 2H), 2.70 (br m, 2H), 1.70 (br m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 376.8$ ($M+H$) $^+$ 。

【1418】

実施例53C

53Cの調製

53D (0.300 g、0.802 mmol、1.00 当量) 無水メタノール溶液 (1

10

20

30

40

50

5 mL) に、濃塩酸 (0.50 mL) を加え、この反応混合物を 16 時間還流した後、濃縮した。この粗生成物をメタノール (2 mL) に溶解し、ジエチルエーテル (10 mL) を攪拌しながら加えた。この結果生じた固体を濾過し、ジエチルエーテルですすぎ、乾燥することにより、オフホワイト色の固体 272 mg が得られた。

収率：87%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (br m, 4H), 2.08–1.92 (br m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 352.7$ (M+H)⁺

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, 0.5 H_2O , 1 HCl

理論値：%C 63.56；%H 5.84；%N 3.53

実測値：%C 63.39；%H 5.72；%N 3.53。

【1419】

実施例 53D

53.2 の調製

11.5 (0.500 g、0.981 mmol、1.00 当量) のジオキサン (8 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.407 g、2.94 mmol、3.00 当量)、水 (2 mL)、53.1 (0.180 g、1.08 mmol、1.10 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.060 g、0.05 mmol、0.05 当量) を加えた。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、LC/MS によって生成物が検出されなかった。水 (5 mL) を加え、反応物を均一化させた。この反応混合物を 50 °C にて 20 時間加熱した。更なる量のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.060 g、0.05 mmol、0.05 当量) を加え、反応混合物を 80 °C にて 3 時間加熱した。この反応混合物は、LC/MS によると完了していた。この反応混合物を冷却し、1 N 塩酸水溶液により酸性化し、生成物を酢酸エチルによって 2 回抽出した。この粗生成物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物の後、高極性メタノール/酢酸エチル混合物)。この生成物をジエチルエーテル (3 mL) に溶解し、生成物を沈殿させるためにヘキサン (10 mL) を加え、この沈殿を濾過してヘキサンによってすすぎ、薄い橙色固体が 400 mg 得られた。

収率：85%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.65 (br m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.84–1.70 (br m, 4H), 1.41 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 480.6$ (M-H)⁻。

【1420】

53D の調製

2.0 M の塩酸のジエチルエーテル (1.66 mL、3.32 mmol、4.00 当量) 溶液を、53.2 (0.400 g、0.83 mmol、1.00 当量) の無水塩化メチレン (15 mL) 溶液に滴下して加えた。この反応混合物を 3 日間攪拌した。この沈殿物を濾過し、以下の条件を使用した HPLC によって精製することにより、オフホワイト色の固体 75 mg が得られた。

HPLC conditions:

カラム: Waters Xterra Prep RP18 OBD Column, 19 x 150 mm

検出: UV 210 nm

流速: 15 mL/分

移動相 A: 0.2% 水酸化アンモニウムの HPLC 水

移動相 B：アセトニトリル

グラジエント：直線的に 15 分後、15 % B から 90 % B

収率：27 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.24 (br m, 4H), 2.08 (br m, 2H), 1.97 (br m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 338.7$ (M+H) $^+$

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, $1\text{H}_2\text{O}$

理論値：%C 67.59；%H 5.96；%N 3.94

実測値：%C 67.57；%H 5.92；%N 4.00。

【1421】

実施例 53F

53.4 の調製

53.2 (0.600 g、1.25 mmol、1.00 当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.65 mL、3.75 mmol、3.00 当量)、および塩酸エチルアミン (3.4 c) (0.203 g、2.50 mmol、2.00 当量) のアセトニトリル (15 mL) 氷/水浴において冷却溶液に、窒素下、O-ベンゾトリアゾール-1-イル'-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (0.480 g、1.50 mmol、1.20 当量) を加えた。前記氷浴を除去し、反応物を室温で 2 時間攪拌した後、濃縮した。この残渣を酢酸エチルに溶解、結果生じた混合物を水および塩水で洗浄した。この有機抽出物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製することにより (溶離液：高極性メタノール/塩化メチレン混合物 (5 % 水酸化アンモニウム含有メタノール))、淡黄色の発泡体 520 mg が得られた。

収率：82 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.65 (br m, 2H), 3.29 (br m, 4H), 3.02 (s, 3H), 1.83 (br m, 2H), 1.71 (br m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.13 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 509.5$ (M+H) $^+$ 。

【1422】

53F の調製

53.4 (0.515 g、1.01 mmol、1.00 当量) の無水メタノール (10 mL) の氷/水浴中冷却した溶液に、2.0 M 塩酸のジエチルエーテル (4.05 mL、8.10 mmol、8.00 当量) 溶液を滴下して加えられた。この混合物は室温に温め、更に 3.5 時間攪拌を続けた。前記溶液にジエチルエーテル (10 mL) を加え、この結果生じた沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄することにより、275 mg の白色固体がえられた。

収率：68 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.92 (br s, 2H), 8.47 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.30-3.11 (br m, 6H), 2.00 (br m, 4H), 1.13 (t, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 365.8$ (M+H) $^+$

元素分析：

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 1HCl

理論値：%C 65.91；%H 6.29；%N 6.99

実測値：%C 65.54；%H 6.20；%N 6.87。

【1423】

実施例54A

54.1の調製

0℃の塩化メチレン(1200mL)中、ケトン21.3(再結晶の母液)(61g、400mmol)の粗製HCl塩の懸濁液に、トリエチルアミン(223mL、1.6モル、4当量)を加え、続いてクロロ蟻酸ベンジル(112.6mL、800mmol、2当量)を滴下して加えた。この反応混合物を室温にゆっくり温めて、終夜攪拌し、1N塩酸水溶液、1N水酸化ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、真空で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)。

10

収率：19%

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.32(m, 5H), 5.12(s, 2H), 3.68(m, 4H), 2.78(s, 2H), 2.65(m, 4H), 1.80(m, 2H)。

【1424】

54.2の調製

メルドラムの酸(38.1)(11.07g、76.8mmol)のメタノール(190mL)溶液に、酢酸アンモニウム(1.18g、15.36mmol、0.2当量)を加え、続いて化合物54.1を一度に加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌し、真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物)メルドラム酸および54.1が混入した粗生成物が26g(90.6%)が得られ、これは更なる精製なしで次の工程に用いた。

20

【1425】

54.3の調製

CuI(270mg、1.4mmol、0.03当量)の無水テトラヒドロフラン(200mL)懸濁液に、窒素雰囲気下、-10℃にて、ベンジルマグネシウム塩化物(28.3a)(35.25mL、70.5mmol、1.5当量)の2.0Mの無水テトラヒドロフラン溶液を滴下して加えた。反応混合物を-10℃で15分間攪拌し、無水テトラヒドロフラン(100mL)中の原油54.2(17.7g、47mmol、1当量)の溶液を30分間にわたって加えた。添加後、前記反応混合物を-10℃～-5℃で3時間攪拌し、およびその時の間の5℃が、濃NH₄OH：NH₄Cl：H₂O(200mL、1：2：3)の混合物によって、クエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を濃NH₄OH：NH₄Cl：H₂O(1：2：3)および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空濃縮した。ジエチルエーテルを残渣に加え、混合物を終夜室温で攪拌した。この固体を濾過して収集し、ジエチルエーテルで洗浄して真空で乾燥した。

30

収率：60.6%

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.31-7.08(m, 10H), 5.02(d, 1H), 4.90(d, 1H), 3.50-2.85(m, 7H), 2.70(d, 1H), 1.53(m, 2H), 1.43(s, 6H), 1.0(m, 1H), 0.75(m, 1H)。

40

【1426】

54.4の調製

化合物54.3(14g、28.72mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(70mL)および水(70mL)の混合物において解し、この反応混合物を終夜-120℃で加熱し、その後室温に冷却した。1N塩酸水溶液を加えることこの反応混合物をpH=2～3に酸性化し、室温で一晩保持された。この上相溶媒をデカントし、底にある粘着性の残渣をジエチルエーテル(400mL)に溶解した。この有機溶液を、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。溶媒の蒸発させることにより、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液：高極性ヘキサン／酢

50

酸エチル混合物)。

収率：86%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.7 (br s, 1H), 7.35–7.20 (m, 10H), 5.12 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.82–1.50 (m, 6H)。

【1427】

54.5の調製

54.4 (9.5 g, 24.9 mmol, 1当量)の無水塩化メチレン (150 mL) 溶液に、塩化オキサリル (4.36 mL, 49.8 mmol, 2当量) 溶液を一度に加え、無水N, N-ジメチルホルムアミドを5滴加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した後、真空中で濃縮した。得られたアシルクロリドを無水塩化メチレン (60 mL) に溶解し、塩化アルミニウム (804 mg, 6 mmol, 2当量) を一度に加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌し、その後水 (400 mL) でクエンチし、濃縮水酸化アンモニウムを添加することにより水相を塩基性化した。この有機相を分離し、水相を塩化メチレンで更に抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。上記粗生成物の塩化メチレン (250 mL) 溶液に、トリエチルアミン (6.94 mL, 49.8 mmol, 2当量)、続いてジ-tert-ブチル二炭素酸塩 (4.7) (7.08 g, 32.37 mmol, 1.3の当量) を加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌し、0.5 N塩酸水溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：85%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.0 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 6H), 3.50–3.23 (m, 4H), 2.92 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 1.60 (m, 6H), 1.47 (s, 9H)。

【1428】

54.6の調製

化合物54.5 (7 g, 21 mmol, 1当量)のテトラヒドロフラン (200 mL) の溶液に、1.0 Mのリチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン溶液 (25.4 mL, 25.4 mmol, 1.2当量) を -78°C で加えた。1時間後、テトラヒドロフラン (80 mL) 中のN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.4) (9.1 g, 25.4 mmol, 1.2当量) 溶液を滴下して加えた。その後、この反応混合物を室温までゆっくり温め、室温で終夜攪拌し、真空濃縮した。この残渣をジエチルエーテル溶解し、0.5 N塩酸水溶液、1 N水酸化ナトリウムの水溶液、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。

収率：100%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 1.70 (m, 6H), 1.49 (s, 9H)。

【1429】

54.7の調製

54.6 (1.48 g, 3.2 mmol, 1.0当量)のジオキサン (50 mL) 溶液に、2 N炭酸カリウム水溶液 (4.8 mL, 9.6 mmol, 3.0当量)、1.6 (780 mg, 3.52 mmol, 1.1当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (111 mg, 0.096 mmol, 0.03当量) を順次加えた。この混合物を窒素下、室温にて2時間攪拌した。酢酸エチル (200 mL) および水 (100 mL) を加えた。この有機相を分離し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率：83%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 3.54–3.30 (m, 8H), 2.78 (m, 2H), 1.82–1.62 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.23 (m, 3H), 1.12 (m, 3H)。

【1430】

54Aの調製

54.7 (1.3 g、2.6 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、の2.0 M塩酸のジエチルエーテル (7.8 mL、15.6 mmol、6当量) 溶液を加えた。この混合を24時間周囲温度で攪拌し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性塩化メチレン/メタノール混合物)。

10

収率：44.3%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (brs, 2H), 7.40 (s, 4H), 7.20 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.83–1.62 (m, 6H), 1.10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 389.98$ (M+H) $^+$ 。

【1431】

実施例54B

54.8の調製

20

54.6 (1.55 g、3.3 mmol、1.0当量) のジオキサン (50 mL) 溶液に、2N炭酸カリウム水溶液 (5.0 mL、10 mmol、3.0当量)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキソボロラン-2-イル)-ピリジン-2-カルボン酸ジエチルアミド (1.7) (1.1 g、3.63 mmol、1.1当量) ピリジン-2-カルボン酸ジエチルアミド (1.7) (1.1 g、3.63 mmol、1.1当量)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセンパラジウム(II)クロリド錯体を塩化メチレン (72 mg、0.099 mmol、0.03当量) と共に順次加えた。この混合物を窒素下、室温で45分間攪拌した。酢酸エチル (200 mL) および水 (100 mL) を加えた。この有機相を分離し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率：81%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 3.58–3.30 (m, 8H), 2.80 (m, 2H), 1.82–1.62 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (m, 6H)。

【1432】

54Bの調製

54.8 (1.31 g、2.6 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、2.0 Mの塩酸ジエチルエーテル (9.1 mL、18.2 mmol、7当量) 溶液を加えた。この混合物を24時間の周囲温度で攪拌し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性塩化メチレン/メタノール混合物)。

40

収率：44.2%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (brs, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.20–3.10 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 1.86–1.62 (m, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.10 (t, 3H)

50

質量スペクトル解析 $m/z = 390.88 (M+H)^+$ 。

【1433】

実施例55A

55.2の調製

CuI (343 mg、1.8 mmol、0.036当量)の無水テトラヒドロフラン(500 mL)懸濁液に、窒素雰囲気下、 -10°C にて、0.25 Mの3,5-ジメトキシベンジル塩化マグネシウム(55.1) (500 mL (125 mmol) 2,5当量)のテトラヒドロフランの溶液を滴下して加えた。反応混合物を攪拌された -10°C で30分間攪拌した後、4(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサン-5-イリデン-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(38.2) (17.95 g、50 mmol、1.0当量)を、10回、1時間にわたり混合物に加えた。添加の後、反応混合物を $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌し、濃 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{NH}_4\text{Cl}:\text{H}_2\text{O}$ (300 mL、1:2:3)の混合物によってクエンチした。この混合物を酢酸エチルによって抽出し、合わせた有機相を濃混合物、および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、混合物を室温で終夜攪拌した。この固体を濾過して収集し、ジエチルエーテルで洗浄して真空中で乾燥した。

10

収率: 100%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.70 (s+m, 8H), 2.98 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 0.90 (m, 2H)。

20

【1434】

55.3の調製

化合物55.2 (26 g、48.8 mmol)はN,N-ジメチルホルムアミド(150 mL)および水(150 mL)の混合物中に溶解し、 -120°C で3日間加熱し、その後室温に冷却した。この反応混合物に、1 N水酸化ナトリウム水溶液(125 mL)および水(500 mL)を加えた。この結果生じた混合物をジエチルエーテルによって抽出した。その後、水相を6 N塩酸水溶液で酸性化し、ジエチルエーテルによって抽出した。この合わせた有機抽出物を、水および塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、真空中で濃縮した。

30

収率: 98.4%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.0 (br s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.75 (s+m, 8H), 3.32 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.59 (m, 4H)。

【1435】

55.4の調製

化合物55.3 (23.8 g、55.73 mmol)のトリフルオロ酢酸(250 mL)溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、無水トリフルオロ酢酸(93 mL、669 mmol、12当量)を滴下して加えた。この反応物を2時間攪拌し、真空中で濃縮した。この残渣を塩化メチレンに溶解した。この混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル(酢酸エチル-塩化メチレン1:1)のカラムクロマトグラフィーによって精製し、スピロケトン55.4が得られた。

40

収率: 70.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.50 (m, 4H)。

【1436】

55.5の調製

50

化合物 55. 4 (9. 26 g、22. 64 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、1. 0 M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン (28 mL、28 mmol、1. 24 当量) 溶液を -78 °C で加えた。45 分後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1. 4) (9. 8 g、27. 4 mmol、1. 2 当量) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液を、滴下して加えた。その後、この反応混合物を室温に温めて、室温で 2 時間攪拌し、水 (200 mL) を加えることによりクエンチし、ヘキサンおよびジエチルエーテル (1 : 1) の混合物によって抽出した。前記有機抽出物を合わせて、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させることにより粗製化合物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、2 : 1) 上で精製することにより、エノールトリ

10

収率：83. 3 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 33 (m, 5H), 6. 33 (m, 2H), 5. 70 (s, 1H), 5. 11 (s, 2H), 3. 86 (s, 3H), 3. 81 (s, 3H), 3. 73 (m, 2H), 3. 29 (m, 2H), 2. 69 (s, 2H), 1. 61 (m, 2H), 1. 45 (m, 2H)。

【1437】

55. 6 の調製

エノールトリフレート誘導体 55. 5 (9. 8 g、18. 12 mmol) のジメトキシエタン溶液 (150 mL) に、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL、60 mmol、3. 3 当量)、塩化リチウム (2. 6 g、61. 3 mmol、3. 4 当量)、4- (N, N-ジエチルアミノカルボニル) フェニルホウ酸、1. 6 (4. 81 g、21. 77 mmol、1. 2 当量)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (630 mg、0. 55 mmol、0. 03 当量) を順次加えた。この反応混合物を、終夜還流し、室温に冷却し、水 (200 mL) で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：ヘキサン-酢酸エチル 1 : 2)。

20

収率：98. 2 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 36-7. 22 (m, 10H), 6. 40 (s, 1H), 6. 30 (s, 1H), 5. 89 (s, 1H), 5. 11 (s, 2H), 3. 81 (s, 3H), 3. 78 (m, 2H), 3. 53 (m, 2H), 3. 39 (s, 3H), 3. 30 (m, 4H), 2. 68 (s, 2H), 1. 62 (m, 2H), 1. 43 (m, 2H), 1. 22 (m, 3H), 1. 10 (m, 3H)。

30

【1438】

55A の調製

55. 6 (3. 41 g、6 mmol) の塩化メチレン (60 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、-40 °C にて三臭化ホウ素の 1. 0 M の、塩化メチレン (60 mL、60 mmol、10 当量) の溶液を滴下して加えた。この反応物を室温にゆっくり温め、室温で終夜攪拌した。1 N 塩酸水溶液を前記反応物に加えてクエンチし、この結果生じた混合物をジエチルエーテルで抽出した。水相を 3 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 に塩基性化し、塩化メチレンによって抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空で濃縮することにより、1. 46 g (60 %) の粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製した (溶離液：塩化メチレン-メタノール-水酸化アンモニウム 20 : 1 : 1)。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 42 (s, 1H), 9. 07 (s, 1H), 8. 90 (br, 2H), 7. 28 (d, 2H), 7. 20 (d, 2H), 6. 20 (s, 1H), 6. 13 (s, 1H), 5. 80 (s, 1H), 3. 33-3. 10 (m, 8H), 2. 55 (s, 2H), 1. 68 (m, 2H), 1. 58 (m, 2H), 1. 10 (m, 6H)

質量スペクトル解析 m/z = 407. 51 (M+H)⁺。

50

【1439】

実施例55B

55.7の調製

粗製55A (1.46g、3.6mmol)の塩化メチレン(50mL)溶液に、トリエチルアミン(2mL、14.4mmol、4当量)を加え、続いてジ-tert-ブチル炭素酸塩(4.7)(787mg、3.6mmol、1.1当量)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離液：ヘキサン-アセトン3:2)。

収率：42.8%(2つの工程)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (s+m, 11H), 1.28 (m, 3H), 1.12 (m, 3H)。

10

【1440】

55.8の調製

55.7 (506mg、1mmol)のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン(0.35mL、2.5mmol、2.5当量)を加え、続いてN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(1.4)(368mg、1.03mmol、1.03当量)を加えた。この反応混合物を終夜室温で攪拌し、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(1.4)(90g、0.25mmol、0.25当量)の更なる量を前記反応混合物に加えた。この反応混合物を室温で更に24時間攪拌し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液によって洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーのカラム(ヘキサン-アセトン-トリエチルアミン、3:1:0.1)によって精製し、55.8が得られた。

20

収率：50.2%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.48 (s+m, 11H), 1.28 (m, 3H), 1.12 (m, 3H)。

30

【1441】

55.9の調製

55.8 (383mg、0.6mmol)、パラジウム酢酸塩(4.5mg、0.02mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィン)プロパン(8mg、0.02mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)混合物に、窒素雰囲気下、60℃にて、トリエチルシラン(0.40mL、2.5mmol)を加えた。この反応混合物を60℃で24時間攪拌し、室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。この混合物を、水、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させることにより、粗製残渣が得られ、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-塩化メチレン1:3)によって精製され、所望のフェノール55.9が80mg(30%)、および対応するシリルエーテルが120mg(33%)得られた。

40

化合物55.9: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42 (s, 4H), 7.10 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.0 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (s+m, 11H), 1.23 (m, 3H), 1.12 (m, 3H)。

【1442】

55Bの調製

55.9 (78mg、0.16mmol)の塩化メチレン(4mL)溶液に、ジエチル

50

エーテル（10 mL、20 mmol）中の2.0 M塩酸を加えた。この混合物を2日間、周囲温度で攪拌した。シリルエーテル55.9（110 mg、0.18 mmol）の塩化メチレン（4 mL）溶液に、2.0 Mの塩酸のジエチルエーテル（10 mL、20 mmol）溶液を加えた。この混合物を2日間、周囲温度で攪拌した。2つの反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、合わせて濾過した。この固体を収集し、真空中で乾燥した。

収率：75.3%.

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.50–3.10 (m, 8H), 2.66 (s, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.10 (m, 6H).

質量スペクトル解析 $m/z = 391.53$ (M+H) $^+$.

【1443】

実施例55C

化合物55.6（852 mg、1.5 mmol）の無水塩化メチレン（10 mL）溶液に、窒素下、ヨウ化トリメチルシラン（0.62 mL、4.4 mmol、2.9当量）を加えた。この反応混合物を1時間の室温で攪拌し、1 N塩酸水溶液（20 mL）によってクエンチし、ジエチルエーテルによって抽出しれた。水相を3 Nの水酸化ナトリウム水溶液でpH = 9~10に塩基性化し、塩化メチレンによって抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。この残渣をシリカゲル（塩化メチレン–メタノール–水酸化アンモニウム、10:1:1）上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。

収率：60%.

^1H NMR（400 MHz, CDCl $_3$ ） δ 7.30 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.90 (m, 4H), 2.68 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.12 (m, 3H).

質量スペクトル解析 $m/z = 435.70$ (M+H) $^+$

元素分析：

C $_{27}$ H $_{34}$ N $_2$ O $_3$, 1H $_2$ O

理論値：%C 71.65；%H 8.02；%N 6.19

実測値：%C 71.32；%H 7.80；%N 6.11.

【1444】

実施例56A

28.8b（3.23 g、6 mmol）の塩化メチレン（50 mL）溶液に、窒素雰囲気下、−50℃にて、1.0 Mの塩三臭化ホウ素の化メチレン溶液（60 mL、60 mmol、10当量）を滴下して加えた。この反応物を50℃〜−10℃との間に1時間保持した後、ゆっくり室温まで温めて、室温で終夜攪拌した。1 N塩酸水溶液を加えて前記反応混合物をクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。この水相は、3 N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH 9に塩基性化し、塩化メチレン（溶解性を増加させるために少量のメタノールを加えた）によって抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収率：98.3%.

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.10 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.40–3.25 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.10 (m, 6H).

質量スペクトル解析 $m/z = 391.45$ (M+H) $^+$

元素分析：

$C_{25}H_{30}N_2O_2, 1/4H_2O$

理論値：％C 76.01；％H 7.78；％N 7.09

実測値：％C 75.90；％H 7.67；％N 7.09。

【1445】

実施例 56B

化合物 56A (190mg、1mmol) をメタノール (30mL) に溶解させて、10% Pd/C (120mg) の存在下、水素バルーンを用いて水素化した。室温にて3日後、この反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：8：1：1 塩化メチレンーメタノールー濃水酸化アンモニウム)

10

収率：94.4%

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.4 (br, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.54 (d, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.55–1.43 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 1.11 (m, 3H)。

質量スペクトル解析 $m/z = 393.59 (M+H)^+$ 。

【1446】

20

実施例 56C

40.3 (850mg、1.58mmol) の塩化メチレン (15mL) 溶液に、窒素雰囲気下、 $-50^\circ C$ にて、三臭化ホウ素の 1.0M の塩化メチレン (11mL、11mmol、7 当量) 溶液を滴下して加えた。この反応物を $50^\circ C \sim -10^\circ C$ との間に 1 時間保持し、その後、ゆっくり室温まで温めて、室温で終夜攪拌した。1N 塩酸水溶液を反応混合物に加えてクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。この水相を、3N 水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 に塩基性化し、塩化メチレン (溶解性を増加させるために少量のメタノールを加えた) によって抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空下で濃縮した。この残渣は、シリカゲル (塩化メチレンーメタノールー水酸化アンモニウム 6：1：1) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。

30

収率：73%。

^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.22 (brs, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.30 (q, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)。

質量スペクトル解析 $m/z = 392.44 (M+H)^+$

元素分析：

$C_{25}H_{30}N_2O_2, 1/4H_2O$

理論値：％C 71.44；％H 7.58；％N 10.41

実測値：％C 71.44；％H 7.40；％N 10.38。

【1447】

実施例 56D

化合物 56C (190mg、1mmol) をメタノール (20mL) に溶解し、10% の Pd/C (120mg) の存在下、水素バルーンを用いて水素化した。室温にて3日後、この反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離液：8：1：1 塩化メチレンーメタノールー濃アンモニア水酸化物)。

収率：53.9%

50

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (d, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 1.18 (m, 3H).

質量スペクトル解析 $m/z = 394.51$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【1448】

実施例57D

57.1の調製

31J (0.50 g, 1.59 mmol, 1.0当量) およびトリエチルアミン (0.67 mL, 4.78 mmol, 3.0当量) の0℃冷却テトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、4.1 (0.27 mL, 1.91 mmol, 1.2当量) を滴下して加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物の可溶化を促進するためにジクロロメタン (1 mL) を加えた。4.1 (1.00 mL, 7.11 mmol, 4.5当量) の更なる部分を滴下して加えた。3時間攪拌を続けた。この反応混合物を1N塩酸 (100 mL) 水溶液で希釈し、ジクロロメタン (2×100 mL) によって抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 87%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)。

【1449】

57.2の調製

57.1 (0.50 g, 1.34 mmol, 1.0当量) の1, 2-ジクロロエタン (5 mL) 溶液に4.3の (0.31 g, 2.01 mmol, 1.5当量) を滴下して加えた。この反応混合物を65℃で終夜還流した。この反応混合物を室温に冷却した後、氷/塩水浴中にて0℃に冷却した。塩化メチレン (1.07 mL, 2.14 mmol, 1.6当量) 中の塩化オキサリルの2M溶液を反応混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温に温め65℃にて3時間加熱した。この反応混合物を0℃に冷却し、水 (50 mL) の付加によってクエンチした。相を分離し、水溶物をジクロロメタン (2×100 mL) によって抽出した。合わせた有機抽出物を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液: 高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率: 74%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.46 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)。

【1450】

57.4の調製

57.2 (0.40 g, 0.85 mmol, 1.0当量) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、窒素の雰囲気下、0℃にて、5.1 (0.18 mL, 5.60 mmol, 6.6当量) を滴下して加えた。この反応混合物を0℃にて30分間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (50 mL) および水 (50 mL) を加え、反応混合物を10分間攪拌した。相を分離し、水相をジクロロメタン (2×50 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、真空下で濃縮

10

20

30

40

50

した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：67%

質量スペクトル解析 $m/z = 466.43 (M-H)^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)。

【1451】

10

57.5の調製

57.4 (0.25 g, 0.54 mmol, 1.0当量)のエタノール (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、酢酸ナトリウム (0.29 g, 3.58 mmol, 6.7当量) および 2.8c (0.18 mL, 2.94 mmol, 5.5当量) を加えた。この反応混合物を 90℃ で終夜還流した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油を水 (50 mL) で希釈した後、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：73%

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (m, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.93 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 451.33 (M+H)^+$ 。

【1452】

57Dの調製

57.5 (0.15 g, 0.33 mmol, 1.0当量)のメタノール (4 mL) および水 (1 mL) の溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、炭酸カリウム (0.30 g, 2.19 mmol, 6.6当量) を加えた。この反応を終夜室温で攪拌した。この反応混合物を、水および酢酸エチルで希釈した。相を分離し、有機相を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。

30

収率：94%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 356.30 (M+H)^+$ 。

【1453】

実施例 58A

40

58.1aの調製

2.5 (3.58 g, 6.18 mmol, 1.0当量)の1,4-ジオキサン (18 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、水 (9.26 mL, 18.53 mmol, 3.0当量) 中の 2M の炭酸カリウムの溶液、3.6a (1.11 g, 6.79 mmol, 1.1当量)、および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン複合体 (1:1) (0.25 g, 0.31 mmol, 0.05当量) を加えた。この反応混合物を 60℃ で 4 時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却した後、水 (20 mL) で希釈し、室温で更に 20 分間攪拌した。その後、この混合物をジエチルエーテル (1×20 mL) で抽出した。この有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し

50

た（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：54%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.83 (s, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 509.56$ (M+H) $^+$ 。

【1454】

58Aの調製

58.1a (0.60 g、1.18 mmol、1.0当量) のメタノール (5 mL) 溶液に、窒素の雰囲気下、室温にて、4Mの塩化水素の1,4-ジオキサン (0.59 mL、2.40 mmol、2.0当量) 溶液を加えた。この反応混合物を室温で2日間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この結果生じた油をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ジクロロメタン／メタノール混合物、（メタノールは10%の水酸化アンモニウムを含む））。

収率：25%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (br s, 2H), 9.19 (br s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.06 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 295.32$ (M+H) $^+$ 。

【1455】

実施例58B

以下の例を除き、58Aに記載したものと類似の手順によって、実施例58Bが得られた。

工程58.1: 3.6aは、31.1nと置き換えた。

工程58.2: 58.1aは、58.1bと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 9.14 (br s, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.02 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 350.33$ (M+H) $^+$ 。

【1456】

実施例58C

58.2の調製

2.5 (15.00 g、25.87 mmol、1.00当量) の1,4-ジオキサン (65 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、水 (32 mL) 中の炭酸カリウム溶液 (10.73 g、77.63 mmol、3.0当量)、フェニルホウ酸 (3.47 g、28.46 mmol、1.1当量)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.49 g、1.29 mmol、0.05当量) を加えた。この反応混合物を80℃で終夜攪拌した。この反応混合物を室温に冷却した後、水 (20 mL) で希釈し、更に室温で20分間攪拌した。その後、この混合物をジエチルエーテル (1×20 mL) で抽出した。この有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した（溶離液：高極性ヘキサン／酢酸エチル混合物）。

収率：39%

質量スペクトル解析 $m/z = 508.53$ (M+H) $^+$ 。

【1457】

10

20

30

40

50

58. 3の調製

58. 2 (5. 11 g、10. 06 mmol、1. 0当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0℃にて、1 Mのテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン (30. 19 mL、30. 19 mmol、3. 0当量) 溶液を滴下して加えた。この反応混合物を室温に温めて、室温で終夜攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) で希釈した後、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。この有機相を1 N塩化水素水溶液 (50 mL) で洗浄した後塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。その後、この生成物をジエチルエーテルによって粉末化し、真空濾過によって分離し、真空下で一晩の乾燥させた。

10

収率：89%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8. 92 (s, 1H), 7. 43 (m, 3H), 7. 34 (m, 2H), 6. 78 (d, 1H), 6. 58 (m, 1H), 6. 40 (d, 1H), 5. 77 (s, 1H), 3. 71 (m, 2H), 3. 23 (m, 2H), 1. 82 (m, 2H), 1. 65 (m, 2H), 1. 41 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 394. 44$ (M+H)⁺。

【1458】

58. 5aの調製

58. 3 (0. 50 g、1. 27 mmol、1. 0当量) および炭酸カリウム (0. 58 g、4. 19 mmol、3. 3当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0℃にて、2. 8c (0. 26 mL、4. 19 mmol、3. 3当量) を滴下して加えた。この反応混合物を100℃で3日間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) およびジエチルエーテル (50 mL) との間に分配した。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

20

収率：58%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7. 43 (m, 3H), 7. 35 (m, 2H), 6. 92 (d, 1H), 6. 81 (m, 1H), 6. 46 (d, 1H), 5. 84 (s, 1H), 3. 71 (m, 2H), 3. 61 (s, 3H), 3. 24 (m, 2H), 1. 83 (m, 2H), 1. 68 (m, 2H), 1. 41 (s, 9H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 408. 86$ (M+H)⁺。

【1459】

58Cの調製

58. 5a (0. 30 g、0. 74 mmol、1. 0当量) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にて、2 Mの塩化水素のジエチルエーテル (2. 02 mL、4. 04 mmol、5. 5当量) 溶液を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した。この反応混合物は減圧下で濃縮して、酢酸エチルによってその後粉末化した。この生成物を真空濾過によって分離し、終夜真空下で乾燥した。

40

収率：69%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9. 17 (br s, 2H), 7. 44 (m, 3H), 7. 37 (m, 2H), 7. 00 (d, 1H), 6. 84 (m, 1H), 6. 47 (d, 1H), 5. 90 (s, 1H), 3. 62 (s, 3H), 3. 20 (m, 4H), 2. 03 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 308. 28$ (M+H)⁺。

【1460】

実施例58D

以下の例を除き、58Cに記載したものと類似の手順によって、58dが得られた。

工程58. 5：2. 8cは、58. 4と置き換えた。

工程58. 6：58. 5aは、58. 5bと置き換えた。 ^1H NMR (400 MHz,

50

DMSO-d₆) δ 9.07 (br s, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.01 (m, 4H), 1.10 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)

質量スペクトル解析 m/z = 348.26 (M+H)⁺。

【1461】

実施例59A

59.4aの調製

59.2a (3.00 g、14.6 mmol、1.00当量)のメタノール(75 mL)溶液にトリエチルアミン(2.24 mL、16.1 mmol、1.10当量)を加えた。この溶液を氷/水浴中で冷却し、59.3 (1.92 mL、16.1 mmol、1.10当量)をゆっくり加えた。この反応混合物を0°Cで2.5時間攪拌した後、濃縮した。この残渣を塩化メチレンに溶解した。この有機相を水、重炭酸ナトリウム飽和溶液、および塩水によって洗浄した。この有機抽出物を濃縮し、減圧下で乾燥することにより、白色固体2.85 gが得られた。

収率：89%

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 (br s, 1H), 3.59 (m, 4H)。

【1462】

59.6の調製

59.5 (20.0 g、0.110 mol、1.00当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)溶液に、アジ化ナトリウム(7.86 g、0.121 mol、1.10当量)および塩化アンモニウム(6.46 g、0.121 mol、1.10当量)を加えた。この反応混合物を125°Cで20時間加熱し、室温に冷却し、その後、塩水/氷浴中で冷却した。1N塩酸(50 mL)溶液を前記反応混合物にゆっくり加えた。濃厚な沈殿物が形成され、攪拌を容易にするために水(200 mL)を加えた。pH1にするために、6N塩酸溶液(20 mL)を注意深く加えた。固体を濾過し乾燥することにより、オフホワイト色の固体25 gが得られた。

収率：100%

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, 2H), 7.84 (d, 2H)

質量スペクトル解析 m/z = 223.5 (M-H)⁻。

【1463】

59.7aの調製

59.6 (2.33 g、10.4 mmol、1.00当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)溶液にトリエチルアミン(2.89 mL、20.7 mmol、2.00当量)を加えた。その後、前記反応混合物に59.4a (2.85 g、13.0 mmol、1.25当量)を加え、これを室温で16時間攪拌した。この反応が終了しなかったことがLC/MSによって明らかにされ、したがって50°Cで24時間加熱した。この反応混合物を冷水で希釈し、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。この粗生成物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し(溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)、この結果生じた固体をヘキサン中で粉末化し、濾過して乾燥することにより、白色固体の1.67 gが得られた。

収率：44%

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (t, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 4.90 (m, 2H), 3.76 (m, 2H)

質量スペクトル解析 m/z = 362.2 (M-H)⁻。

【1464】

59.8aの調製

59.7a (1.00 g、2.75 mmol、1.00当量)、32.1 (2.35 g

、5.49 mmol、2.00当量)、および炭酸カリウム(1.14、8.24 mmol、3.00当量)のジオキサン(25 mL)および水(5 mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.200 g、0.10 mmol、0.05当量)を加えた。この反応混合物を室温で16時間の攪拌し、45℃で1時間加熱した後、水で希釈した。塩化メチレンを加え、相を分離した。この水相を塩化メチレンで再び洗浄し、有機抽出物を合わせて減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し(溶離液:高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)明るい黄色の発泡体1.52 gが得られた。

収率:95%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 583.6$ ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

【1465】

59.9aの調製

59.8a(1.50 g、2.56 mmol、1.00当量)のメタノール(40 mL)溶液に炭酸カリウム(1.77 g、12.8 mmol、5.00当量)を加えた。この反応混合物を50℃で24時間加熱し、更に60℃で24時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液:高極性メタノール/塩化メチレン混合物(5%の水酸化アンモニウムを含むメタノール))明るいオレンジ発泡体1.11 gを得た。

収率:88%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.69 (t, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 489.5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1466】

59Aの調製

59.9a(0.500 g、1.02 mmol、1.00当量)の塩化メチレン(15 mL)溶液に、2.0 M塩酸のジエチルエーテル(3.10 mL、6.10 mmol、6.00当量)溶液を加えた。この反応混合物を室温で3日間攪拌した。この結果生じた固体を濾過されて、ジエチルエーテルですすぎ、乾燥することにより、薄い橙色の固体458 mgが得られた。

収率:96%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (brs, 2H), 8.27 (brs, 3H), 8.17 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.05 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.05 (brm, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 389.4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

元素分析:

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$, 2HCl , $1.5\text{H}_2\text{O}$

理論値:%C 54.10; %H 5.98; %N 17.21; %Cl 14.52

実測値:%C 54.43; %H 5.94; %N 16.90; %Cl 14.80。

【1467】

実施例59B

以下の例を除き、59Aに記載したものと類似の手順によって、59Bが得られた。

工程59.2:59.2aは、59.2bと置き換えた。

工程59.4:59.4aは、59.4bと置き換えた。

工程59.5:59.7aは、59.7bと置き換えた。

工程59.6:59.8aは、59.8bと置き換えた。

工程59.7:59.9aは、59.9bと置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (brs, 2H), 8.15 (m, 5H), 7.59 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.91 (t, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.93 (brm, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.06 (brm, 4H)

10

質量スペクトル解析 $m/z = 403.4$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₃H₂₆N₆O, 2HCl, 1H₂O

理論値: %C 55.99; %H 6.13; %N 17.03

実測値: %C 56.01; %H 6.23; %N 16.93。

【1468】

実施例59C

59.2cの調製

59.1a (4.79g、46.4mmol、1.00当量)の48%の臭化水素酸水溶液(10mL)を、105℃で4時間還流した。この反応物を濃縮し、乾燥することにより、粘着性の黄褐色の固体10.1gが得られた。

20

収率: 88%

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.76 (brs, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.78 (brm, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.60-1.30 (brm, 5H)。

【1469】

以下の例を除き、59Aに記載したものと類似の手順によって、59Cが得られた。

工程59.2:59.2aは、59.2cと置き換えた。

工程59.4:59.4aは、59.4cと置き換えた。

30

工程59.5:59.7aは、59.7cと置き換えた。

工程59.6:59.8aは、59.8cと置き換えた。

工程59.7:59.9aは、59.9cと置き換えた。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (brs, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.90 (brs, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.77 (t, 2H), 3.21 (brm, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.06 (brm, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.36 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 431.5$ (M+H)⁺

元素分析:

40

C₂₅H₃₀N₆O, 2HCl, 2/3H₂O

理論値: %C 58.25; %H 6.52; %N 16.30; %Cl 113.76

実測値: %C 58.01; %H 6.45; %N 16.24; %Cl 114.10。

【1470】

実施例59D

59.2dの調製

59.1b (5.00g、42.7mmol、1.00当量)の48%の臭化水素酸水溶液(10mL)を105℃で4時間還流した。この反応物を濃縮し乾燥することにより、オレンジ/茶色の油9.27gが得られた。

収率: 83%

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (brs, 3H), 3.38 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.35 (brm, 5H)。

【1471】

以下の例を除き、59Aに記載したものと類似の手順によって、59dが得られた。

工程59.2: 59.2aは、59.2dと置き換えた。

工程59.4: 59.4aは、59.4dと置き換えた。

工程59.5: 59.7aは、59.7dと置き換えた。

工程59.6: 59.8aは、59.8dと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (brs, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.91 (brs, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.77 (t, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.75 (brs, 2H), 2.13-1.96 (brm, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.34 (brm, 4H)

10

質量スペクトル解析 $m/z = 445.5$ (M+H)⁺

元素分析:

C₂₆H₃₂N₆O, 2HCl, 1.25H₂O

理論値: %C 57.83; %H 6.81; %N 15.56

実測値: %C 57.99; %H 6.83; %N 15.63。

【1472】

20

実施例59E

59.10aの調製

59.9a (0.400 g、0.82 mmol、1.00当量) およびトリエチルアミン (0.342 mL、2.46 mmol、3.00当量) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、氷/水浴中、無水酢酸 (0.085 mL、0.900 mmol、1.10当量) を加えた。この反応混合物を室温に温めて、室温で更に6時間攪拌し、1N塩酸溶液で希釈した。これらの相を分離し、水相を塩化メチレンによって抽出した。この有機抽出物を合わせて減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し (溶離液: 高極性酢酸エチル/ヘキサン混合物)、白い発泡体400 mgが得られた。

収率: 91%

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, 2H), 8.07 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 531.4$ (M+H)⁺。

59Eの調製

59.10a (0.390 g、0.735 mmol、1.00当量) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にジエチルエーテル (1.50 mL、2.90 mmol、4.00当量) の2.0Mの塩酸溶液を加えた。この反応混合物を室温で3日間攪拌した。この固体を濾過し、塩化メチレンおよびジエチルエーテルですすぎ、乾燥することにより、白色固体335 mgが得られた。

40

収率: 98%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (brs, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.09 (t, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.05 (brm, 4H), 1.77 (s, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 431.5$ (M+H)⁺

元素分析:

50

$C_{24}H_{26}N_6O_2$, 1 HCl, 0.5 H_2O

理論値：%C 60.56；%H 5.93；%N 17.66

実測値：%C 60.39；%H 5.81；%N 17.53。

【1473】

実施例 59F

以下の例を除き、59Eに記載したものと類似の手順によって、59Fが得られた。

工程 59.8：59.9aは、59.9bと置き換えた。

工程 59.9：59.10aは、59.10bと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (brs, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.01 (brt, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.77 (t, 2H), 3.22 (brm, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.16–1.97 (brm, 6H), 1.80 (s, 3H)

質量スペクトル解析 $m/z = 445.5$ (M+H)⁺

元素分析：

$C_{25}H_{28}N_6O_2$, 1 HCl, 1.5 H_2O

理論値：%C 59.11；%H 6.35；%N 16.54

実測値：%C 59.46；%H 6.27；%N 16.60。

【1474】

実施例 59G

以下の例を除き、59Eに記載したものと類似の手順によって、59Gが得られた。

工程 59.8：59.9aは、59.9cと置き換えた。

工程 59.9：59.10aは、59.10cと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (brs, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.82 (brt, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.75 (t, 2H), 3.22 (brm, 4H), 3.00 (q, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (brm, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 473.5$ (M+H)⁺

元素分析：

$C_{27}H_{32}N_6O_2$, 1 HCl, 2/3 H_2O

理論値：%C 62.24；%H 6.64；%N 16.13

実測値：%C 61.92；%H 6.65；%N 15.91。

【1475】

実施例 59H

以下の例を除き、59Eに記載したものと類似の手順によって、59Hが得られた。

工程 59.8：59.9aは、59.9dと置き換えた。

工程 59.9：59.10aは、59.10dと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (brs, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.80 (brt, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.75 (t, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.99 (q, 2H), 2.12–1.94 (brm, 6H), 1.77 (s, 3H), 1.34 (brm, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 487.5$ (M+H)⁺

元素分析：

$C_{28}H_{34}N_6O_2$, 1 HCl, 1 H_2O

理論値：%C 62.15；%H 6.89；%N 15.53

実測値：%C 62.27；%H 6.83；%N 15.48。

【1476】

実施例59I

59.11aの調製

59.9a (0.250g、0.512mmol、1.00当量) およびトリエチルアミン (0.214mL、1.54mmol、3.00当量) の冷却塩化メチレン (20mL) 溶液に、氷/水浴中、メタンスルホニルクロリド (7.4) (0.044mL、0.563mmol、1.10当量) を加えた。この反応物を0℃で30分間攪拌し、水で希釈した。これらの相を分離し、水溶物を塩化メチレンによって抽出した。この有機抽出物を合わせて減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し (溶離液: 高極性酢酸エチル/ヘキサン混合物)、白い発泡体164mgが得られた。

10

収率: 57%

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.14 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (brs, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.85 (t, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.32 (brs, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

質量スペクトル解析 $m/z = 565.6$ (M-H) $^-$ 。

【1477】

59Iの調製

59.11a (0.155g、0.274mmol、1.00当量) の塩化メチレン (10mL) 溶液に、2.0M塩酸のジエチルエーテル (0.55mL、1.10mmol、4.00当量) 溶液を加えた。この反応物を室温で16時間攪拌した。この固体を濾過し、塩化メチレンおよびジエチルエーテルによってすすぎ、乾燥することにより、白色固体83mgが得られた。

20

収率: 58%

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.04 (brs, 2H), 8.15 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.85 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.23 (brm, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.07 (brm, 4H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 467.3$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 1HCl, 0.5H₂O

理論値: %C 53.95; %H 5.51; %N 16.41

実測値: %C 54.00; %H 5.39; %N 16.10。

【1478】

実施例59J

以下の例を除き、59Iに記載したものと類似の手順によって、59Jが得られた。

工程59.10: 59.9aは、59.9bと置き換えた。

工程59.11: 59.11aは、59.11bと置き換えた。

40

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.90 (brs, 2H), 8.15 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.83 (t, 2H), 3.22 (brm, 4H), 3.06 (q, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.11 (brm, 2H), 2.01 (brm, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 481.5$ (M+H) $^+$

元素分析:

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 1HCl, 0.5H₂O

理論値: %C 54.80; %H 5.75; %N 15.98

実測値: %C 54.96; %H 5.64; %N 15.67。

50

【1479】

実施例59K

以下の例を除き、59Iに記載したものと類似の手順によって、59Kが得られた。

工程59.10: 59.9aは、59.9cと置き換えた。

工程59.11: 59.11aは、59.11cと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.76 (t, 2H), 2.92 (br m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 509.5$ (M+H) $^{+}$

元素分析:

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 1.45 H_2O

理論値: %C 58.40; %H 6.58; %N 15.71

実測値: %C 58.79; %H 6.58; %N 15.31。

【1480】

実施例59L

以下の例を除き、59Iに記載したものと類似の手順によって、59lが得られた。

工程59.10: 59.9aは、59.9dと置き換えた。

工程59.11: 59.11aは、59.11dと置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (br s, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.76 (t, 2H), 3.22 (br m, 4H), 2.91 (q, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.05 (br m, 6H), 1.39 (br m, 6H)

質量スペクトル解析 $m/z = 523.6$ (M+H) $^{+}$

元素分析:

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 1HCl, 0.5 H_2O

理論値: %C 57.08; %H 6.39; %N 14.79

実測値: %C 57.36; %H 6.34; %N 14.81。

【1481】

実施例60A

60.2の調製

60.1 (5.00 g, 56.1 mmol, 1.00当量) およびトリエチルアミン (15.6 mL, 112 mmol, 2.00当量) の冷却メタノール (100 mL) 溶液に、氷/水浴中、59.3 (7.34 mL, 61.7 mmol, 1.10当量) を加えた。この反応混合物を0°Cで1.5時間攪拌した後、濃縮した。この混合物を塩化メチレンに溶解し、0.5 N塩酸溶液で洗浄した。この水相を5%のメタノール/塩化メチレンで3回抽出した。この有機抽出物を合わせて濃縮し、乾燥することにより、オレンジ色の油6.96 gが得られた。

収率: 67%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72 (t, 2H), 3.41 (q, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.70 (m, 4H)。

60.3の調製

60.2 (3.69 g, 19.9 mmol, 1.00当量) およびトリエチルアミン (5.56 mL, 39.9 mmol, 2.00当量) の冷却塩化メチレン (100 mL) 溶液に、氷/水浴中、7.4 (2.31 mL, 29.9 mmol, 1.50当量) を加えた。この反応混合物を室温に温めて、室温でさらに1時間攪拌し、水で希釈した。これらの相を分離し、水相を塩化メチレンによって抽出した。この有機抽出物を合わせて、0.5 Mの塩酸溶液で洗浄した。この有機抽出物を濃縮し、乾燥することにより、オレンジ色の油

4. 96 g が得られた。

収率：95%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (br m, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.22 (q, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.62 (m, 4H)

質量スペクトル解析 $m/z = 262.6$ (M-H)⁻

以下の例を除き、59Aに記載したものと類似の手順によって、60Aが得られた。

工程60.3：工程59.4からの59.4aを60.3と置き換えた。

工程60.4：工程59.5からの59.7aを60.4と置き換えた。

工程60.5：工程59.6からの59.8aを60.5と置き換えた。

工程60.6：工程59.7からの59.9aを60.6と置き換えた。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (br s, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.97 (br s, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.82 (t, 2H), 3.21 (br m, 4H), 2.83 (t, 2H), 2.06 (br m, 6H), 1.61 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 417.5$ (M+H)⁺

元素分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$, 2HCl, 3/2H₂O

理論値：%C 55.81；%H 6.44；%N 16.27；%Cl 13.73

実測値：%C 55.95；%H 6.48；%N 16.28；%Cl 14.00。

20

【1482】

実施例60B

以下の例を除き、59Eに記載したものと類似の手順によって、60Bが得られた。

工程60.7：工程59.8からの59.9aを60.6と置き換えた。

工程60.8：工程59.9からの59.10aを60.7と置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (br s, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.90 (br t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (t, 2H), 3.22 (br m, 4H), 3.07 (q, 2H), 2.04 (br m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.42 (m, 2H)

30

質量スペクトル解析 $m/z = 459.5$ (M+H)⁺

元素分析：

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$, 1HCl, 3/2H₂O

理論値：%C 59.82；%H 6.56；%N 16.10

実測値：%C 59.77；%H 6.31；%N 16.05。

【1483】

実施例60C

以下の例を除き、59Iに記載したものと類似の手順によって、60Cが得られた。

工程60.9：工程59.10からの59.9aを60.6と置き換えた。

工程60.10：工程59.11からの59.11aを60.8と置き換えた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78 (t, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)

質量スペクトル解析 $m/z = 495.5$ (M+H)⁺

元素分析：

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 1H₂O

理論値：%C 58.58；%H 6.29；%N 16.39

実測値：%C 58.78；%H 5.94；%N 16.40。

50

【1484】

実施例61A、61B

61.1の調製

49.9 (1.47 g、2.65 mmol、1当量)のメタノール(80 mL)攪拌溶液に、10%のPd/C (294 mg)を加えた。この反応混合物は、水素バルーンを用いた水素雰囲気下で終夜攪拌した。その後、この反応混合物を濾過し、触媒をメタノールによって洗浄し、濾液を真空で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液:高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

収率:~100%。

61.2a (61.2b)の調製:

10

化合物61.1 (1.47 g、2.64 mmol)のキラルの分離を行い、2つの鏡像異性的に純粋な異性体61.2a (600 mg、40.8%)および61.2b (550 mg、37.4%)が得られた。

HPLC条件:

カラム:Chiralcel AD 2x15 cm

流速:20 mL/分, 75% A, 25% B

検出:UV 254 nm

移動相A:ヘキサン

移動相B:60 EtOH/40 MeOH。

61.2a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 5.12 (brs, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.38–3.10 (m, 7H), 1.98 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.67–1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.27 (m, 3H), 1.18 (m, 3H)

20

(($2^5_D - 62.10^\circ$ (c=1.34, MeOH)

61.2b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 5.12 (brs, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.38–3.10 (m, 7H), 1.98 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.67–1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.27 (m, 3H), 1.18 (m, 3H)。

30

(($2^5_D + 62.82^\circ$ (c=1.19, MeOH)。

【1485】

61Aの調製

純粋なエナンチオマー61.2a (590 mg、1.06 mmol)のメタノール(30 mL)溶液に、ジオキサン(2.65 mL、10.6 mmol、10当量)中の4.0 M塩酸を加えた。この混合物を周囲温度で24時間攪拌し、ジオキサン(1.0 mL、4 mmol、3.8当量)中の4.0 M塩酸の更なる量を前記反応混合物に加え、室温でさらに3日間攪拌した。この溶媒を真空で蒸発させた。この残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離液:塩化メチレン-メタノール10:1)。

40

収率:77.5%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (brs, 1H), 8.93 (brs, 1H), 8.78 (brs, 1H), 7.02–6.86 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.39–3.18 (m, 7H), 2.98 (m, 1H), 2.05–1.82 (m, 6H), 1.10 (m, 6H)

(($2^5_D - 47.31^\circ$ (c=0.96, MeOH)

質量スペクトル解析 $m/z = 413.91$ (M+H) $^+$

元素分析:

50

$C_{24}H_{29}FN_2O_3$, $1HCl$, $9/10H_2O$

理論値：%C 61.97；%H 6.89；%N 6.02

実測値：%C 61.89；%H 6.72；%N 5.95。

【1486】

61Bの調製

純粋なエナンチオマー61.2b (550mg、0.988mmol) のメタノール (30mL) 溶液に、ジオキサン (2.47mL、9.88mmol、10当量) 中の4.0M塩酸を加えた。この混合物を2日間周囲温度で攪拌した。ジオキサン (1.0mL、4mmol、4当量) 中の4.0M塩酸の更なる量を前記反応混合物に加え、室温でさらに3日間攪拌した。この溶媒を真空で蒸発させた。この残渣をカラムクロマトグラフィー

10

収率：86%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.90 (brs, 1H), 7.0–6.86 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.39–3.16 (m, 7H), 2.98 (m, 1H), 2.03–1.82 (m, 6H), 1.10 (m, 6H).

(($2^5D + 46.78^\circ$ (c = 1.17, MeOH)

質量スペクトル解析 $m/z = 413.88$ (M+H) $^+$

元素分析：

20

$C_{24}H_{29}FN_2O_3$, $1HCl$, $13/10H_2O$

理論値：%C 61.02；%H 6.96；%N 5.93

実測値：%C 61.00；%H 6.78；%N 5.88。

【1487】

61.4の調製

オーベンゾトリアゾール-1-yl-N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (0.41g、1.28mmol、1.1当量) を21C (0.50g、1.28mmol、1.1当量)、61.3 (0.29g、1.16mmol、1.0当量)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.46mL、2.56mmol、2.2当量) のアセトニトリル (4mL) の溶液に、0℃で加えた。この反応混合物を室温に温めて、室温で、更に2日間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、酢酸エチルに再融解した。この溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (50mL) および塩水 (50mL) によって洗浄し、その後、硫酸ナトリウムによって乾燥して、これを減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶離液：高極性ヘキサン/酢酸エチル混合物)。

30

収率：95%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.13 (m, 6H)

40

質量スペクトル解析 $m/z = 642.13$ (M+H) $^+$

X線結晶学的解析：

61.4 (50mg、0.008mmol、1当量) をメタノール水溶液 (MeOH/水 = 80:20) のに溶解させて、室温で9ヵ月間の静置することにより、単結晶がプレートとして成長した。

61.4の結晶のデータおよび構造精密化：

実験式： $C_{36}H_{35}BrN_2O_3$

50

式量：623.57

温度：120(2) K

波長：0.71073 Å

結晶系，空間群：単斜晶，P2(1)

単位格子寸法：

a = 7.435(3) Å； $\alpha = 90^\circ$.

b = 14.851(6) Å； $\beta = 93.695(6)^\circ$.

c = 13.628(5) Å； $\gamma = 90^\circ$.

容積：1501.7(10) Å³

Z，計算密度：2，1.379 Mg/m³

吸収係数：1.408 mm⁻¹

F(000)：648

結晶サイズ：0.22 × 0.10 × 0.04 mm

データ収集のシータ範囲：2.03～28.27°.

限界指数：-9 ≤ h ≤ 9，-19 ≤ k ≤ 18，-17 ≤ l ≤ 17

収集された反射／固有：16930／6798 [R(int) = 0.0287]

完全性からシータまで = 28.27：94.1%

吸収補正：均等物からの半実験値

最大及び最小透過率：0.9458 および 0.7470

精製方法：F²の完全マトリックス最小二乗法

データ／制限／パラメータ：6798／1／381

F²の適合度 = 1.034

最終R指数 [I > 2σ(I)]：R1 = 0.0340，wR2 = 0.0846

R指数(全データ)：R1 = 0.0354，wR2 = 0.0857

完全構造パラメータ：-0.002(5)

最大相違ピークと空孔：0.792 及び -0.236 e. Å⁻³

生物学的方法

インビトロアッセイ

表2に記載した化合物の効力は、クローン人間に対する非選択的オピオイドアンタゴニスト([3H]ジプレノルフィン)および異なる細胞系において表されるオピオイド受容体の結合を阻害する各化合物の濃度範囲性能を試験することによって判定した。IC₅₀値は、Windows(登録商標)版GraphPad Prism第3.00版(GraphPad Software、サンディエゴ)を用いているの非線形データ解析によって得られた。K_i値は、Cheng-PrusoffのIC₅₀値補正によって得られた。

【1488】

受容体結合

受容体結合方法(DeHaven-Hudkins(1998))は、Raynorら(1994)の方法の変法であった。以前のように、緩衝液Aの希釈および均質化の後、250 L中の膜タンパク(10～80 g)を96穴ディープウェルポリスチレンタイタープレート(Beckman)において、緩衝A 250 L中、試験化合物および[3H]ジプレノルフィン(0.5～1.0 nM、40,000～50,000 dpm)を含む混合物に加えた。室温で1時間培養した後、前記検体を、0.5%(w/v)のポリエチレニミンおよび0.1%(w/v)のウシ血清アルブミンの水溶液においてあらかじめ浸したGF/Bフィルターで濾過した。このフィルターを1 mLの冷却50 mMのトリスHCl(pH 7.8)で4回すすぎ、フィルタ上残存する放射能をシンチレーション分光法で測定した。滴定曲線の最小値で決定される非特異的結合は、10 Mのナロキソンを含む別々の分析ウェルによって確認した。K_i値は、Windows(登録商標)版(GraphPad Software、サンディエゴ、カリフォルニア州)GraphPad Prism(商標)第3.00を用いている12ポイントの滴定曲線の非線形後退適合から

10

20

30

40

50

導かれるの Cheng-Prusoff の IC_{50} 値補正によって測定した。

【1489】

阻害剤の平衡解離定数 (K_i) を決定するために、さまざまな濃度の試験化合物の存在下、放射性配位子結合 (cpm) を測定した。放射性配位子結合の最大抑制の $1/2$ (EC_{50}) を与える濃度は、以下の方程式に適合する最も良い非線形回帰から決定し、

【1490】

【数1】

$$Y = \text{上端} + \frac{(\text{上端} - \text{下端})}{1 + 10^{X - \text{LogEC}_{50}}}$$

10

【1491】

ここで、

Y は各試験化合物の各濃度における放射性配位子結合の量であり、Bottom は無数の試験化合物濃度の存在下、放射性配位子結合の計算量であり、Top は試験化合物がない場合の放射性配位子結合の計算量であり、X は試験化合物濃度の対数であり、 LogEC_{50} は結合した放射性配位子の量が Top と Bottom との間である試験化合物濃度の $\log$ である。非線形回帰は、Prism (商標) プログラム (GraphPad Software、サンディエゴ、カリフォルニア州) を用いて実行した。 K_i 値は、以下の方程式によって EC_{50} 値から決定し、

【1492】

20

【数2】

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + \frac{[\text{リガンド}]}{K_d}}$$

【1493】

ここで [リガンド] は、放射性配位子の濃度であり、 K_d は放射性配位子の平衡解離定数である。

【1494】

受容体が介在した [^3H] GTP γ S 結合

30

各々の受容体における化合物の効力および有効性は、受容体結合を測定するために用いられる同じ膜標品における受容体が介在した [^3H] GTP γ S 結合を用いた Seilly らの方法 (1997)、並びに Traynor および Nahorski の方法 (1995) の変法によって評価する。分析は、96穴 Flash Plates R (Erkin Elmer Life Sciences, Inc、ボストン、マサチューセッツ州) において行う。適切な受容体 (50~100 g のタンパク質) を表している CHO 細胞から調製される膜は、50 mM のトリス-HCl バッファー (pH 7.8) 中に、100 pM [^3H] GTP γ S (約 100,000 dpm)、3.0 M の GDP、75 mM の NaCl、15 mM の $MgCl_2$ 、1.0 mM のエチレンジトリコールビス (2-アミノエチルエーテル) -N,N,N',N'-テトラ酢酸、1.1 mM のジチオスレイトール、10 g/mL のロイペプチン、10 g/mL のペプスタチン A、200 g/mL のバシトラシン、および 0.5 g/mL のアプロチニンを含み、更にアンタゴニストを含み、かつアンタゴニストを含む或いはアンタゴニストを含まない、分析混合物中に添加する。室温にて 1 時間培養した後、前記プレートを実閉し、5 分間のスインギングバケットロータを 800 x g にて遠心分離し、Top Count マイクロプレートシンチレーションカウンタ (Packard Instrument 社、メリデン、コネチカット州) によって、結合放射能を測定する。

40

【1495】

アゴニストの EC_{50} 値は、Windows (登録商標) 版 GraphPad Prism (商標) 第 3.00 版 (GraphPad Software、サンディエゴ、カリ

50

フォルニア州)を用いて、1.0の傾斜指数を有するS字形の用量反応のための4パラメータ方程式に対する、8または12ポイント滴定曲線の非線形回帰適合性からまで決定する。

【1496】

IC₅₀値を決定するために、アゴニスト刺激 [³⁵S] GTPγS結合の最大限抑制濃度の半分を与える濃度、およびアゴニストの固定濃度およびアンタゴニストの様々な濃度の存在下、[³⁵S] GTPγSの結合量を測定した。アゴニストのこの固定濃度は、EC₈₀であり、GTPγS結合 [³⁵S] の極大値刺激の80%を与える濃度であった。μ、δ、およびκオピオイド受容体それぞれを介した [³⁵S] GTPγS結合を刺激するために、アゴニストであるロペラミド (100 nM)、U50, 488 (50 nM)、およびBW373U86 (2.0 nM)を用いた。このIC₅₀値は、Windows (登録商標)版GraphPad Prism (商標)第3.00版を用いて、傾斜指数1.0のを有するS字形の用量反応の4パラメータ方程式データに対して最も良い非線形回帰適合からのためのまで決定した。

10

【1497】

化合物の効力は、別々の細胞系において表されるμ、κ、δオピオイド受容体クローン人間に対する非選択的オピオイドアンタゴニスト ([³H] ジプレノルフィン) 阻害する各化合物の濃度範囲の能力を試験することによって決定したすべての化合物 (表2に含まれる化合物) は、2 mM (K_i 値) 未満のヒトクローンオピオイド受容体に対する親和性を有する結合を試験した。これらの化合物は、δ/κおよびδ/μの高い選択性 (少なくとも10倍) を示す。アゴニストのこの効力は、クローン化ヒトオピオイド受容体を含む膜と結合しているGTPγS [³⁵S] を刺激するそれらの能力によって評価した。表2に記載したすべての化合物は、オピオイド受容体のアゴニストであることを示した。

20

【1498】

例のように、33 M (表2) は、9.7 nM、>1000 nM、および1000 nMの親和性 (K_i 値として表される) を有するδ、μ、およびκオピオイド受容体に対して結合する。さらに、33 Mは、インビトロアゴニスト活性 (EC₅₀ = 287 nM) を示した。

【1499】

更なる実として、43 D (表2) は、2.5 nM、>1000 nM、および1000 nMの親和性 (K_i 値として表される) を有するδ、μ、およびκオピオイド受容体とそれぞれ結合する。さらに、43 Dは、強い生体外アゴニスト活性 (EC₅₀ = 63 nM) を示した。

30

【1500】

実施例61A (表3) および61B (61A実施例の鏡像異性的類似体) は、0.59 nMおよび75 nMの親和性 (K_i 値として表される) を有するオピオイド受容体と結合する。さらにまた、実施例61Aは、強いインビトロアゴニスト活性 (EC₅₀ = 16.8 nM) を示したが、実施例61Bは、実施例61Aと比較して、より弱いインビトロアゴニスト活性 (EC₅₀ = 1282 nM) を示した。

【1501】

インビトロ分析

完全フロインドアジュバント (FCA) - 痛覚過敏症の誘発

ネズミは、足底内部にFCAを注入し、24時間後、試験化合物を経口投与した。足圧閾値 (Paw Pressure Thresholds: PPT) を薬物処置の60分後に評価した。この分析において、43 Dは、経口投与 (3 mg/kg用量) の後、顕著な抗痛覚過敏活性 (193の±47%抗痛覚過敏) を生成した。

40

【1502】

この文書に記載されている各特許、特許明細書、および公開物の開示は、この参照により、本願明細書に完全に組み込まれる。

【1503】

50

当業者であれば、本発明の好ましい実施形態に対して様々改変と変更態様となされることが理解でき、この種の変更および改造改変と変更態様は、本発明の精神から逸脱することとなされることができ理解するであろう。従って、添付の請求項は、本発明の要旨に該当するそのような同等の変形例をすべて含むものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 4
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 23/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 23/00	
		A 6 1 P 25/08	

(72)発明者 ルボードネック、バートランド
 アメリカ合衆国、1 9 3 2 0 ペンシルバニア州、イースト ファローフィールド、3 1 7 アイ
 ビー レーン
 (72)発明者 チュー、グオーハ
 アメリカ合衆国、1 9 8 1 0 デラウェア州、ウィルミントン、3 1 2 0 ナーマンズ ロード、
 アパートメント ナンバーエルー 1 3

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特表2 0 0 7－5 0 7 5 3 2 (J P, A)
 特表2 0 0 3－5 2 7 3 4 0 (J P, A)
 特表2 0 0 4－5 0 9 8 3 9 (J P, A)
 特開2 0 0 1－0 9 7 9 7 2 (J P, A)
 特表2 0 0 0－5 0 2 6 7 9 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 491/107
 A61K 31/438
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)