(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-511393
(P2025-511393A)
(43)公表日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	104Z	4C086
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	105	
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506		
C07D 491/048 (2006.01)		C07D	491/048	CSP	
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	140	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全837頁）　最終頁に続く

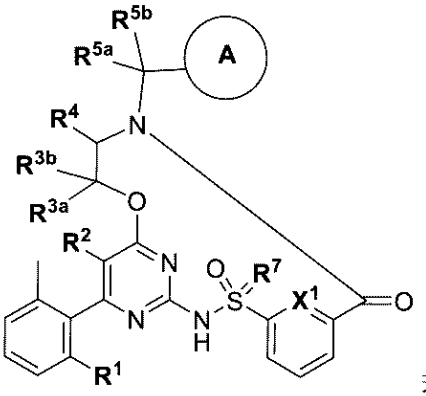
(21)出願番号　特願2024-559021(P2024-559021)
(86)(22)出願日　令和5年4月5日(2023.4.5)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月29日(2024.11.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/017627
(87)国際公開番号　WO2023/196429
(87)国際公開日　令和5年10月12日(2023.10.12)
(31)優先権主張番号　63/328,097
(32)優先日　令和4年4月6日(2022.4.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/393,405
(32)優先日　令和4年7月29日(2022.7.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　598032106
バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
ＶＥＲＴＥＸ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子モジュレーター

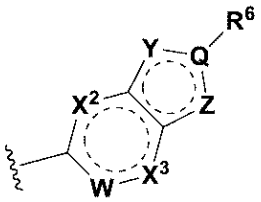
(57)【要約】
本開示は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（ＣＦＴＲ）のモジュレーター、少なくとも１つのそのようなモジュレーターを含む医薬組成物、そのようなモジュレーター及び医薬組成物を使用して嚢胞性線維症を含むＣＦＴＲ媒介性疾患を治療する方法、それらのモジュレーターを用いた併用医薬組成物及び併用療法、並びにそのようなモジュレーターを作製するためのプロセス及び中間体を提供する。本開示の一態様は、式Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物を含む、式Ｉの化合物を含む新規化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物であって、
【化８４０】



式Ｉ

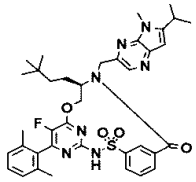
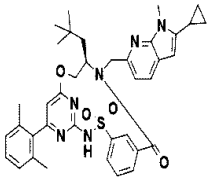
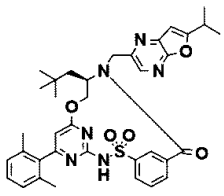
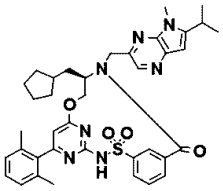
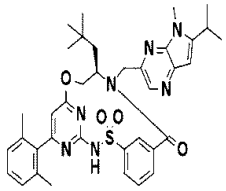
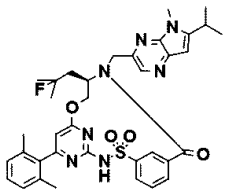
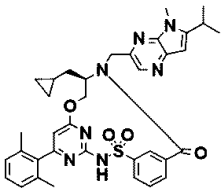
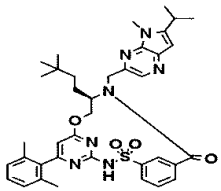
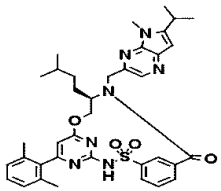
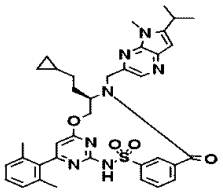
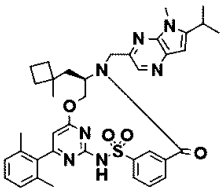
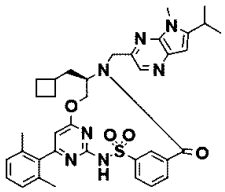
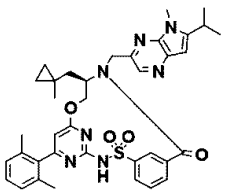
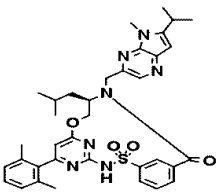
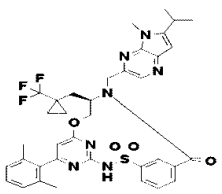
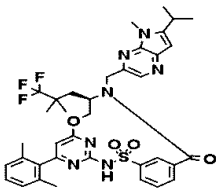
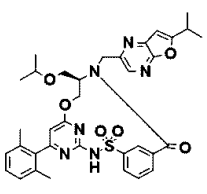
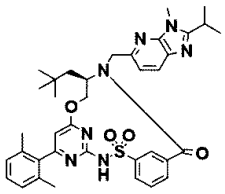
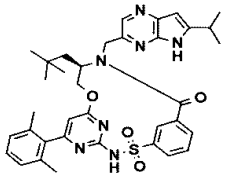
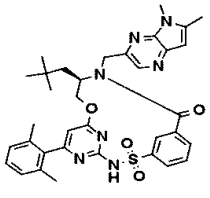
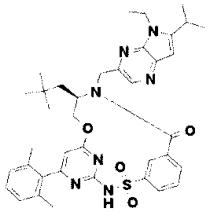
式中、
環Ａが、
【化８４１】



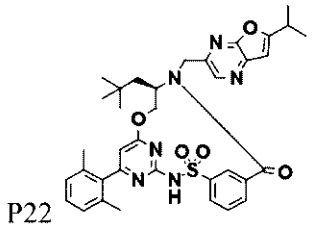
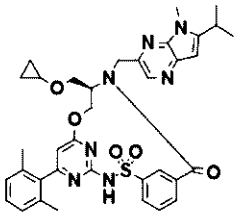
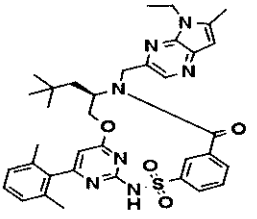
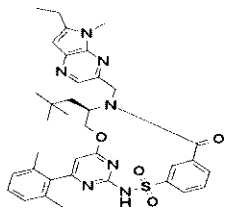
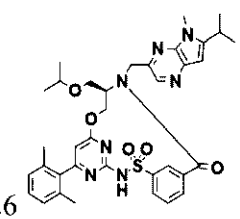
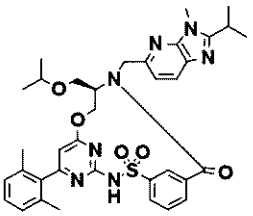
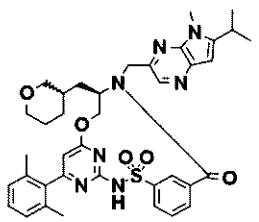
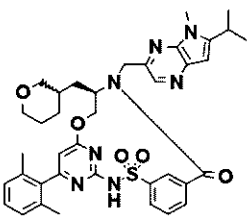
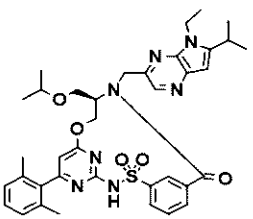
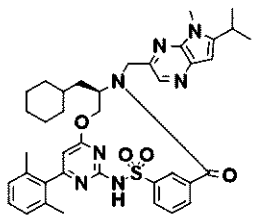
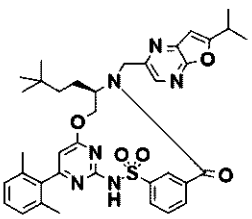
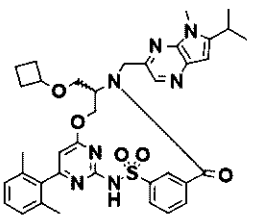
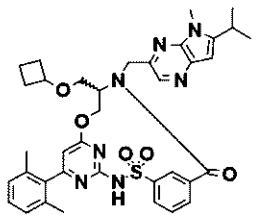
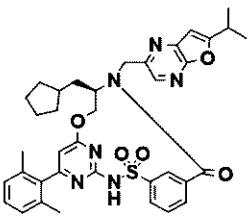
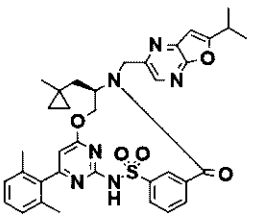
であり、
Ｑが、－Ｃ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｗが、－ＣＨ－、－Ｃ（Ｆ）－、－Ｃ（ＣＦ$_3$）－、及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^1、Ｘ^2、及びＸ^{3}が、各々独立して、－ＣＨ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｙが、－Ｎ－、－Ｎ（Ｒ^y）－、－Ｃ（Ｒ^y）－、及び－Ｏ－から選択され、
Ｒ^{y}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、シアノ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択される基で任意選択的に置換され得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｚが、－ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ－、及び－ＮＲ^{z}から選択され、
Ｒ^{z}が、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから選択され、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される

１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、
・ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、並びに
・Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{9}$アルキルであって、
・Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、
・ＯＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・フェニル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{9}$アルキルから選択され、
Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
Ｒ^{6}が、ハロゲン、４～６員ヘテロシクリル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、及び－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{7}が、Ｏ、及びＮＲから選択され、
Ｒが、水素及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルから選択され、
但し、前記式Ｉの化合物が、

【表１７－１】

P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 

【表１７－２】

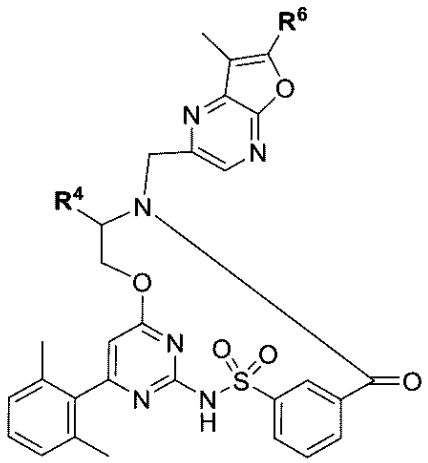
 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27
 P28	 P29	 P30
 P31	 P32	 P33
 P34	 P35	 P36

並びにそれらの互変異性体、重水素化誘導体、及び薬学的に許容される塩から選択されない、式Ｉの化合物、その互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項２】

式Ｉａの化合物：

【化８４２】

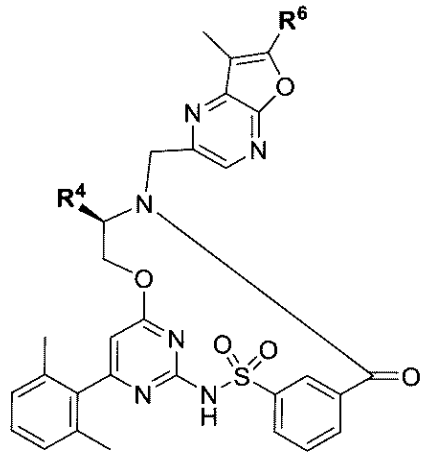


Ｉａ

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、

並びに式Ｉａ（ｉ）の化合物：

【化８４３】



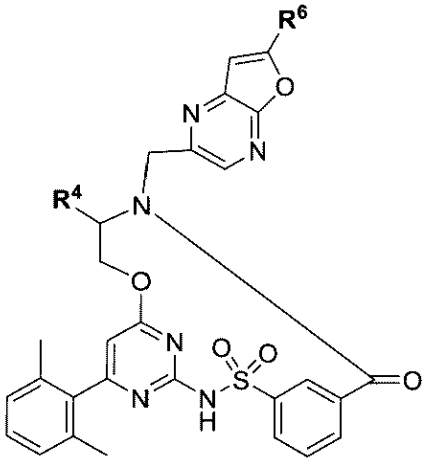
Ｉａ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択される、請求項１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

【請求項３】

式Ｉｂの化合物：

【化８４４】

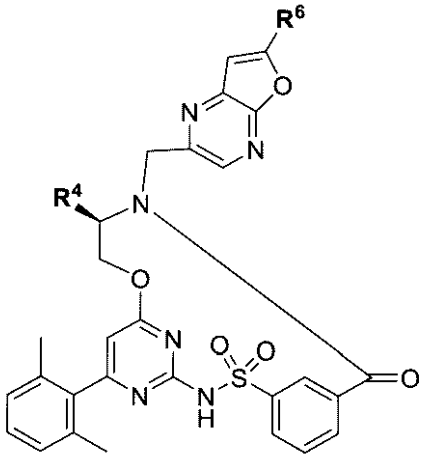


Ｉｂ

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、

並びに式Ｉｂ（ｉ）の化合物：

【化８４５】



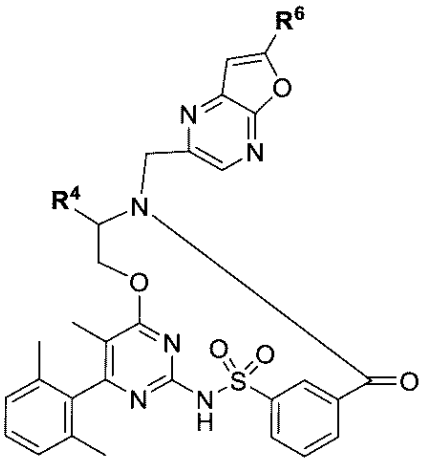
Ｉｂ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択される、請求項１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

【請求項４】

式Ｉｃの化合物：

【化８４６】

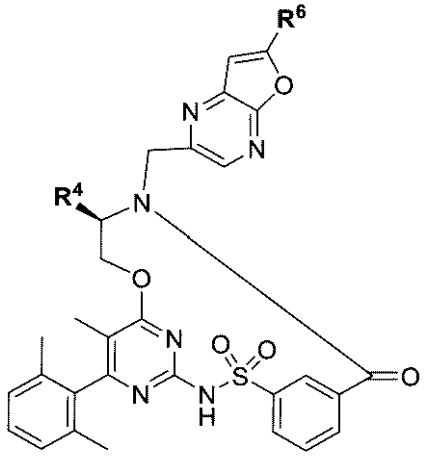


Ｉｃ

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、

並びに式Ｉｃ（ｉ）の化合物：

【化８４７】



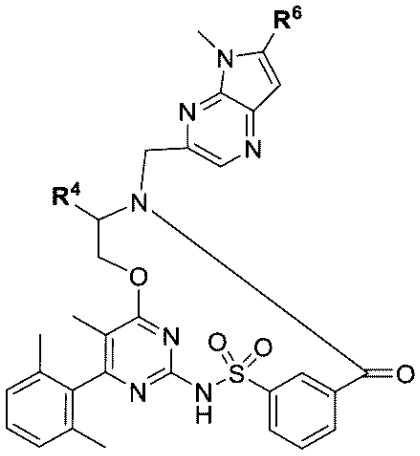
Ｉｃ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択される、請求項１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

【請求項５】

前記化合物が、式Ｉｄの化合物：

【化８４８】

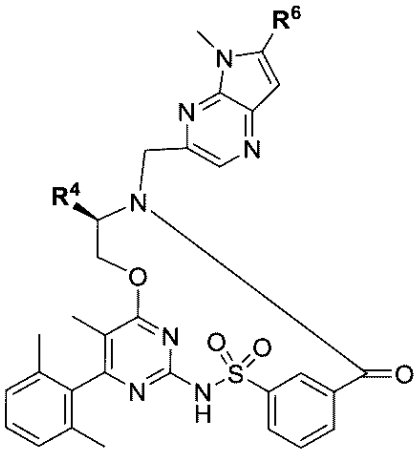


Ｉｄ

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、

並びに式Ｉｄ（ｉ）の化合物：

【化８４９】



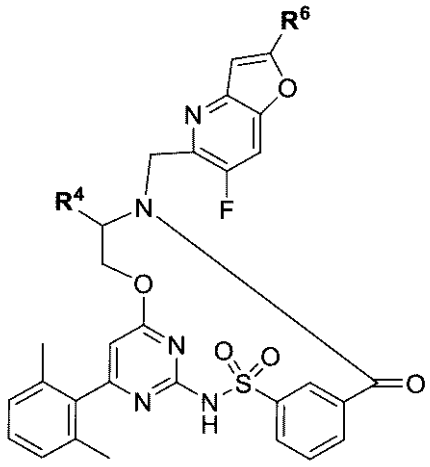
Ｉｄ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ４及びＲ６が、請求項１で定義されるとおりである、請求項１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

【請求項６】

式Ｉｅの化合物：

【化８５０】

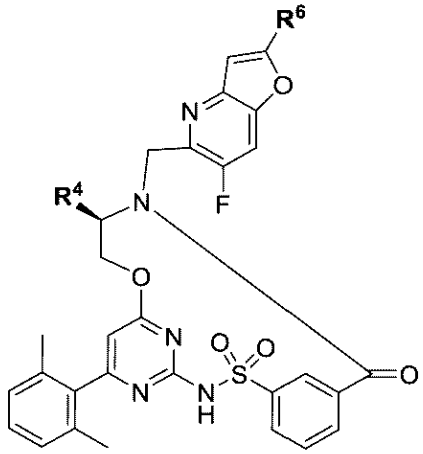


Ｉｅ

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、

並びに式Ｉｅ（ｉ）の化合物：

【化８５１】



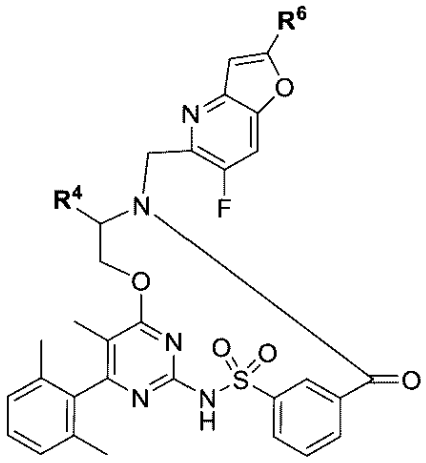
Ｉｅ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、請求項１で定義されるとおりである、請求項１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

【請求項７】

式Ｉｆの化合物：

【化８５２】

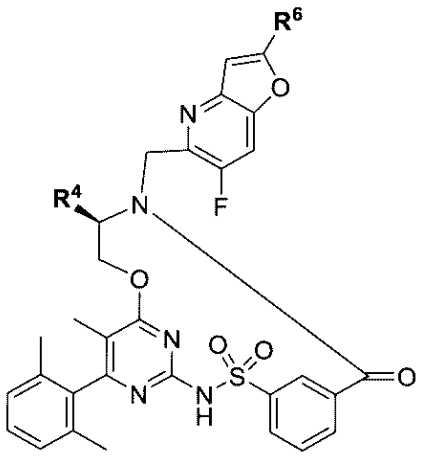


Ｉｆ

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、

並びに式Ｉｆ（ｉ）の化合物：

【化８５３】



Ｉｆ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、請求項１で定義されるとおりである、請求項１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

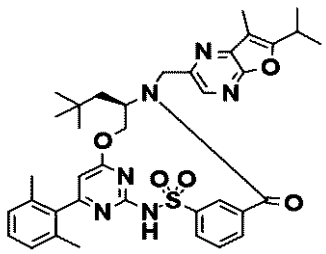
【請求項８】

化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、それらの互変異性体、前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、化合物。

【請求項９】

化合物Ｉ－４：

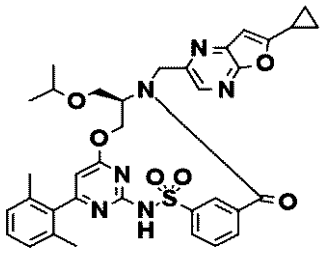
【化８５４】



Ｉ－４

化合物Ｉ－２３：

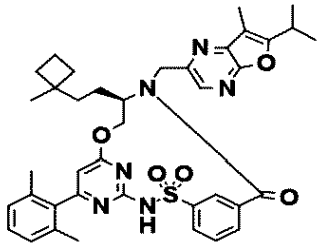
【化８５５】



Ｉ－２３

化合物Ｉ－３４：

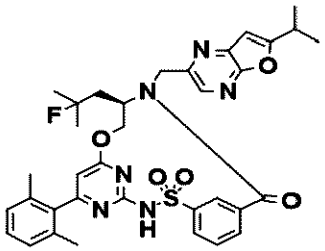
【化８５６】



Ｉ－３４

化合物Ｉ－３５：

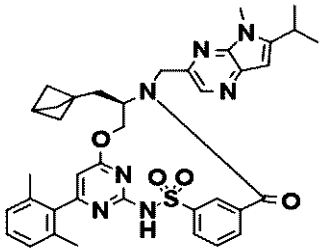
【化８５７】



Ｉ－３５

化合物Ｉ－４０：

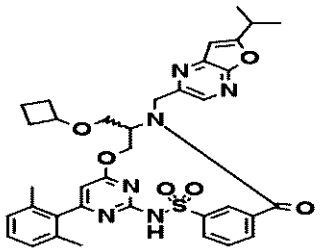
【化８５８】



Ｉ－４０

化合物Ｉ－４９：

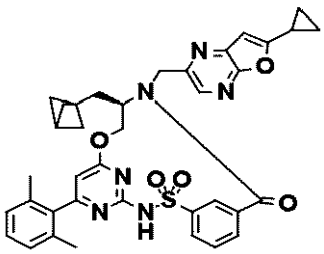
【化８５９】



Ｉ－４９

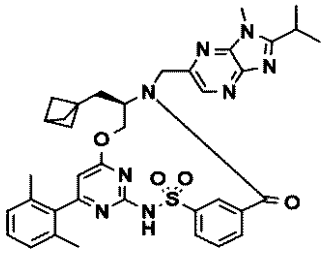
化合物Ｉ－５２：

【化８６０】



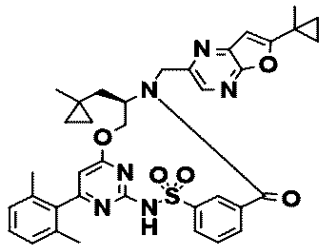
Ｉ－５２

化合物Ｉ－８８：
【化８６１】



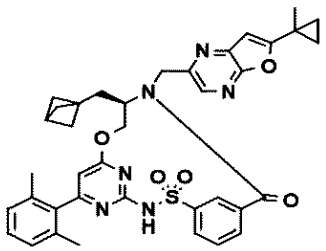
Ｉ－８８

化合物Ｉ－９６：
【化８６２】



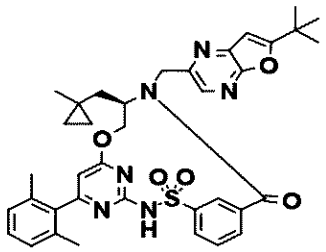
Ｉ－９６

化合物Ｉ－９７：
【化８６３】



Ｉ－９７

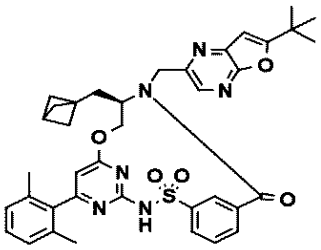
化合物Ｉ－９８：
【化８６４】



Ｉ－９８

化合物Ｉ－９９：

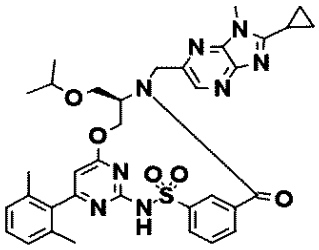
【化８６５】



Ｉ－９９

化合物Ｉ－１３９：

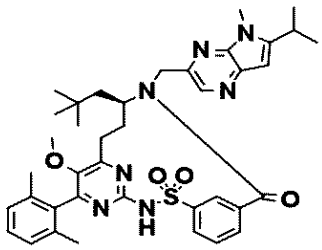
【化８６６】



Ｉ－１３９

化合物Ｉ－１５８：

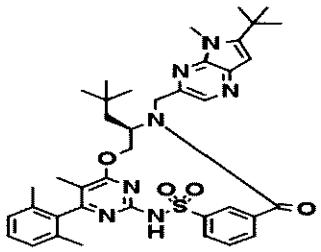
【化８６７】



Ｉ－１５８

Ｉ－１８８：

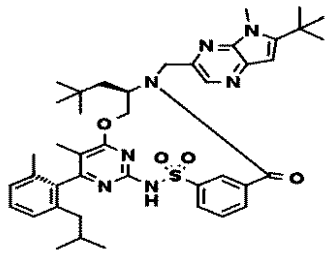
【化８６８】



Ｉ－１８８

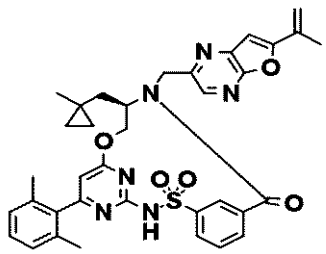
化合物Ｉ－２０６：

【化８６９】



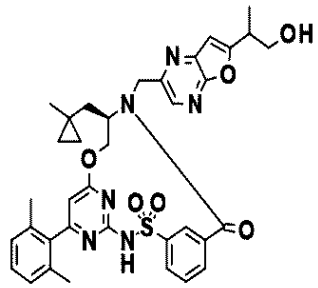
Ｉ－２０６

化合物Ｉ－２５５：
【化８７０】



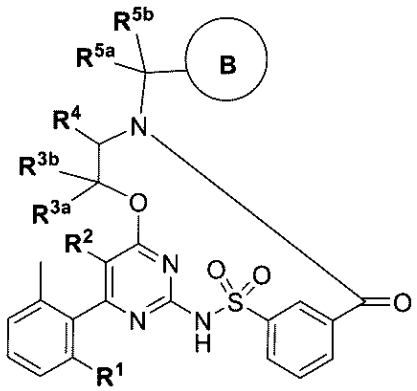
Ｉ－２５５

化合物Ｉ－２５６：
【化８７１】



Ｉ－２５６

及びそれらの互変異性体、前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
式ＩＩの化合物であって、
【化８７２】



式ＩＩ

式中、

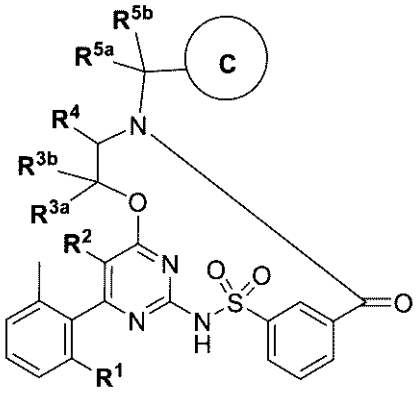
環Ｂが、
・ハロゲン
・４～１０員ヘテロシクリル（ハロゲン、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）
・Ｎ（Ｒ^x）$_2$、（Ｒ^{x}は独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される）
・Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、ＯＨから選択される基で更に任意選択的に置換され得る）で任意選択的に置換されている）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換された６員ヘテロアリールであり、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキルで任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_2$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、
・ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、並びに
・Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルであって、
・Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、
・フェニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルから選択され、
Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、

前記式ＩＩの化合物が、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、及びそれらの互変異性体、前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、式ＩＩの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

式ＩＩＩの化合物であって、

【化８７３】

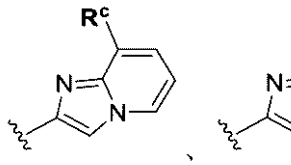
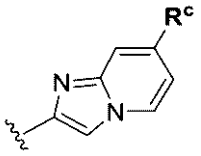
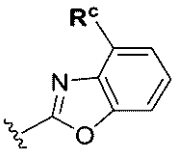
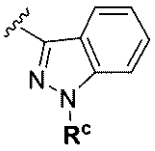
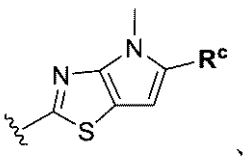
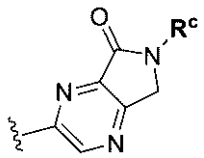
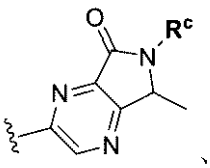
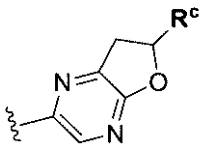
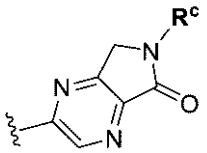
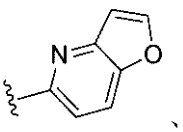
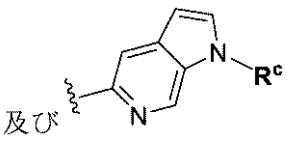


式ＩＩＩ

式中、

環Ｃが、

【化８７４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及び

から選択され、

各Ｒ^{c}が独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル（－ＯＨ、ハロゲン、及びオキソから選択される基で任意選択的に置換され得る）、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルケニーから選択され、

Ｒ^{1}が、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルで任意選択的に置換され得る）から選択され、

Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルコキシから選択され、

Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリ

ール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、C_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、

R^4が、

・ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、及びC_1～C_8アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、C_3～C_6シクロアルキル、並びに

・C_1～C_9アルキルであって、

・C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、

・C_1～C_8ハロアルキル、

・フェニル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、

・C_1～C_8アルコキシ（C_3～C_6シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、

・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルキル、及びC_1～C_8アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び

・ケイ素（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、及びC_1～C_8ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、C_1～C_9アルキルから選択され、

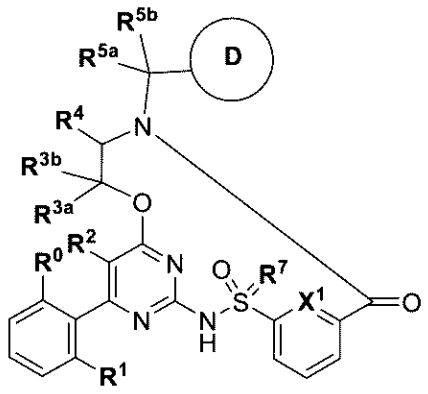
R^{5a}及びR^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、C_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、

前記式ＩＩＩの化合物が、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、及びそれらの互変異性体、前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、式ＩＩＩの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

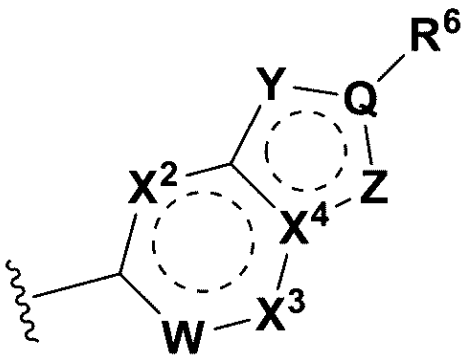
式ＩＶの化合物であって、

【化８７５】



式ＩＶ

式中、
環Ｄが、
【化８７６】



であり、
Ｑが、－Ｃ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｗが、－ＣＨ－、－Ｃ（Ｆ）－、－Ｃ（ＣＦ$_3$）－、及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^1、Ｘ^2、及びＸ^{3}が、各々独立して、－ＣＨ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^{4}が、Ｃ及びＮから選択され、
Ｙが、－Ｎ－、－Ｎ（Ｒ^y）－、－Ｃ（Ｒ^y）－、及び－Ｏ－から選択され、
Ｒ^{y}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、シアノ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択される基で任意選択的に置換され得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｚが、－ＣＲ^z－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ－、及び－ＮＲ^{z}から選択され、
Ｒ^{z}が、水素、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシで任意選択的に置換され得る、から選択され、
Ｒ^{0}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキルから選択され、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒド

ロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、

Ｒ^{4}が、

・ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、並びに

・Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルであって、

・－ＯＨ

・Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、

・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、

・－ＯＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、

・フェニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、

・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、及びフェニルから選択される基で任意選択的に置換され得るか、又は１～３個のハロゲン原子で任意選択的に置換され得る）、

・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び

・ケイ素（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルから選択され、

Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、

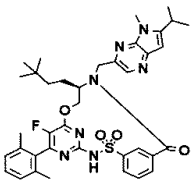
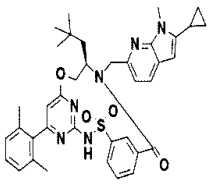
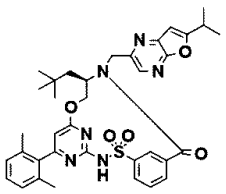
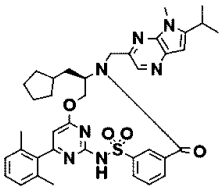
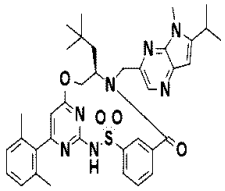
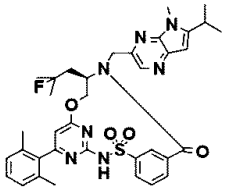
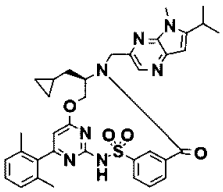
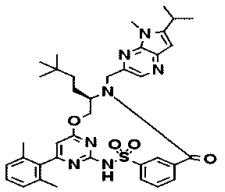
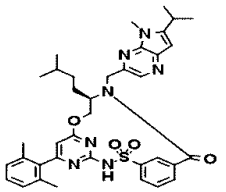
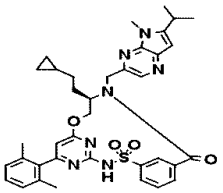
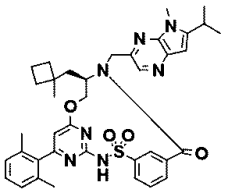
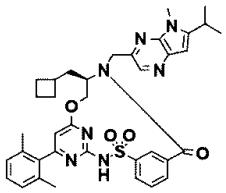
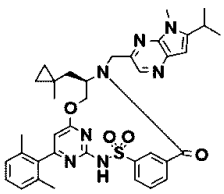
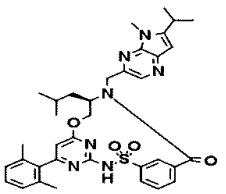
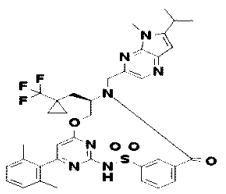
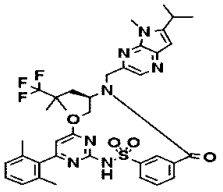
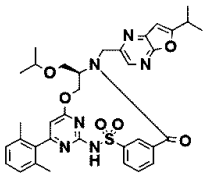
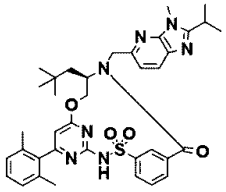
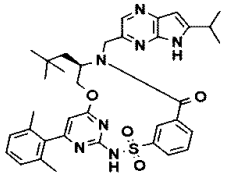
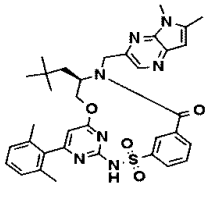
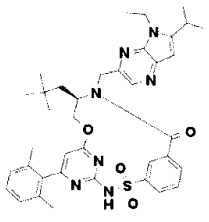
Ｒ^{6}が、水素、シアノ、ハロゲン、４～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、フェニル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、及び－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択され、

Ｒ^{7}が、Ｏ、及びＮＲから選択され、

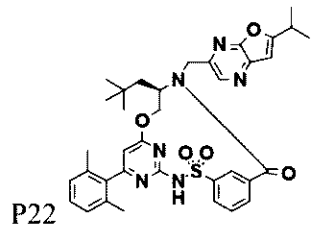
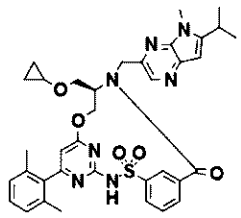
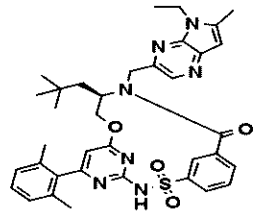
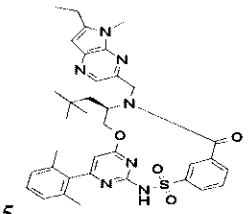
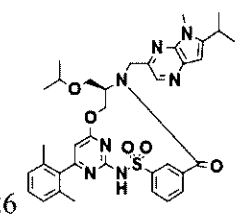
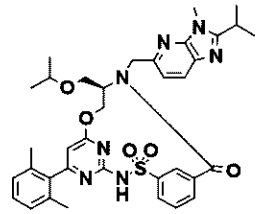
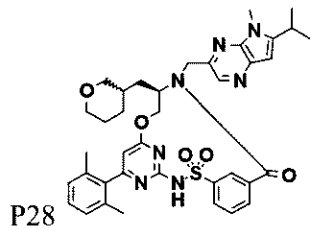
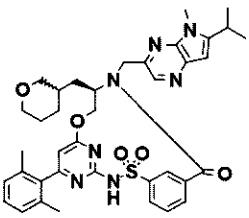
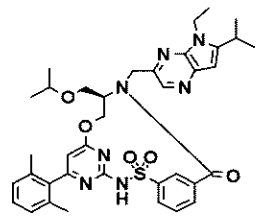
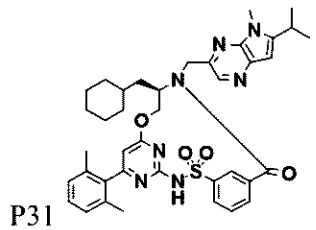
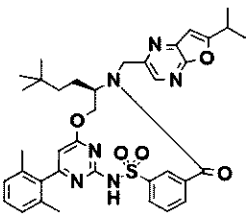
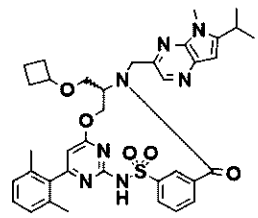
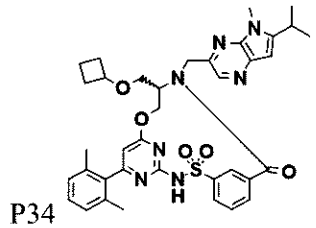
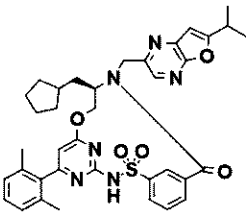
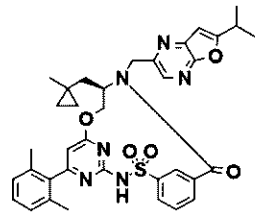
Ｒが、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから選択され、

但し、前記式ＩＶの化合物が、

【表１８－１】

P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 

【表１８－２】

 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27
 P28	 P29	 P30
 P31	 P32	 P33
 P34	 P35	 P36

並びにそれらの互変異性体、重水素化誘導体、及び薬学的に許容される塩から選択されない、式ＩＶの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、前記化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、化合物。

【請求項１４】

請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩と、医薬担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項１５】

嚢胞性線維症を治療する方法であって、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項１６】

嚢胞性線維症を治療するのに使用するための、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項１７】
嚢胞性線維症を治療するための薬剤の製造における、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０２２年４月６日に出願された米国出願第６３／３２８，０９７号、及び２０２２年７月２９日に出願された米国出願第６３／３９３，４０５号の優先権の利益を主張するものであり、それらの開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（ＣＦＴＲ）のモジュレーター、モジュレーターを含む医薬組成物、そのようなモジュレーターを使用する、嚢胞性線維症を含むＣＦＴＲ媒介性疾患の治療の方法、そのようなモジュレーターを用いた併用療法及び併用医薬組成物、並びにそのようなモジュレーターを作製するためのプロセス及び中間体に関する。
【背景技術】
【０００３】
嚢胞性線維症（ＣＦ）は、世界でおよそ７万人の小児及び成人に発症する劣性遺伝的疾患である。ＣＦの治療が進んでいるにもかかわらず、それを治癒する方法はない。
【０００４】
ＣＦを有する患者において、呼吸上皮で内因的に発現したＣＦＴＲの変異により、頂端アニオン分泌が減少し、イオン及び流体輸送の不均衡が引き起こされる。結果として生じるアニオン輸送の減少が肺内の粘液蓄積の増加に寄与し、最終的にＣＦ患者に死をもたらす微生物感染が付随して起こる。呼吸器疾患に加えて、ＣＦ患者は、典型的には、治療せずに放置すると死に至る胃腸障害及び膵機能不全に罹患している。加えて、嚢胞性線維症を有する男性の大半は不妊症であり、嚢胞性線維症を有する女性では受精率が低下する。
【０００５】
ＣＦＴＲ遺伝子の配列分析により、疾患を引き起こす様々な変異が明らかになっている（Ｃｕｔｔｉｎｇ，Ｇ．Ｒ．ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｎａｔｕｒｅ　３４６：３６６－３６９、Ｄｅａｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｃｅｌｌ　６１：８６３：８７０、及びＫｅｒｅｍ，Ｂ－Ｓ．ｅｔ　ａｌ．（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４５：１０７３－１０８０、Ｋｅｒｅｍ，Ｂ－Ｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８７：８４４７－８４５１）。これまでに、２，０００を超える変異がＣＦ遺伝子で特定されており、現在、ＣＦＴＲ２データベースにはこれらの特定された変異のうちの４３２のみの変異に関する情報が含まれており、３５２の変異を、疾患を引き起こすものと定義するのに十分な証拠となっている。最も一般的な疾患を引き起こす変異は、ＣＦＴＲアミノ酸配列の５０８位でのフェニルアラニンの欠失であり、一般にＦ５０８ｄｅｌ変異と称される。この変異は、嚢胞性線維症の多くの症例で発生し、重症疾患を伴う。
【０００６】
ＣＦＴＲにおける残基５０８の欠失により、新生タンパク質が正しくフォールディングすることが妨げられる。これにより、変異タンパク質が小胞体（ＥＲ）から出ることができず、形質膜に出入りすることができなくなる。結果として、膜内に存在するアニオン輸送のためのＣＦＴＲチャネルの数は、野生型ＣＦＴＲ、すなわち変異を有しないＣＦＴＲを発現する細胞において観察されるものよりもはるかに少なくなる。輸送障害に加えて、この変異により、チャネルゲーティングの欠陥がもたらされる。膜中のチャネル数の減少とゲーティング欠損が合わさって、上皮を横断するアニオン及び流体輸送の減少につながる。（Ｑｕｉｎｔｏｎ，Ｐ．Ｍ．（１９９０），ＦＡＳＥＢ　Ｊ．４：２７０９－２７２７）。Ｆ５０８ｄｅｌ変異に起因して欠損したチャネルは、野生型ＣＦＴＲチャネルよりも機能的に劣るが、依然として機能的である。（Ｄａｌｅｍａｎｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９

９１），Ｎａｔｕｒｅ　Ｌｏｎｄ．３５４：５２６－５２８、Ｐａｓｙｋ　ａｎｄ　Ｆｏｓｋｅｔｔ（１９９５），Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２７０：１２３４７－５０）。Ｆ５０８ｄｅｌに加えて、輸送、合成、及び／又はチャネルゲーティングの欠損をもたらす疾患を引き起こすＣＦＴＲの他の変異は、アニオン分泌を変化させ、かつ疾患進行及び／又は重症度を修正するように調整される可能性がある。

【０００７】

ＣＦＴＲは、吸収上皮細胞及び分泌上皮細胞を含む様々な細胞型で発現するｃＡＭＰ／ＡＴＰ媒介性アニオンチャネルであり、ここで、ＣＦＴＲは、膜を横断するアニオンフラックスを制御し、他のイオンチャネル及びタンパク質の活性も調節する。上皮細胞において、ＣＦＴＲの正常機能は、呼吸組織及び消化組織を含む全身の電解質輸送の維持に不可欠である。ＣＦＴＲは、各々が６つの膜貫通ヘリックスとヌクレオチド結合ドメインを含む膜貫通ドメインのタンデムリピートからなるタンパク質をコードする、１４８０個のアミノ酸で構成されている。２つの膜貫通ドメインが、大きい極性の制御（Ｒ）ドメインを介して、チャネル活性及び細胞輸送を制御する複数のリン酸化部位に結合している。

【０００８】

塩化物輸送は、頂端膜上に存在するＥＮａＣ及びＣＦＴＲ、並びに細胞の側底面上に発現されるＮａ$^{+}$－Ｋ$^{+}$－ポンプ及びＣｌ$^{-}$チャネルの活性の協調によって生じる。管腔側からの塩化物の二次性能動輸送により、細胞内塩化物の蓄積がもたらされ、その後、Ｃｌ$^{-}$チャネルを介して細胞から受動的に離れ、ベクトル輸送をもたらすことができる。Ｎａ$^{+}$／２Ｃｌ$^{-}$／Ｋ$^{+}$共輸送体、側底面上のＮａ$^{+}$－Ｋ$^{+}$－ＡＴＰａｓｅポンプ及び側底膜Ｋ$^{+}$チャネル、並びに管腔側のＣＦＴＲの配置により、管腔側のＣＦＴＲを介する塩化物の分泌が調整される。恐らく水自体が積極的に輸送されることがないため、上皮を横断するその流れは、ナトリウム及び塩化物の大きな流れによって生じるわずかな経上皮浸透圧勾配に依存する。

最近になって、いくつかのＣＦＴＲ調節化合物が特定されている。しかしながら、嚢胞性線維症及び他のＣＦＴＲ媒介性疾患、特にこれらの疾患のより重度の形態を治療することができる、又はその重症度を軽減することができる化合物が依然として必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｃｕｔｔｉｎｇ，Ｇ．Ｒ．ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｎａｔｕｒｅ　３４６：３６６－３６９

【非特許文献２】Ｄｅａｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｃｅｌｌ　６１：８６３：８７０

【非特許文献３】Ｋｅｒｅｍ，Ｂ－Ｓ．ｅｔ　ａｌ．（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４５：１０７３－１０８０

【非特許文献４】Ｋｅｒｅｍ，Ｂ－Ｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８７：８４４７－８４５１

【非特許文献５】Ｑｕｉｎｔｏｎ，Ｐ．Ｍ．（１９９０），ＦＡＳＥＢ　Ｊ．４：２７０９－２７２７

【非特許文献６】Ｄａｌｅｍａｎｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９９１），Ｎａｔｕｒｅ　Ｌｏｎｄ．３５４：５２６－５２８

【非特許文献７】Ｐａｓｙｋ　ａｎｄ　Ｆｏｓｋｅｔｔ（１９９５），Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２７０：１２３４７－５０

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

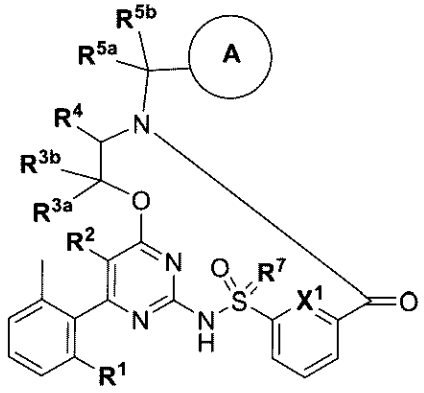
【００１０】

本開示の一態様は、式Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物を含

む、式Ｉの化合物を含む新規化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を提供する。本開示の別の態様では、式ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶ、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩を提供する。本開示の更なる態様は、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を提供する。

式Ｉは、以下の構造に含まれる化合物：

【化１】

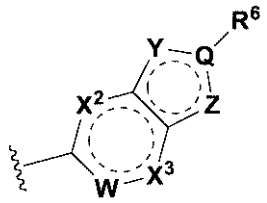


式Ｉ

それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を包含し、式中、

環Ａが、

【化２】



であり、

Ｑが、－Ｃ－及び－Ｎ－から選択され、

Ｗが、－ＣＨ－、－Ｃ（Ｆ）－、－Ｃ（ＣＦ$_3$）－、及び－Ｎ－から選択され、

Ｘ^1、Ｘ^2、及びＸ^{3}が各々独立して、－ＣＨ－及び－Ｎ－から選択され、

Ｙが、－Ｎ－、－Ｎ（Ｒ^y）－、－Ｃ（Ｒ^y）－、及び－Ｏ－から選択され、

Ｒ^{y}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、シアノ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択される基で任意選択的に置換され得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、

Ｚが、－ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ－、及び－ＮＲ^{z}から選択され、

Ｒ^{z}が、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから選択され、

Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、

Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択され、

Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロ

キシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びC_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、

R^4が、

・ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、及びC_1～C_8アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、C_3～C_6シクロアルキル、並びに

・C_1～C_9アルキルであって、

・C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、

・C_1～C_8ハロアルキル、

・OC_3～C_7シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、

・フェニル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、

・C_1～C_8アルコキシ（C_3～C_6シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、

・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルキル、及びC_1～C_8アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び

・ケイ素（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、及びC_1～C_8ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、C_1～C_9アルキルから選択され、

R^{5a}及びR^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びC_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、

R^6が、ハロゲン、４～６員ヘテロシクリル、C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、及びC_1～C_8アルキル（C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、オキソ、－OH、－NH_2、及び－SO_2CH_3から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択され、

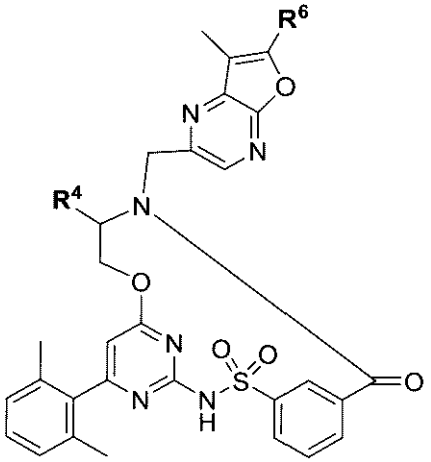
R^7が、O、及びNRから選択され、

Rが、水素及びC_1～C_8アルキルから選択される。

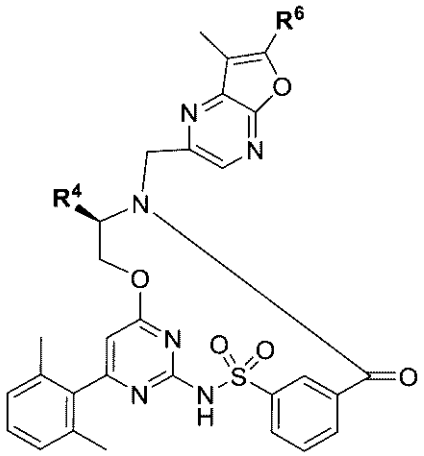
【００１１】

式Ｉはまた、以下の化合物：

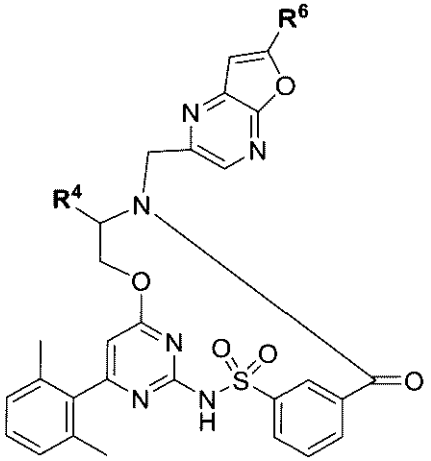
【化３－１】



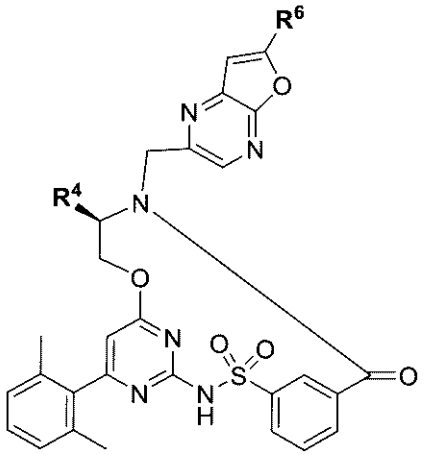
Ｉａ



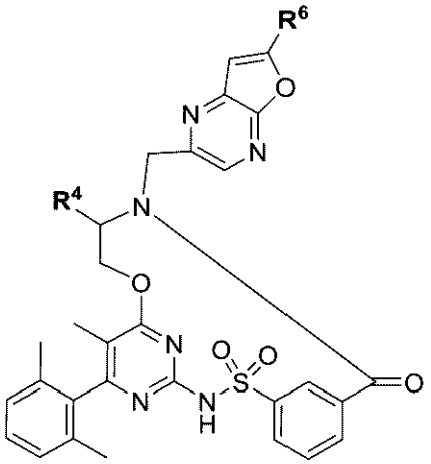
Ｉａ（ｉ）



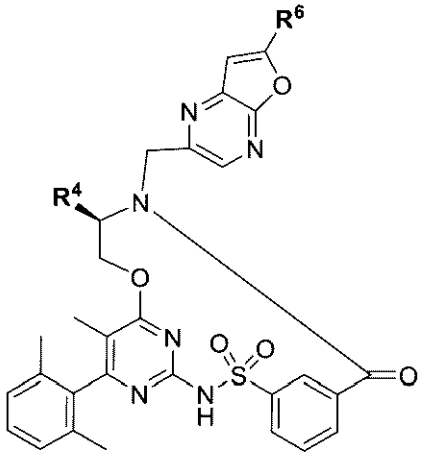
Ｉｂ



Ｉｂ（ｉ）

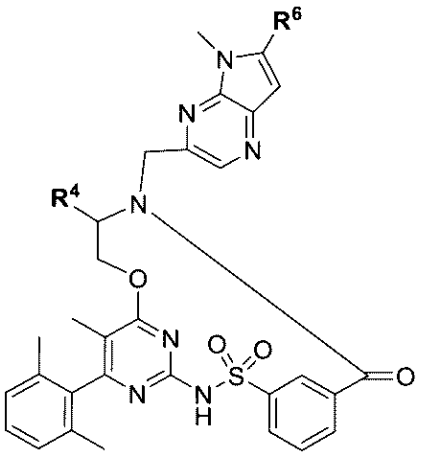


Ｉｃ

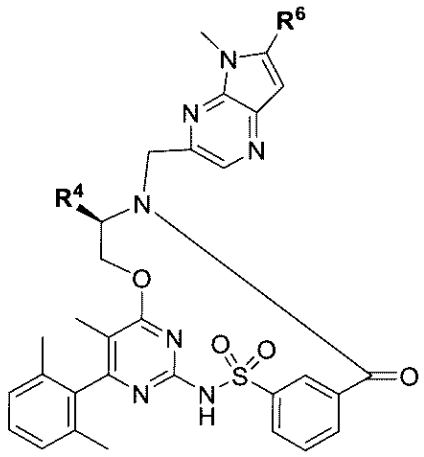


Ｉｃ（ｉ）

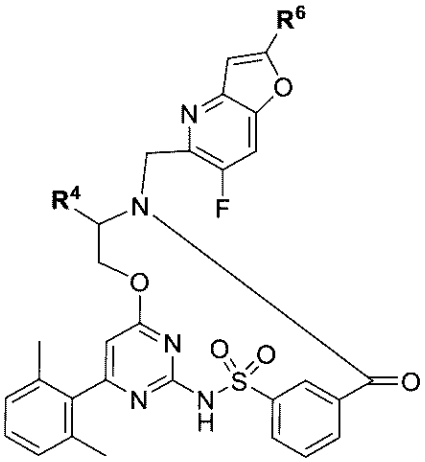
【化３－２】



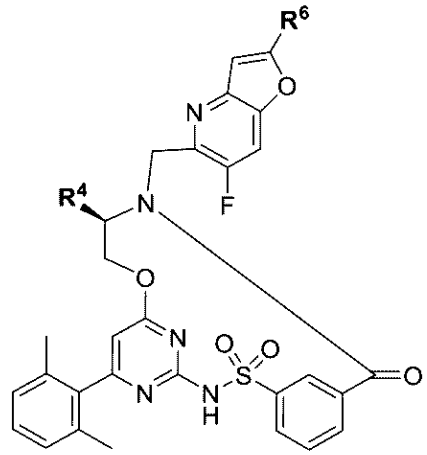
Ｉｄ



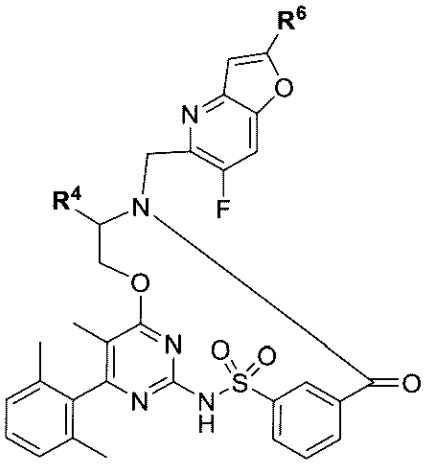
Ｉｄ（ｉ）



Ｉｅ

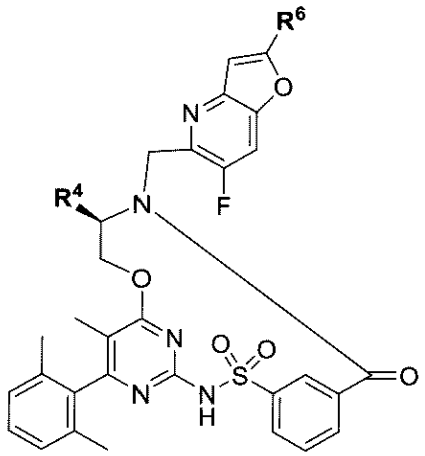


Ｉｅ（ｉ）



（Ｉｆ）及び

【化３－３】



Ｉｆ（ｉ）

それらの化合物の互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を含み、式中、全ての可変部は、式Ｉについて定義されるとおりである。

【発明を実施するための形態】

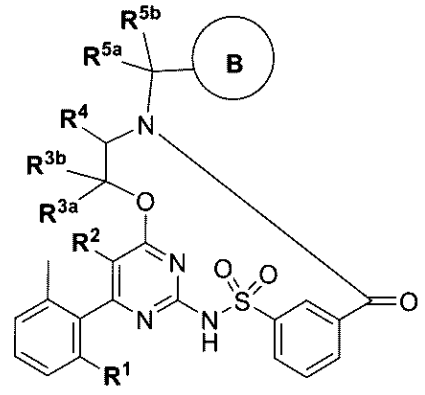
【００１２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００１３】

式ＩＩは、以下の構造に含まれる化合物：

【化４】



式ＩＩ

それらの互変異性体、又はそれらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を包含し、式中、

環Ｂが、

・ハロゲン

・４～１０員ヘテロシクリル（ハロゲン、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）

・Ｎ（Ｒ^x）$_2$、（Ｒ^{x}は独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される）

・Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、ＯＨから選択される基で更に任意選択的に置換され得る）で任意選択的に置換されている）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換された６員ヘテロアリールであり、

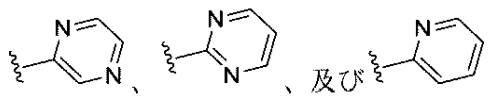
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（Ｃ

４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ４～Ｃ６アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ２が、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、及びＣ１～Ｃ８アルコキシから選択され、
Ｒ３ａ及びＲ３ｂが独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ３～Ｃ７シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
Ｒ４が、
・ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、及びＣ１～Ｃ８アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、並びに
・Ｃ１～Ｃ９アルキルであって、
・Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、ハロゲン、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、
・フェニル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、ハロゲン、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルキル、及びＣ１～Ｃ８アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ１～Ｃ９アルキルから選択され、
Ｒ５ａ及びＲ５ｂは独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ３～Ｃ７シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよい。

【００１４】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩における環Ｂは、

【化５】



から選択される。

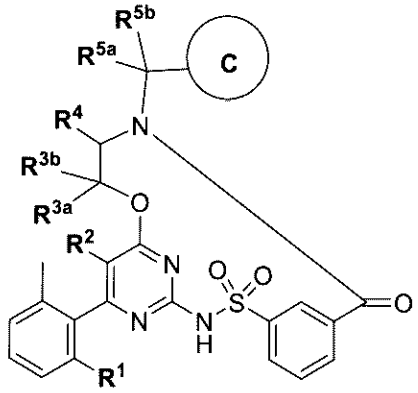
【００１５】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００１６】

式ＩＩＩは、以下の構造に含まれる化合物：

【化６】

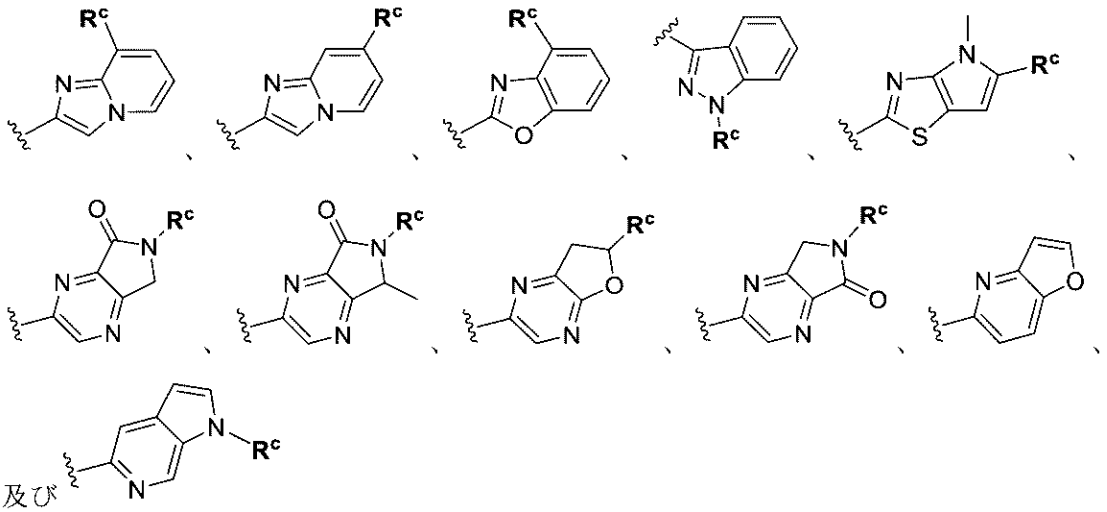


式ＩＩＩ

又はその互変異性体、その化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を包含し、式中、

環Ｃが、

【化７】



及び

から選択され、

各Ｒ^{c}が独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル（－ＯＨ、ハロゲン、及びオキソから選択される基で任意選択的に置換され得る）、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルケニーから選択され、

Ｒ^{1}が、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、

Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシから選択され、

Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得

る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ３～Ｃ７シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、
Ｒ４が、
・ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、及びＣ１～Ｃ８アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、並びに
・Ｃ１～Ｃ９アルキルであって、
・Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、ハロゲン、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、
・フェニル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、ハロゲン、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルキル、及びＣ１～Ｃ８アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ１～Ｃ９アルキルから選択され、
Ｒ５ａ及びＲ５ｂは独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ３～Ｃ７シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよい。

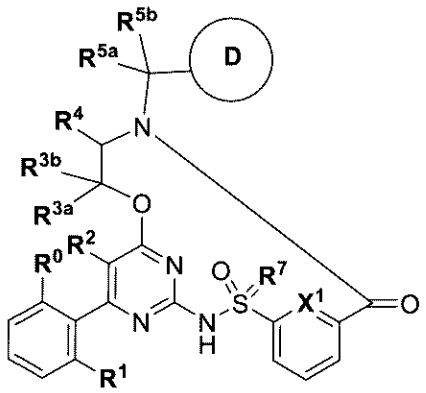
【００１７】

いくつかの実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００１８】

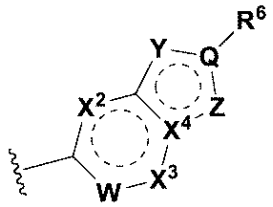
式ＩＶは、以下の構造に含まれる化合物：

【化８】



式ＩＶ

又はその互変異性体、その化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を包含し、式中、
環Ｄが、
【化９】



であり、
Ｑが、－Ｃ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｗが、－ＣＨ－、－Ｃ（Ｆ）－、－Ｃ（ＣＦ$_3$）－、及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^1、Ｘ^2、及びＸ^{3}が各々独立して、－ＣＨ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^4　が、Ｃ及びＮから選択され、
Ｙが、－Ｎ－、－Ｎ（Ｒ^y）－、－Ｃ（Ｒ^y）－、及び－Ｏ－から選択され、
Ｒ^{y}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、シアノ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択される基で任意選択的に置換され得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｚが、－ＣＲ^z－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ－、及び－ＮＲ^{z}から選択され、
Ｒ^{z}が、水素、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシで任意選択的に置換され得る、から選択され、
Ｒ^{0}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキルから選択され、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、
・ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、並びに
・Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルであって、
・－ＯＨ
・Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、

・－ＯＣ３～Ｃ７シクロアルキル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、ハロゲン、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・フェニル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、ハロゲン、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、及びフェニルから選択される基で任意選択的に置換され得るか、又は１～３個のハロゲン原子で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルキル、及びＣ１～Ｃ８アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ１～Ｃ９アルキルから選択され、
R^{5a}及びR^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ３～Ｃ７シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
R^{6}が、水素、シアノ、ハロゲン、４～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール（Ｃ１～Ｃ８アルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、フェニル、及びＣ１～Ｃ８アルキル（Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、及び－ＳＯ２ＣＨ３から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
R^{7}が、Ｏ、及びＮＲから選択され、
Ｒが、水素及びＣ１～Ｃ８アルキルから選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、式ＩＶの化合物は、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの化合物の互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００２０】

本開示の別の態様は、本明細書に開示される新規化合物、その互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、及び前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物を提供し、その組成物は、少なくとも１つの追加の活性医薬成分を更に含み得る。本明細書に開示される医薬組成物のいくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の活性医薬成分は、少なくとも１つの他のＣＦＴＲモジュレーターである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの他のＣＦＴＲモジュレーターは、ＣＦＴＲ増強剤及びＣＦＴＲモジュレーターから選択される。

【００２１】

したがって、本開示の別の態様は、ＣＦＴＲ媒介性疾患である嚢胞性線維症を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に開示される新規化合物から選択される少なくとも１つの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩と、任意選択的に少な

くとも１つの追加の成分を含む医薬組成物の一部として少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療する方法における少なくとも１つの追加の活性医薬成分は、少なくとも１つの他のＣＦＴＲモジュレーターである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの他のＣＦＴＲモジュレーターは、ＣＦＴＲ増強剤及びＣＦＴＲ補正剤から選択される。

【００２２】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、式Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれか含む、式Ｉの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を含む、から選択される少なくとも１つの化合物を含む。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、化合物ＩＩ、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、化合物ＩＩＩ、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、化合物ＩＶ、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、式Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのうちのいずれかを含む化合物を含む、式Ｉの化合物、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む組成物は、任意選択的に、（ａ）（Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ－（１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－６－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（テザカフトール）、３－（６－（１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）シクロプロパンカルボキシアミド）－３－メチルピリジン－２－イル）安息香酸（ルマカフトール）、テザカフトール及びルマカフトールの重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つ（すなわち、１つ以上の）化合物、並びに／又は（ｂ）Ｎ－［２，４－ビス（１，１－ジメチルエチル）－５－ヒドロキシフェニル］－１，４－ジヒドロ－４－オキソキノリン－３－カルボキサミド（イバカフトール）、Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－ヒドロキシ－４－（２－（メチル－ｄ３）プロパン－２－イル－１，１，１，３，３，３－ｄ６）フェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミド（ジュウトイバカフトール）、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、及び（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール；イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４

，１６－ペンタエン－６－オール、及び（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オールの重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、少なくとも１つ（すなわち、１つ以上の）化合物、を含むことができる。

【００２４】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む組成物は、任意選択的に、（ａ）（Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ－（１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－６－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（テザカフトール）、３－（６－（１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）シクロプロパンカルボキシアミド）－３－メチルピリジン－２－イル）安息香酸（ルマカフトール）、テザカフトール及びルマカフトールの重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つ（すなわち、１つ以上の）化合物、並びに／又は（ｂ）Ｎ－［２，４－ビス（１，１－ジメチルエチル）－５－ヒドロキシフェニル］－１，４－ジヒドロ－４－オキソキノリン－３－カルボキサミド（イバカフトール）、Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－ヒドロキシ－４－（２－（メチル－ｄ３）プロパン－２－イル－１，１，１，３，３，３－ｄ６）フェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミド（ジュウトイバカフトール）、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、及び（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、イバカフトールの重水素化誘導体、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、及び（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、少なくとも１つ（すなわち、１つ以上の）化合物、を含むことができる。

【００２５】

本開示の別の態様は、ＣＦＴＲ媒介性疾患である嚢胞性線維症を治療する方法であって、それを必要とする患者に、本明細書に開示される新規化合物から選択される少なくとも１つの化合物、その薬学的に許容される塩、及び前述のうちのいずれかの重水素化誘導体を投与することと、テザカフトール、イバカフトール、及びルマカフトールから選択される１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤を任意選択的に更に投与することと、を含む、方法を提供する。

【００２６】

更なる態様では、本開示の化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性

体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩）、並びにこれらの化合物、及び任意選択的に１つ以上のＣＦＴＲ調節剤を更に含む医薬組成物は、療法又は医薬品の製造に使用される。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤は、ＣＦＴＲ増強剤から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤は、ＣＦＴＲ補正剤から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤は、テザカフトール、ルマカフトール、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、及び（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される。

【００２７】

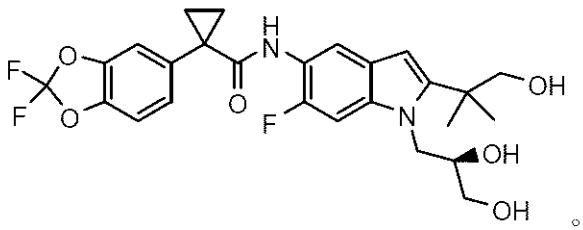
本開示の更なる態様は、本明細書に開示される化合物及び組成物を作製するための中間体及び方法を提供する。

【００２８】

定義

本明細書で使用される「テザカフトール」とは、（Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ－（１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－６－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）シクロプロパンカルボキサミドを指し、以下の構造で表すことができる。

【化１０】



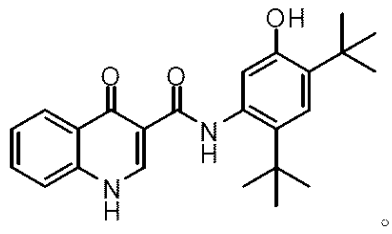
。

テザカフトールは、重水素化誘導体、薬学的に許容される塩、又は重水素化誘導体の薬学的に許容される塩の形態であり得る。テザカフトール並びにテザカフトールを作製及び使用する方法は、各々参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１０／０５３４７１、ＷＯ２０１１／１１９９８４、ＷＯ２０１１／１３３７５１、ＷＯ２０１１／１３３９５１、ＷＯ２０１５／１６０７８７、及びＵＳ２００９／０１３１４９２に開示されている。

【００２９】

本開示を通して使用される「イバカフトール」とは、Ｎ－［２，４－ビス（１，１－ジメチルエチル）－５－ヒドロキシフェニル］－１，４－ジヒドロ－４－オキソキノリン－３－カルボキサミドを指し、以下の構造で表される。

【化１１】



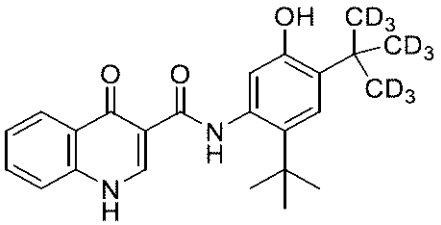
。

イバカフトールも、重水素化誘導体、薬学的に許容される塩、又は重水素化誘導体の薬学的に許容される塩の形態であり得る。イバカフトール並びにイバカフトールを作製及び使用する方法は、各々参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２００６／００２４２１、ＷＯ２００７／０７９１３９、ＷＯ２０１０／１０８１６２、及びＷＯ２０１０／０１９２３９に開示されている。

【００３０】

いくつかの実施形態では、イバカフトールの重水素化誘導体（ジュウトイバカフトール）が本明細書に開示される組成物及び方法で用いられる。ジュウトイバカフトールの化学名は、Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－ヒドロキシ－４－（２－（メチル－ｄ３）プロパン－２－イル－１，１，１，３，３，３－ｄ６）フェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミドであり、以下の構造で表される。

【化１２】

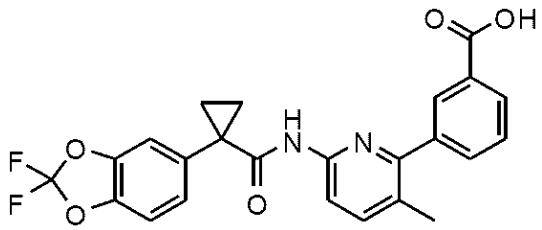


ジュウトイバカフトールは、更に重水素化された誘導体、薬学的に許容される塩、又は重水素化誘導体の薬学的に許容される塩の形態であり得る。ジュウトイバカフトール並びにジュウトイバカフトールを作製及び使用する方法は、各々参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１２／１５８８８５、ＷＯ２０１４／０７８８４２、及び米国特許第８，８６５，９０２号に開示されている。

【００３１】

本明細書で使用される場合の「ルマカフトール」とは、以下の化学構造によって表される、３－（６－（１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド）－３－メチルピリジン－２－イル）安息香酸を指す。

【化１３】



。

ルマカフトールは、重水素化誘導体、薬学的に許容される塩、又は重水素化誘導体の薬学的に許容される塩の形態であり得る。ルマカフトール並びにルマカフトールを作製及び使用する方法は、各々参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２００７／０５６３４１、ＷＯ２００９／０７３７５７、及びＷＯ２００９／０７６１４２に開示されている。

【００３２】

（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩は、参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０２２／０３２０６８に記載されている。

【００３３】

（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル

）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール並びに重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩は、参照により本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０７２４７５に記載されている。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、隣接する炭素原子の１組以上の間に二重（アルケニル）又は三重（アルキニル）結合が含まれ得る、炭素原子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個の炭素原子など）を含む、飽和した又は部分的に飽和した分岐若しくは非分岐脂肪族炭化水素を指す。アルキル基は、置換であっても非置換であってもよい。

【００３５】

「脂肪族」又は「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、完全に飽和しているか若しくは１つ以上の不飽和単位を含有する直鎖（すなわち、分枝していない）若しくは分枝の、置換若しくは非置換の炭化水素鎖を意味するか、又は完全に飽和しているか若しくは１つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に単一の結合点を有する単環式炭化水素若しくは二環式炭化水素（本明細書では「脂環式」、「炭素環」若しくは「シクロアルキル」とも称される）を意味する。別途明記されない限り、脂肪族基は、１～２０個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～１０個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１～８個の脂肪族炭素原子を含有する。更に他の実施形態では、脂肪族基は、１～６個の脂肪族炭素原子を含有し、更に他の実施形態では、脂肪族基は、１～４個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、「脂環式」（又は「炭素環」若しくは「シクロアルキル」）は、完全に飽和しているか又は１つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分への単一の結合点を有する、単環式$C_{3\sim8}$炭化水素、又は二環式若しくは三環式の$C_{8\sim14}$炭化水素を指し、当該二環式環系内のいずれかの個々の環は、３～７員を有する。好適な脂肪族基としては、直鎖又は分枝鎖の置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基、並びにそれらの複合型の基、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル及び（シクロアルキル）アルケニルなど、が挙げられるが、これらに限定されない。好適な脂環式基としては、シクロアルキル、二環式シクロアルキル（例えば、デカリン）、例えばノルボルニル又は［２．２．２］ビシクロ－オクチルなどの架橋ビシクロアルキル、及び例えばアダマンチルなどの架橋三環式のものが挙げられる。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「不飽和」という用語は、ある部分が、１つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「π結合」という用語は、隣接し合う原子のｐ軌道によって形成される共有結合を意味する。π結合は、複数結合が、すなわち二重結合又は三重結合が、二原子間にある場合に存在する。例えば、炭素－炭素二重結合は１つのπ結合からなり、炭素－炭素三重結合は２つのπ結合からなる。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル基」という用語は、１つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基、例えばフルオロアルキルを指し、これは１つ以上のフッ素原子で置換されるアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基の１つの炭素原子は、１つ以上のハロゲン原子で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキル基の各炭素原子は、１つ以上のハロゲン原子で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキル基の１つ以上の炭素原子は、パーハロ炭素原子である（すなわち、アルキル基の全ての水素原子が、ハロゲン原子で置換されている）。いくつかの実施形態では、アルキル基の各炭素原子は、パーハロ炭素原子である。フルオロアルキルの非限定的な例として

は、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$－、及びパーハロアルキル、例えば、－ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$が挙げられる。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩを意味する。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「オキソ」及び「＝Ｏ」という用語は、二重結合によって別の原子に結合される置換基酸素原子を指す。

【００４１】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子に共有結合したアルキル又はシクロアルキルを指す。アルコキシ基は、置換又は非置換であり得る。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」とは、３～１２個の炭素（例えば、３～１０個の炭素）を有する環式、二環式、三環式、又は多環式非芳香族炭化水素基を指し、１つ以上の不飽和結合を含み得る。「シクロアルキル」基は、モノスピロ環及びジスピロ環を含む、単環式、二環式、三環式、架橋、縮合、及びスピロ環を包含する。シクロアルキル基の非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル、ノルボルニル、ジスピロ［２．０．２．１］ヘプタン、ビシクロ［１．１．１］ペンタン、及びスピロ［２，３］ヘキサンである。シクロアルキル基は、置換であっても非置換であってもよい。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、芳香族環に由来する官能基又は置換基であり、単環式芳香族環、並びに二環式、三環式、及び縮合環系を包含し、ここで、系内の少なくとも１つの環が芳香族である。アリール基は、任意選択的に、１つ以上の置換基で置換され得る。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、及び１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニルが挙げられる。

【００４４】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン若しくはケイ素（窒素、硫黄、リン若しくはケイ素のいずれかの酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態、又は複素環の置換可能な窒素、例えばＮ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルなど）、ＮＨ（ピロリジニルなど）又はＮＲ$^+$（Ｎ－置換ピロリジニルなど）であるヘテロ環式環の置換可能な窒素を含む）のうちの１つ以上を意味する。

【００４５】

「ヘテロ脂肪族」という用語は、本明細書で使用される場合、１又は２個の炭素原子が独立に、１個以上のヘテロ原子で、例えば酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素で置換された脂肪族基を意味する。複素脂肪族基は、置換又は非置換の、分枝又は非分枝の、環式又は非環式のものであってよく、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｏａｌｉｐｈａｔｉｃ）」、及び「複素環式」の基を含む。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール環」という用語は、Ｏ、Ｎ又はＳなどのヘテロ原子である少なくとも１個の環原子を含む芳香族環を指す。ヘテロアリール基は、合計５～１４の環員を有する単環式環並びに二環式、三環式、架橋、縮合、及びスピロ環系（モノスピロ及びジスピロ環を含む）を包含し、系内の少なくとも１つの環が芳香族であり、系内の少なくとも１つの環が１個以上のヘテロ原子を含有し、系内の各環が３～７の環員を含有する。ヘテロアリール環の非限定的な例としては、ピリジン、キノリン、インドール、及びインドリンが挙げられる。ヘテロアリール基は、任意選択的に、１つ以上の置換基で置換され得る。特定の実施形態では、「ヘテロアリール環」という用語は、Ｎ－オキシド及びスルホキシドを含むヘテロアリール環など、様々な酸化状態であるヘテロアリール環を包含する。そのようなヘテロアリール環の非限定的な例としては、ピリミジンＮ－オキシド、キノリンＮ－オキシド、チオフェンＳ－オキシド、及びピリミジンＮ－

オキシドが挙げられる。
【００４７】
本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル環」という用語は、Ｏ、Ｎ、又はＳなどのヘテロ原子である少なくとも１個の環原子を含む、環内に３～１２個の原子（例えば、３～１０個の原子など）を含有する非芳香族炭化水素を指し、１つ以上の不飽和結合を含み得る。「ヘテロシクリル」環は、モノスピロ環及びジスピロ環を含む、単環式、二環式、三環式、多環式、架橋、縮合、及びスピロ環を包含する。
【００４８】
結合表示
【化１４】


は、芳香族（すなわち、共役された）環系の存在を反映することが意図される。式Ｉの環Ａは、５員アリール又はヘテロアリール環に縮合した６員アリール又はヘテロアリール環を含むことが理解されよう。
【００４９】
本開示のある特定の化合物が、別個の立体異性体若しくはエナンチオマーとして、及び／又はそれらの立体異性体若しくはエナンチオマーの混合物として存在し得ることを理解されたい。本明細書に開示される化学構造で使用される場合、立体原子への「ウェッジ」
【化１５】


又は「ハッシュ」
【化１６】


結合は、既知の絶対立体化学のキラル中心（すなわち、１つの立体異性体）を示す。本明細書に開示される化学構造で使用される場合、立体原子への「波状」結合
【化１７】


は、未知の絶対立体化学のキラル中心（すなわち、１つの立体異性体）を示す。本明細書に開示される化学構造で使用される場合、二重結合炭素への「波状」結合
【化１８】


は、Ｅ／Ｚ異性体の混合物を示す。本明細書に開示される化学構造で使用される場合、不斉中心原子への
【化１９】


（「直線」）結合は、混合物（例えば、ラセミ化合物又は濃縮物）が存在することを示す。本明細書で使用される場合、二重結合炭素への２つの
【化２０】


（「直線」）結合は、二重結合が、描かれているようなＥ／Ｚ立体化学を有することを示す。本明細書に開示される化学構造で使用される場合、

【化２１】



（基「Ａ」への「直線」結合に対して垂直な「波状」線）は、基「Ａ」が置換基であり、その結合点が「波状」線で終結する結合の終端にあることを示す。本明細書で使用される場合、（Ｒ）又は（Ｓ）で表記される立体原子は、カーン・インゴールド・プレローグ規約による立体原子の立体化学指定を示す。

【００５０】

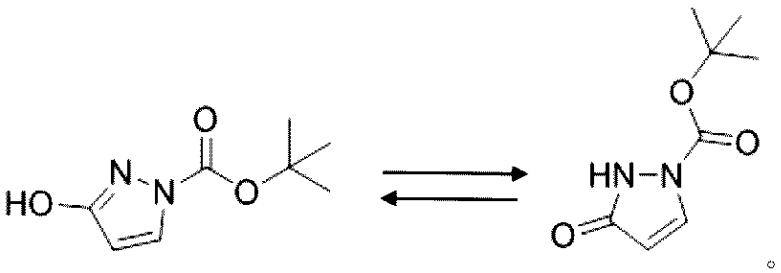
特定の化合物は、アトロプ異性体として存在し得る。本開示の特定の化合物は、分離されたアトロプ異性体及び／又はそれらのアトロプ異性体の混合物、すなわち、単結合又はキラリティ軸の周りの束縛された回転から生じ、別個の化学種として単離され得る立体異性体のサブクラスとして存在し得ることが理解されよう。本明細書で使用される場合、（Ｐ）又は（Ｍ）で表記される立体単位（ｓｔｅｒｅｏｇｅｎｉｃ　ｕｎｉｔ）は、カーン・インゴールド・プレローグ規約に基づく立体単位の立体化学指定を示す（ｂａｓｉｃ　ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ　ｏｆ　ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ＩＵＰＡＣ　Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ　１９９６，Ｐｕｒｅ　＆　Ａｐｐｌ．Ｃｈｅｍ．，Ｖｏｌ　６８，Ｎｏ．１２，ｐｐ．２１９３－２２２２，１９９６）。

【００５１】

本明細書に開示されるある特定の化合物は、単一の互変異性体構造のみが示されていても、互変異性体として存在し得、両方の互変異性体形態が意図される。例えば、化合物Ｘの説明がその互変異性体化合物Ｙを含むと理解され、その逆も同様であり、それらの混合物も含むと考えられる。

【化２２】

化合物Ｘ　　化合物Ｙ



別途明記されない限り、本開示の化合物の全ての互変異性型は、本開示の範囲内である。

【００５２】

「Ｔｅｒｔ」及び「ｔ－」は、互換的に使用され、三級を意味する。

【００５３】

本明細書に記載の化合物は、上記に概略的に示されるように、又は本開示の特定のクラス、サブクラス及び種によって例示されるように、１つ以上の置換基で任意選択的に置換され得る。「任意選択的に置換された」という語句は、「置換又は非置換」という語句と互換的に使用されることが理解されるであろう。「置換された」は、「任意選択的に」という用語に先行するか否かにかかわらず、「置換される」基の少なくとも１つの水素が置換基によって置換されていることを示す。別途指示されない限り、「任意選択的に置換（された）」基は、その基の置換可能な位置の各々に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造内の複数の位置が特定の基から選択される複数の置換基で置換され得る場合、その置換基は各位置で同じであっても異なっていてもよい。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

【００５４】
「安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、それらの生成、検出、並びに好ましくはそれらの回収、精製、及び本明細書に開示される目的のうちの１つ以上のための使用を可能にする条件に供されるときに、実質的に変化しない化合物を指す。
【００５５】
本明細書で使用される場合、「安定した化合物」という用語は、それらの製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書で詳述される目的（例えば、治療薬、治療用化合物の製造で使用するための中間体、単離若しくは貯蔵可能な中間体への製剤化、及び／又は治療薬に応答する疾患若しくは症状の治療）に有用であるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。
【００５６】
本開示の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表すことを意味する。別途明記されない限り、ある位置が、「Ｈ」又は「水素」として具体的に指定されている場合、その位置は、その天然存在度の同位体組成で水素を有すると理解される。
【００５７】
本明細書で使用される場合、「誘導体」という用語は、分子の１つ以上の原子が別の原子で置換されていてもよいことを除いて、本開示の化合物と同一の化学構造を有する分子の集合を指す。加えて、別途明記されない限り、本明細書で描写される構造はまた、１つ以上の同位体濃縮原子が存在することのみが異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素若しくはトリチウムでの水素の置換、又は^{13}Ｃ若しくは^{14}Ｃでの炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、又は改善された治療プロファイルを有する化合物として有用である。
【００５８】
本明細書で使用される場合、「重水素化誘導体」とは、１個以上の水素原子が重水素原子によって置き換えられている、参照化合物と同じ化学構造を有する化合物を指す。いくつかの実施形態では、重水素で置換される１つ以上の水素は、アルキル基の一部である。いくつかの実施形態では、重水素で置換される１つ以上の水素は、メチル基の一部である。化学構造では、重水素は、「Ｄ」で表され得る。
【００５９】
本明細書で使用される場合、「ＣＦＴＲ」とは、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子を意味する。
【００６０】
本明細書で使用される場合、「モジュレーター」という用語は、タンパク質などの生物学的化合物又は分子の活性を増加させる化合物を指す。
【００６１】
本明細書で使用される場合、「ＣＦＴＲモジュレーター」という用語は、ＣＦＴＲの活性を増加させる化合物を指す。ＣＦＴＲモジュレーターによってもたらされる活性の増加には、ＣＦＴＲを補正する、増強する、安定化する、及び／又は増幅する化合物が含まれるが、これらに限定されない。
【００６２】
本明細書で使用される場合、「補正剤」及び「ＣＦＴＲ補正剤」という用語は、互換的に使用され、ＣＦＴＲの処理及び輸送を促進して細胞表面におけるＣＦＴＲの量を増加させる化合物を指す。本明細書に開示される新規化合物は、ＣＦＴＲ補正剤である。本明細書で言及される、テザカフトール及びルマカフトール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩は、補正剤である。
【００６３】
本明細書で使用される場合、「増強剤」及び「ＣＦＴＲ増強剤」という用語は、互換的に使用され、細胞表面に位置するＣＦＴＲタンパク質のチャネル活性を増加させてイオン

輸送を強化する化合物を指す。イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、及び（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オールは、本明細書で言及されるように、ＣＦＴＲ増強剤である。本開示の化合物を含む化合物の組み合わせの説明（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩）には、典型的には、例えば、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、及び（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、又は前述のうちのいずれかの重水素化誘導体若しくは薬学的に許容される塩などの、ＣＦＴＲ増強剤が含まれるが、必ずしも含まれるわけではないことを理解されたい。加えて、この組み合わせは、典型的には増強剤を１つのみ含むが、必ずしもそうではなく、１つより多くの補正剤を含み得る。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の少なくとも１つの化合物の組み合わせ（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩）には、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、及び（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、又はその重水素化誘導体若しくは薬学的に許容される塩でありから選択される増強剤を含み、また、例えば、テザカフトール、ルマカフトール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される補正剤化合物などの別のＣＦＴＲ補正剤も含み得る。いくつかの実施形態では、かかる組み合わせはまた、ＣＦＴＲ増強剤エンハンサーを含み得る。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「ＣＦＴＲポテンシエーター増強薬」、「ＣＦＴＲ増強強化薬」、及び「ＣＦＴＲ共増強薬」という用語は、互換的に使用され、ＣＦＴＲ増強を高める化合物を指す。

【００６５】

「化合物」という用語は、本開示の化合物に言及する場合、分子の構成原子間で同位体のバリエーションが存在し得ることを除き、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。

【００６６】

「本開示の新規化合物」という語句は、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのうちのいずれか１つの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物を指す。本開示の新規化合物という語句から具体的に除外されるのは、ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０５３８５８（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている任意の化合物である。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「から選択される少なくとも１つの化合物」という用語は、特定の基からの化合物のうちの１つ以上の選択を指す。本明細書では、「～から選択される（ｓｅｌｅｃｔｅｄ）」及び「～から選択される（ｃｈｏｓｅｎ）」は互換的に使用される。

【００６８】

本明細書の「化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５」への言及は、式Ｉに包含される化合物１～２６４の各々への言及を、個別に又はグループとして言及することが意図される。同様に、「化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８」への言及は、グループとして又は各化合物として個別に式ＩＩに包含される化合物１～３８を指す。「化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２４」への言及は、グループとして又は各化合物として個別に式ＩＩＩに包含される化合物１～２４を指す。「化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６」への言及は、グループとして又は各化合物として個別に、式ＩＶに包含される化合物１～１０６を指す。「化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、及び化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６」への言及は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの各々に個々に含まれる化合物、又は化合物の３つの別個のグループとして含まれる化合物を指すことが意図される。

【００６９】

本明細書で使用される場合、「活性医薬成分」又は「治療剤」（「ＡＰＩ」）という用語は、生物学的に活性な化合物を指す。

【００７０】

「患者」及び「対象」という用語は、互換的に使用され、ヒトを含む動物を指す。

【００７１】

「有効用量」及び「有効量」という用語は、本明細書で互換的に使用され、化合物が投与されたときに所望の効果（例えば、ＣＦ若しくはＣＦの症状の改善、又はＣＦ若しくはＣＦの症状の重症度の軽減）をもたらす化合物の量を指す。有効用量の正確な量は、治療の目的によって異なり、既知の技法を使用して当業者が確認することができるであろう（例えば、Ｌｌｏｙｄ（１９９９）Ｔｈｅ Ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇを参照されたい）。

【００７２】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療すること」などという用語は、概して、対象におけるＣＦの１つ以上の症状の改善、又はＣＦ若しくはＣＦの１つ以上の症状の重症度の軽減を意味する。本明細書で使用される「治療」には、対象の成長の増加、体重増加の増加、肺内の粘膜の減少、膵機能及び／若しくは肝機能の改善、肺感染症の軽減、並びに／又は咳若しくは息切れの軽減が含まれるが、これらに限定されない。これらの症状のいずれかの改善又は重症度の軽減は、当該技術分野において公知の標準的な方法及び技術に従って容易に評価され得る。

【００７３】

本明細書において、開示された１つ以上の化合物を任意選択的に１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤と組み合わせて（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物

ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物を、任意選択的に、１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤と組み合わせて）使用する治療方法（例えば、ＣＦＴＲ媒介疾患の治療方法又は嚢胞性線維症の治療方法）への言及はまた、

－任意選択的に１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤と組み合わせて、例えば、嚢胞性線維症の治療方法での使用のための、本開示の１つ以上の化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）の化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物を、任意選択的に、１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤と組み合わせて）；及び／又は

－例えば、嚢胞性線維症を治療するための医薬品の製造における、本開示の１つ以上の化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのうちのいずれかの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が選択される化合物を、任意選択的に、１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤と組み合わせて）の使用；への言及としても解釈されるべきであると理解されるべきである。

【００７４】

また、本明細書において、本開示の医薬組成物（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのうちのいずれかの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を含み、任意選択的に、更に１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤を含む医薬組成物）を使用する治療方法（例えば、ＣＦＴＲ媒介疾患の治療方法又は嚢胞性線維症の治療方法）への言及は、

－例えば、嚢胞性線維症の治療方法での使用のための、医薬組成物（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのうちのいずれかの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を含み、任意選択的に、更に１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤とを含む医薬組成物）；及び／又は

－例えば、嚢胞性線維症を治療するための医薬品の製造における、医薬組成物（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのうちのいずれかの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つ化合物を含み、任意選択的に、更に１つ以上の追加のＣＦＴＲ調節剤を含む医薬組成物）の使用；への言及としても解釈されるべきであることも理解されるべきである。

【００７５】

本明細書で使用される場合、「と組み合わせて」という用語は、２つ以上の化合物、薬剤、又は追加の活性医薬成分を指す場合、２つ以上の化合物、薬剤、又は活性医薬成分が

、互いの前に、同時に、又は後に、患者に投与されることを意味する。
【００７６】
本明細書で使用される場合、「約（ａｂｏｕｔ）」及び「およそ（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」という用語は、量、体積、反応時間、反応温度などに関連して使用される場合、当業者によって決定される特定の値に対する許容誤差を意味し、値の測定方法又は決定方法に部分的に依存する。いくつかの実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、標準偏差１、２、３、又は４以内を意味する。特定の実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、所与の値又は範囲の３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．１％、又は０．０５％以内を意味する。本明細書で使用される場合、数値の直前に出現する「～」という記号は、「約」及び「およそ」という用語と同じ意味を有する。
【００７７】
「少なくとも１つ」という用語は、１つ以上を指す。
【００７８】
本明細書で使用される場合、「溶媒」という用語は、生成物が少なくとも部分的に可溶（生成物の溶解度が＞１ｇ／Ｌ）である任意の液体を指す。
【００７９】
本開示で使用され得る好適な溶媒の非限定的な例としては、例えば、水（H_2O）、メタノール（ＭｅＯＨ）、塩化メチレン又はジクロロメタン（ＤＣＭ；CH_2Cl_2）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ；CH_3CN）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、酢酸メチル（ＭｅＯＡｃ）、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、酢酸イソプロピル（ＩＰＡｃ）、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ｔ－ＢｕＯＡｃ）、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、２－メチルテトラヒドロフラン（２－ＭｅＴＨＦ）、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、ｔｅｒｔ－ブタノール、ジエチルエーテル（Et_2O）、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、１，４－ジオキサン、及びＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）が挙げられる。
【００８０】
本明細書で使用される場合、「周囲条件」という用語は、室温、外気条件、及び制御されていない湿度条件を意味する。本明細書で使用される場合、「室温」又は「周囲温度」という用語は、１５℃～３０℃を意味する。
【００８１】
本明細書で使用される場合、「変異」は、ＣＦＴＲ遺伝子又はＣＦＴＲタンパク質における変異を指し得る。「ＣＦＴＲ遺伝子変異」は、ＣＦＴＲ遺伝子における変異を指し、「ＣＦＴＲタンパク質変異」は、ＣＦＴＲタンパク質における変異を指す。概して、遺伝的欠陥若しくは変異、又は遺伝子内のヌクレオチドの変化は、その遺伝子から翻訳されるＣＦＴＲタンパク質の変異、又はフレームシフトをもたらす。
【００８２】
本明細書で使用される場合、「最小機能（ＭＦ）変異」は、最小ＣＦＴＲ機能（ほとんど又は全く機能しないＣＦＴＲタンパク質）に関連するＣＦＴＲ遺伝子変異を指し、これらの変異には、例えば、チャネルゲーティング欠損として知られているＣＦＴＲチャネルが開閉する能力の重度の欠損に関連する変異又は「ゲーティング変異」、ＣＦＴＲの細胞プロセシング及び細胞表面へのその送達の重度の欠損に関連する変異、ＣＦＴＲ合成なし（又は最小ＣＦＴＲ合成）に関連する変異、及びチャネルコンダクタンスの重度の欠損に関連する変異が含まれる。
【００８３】
本明細書で使用される場合、「Ｆ５０８ｄｅｌ」という用語は、５０８位においてアミノ酸フェニルアラニンを欠く変異型ＣＦＴＲタンパク質、又は５０８位においてアミノ酸フェニルアラニンを欠くＣＦＴＲタンパク質をコードする変異型ＣＦＴＲ遺伝子を指す。
【００８４】
本開示はまた、本開示の化合物の塩を調製するためのプロセスも提供する。本開示の化

合物の塩は、酸とその化合物の塩基性基、例えばアミノ官能基との間、又は塩基とその化合物の酸性基、例えばカルボキシル官能基との間で形成する。いくつかの実施形態では、塩は、薬学的に許容される塩である。

【００８５】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしに、ヒト及び他の哺乳類の組織と接触させて使用するのに適している、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合っている成分を指す。

【００８６】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物を直接的又は間接的のいずれかで提供することが可能である、任意の非毒性の塩を意味する。本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものを含む。「薬学的に許容される対イオン」は、レシピエントへの投与時に塩から放出されたときに毒性でない塩のイオン部分である。当業者であれば、「化合物又はその薬学的に許容される塩」の量が開示されるとき、その化合物の薬学的に許容される塩形態の量がその化合物の遊離塩基の濃度に相当する量であることを認識するであろう。

【００８７】

化合物の「遊離塩基」形態は、イオン結合した塩を含まない。本明細書における化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の開示される量は、それらの遊離塩基形態に基づくことに留意されたい。例えば、「１０ｍｇの、化合物Ｉ及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物」は、１０ｍｇの化合物Ｉ及び１０ｍｇの化合物Ｉに相当する化合物Ｉの薬学的に許容される塩の濃度を含む。

【００８８】

好適な薬学的に許容される塩は、例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９に開示されるものである。例えば、その論文の表１は、以下の薬学的に許容される塩を提供する。

【表１】
表１：

酢酸塩	ヨウ化物	ベンザチン
ベンゼンスルホン酸塩	イセチオン酸塩	クロロプロカイン
安息香酸塩	乳酸塩	コリン
重炭酸塩	ラクトビオン酸塩	ジエタノールアミン
酒石酸水素塩	リンゴ酸塩	エチレンジアミン
臭化物	マレイン酸塩	メグルミン
カルシウムエデト酸塩	マンデル酸塩	プロカイン
カンシル酸塩	メシル酸塩	アルミニウム
炭酸塩	メチルブロミド	カルシウム
塩化物	メチル硝酸塩	リチウム
クエン酸塩	メチル硫酸塩	マグネシウム
二塩酸塩	ムチン酸塩(mucate)	カリウム
エデト酸塩	ナプシル酸塩(napsylate)	ナトリウム
エジシル酸塩	硝酸塩	亜鉛
エストレート(estolate)	パモ酸塩(エンボネート(embonate))	トリエチオジド(triethiodide)
エシル酸塩	パントテン酸塩	
フマル酸塩	リン酸塩/二リン酸塩	
グルセプテート	ポリガラクツロン酸塩	
グルコン酸塩	サリチル酸塩	
グルタミン酸塩	ステアリン酸塩	
グリコリルアルサニル酸塩(glycollylarsanilate)	塩基性酢酸塩	
ヘキシルレゾルシン酸塩	コハク酸塩	
ヒドラバミン	硫酸塩	
臭化水素酸塩	タンニン酸塩	
塩酸塩	酒石酸塩	
ヒドロキシナフトエ酸塩	テオシエート(teociate)	

【００８９】
薬学的に許容される酸付加塩の非限定的な例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、又は過塩素酸などの無機酸で形成される塩、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、又はマロン酸などの有機酸で形成される塩、及びイオン交換などの当該技術分野で使用されている他の方法を使用して形成される塩が挙げられる。薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩（ｃａｍｐｈｏｒａｔｅ）、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、

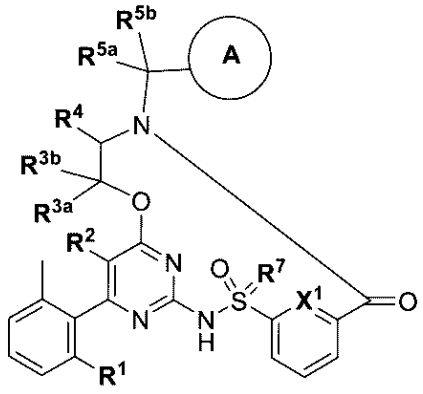
硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、及び吉草酸塩が挙げられる。適切な塩基に由来する薬学的に許容される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及びN^+（C_{1-4}アルキル）$_4$塩が含まれる。本開示は、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩の好適な非限定的な例としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムが挙げられる。薬学的に許容される塩の更なる非限定的な例には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。薬学的に許容される塩の他の好適な非限定的な例には、ベシル酸塩及びグルコサミン塩が挙げられる。

【００９０】

ＣＦＴＲモジュレーター化合物

いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉの化合物、

【化２３】

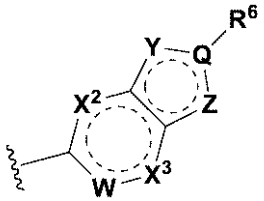


式Ｉ

それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を提供し、式中、

環Ａが、

【化２４】



であり、

Ｑが、－Ｃ－及び－Ｎ－から選択され、

Ｗが、－ＣＨ－、－Ｃ（Ｆ）－、－Ｃ（ＣＦ$_3$）－、及び－Ｎ－から選択され、

Ｘ^1、Ｘ^2、及びＸ^{3}が各々独立して、－ＣＨ－及び－Ｎ－から選択され、

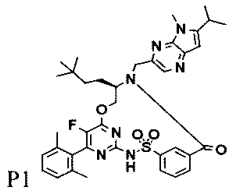
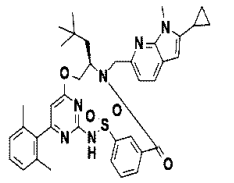
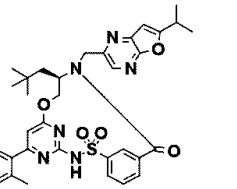
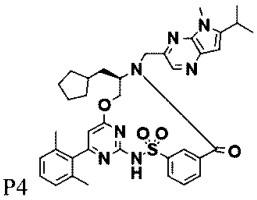
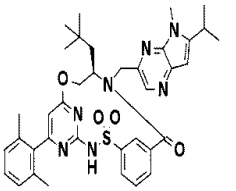
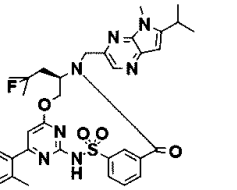
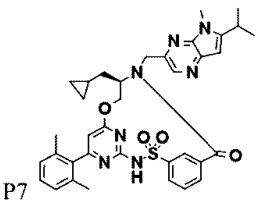
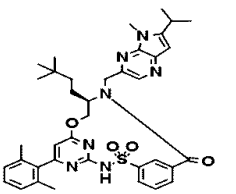
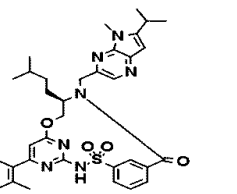
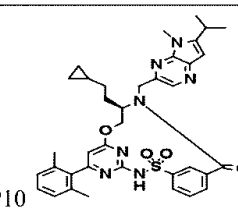
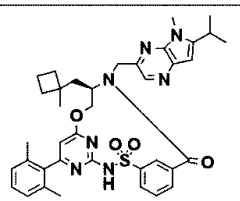
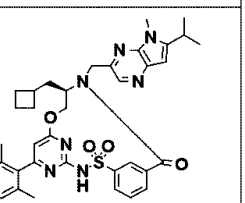
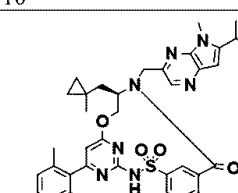
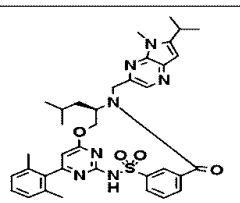
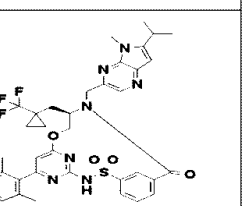
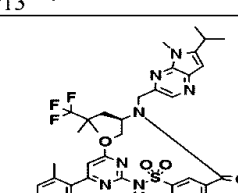
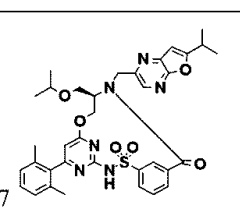
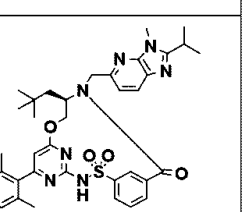
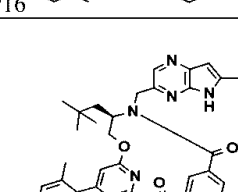
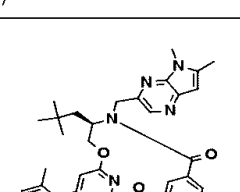
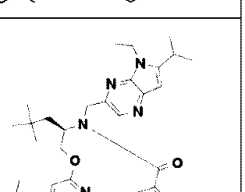
Ｙが、－Ｎ－、－Ｎ（Ｒ^y）－、－Ｃ（Ｒ^y）－、及び－Ｏ－から選択され、

Ｒ^{y}が、水素、ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、シアノ、－NH_2、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_8アルキル（－ＯＨ及びC_1～C_8アルコキシから選択される基で任意選択的に置換され得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アルキル（－ＯＨ及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、

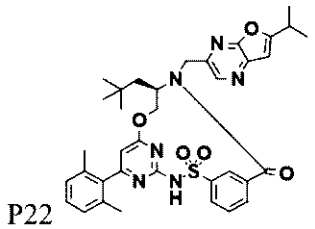
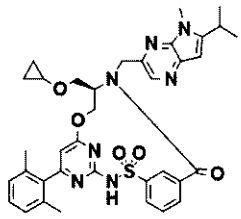
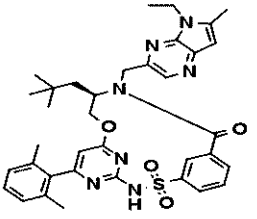
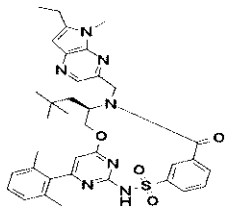
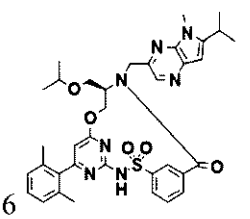
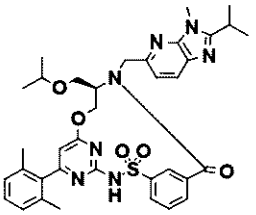
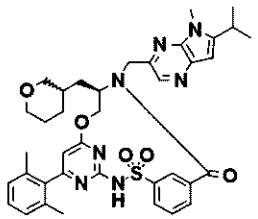
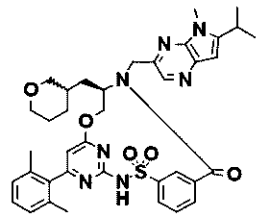
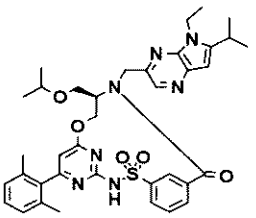
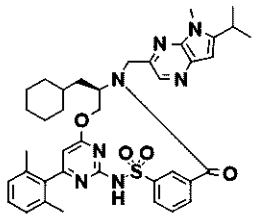
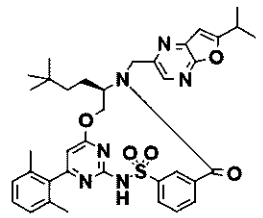
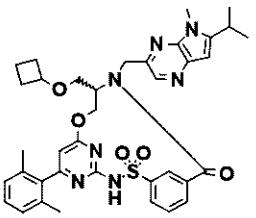
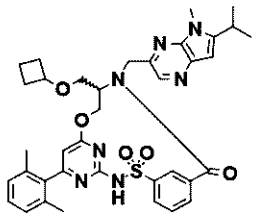
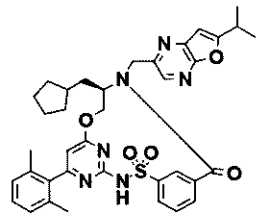
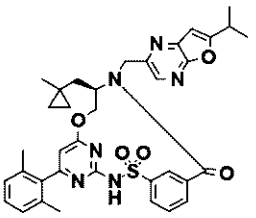
Ｚが、－ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ－、及び－ＮＲ^{z}から選択され、

R^zが、水素及びC_1～C_8アルキルから選択され、
R^1が、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_8アルコキシ、及びC_1～C_8アルキル（C_4～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
R^2が、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、及びC_1～C_8アルコキシから選択され、
R^{3a}及びR^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びC_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
R^4が、
・ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、及びC_1～C_8アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、C_3～C_6シクロアルキル、並びに
・C_1～C_9アルキルであって、
・C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・C_1～C_8ハロアルキル、
・OC_3～C_7シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・フェニル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・C_1～C_8アルコキシ（C_3～C_6シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルキル、及びC_1～C_8アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、及びC_1～C_8ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、C_1～C_9アルキルから選択され、
R^{5a}及びR^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びC_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
R^6が、ハロゲン、４～６員ヘテロシクリル、C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、及びC_1～C_8アルキル（C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、オキソ、－OH、－NH_2、及び－SO_2CH_3から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択され、

R^7が、O、及びNRから選択され、
Rが、水素及びC_1～C_8アルキルから選択され、
但し、式Iの化合物が、
【表８－１】

 P1	 P2	 P3
 P4	 P5	 P6
 P7	 P8	 P9
 P10	 P11	 P12
 P13	 P14	 P15
 P16	 P17	 P18
 P19	 P20	 P21

【表８－２】

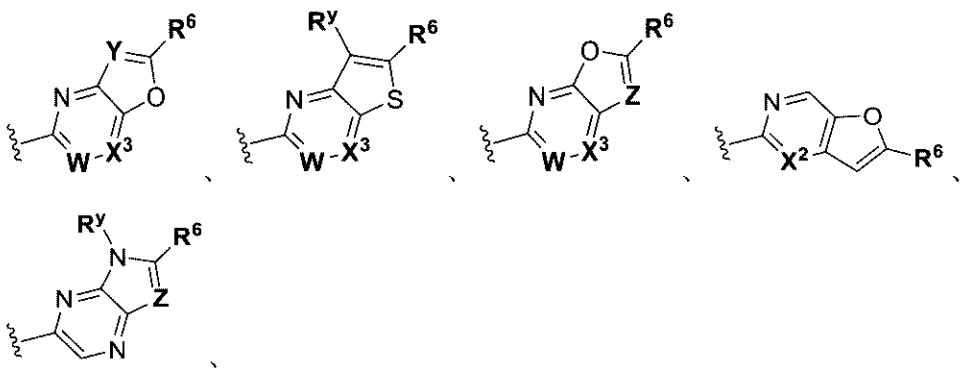
 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27
 P28	 P29	 P30
 P31	 P32	 P33
 P34	 P35	 P36

並びにそれらの互変異性体、重水素化誘導体、及び薬学的に許容される塩から選択されない。

【００９１】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物の、環Ａは、以下から選択され、

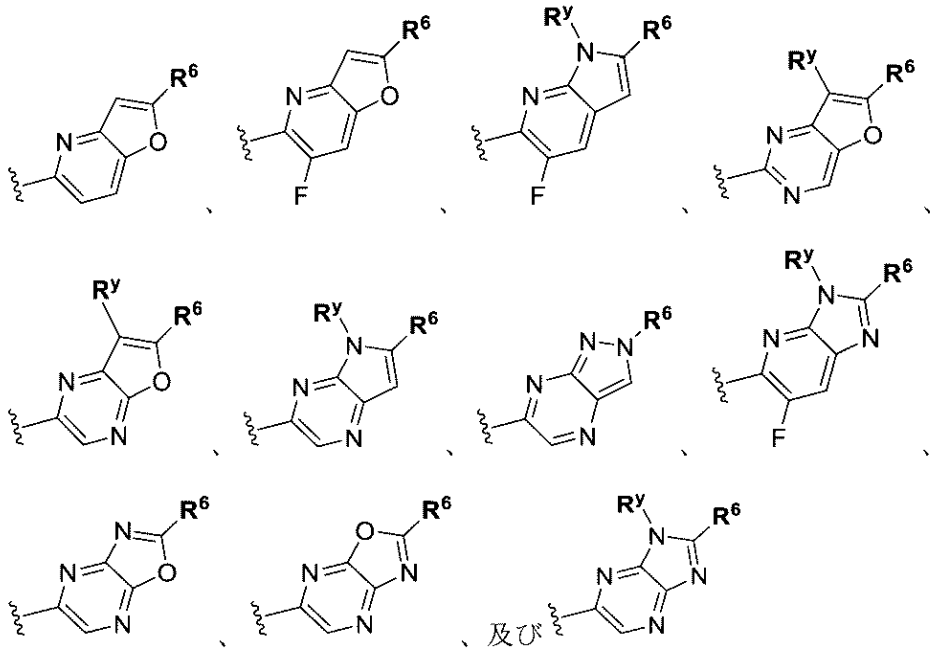
【化２５】



式中、R^6、Ｗ、X^2、X^3、Ｙ、R^y、及びＺは、上記に定義されるとおりである。い

くつかの実施形態では、式Ｉの化合物の、環Ａは、

【化２６】

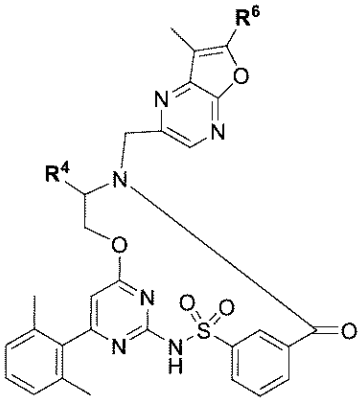


から選択され、式中、Ｒ^{y}及びＲ^{6}は、上記に定義されるとおりである。

【００９２】

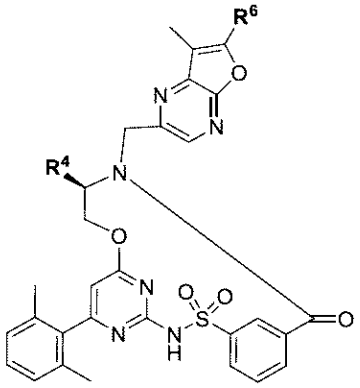
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物Ｉａ：

【化２７】



又は式Ｉａ（ｉ）：

【化２８】



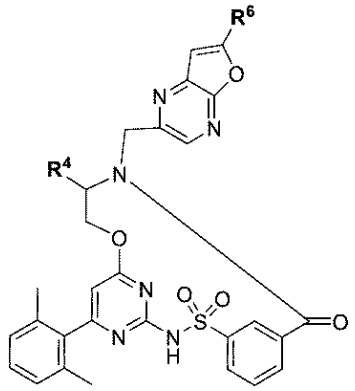
の化合物及びそれらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並

びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００９３】

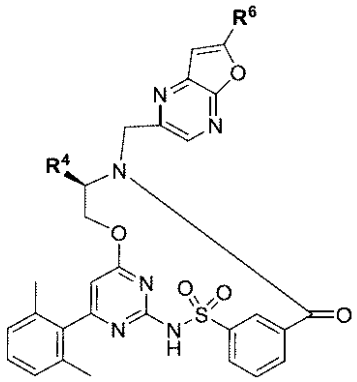
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物Ｉｂ：

【化２９】



及び式Ｉｂ（ｉ）：

【化３０】

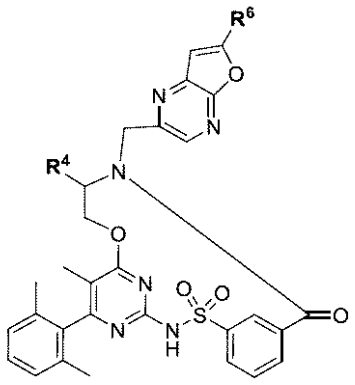


の化合物並びにそれらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００９４】

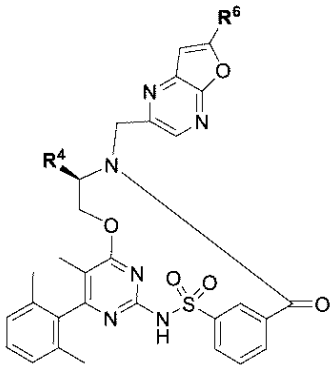
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物Ｉｃ：

【化３１】



及び式Ｉｃ（ｉ）：

【化３２】

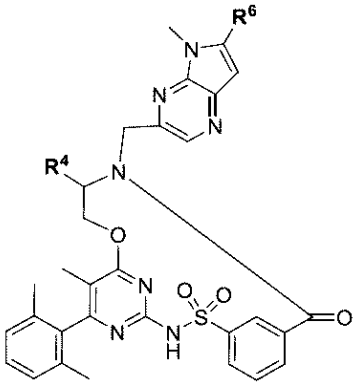


の化合物並びにそれらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００９５】

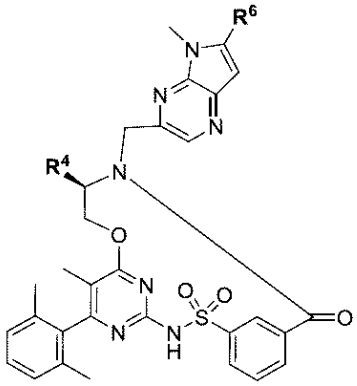
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物Ｉｄ：

【化３３】



及び式Ｉｄ（ｉ）：

【化３４】

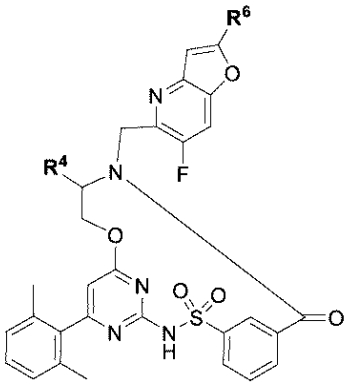


の化合物並びにそれらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００９６】

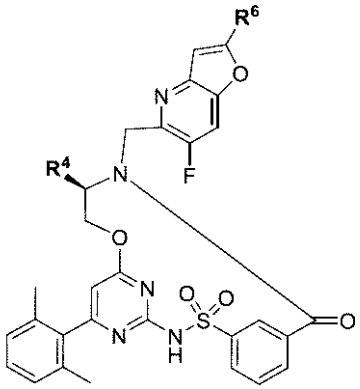
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、化合物Ｉｅ：

【化３５】



及び式Ｉｅ（ｉ）：

【化３６】



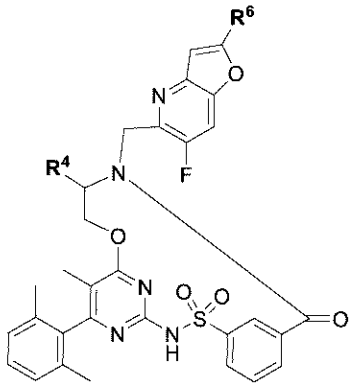
の化合物並びにそれらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００９７】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

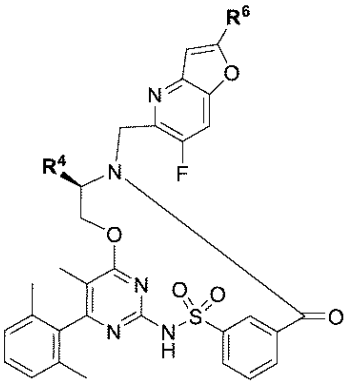
式Ｉｆ：

【化３７】



及び式Ｉｆ（ｉ）：

【化３８】



の化合物並びにそれらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

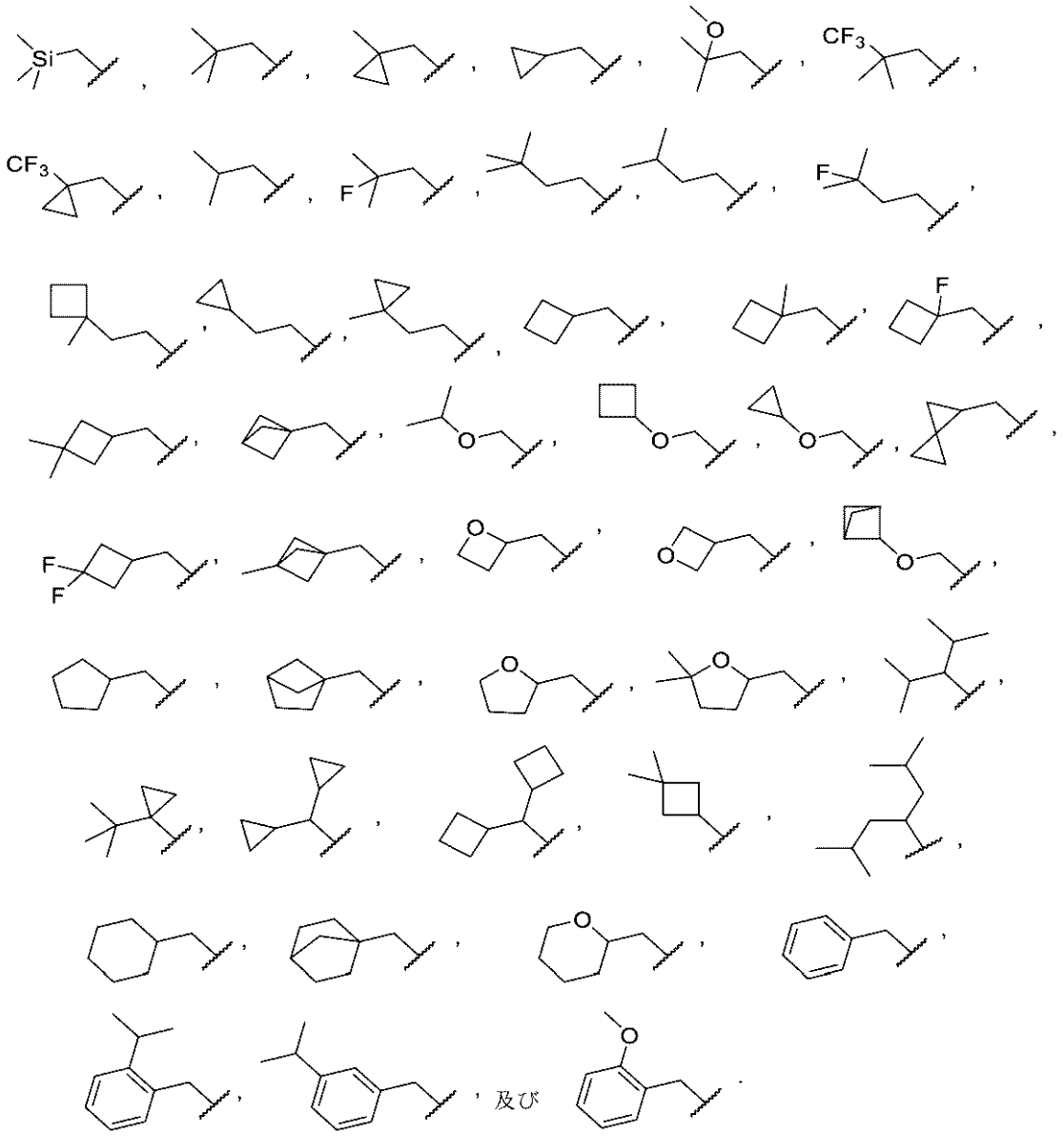
【００９８】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物におけるR^4は、ハロゲン、ハロアルキル、及びC_1～C_4アルコキシから選択される基で任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物におけるR^4は、C_3～C_5シクロアルキル（ハロゲン、ハロアルキル、及びC_1～C_4アルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から独立して選択される１～２個の基で置換されたC_1～C_6アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物におけるR^4は、フェニル（C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルコキシ、ハロゲン、及びハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）で任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物におけるR^4は、４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、ハロアルキル、及びC_1～C_4アルキルから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）で置換されるC_1～C_6アルキルから選択される。

【００９９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物におけるR^4は、以下から選択される。

【化３９】



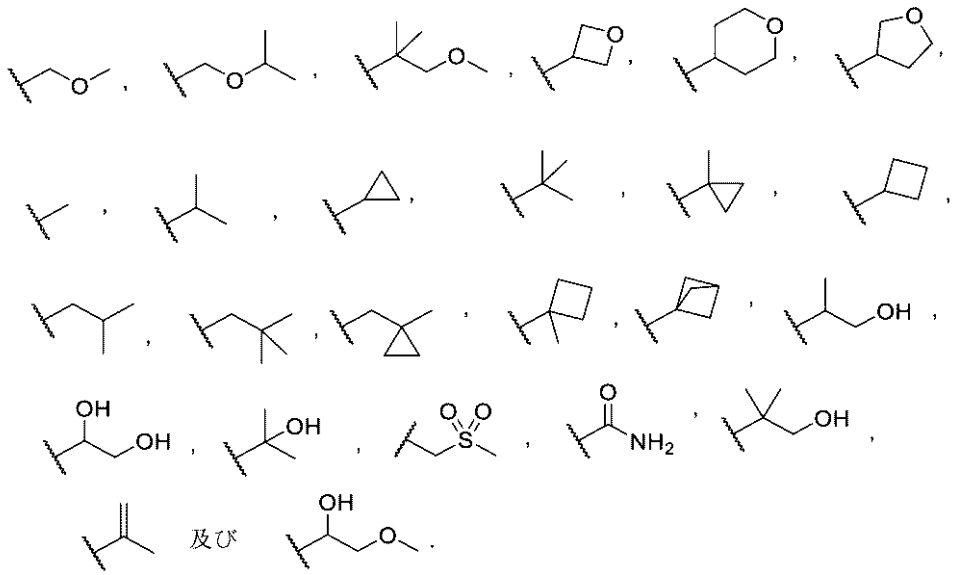
【０１００】

式Ｉのいくつかの実施形態では、Ｒ^{y}は、臭素、塩素、水素、シアノ、ＮＨ$_{2}$、ブチル、シクロプロピル、ＣＨ$_{3}$、及びＣＦ$_{3}$から選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物におけるＲ^{y}は、水素、塩素、アミノ、メチル、及びブチル基から選択される。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物におけるＲ^{6}は、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物におけるＲ^{6}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、ハロゲン、
－ＯＨ、オキソ、－ＮＨ$_{2}$、及び－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、及びＩｆ（ｉ）のうちのいずれかの化合物におけるＲ^{6}は、以下から選択される。

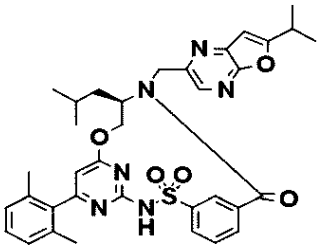
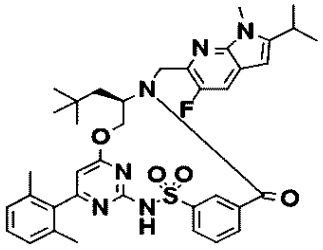
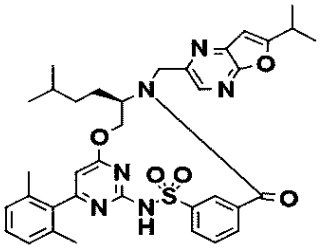
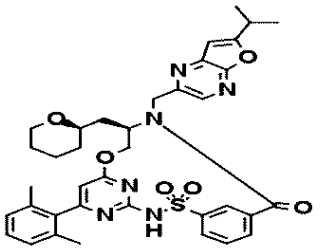
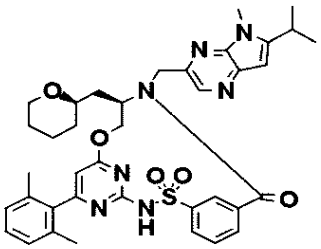
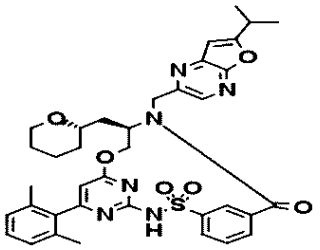
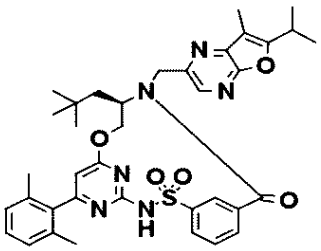
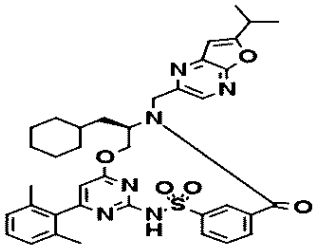
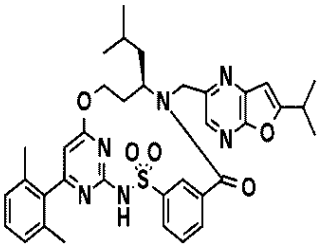
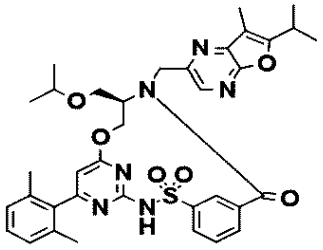
【化４０】



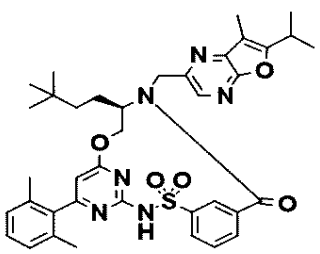
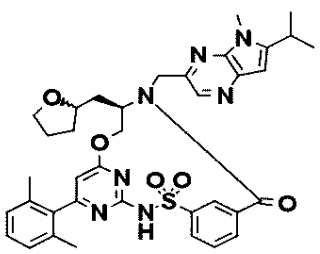
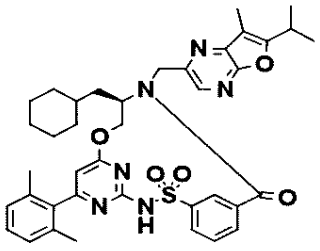
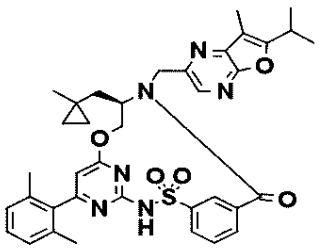
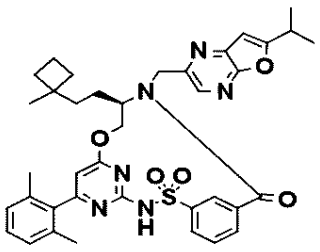
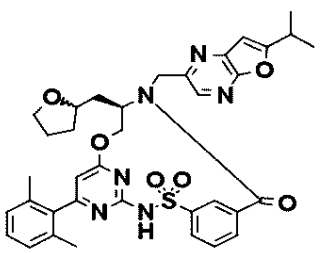
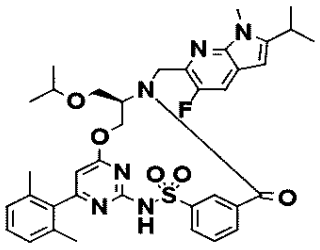
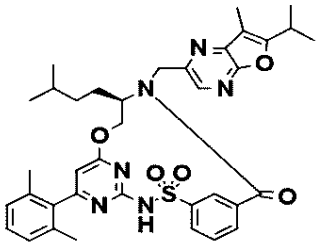
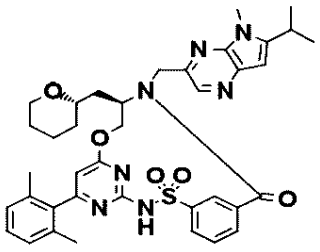
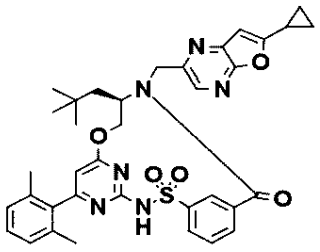
【０１０２】

式Ｉのいくつかの実施形態では、化合物は、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５並びにそれらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される。

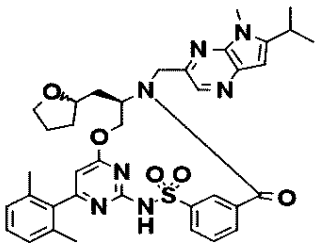
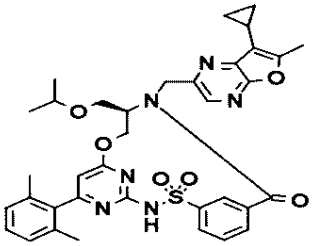
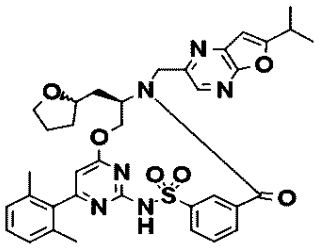
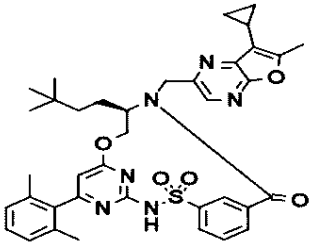
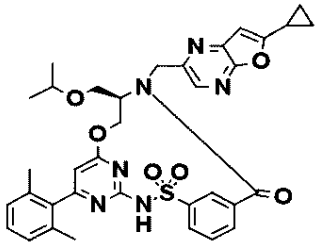
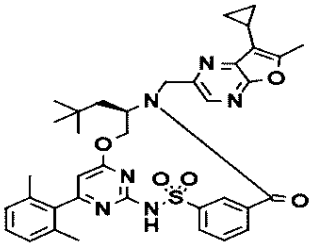
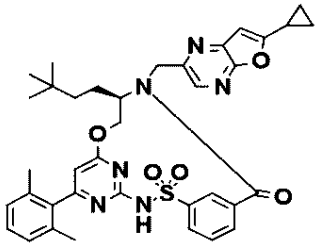
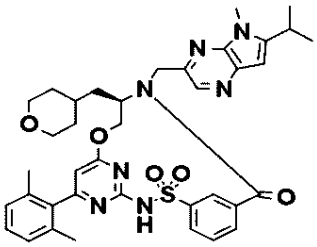
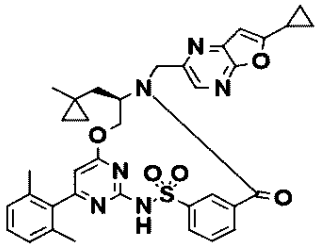
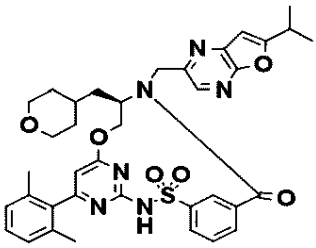
【表３－１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-1		I-6	
I-2		I-7	
I-3		I-8	
I-4		I-9	
I-5		I-10	

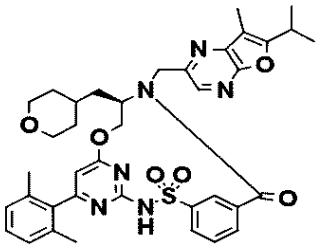
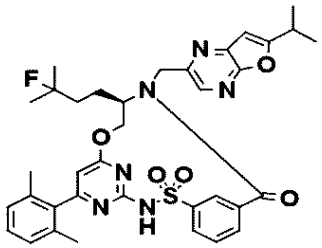
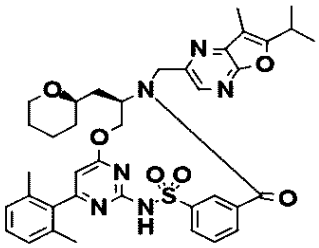
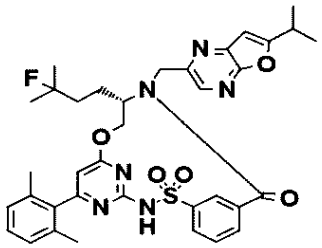
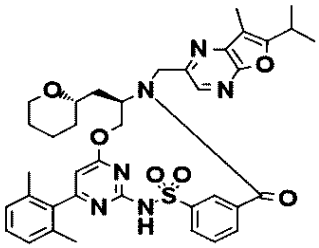
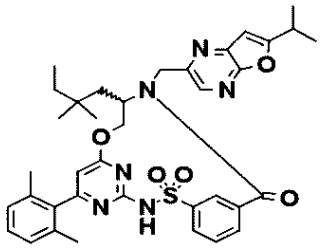
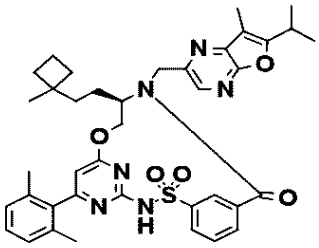
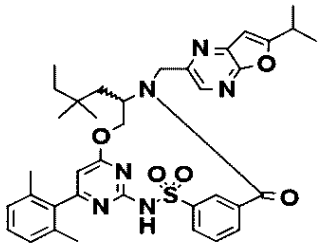
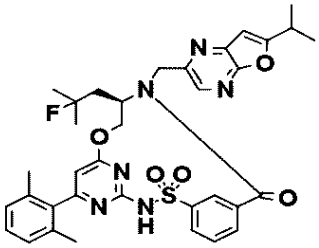
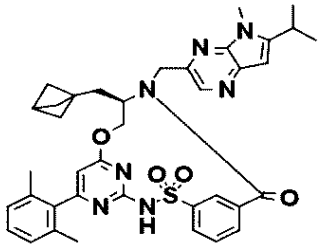
【表３－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-11		I-16	
I-12		I-17	
I-13		I-18	
I-14		I-19	
I-15		I-20	

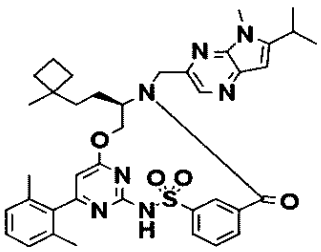
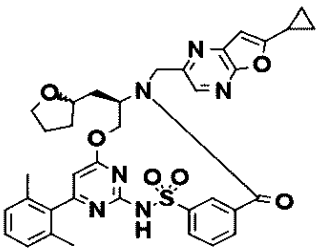
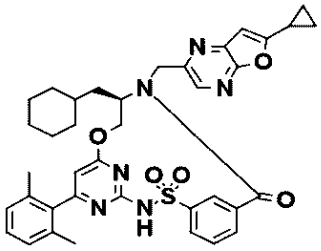
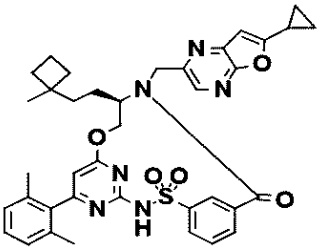
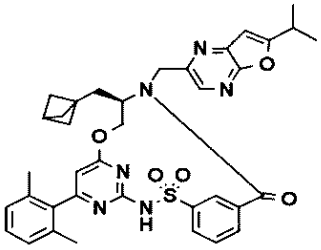
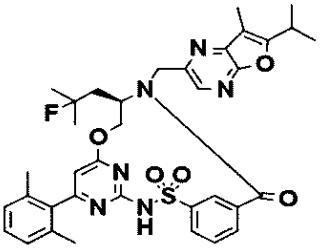
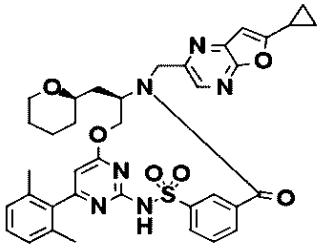
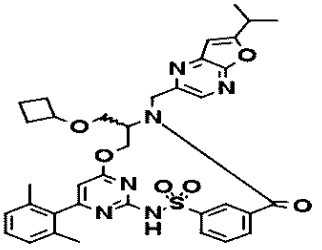
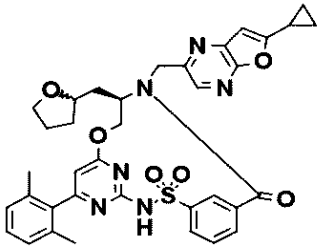
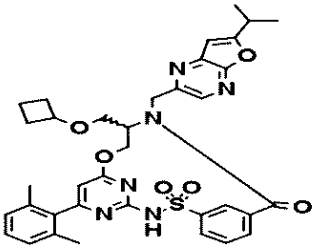
【表３－３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-21		I-26	
I-22		I-27	
I-23		I-28	
I-24		I-29	
I-25		I-30	

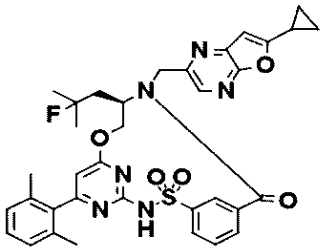
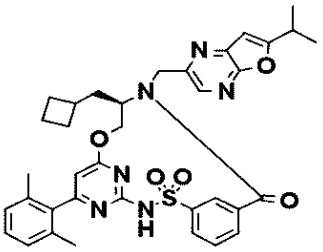
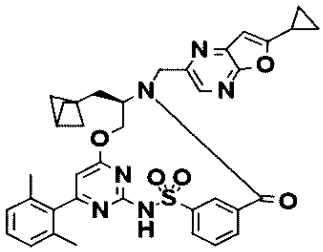
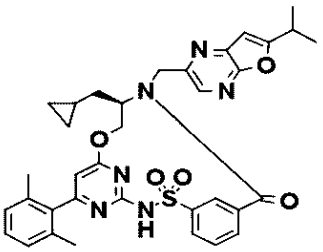
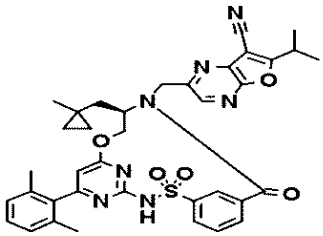
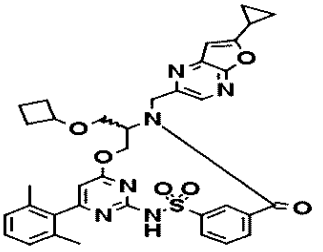
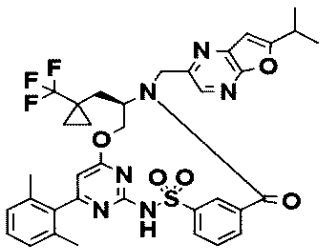
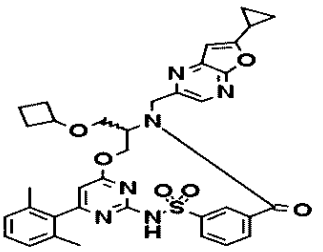
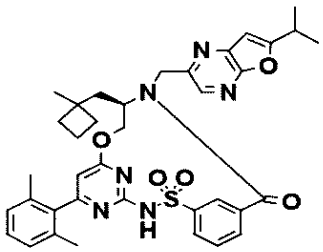
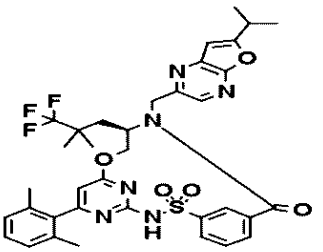
【表３－４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-31		I-36	
I-32		I-37	
I-33		I-38	
I-34		I-39	
I-35		I-40	

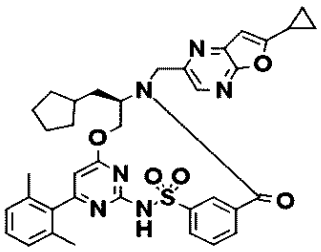
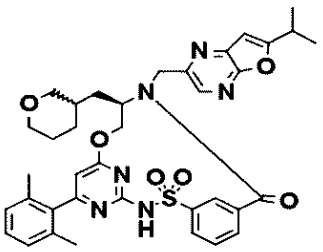
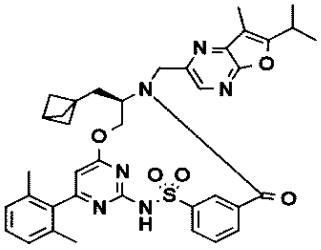
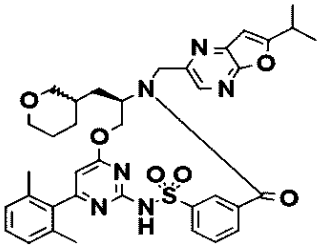
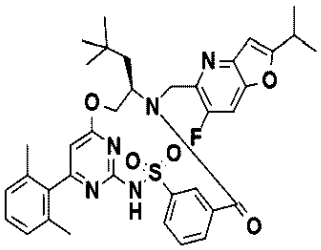
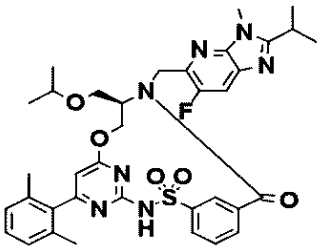
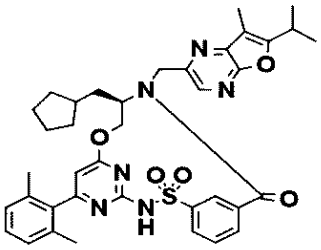
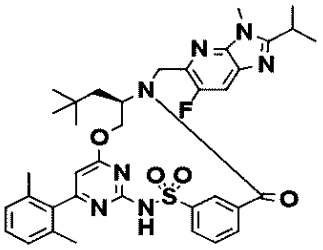
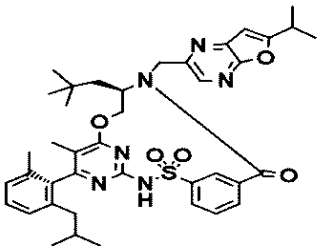
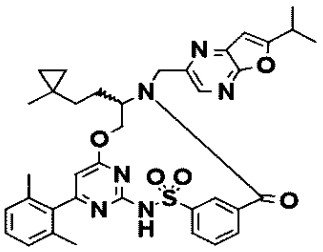
【表３－５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-41		I-46	
I-42		I-47	
I-43		I-48	
I-44		I-49	
I-45		I-50	

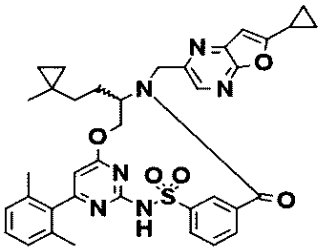
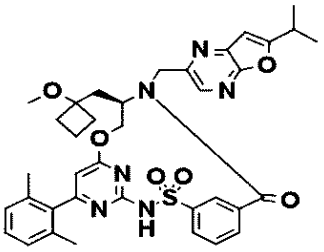
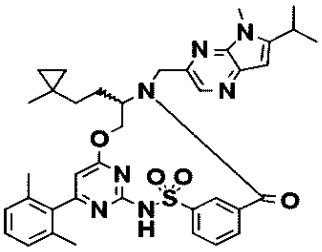
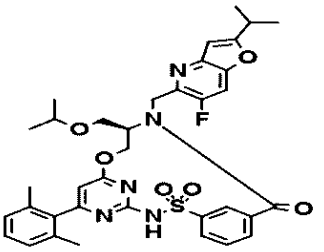
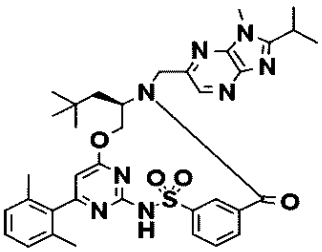
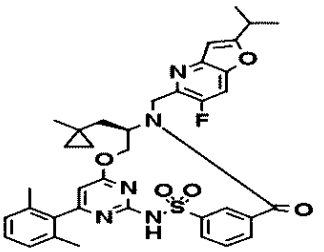
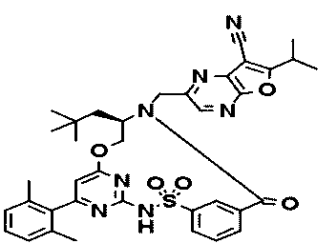
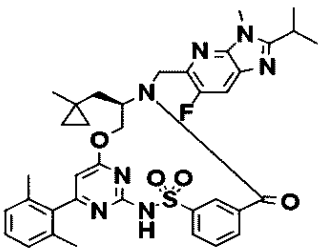
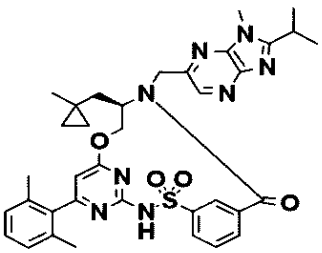
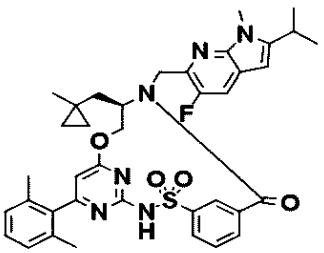
【表３－６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-51		I-56	
I-52		I-57	
I-53		I-58	
I-54		I-59	
I-55		I-60	

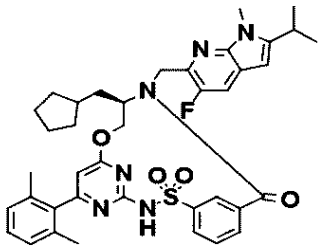
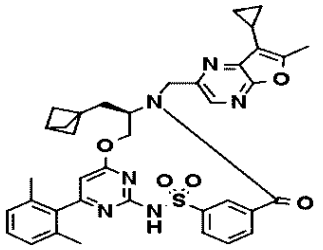
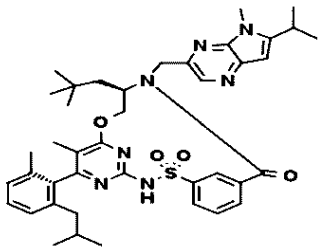
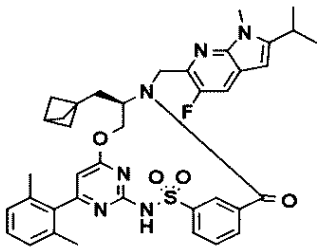
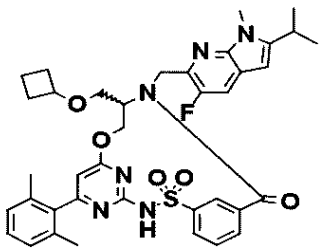
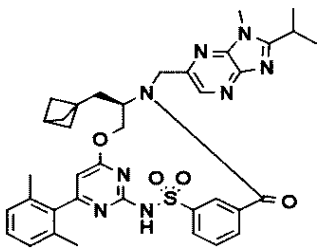
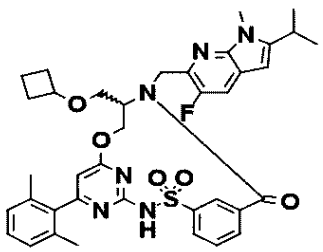
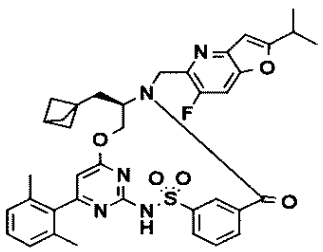
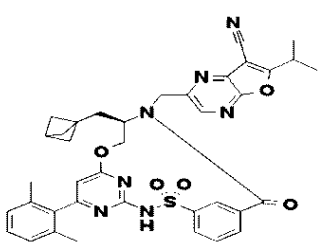
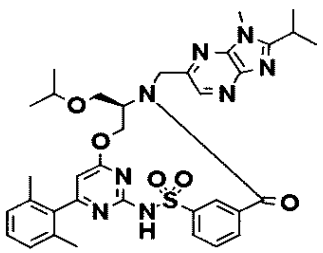
【表３－７】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-61		I-66	
I-62		I-67	
I-63		I-68	
I-64		I-69	
I-65		I-70	

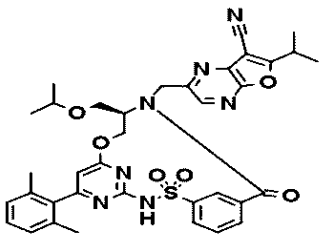
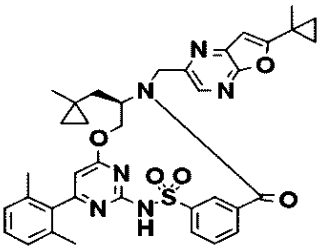
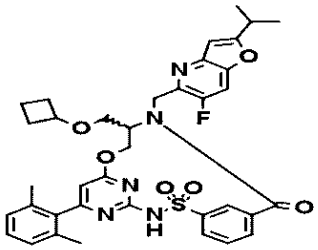
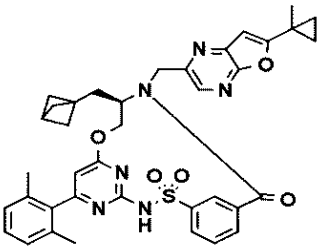
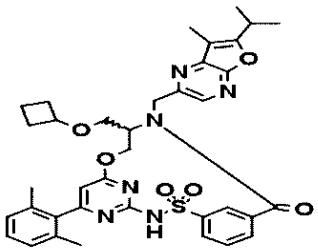
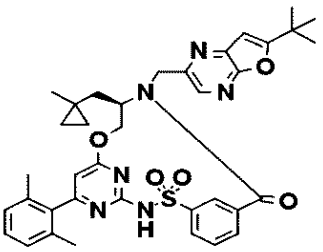
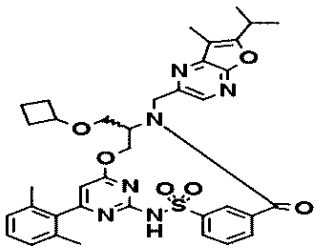
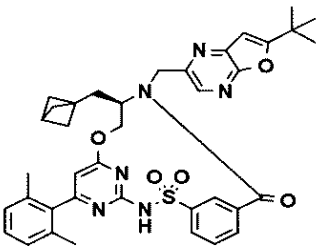
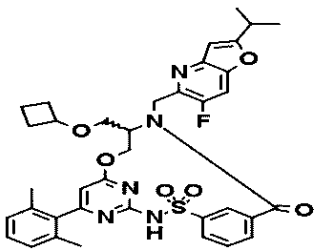
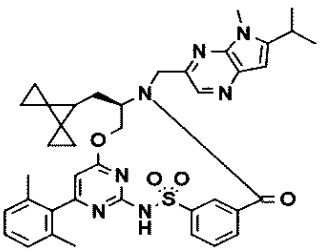
【表３－８】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-71		I-76	
I-72		I-77	
I-73		I-78	
I-74		I-79	
I-75		I-80	

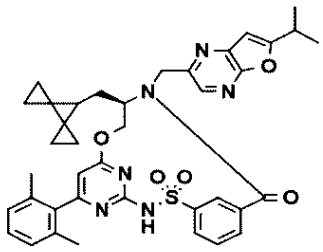
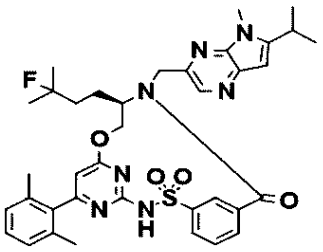
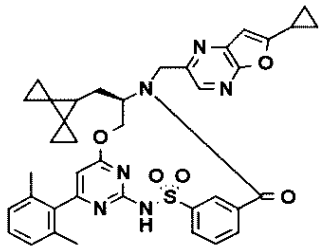
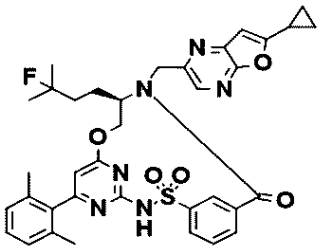
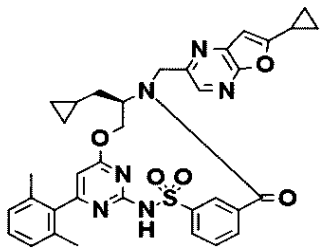
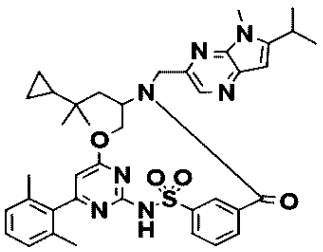
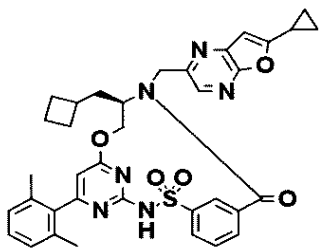
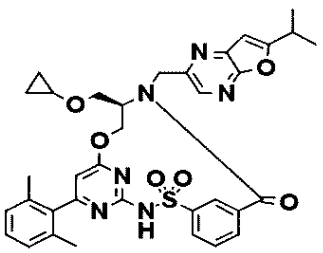
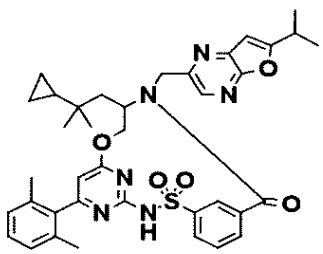
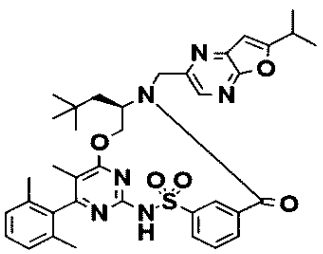
【表３－９】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-81		I-86	
I-82		I-87	
I-83		I-88	
I-84		I-89	
I-85		I-90	

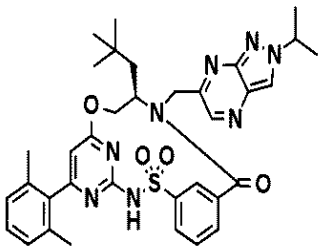
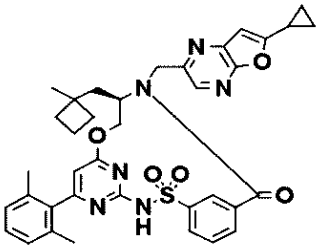
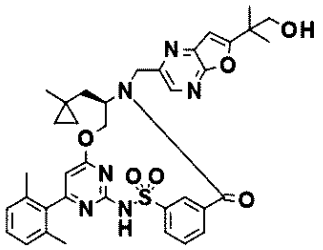
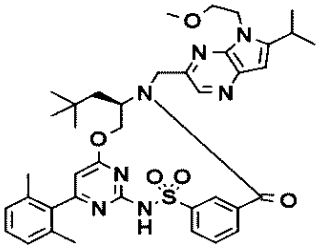
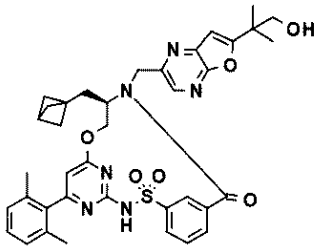
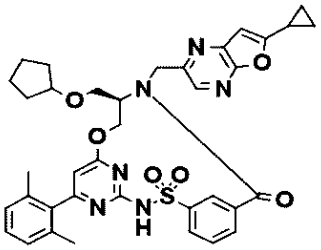
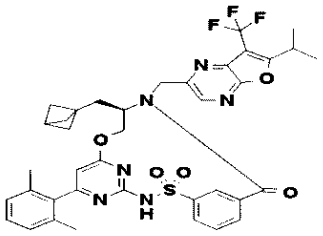
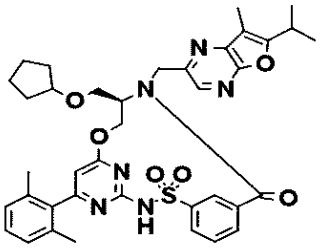
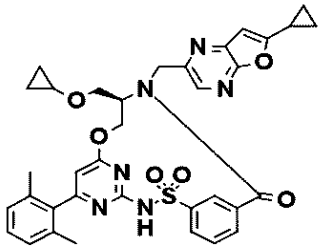
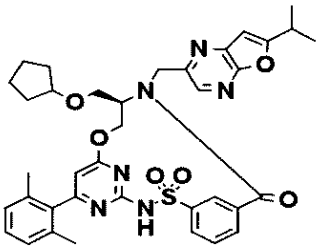
【表３－１０】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-91		I-96	
I-92		I-97	
I-93		I-98	
I-94		I-99	
I-95		I-100	

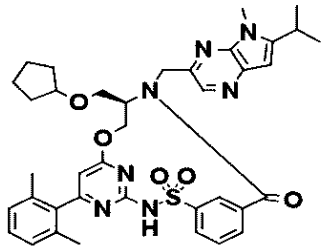
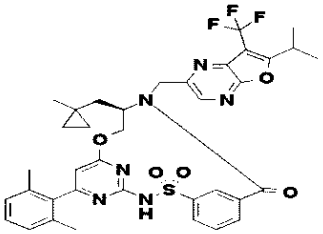
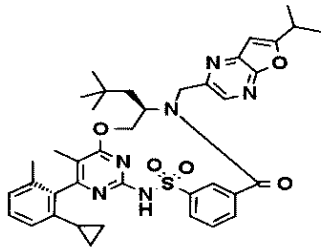
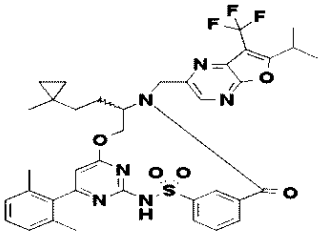
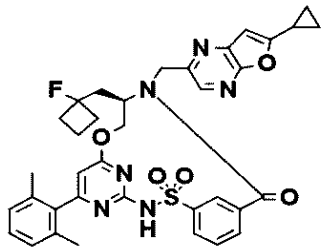
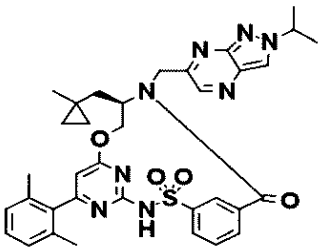
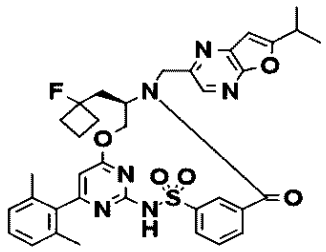
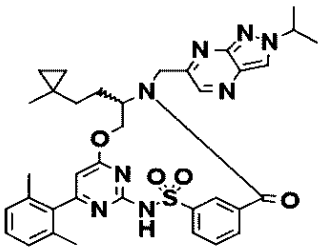
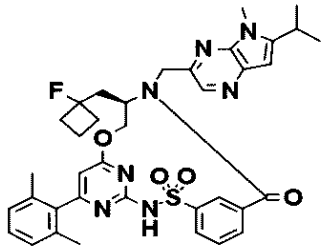
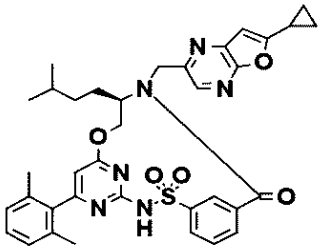
【表３－１１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-101		I-106	
I-102		I-107	
I-103		I-108	
I-104		I-109	
I-105		I-110	

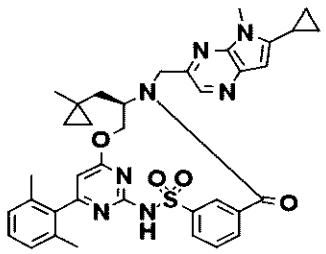
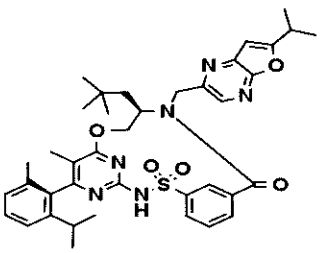
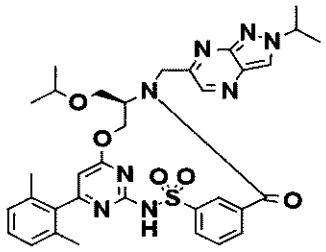
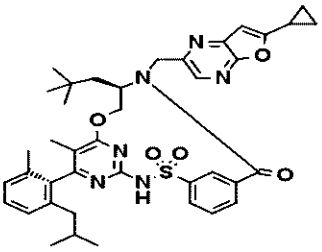
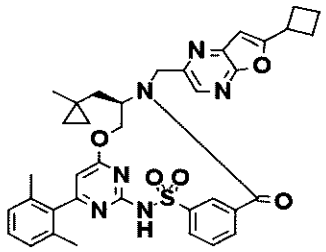
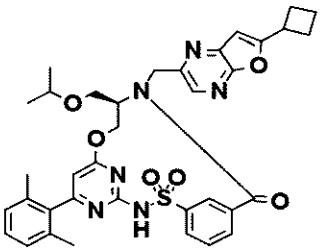
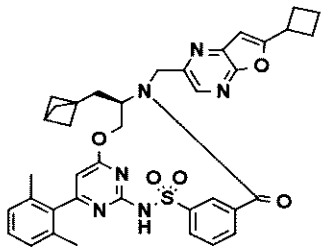
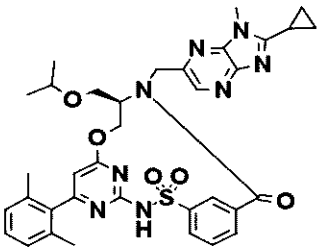
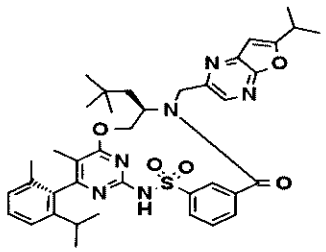
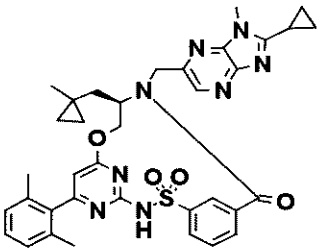
【表３－１２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-111		I-116	
I-112		I-117	
I-113		I-118	
I-114		I-119	
I-115		I-120	

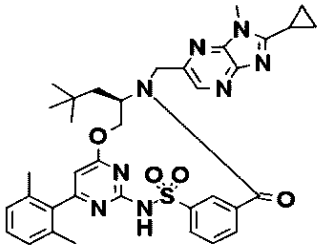
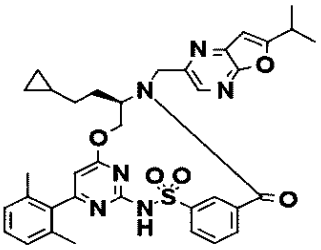
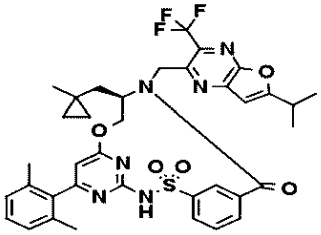
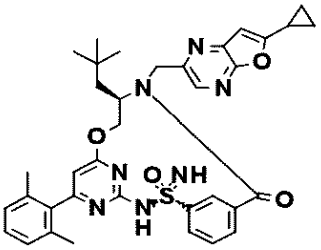
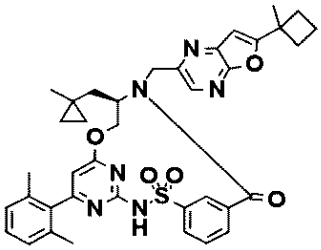
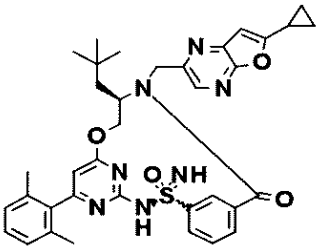
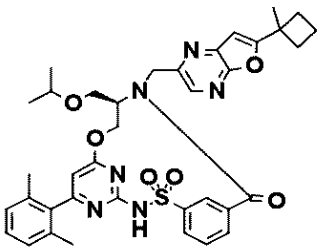
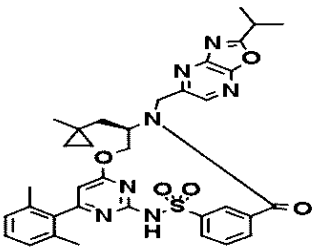
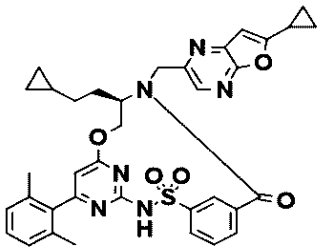
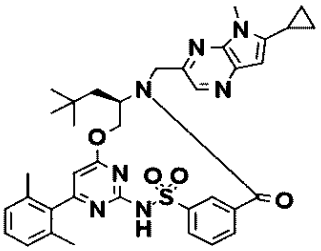
【表３－１３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-121		I-126	
I-122		I-127	
I-123		I-128	
I-124		I-129	
I-125		I-130	

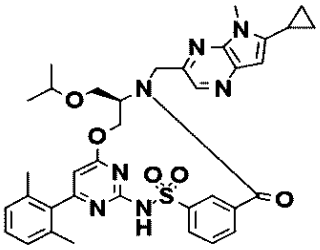
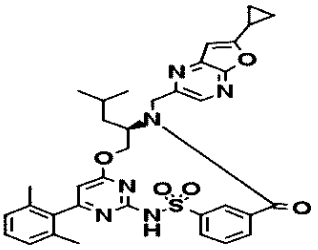
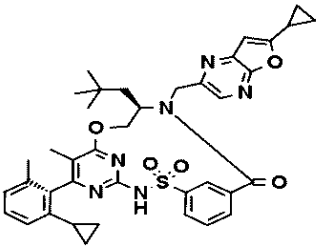
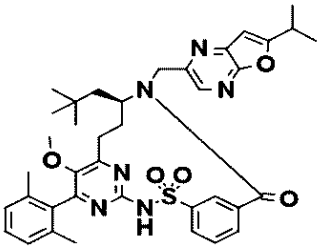
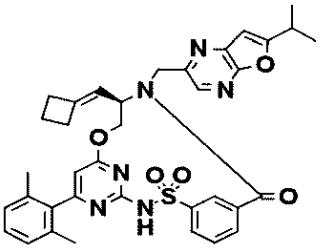
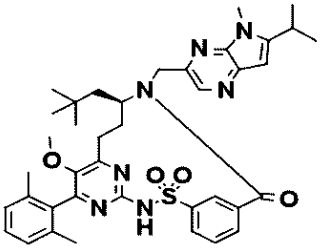
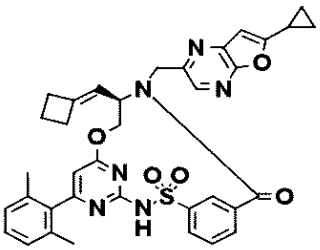
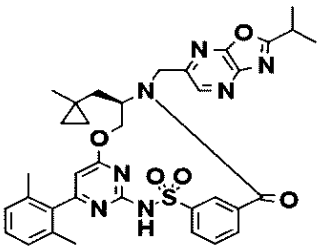
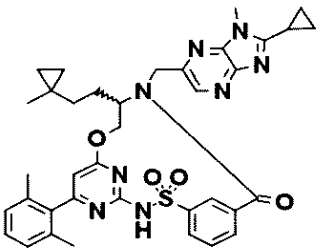
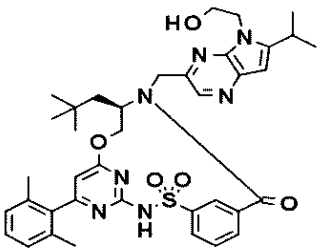
【表３－１４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-131		I-136	
I-132		I-137	
I-133		I-138	
I-134		I-139	
I-135		I-140	

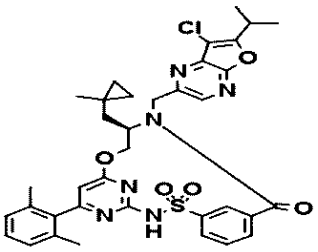
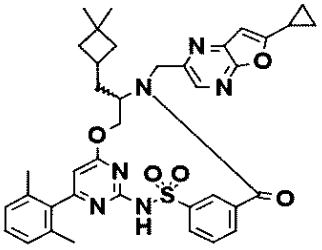
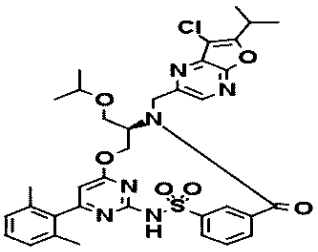
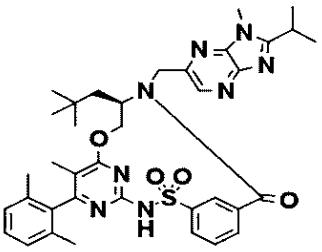
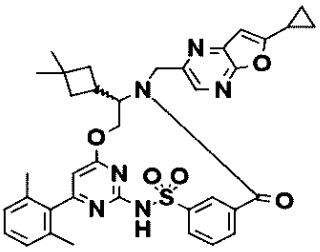
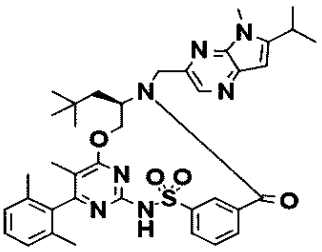
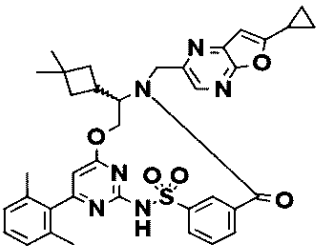
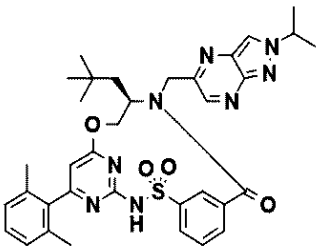
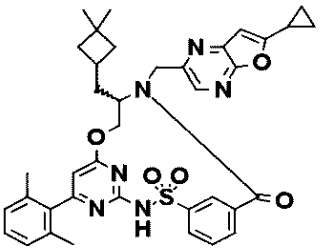
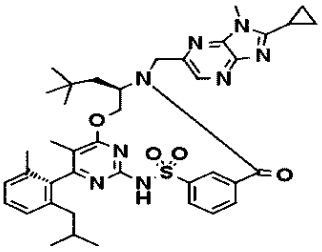
【表３－１５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-141		I-146	
I-142		I-147	
I-143		I-148	
I-144		I-149	
I-145		I-150	

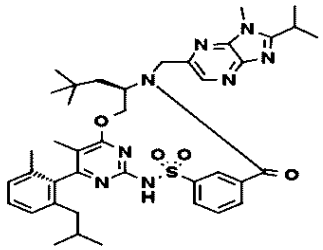
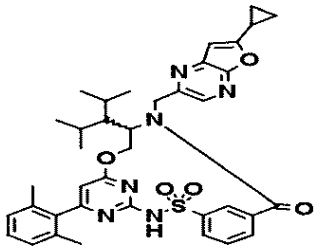
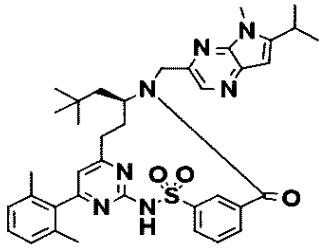
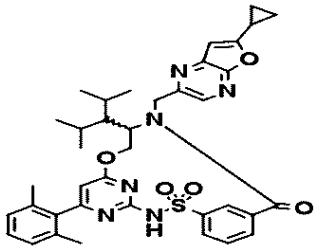
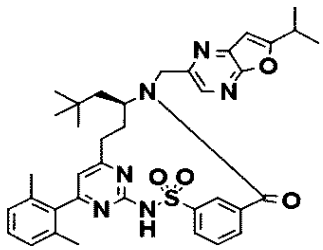
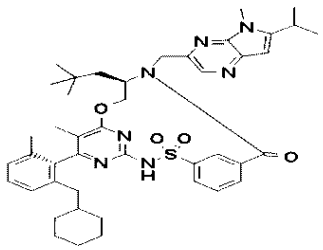
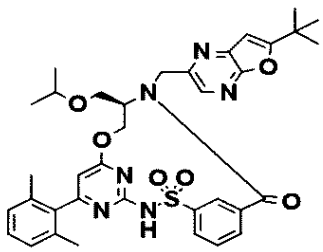
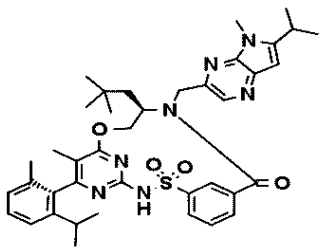
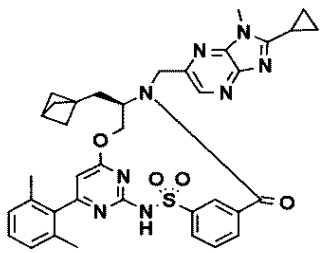
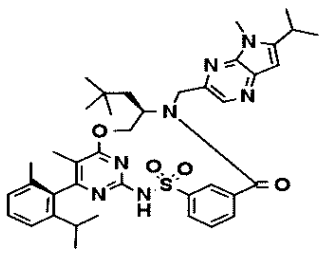
【表３－１６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-151		I-156	
I-152		I-157	
I-153		I-158	
I-154		I-159	
I-155		I-160	

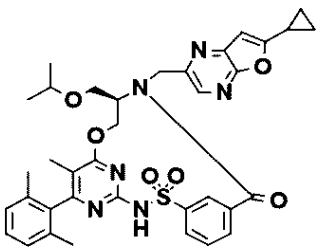
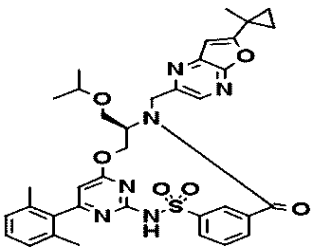
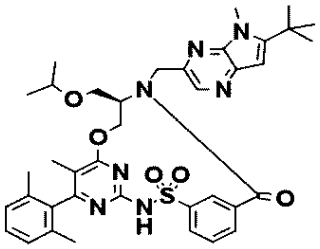
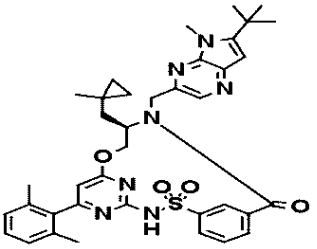
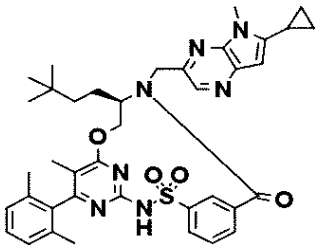
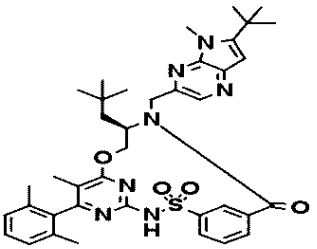
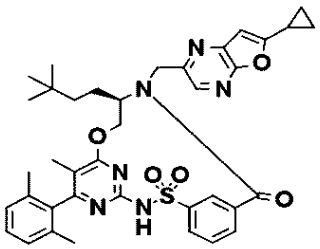
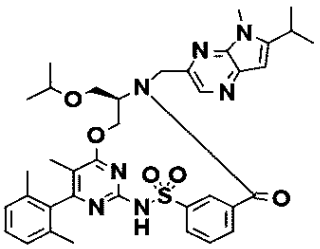
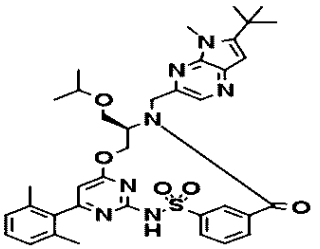
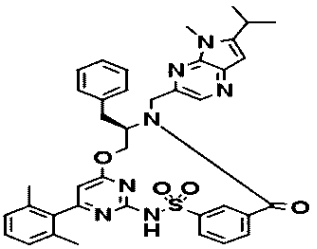
【表３－１７】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-161		I-166	
I-162		I-167	
I-163		I-168	
I-164		I-169	
I-165		I-170	

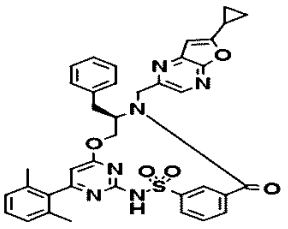
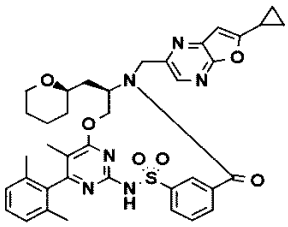
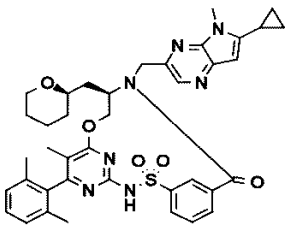
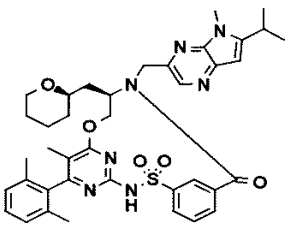
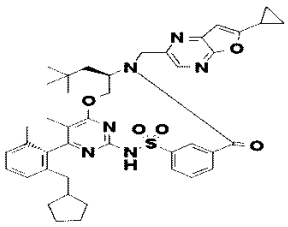
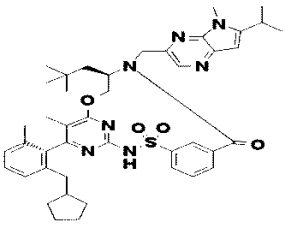
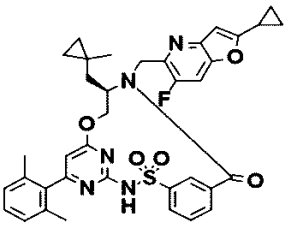
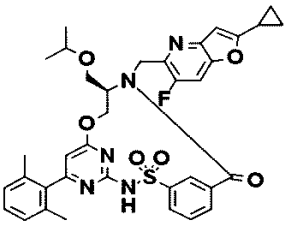
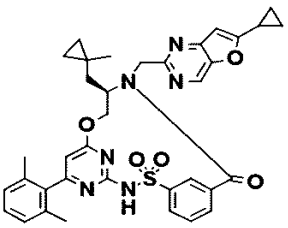
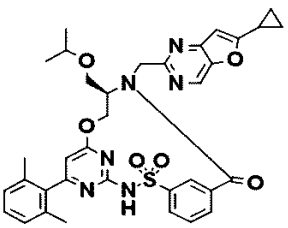
【表３－１８】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-171		I-176	
I-172		I-177	
I-173		I-178	
I-174		I-179	
I-175		I-180	

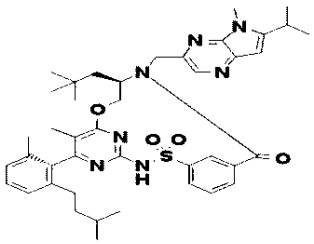
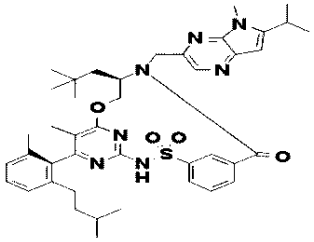
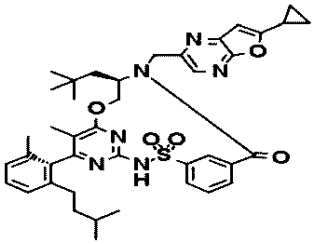
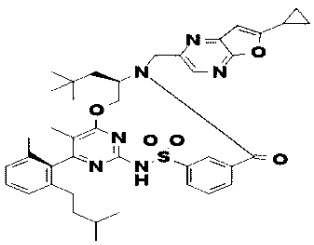
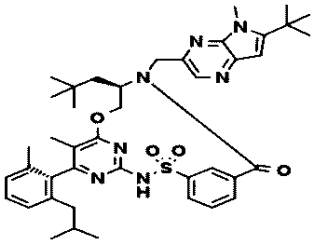
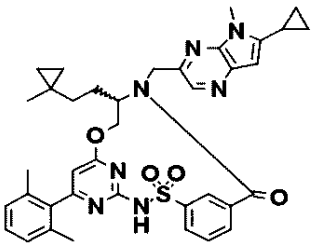
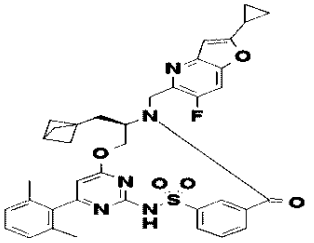
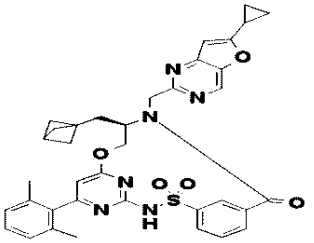
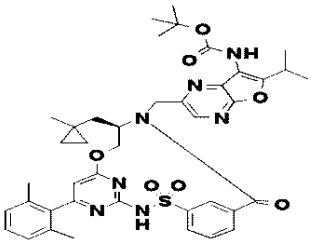
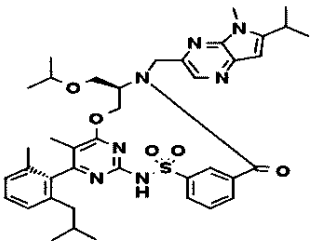
【表３－１９】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-181		I-186	
I-182		I-187	
I-183		I-188	
I-184		I-189	
I-185		I-190	

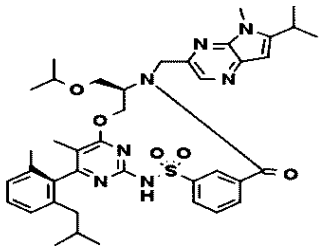
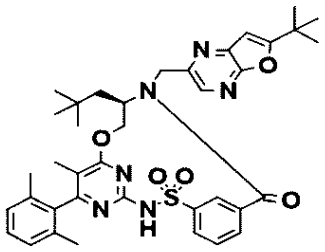
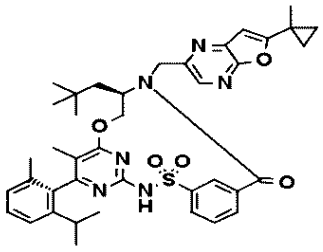
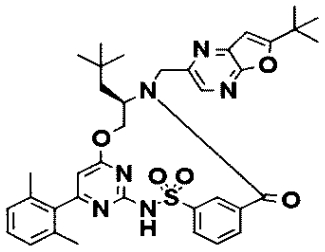
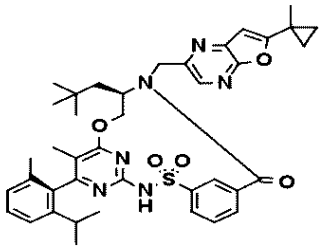
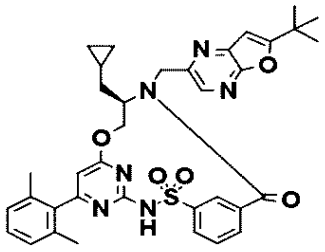
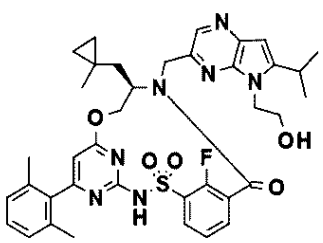
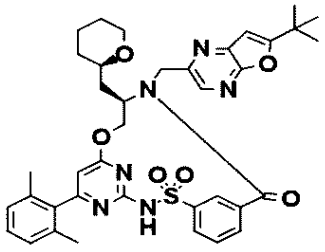
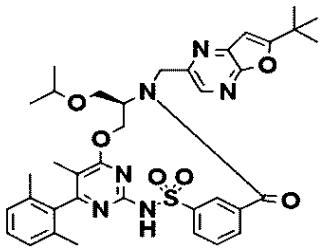
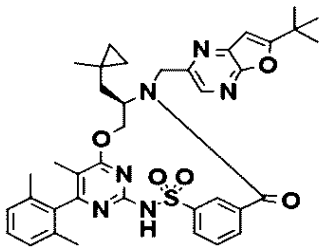
【表３－２０】

化合物番号	構造
I-191	
I-192	
I-193	
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	

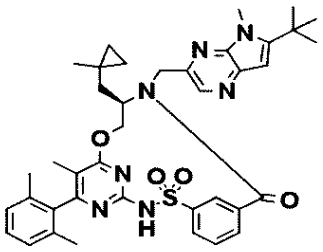
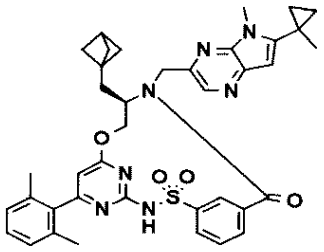
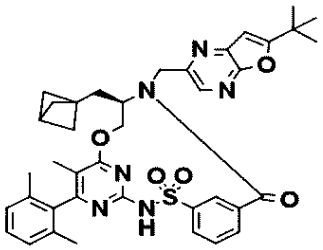
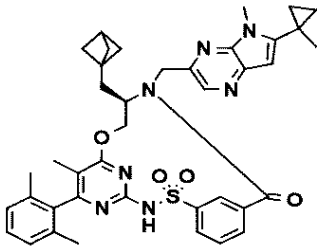
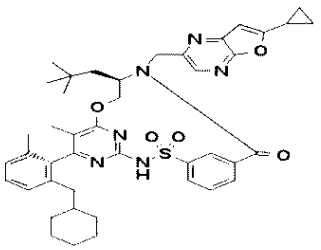
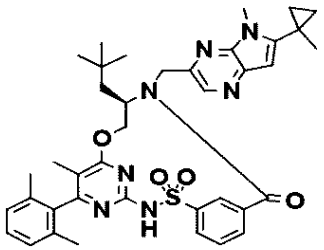
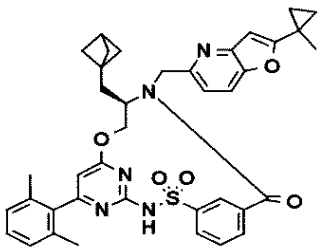
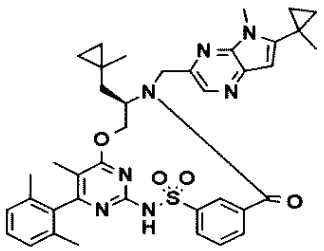
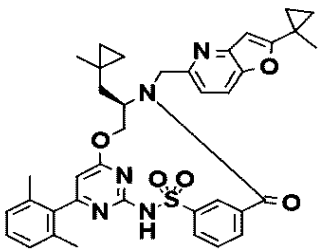
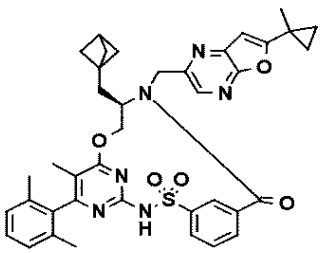
【表３－２１】

化合物番号	構造
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	

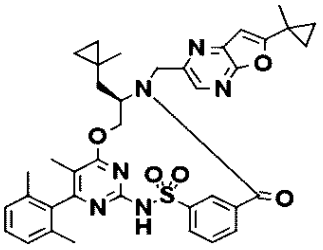
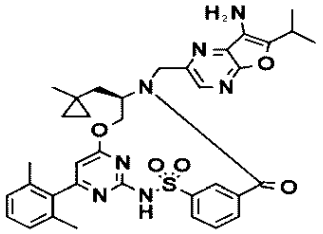
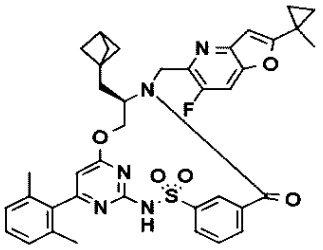
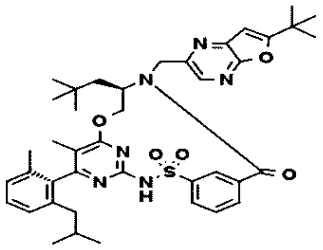
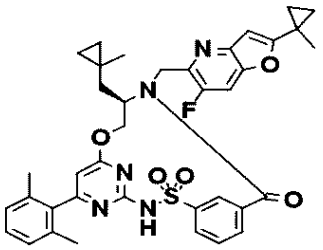
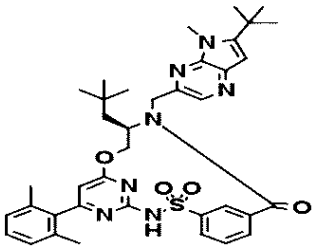
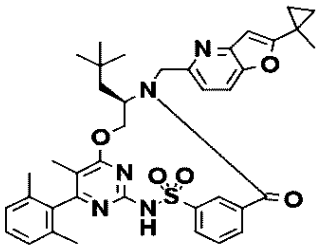
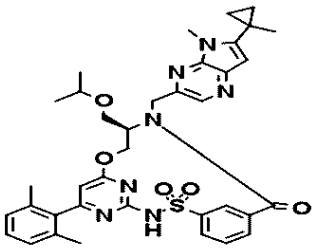
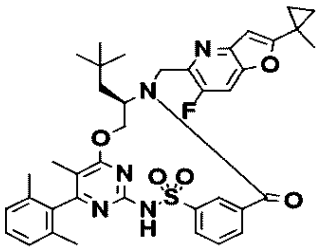
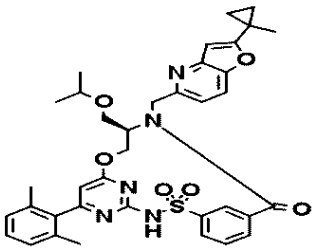
【表３－２２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-212		I-217	
I-213		I-218	
I-214		I-219	
I-215		I-220	
I-216		I-221	

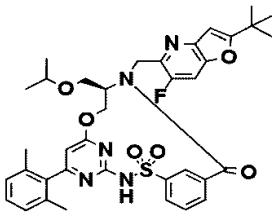
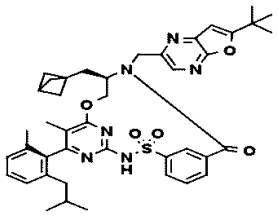
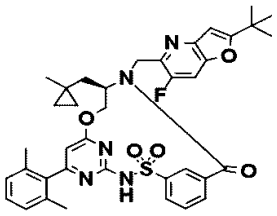
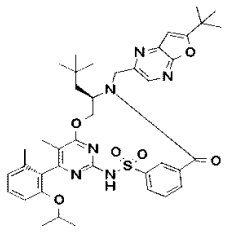
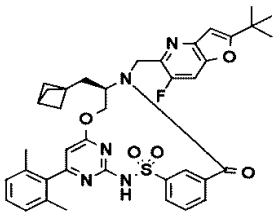
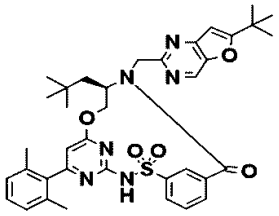
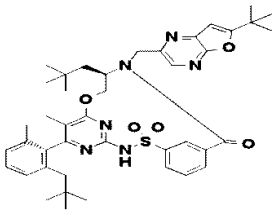
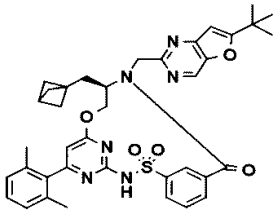
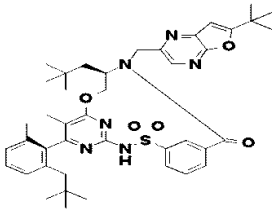
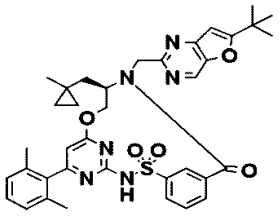
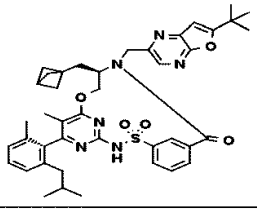
【表３－２３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-222		I-227	
I-223		I-228	
I-224		I-229	
I-225		I-230	
I-226		I-231	

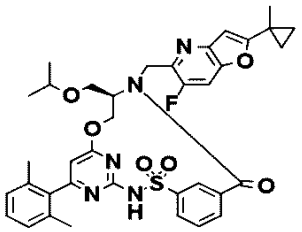
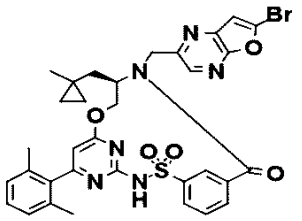
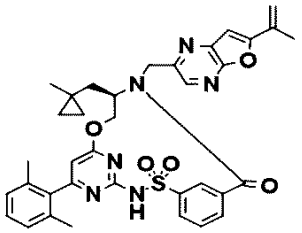
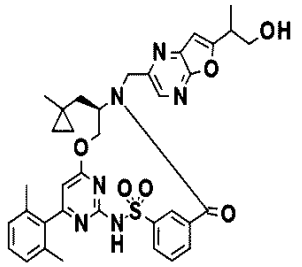
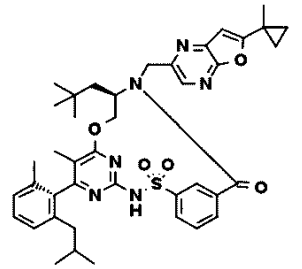
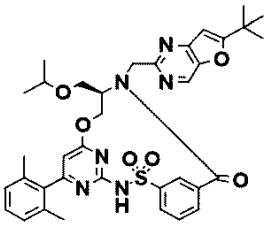
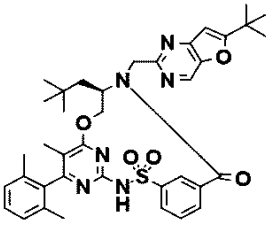
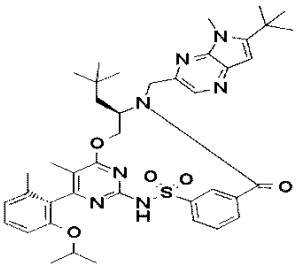
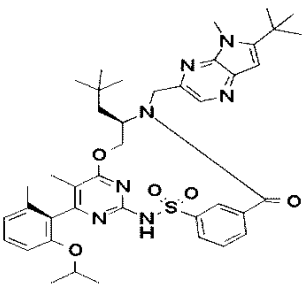
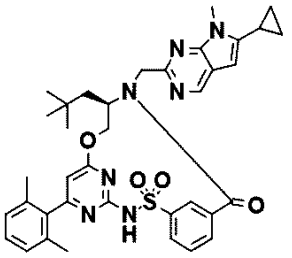
【表３－２４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-232		I-237	
I-233		I-238	
I-234		I-239	
I-235		I-240	
I-236		I-241	

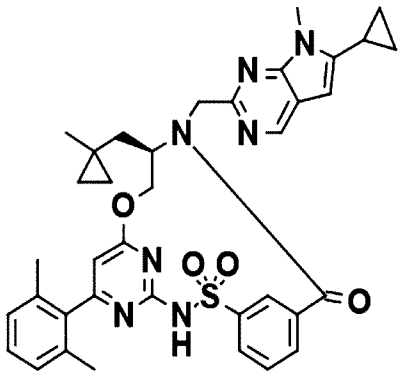
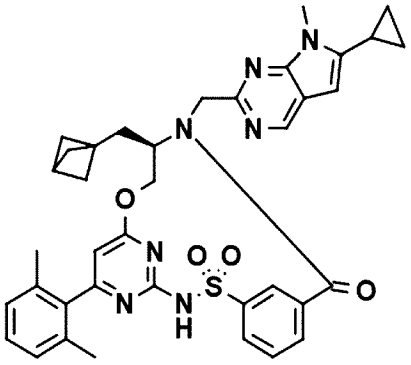
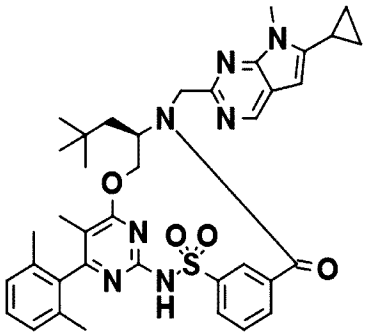
【表３－２５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I-242		I-248	
I-243		I-249	
I-244		I-250	
I-245		I-251	
I-246		I-252	
I-247			

【表３－２６】

化合物番号	構造
I-253	
I-254	
I-255	
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	
I-260	
I-261	
I-262	

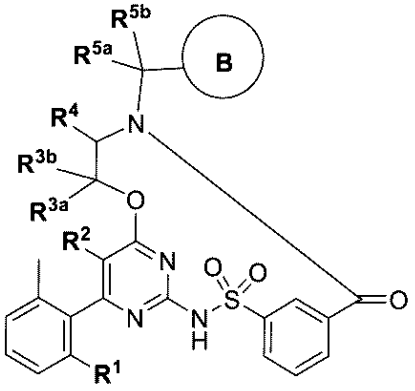
【表３－２７】

化合物番号	構造
I-263	
I-264	
I-265	

【０１０３】

いくつかの実施形態では、本開示は、式ＩＩの化合物：

【化４１】



式ＩＩ

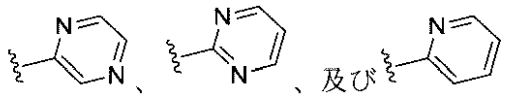
若しくはそれらの互変異性体、又は当該化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を提供し、式中、
環Ｂが、
・ハロゲン
・４～１０員ヘテロシクリル（ハロゲン、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）
・Ｎ（Ｒ^x）$_2$、（Ｒ^{x}は独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される）
・Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、－ＯＨから選択される基で更に任意選択的に置換され得る）で任意選択的に置換されている）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換された６員ヘテロアリールであり、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、
・ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、並びに
・Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルであって、
・Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、
・フェニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任

意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルから選択され、
Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}は独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよい。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩における環Ｂは、

【化４２】

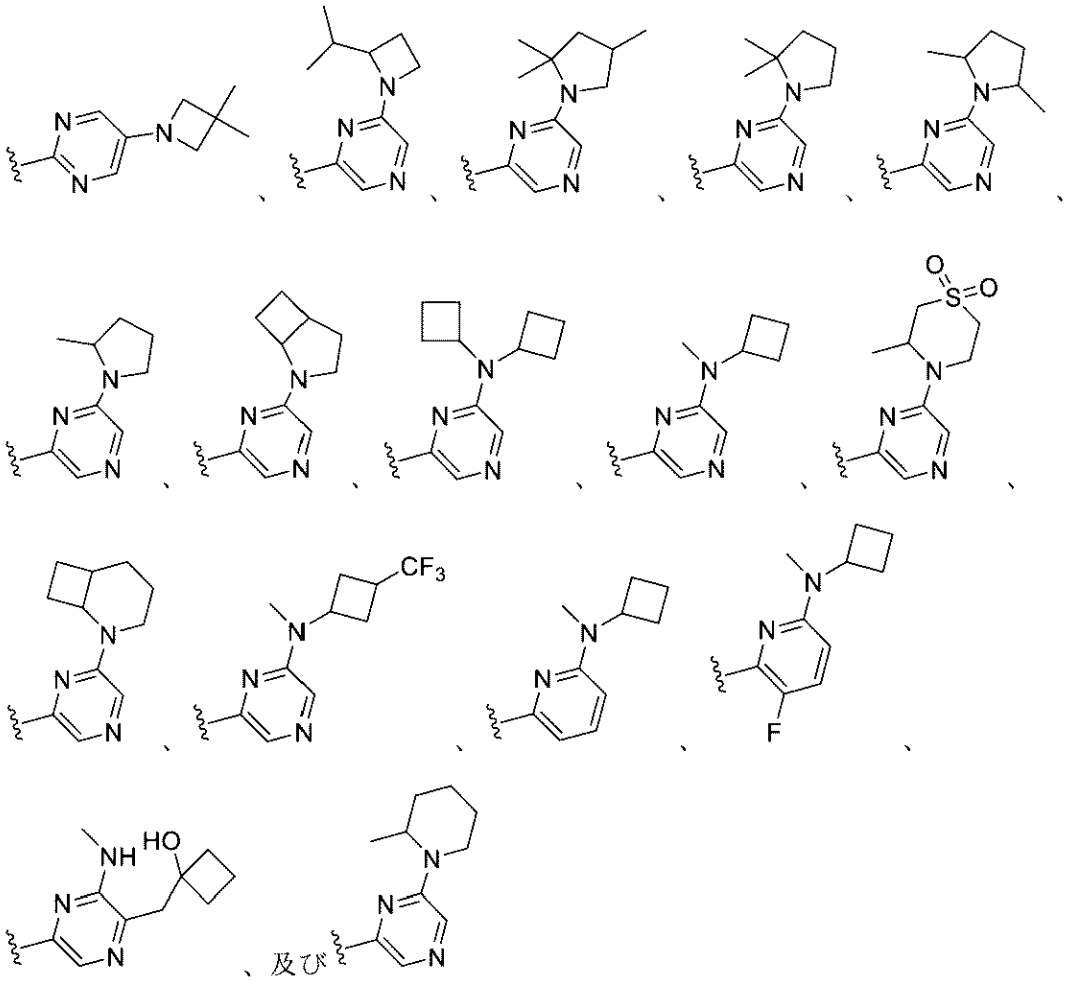


から選択されるヘテロアリールであり、
環Ｂは、
・ハロゲン
・４～１０員ヘテロシクリル（ハロゲン、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）
・Ｎ（Ｒ^x）$_2$、（Ｒ^{x}は、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される）
・Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、ＯＨから選択される基で更に任意選択的に置換され得る）で任意選択的に置換されている）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換されている。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩における環Ｂは、

【化４３】

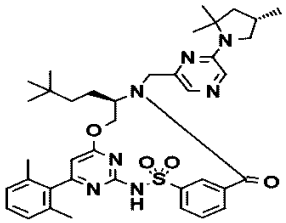
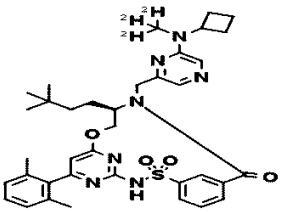
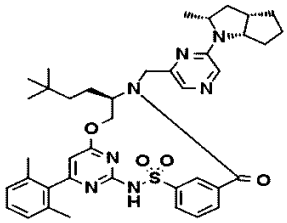
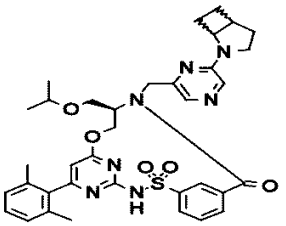
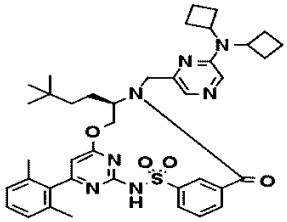
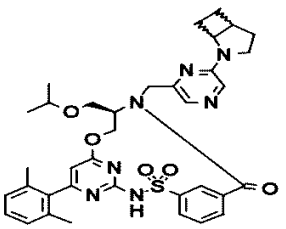
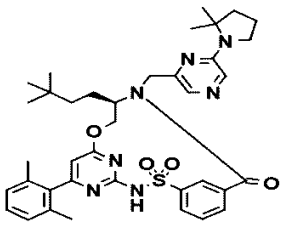
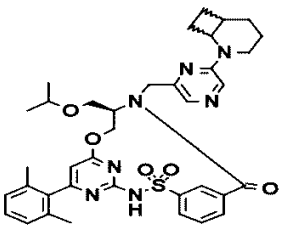
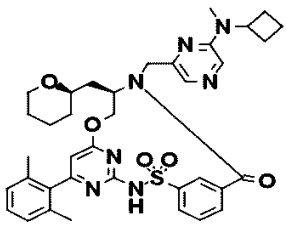
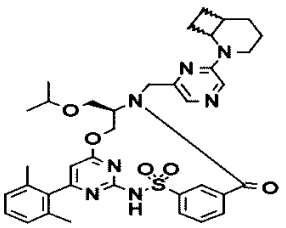
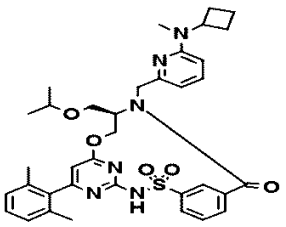
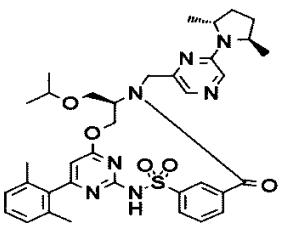


から選択される。

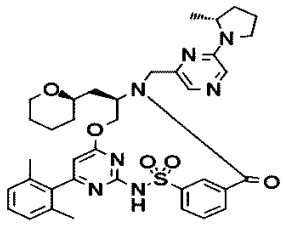
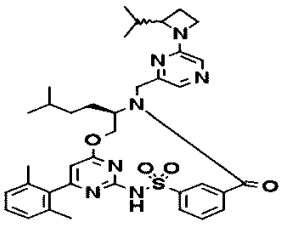
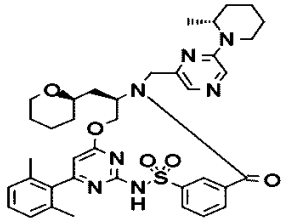
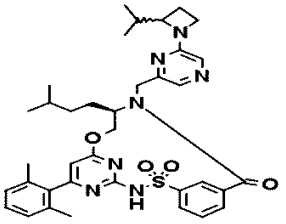
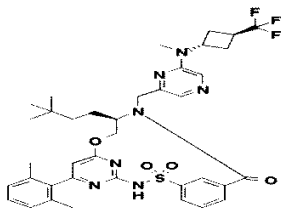
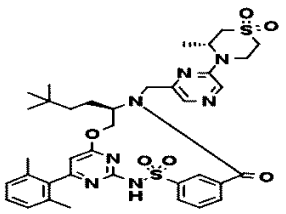
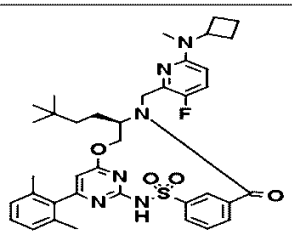
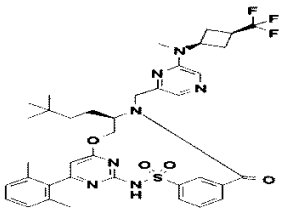
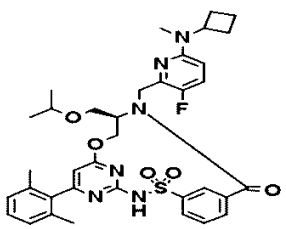
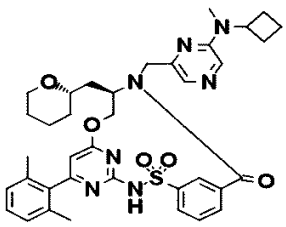
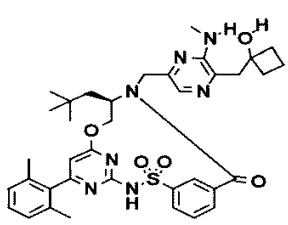
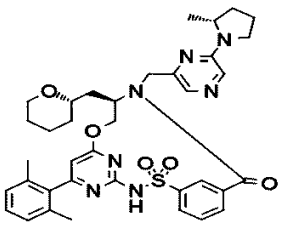
【０１０６】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、それらの化合物の互変異性体、当該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

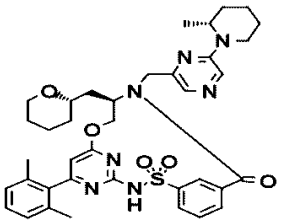
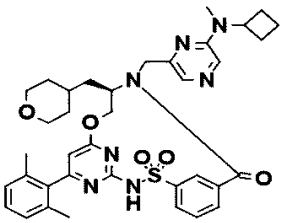
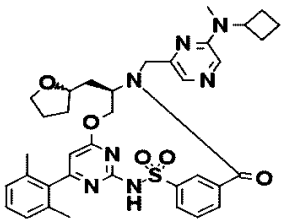
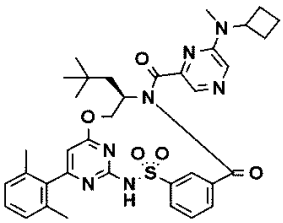
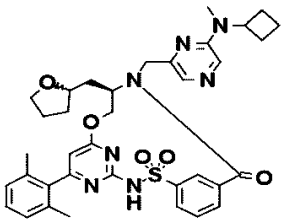
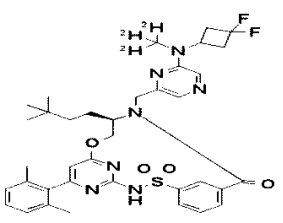
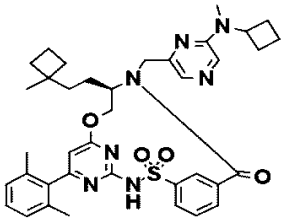
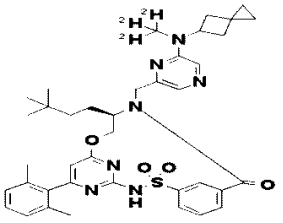
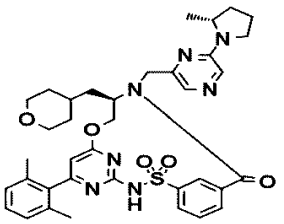
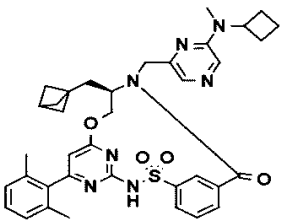
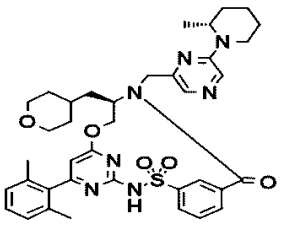
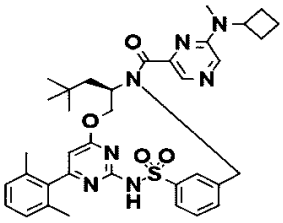
【表４－１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
II-1		II-7	
II-2		II-8	
II-3		II-9	
II-4		II-10	
II-5		II-11	
II-6		II-12	

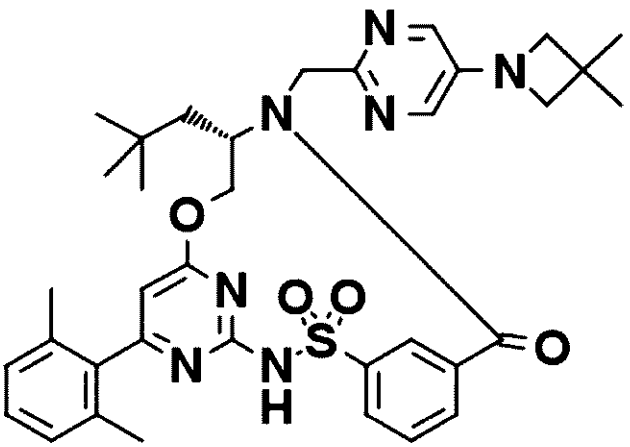
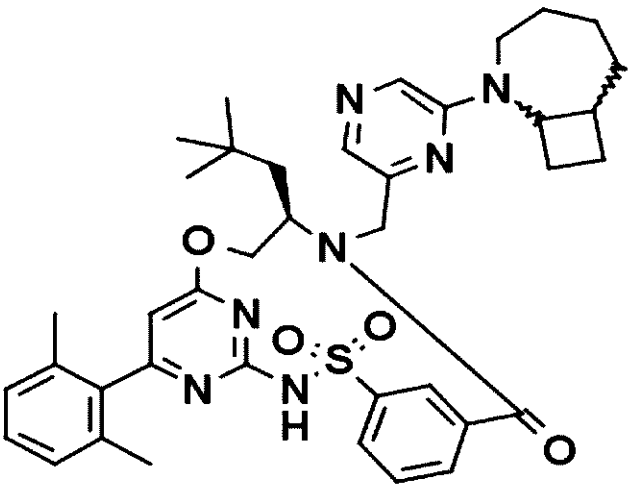
【表４－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
II-13		II-19	
II-14		II-20	
II-15		II-21	
II-16		II-22	
II-17		II-23	
II-18		II-24	

【表４－３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
II-25		II-31	
II-26		II-32	
II-27		II-33	
II-28		II-34	
II-29		II-35	
II-30		II-36	

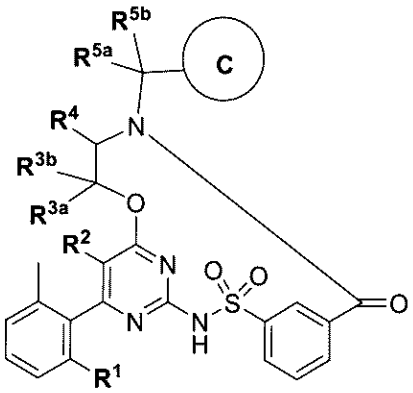
【表４－４】

化合物番号	構造
II-37	
II-38	

【０１０７】

いくつかの実施形態では、本開示は、式ＩＩＩの化合物：

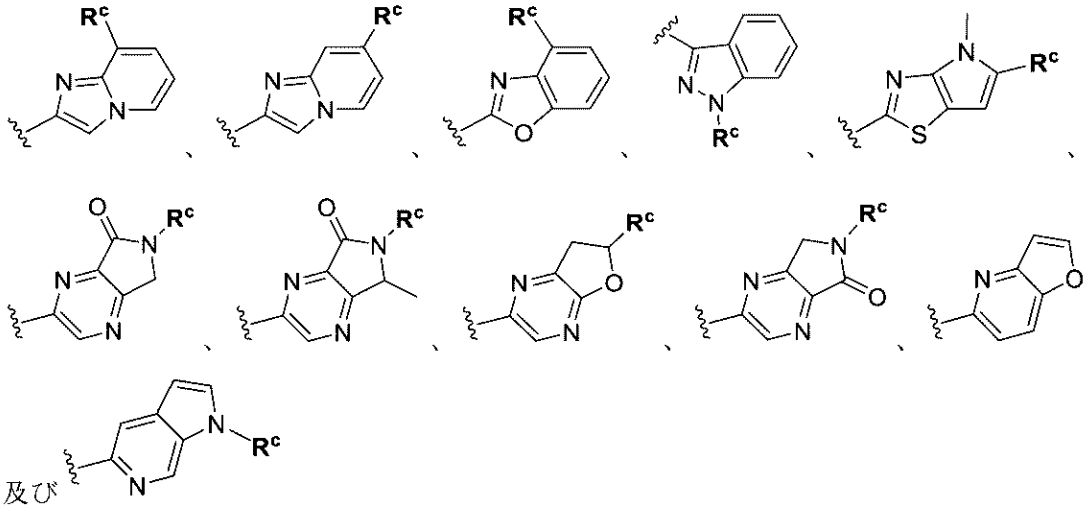
【化４４】



式ＩＩＩ

若しくはそれらの互変異性体、又は当該化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又

は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を提供し、式中、
環Ｃが、
【化４５】



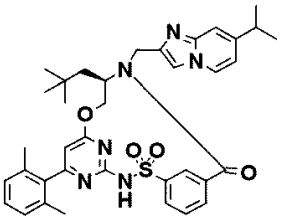
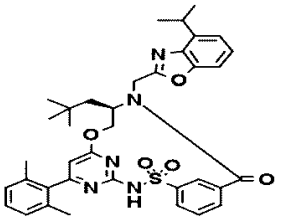
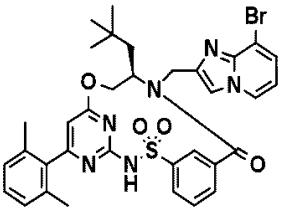
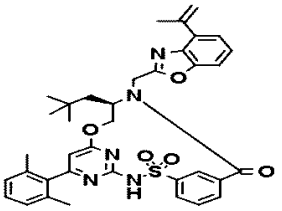
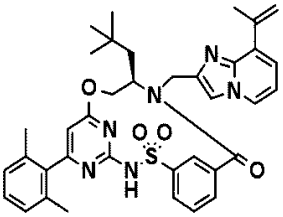
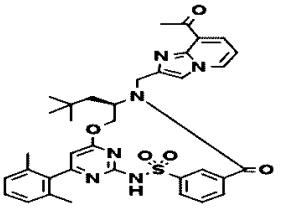
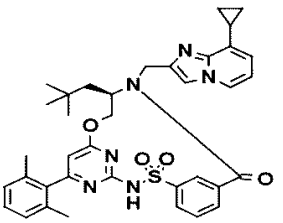
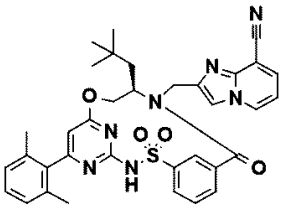
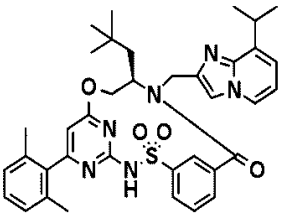
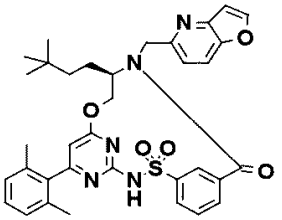
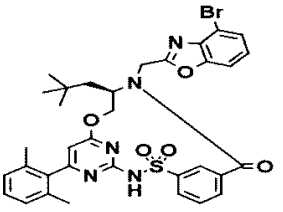
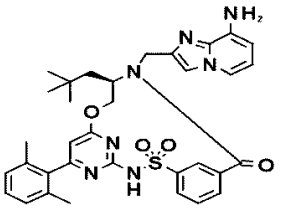
から選択され、式中、
各Ｒ^{c}が独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル（－ＯＨ、ハロゲン、及びオキソから選択される基で任意選択的に置換され得る）、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルケニーから選択され、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、
・ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、並びに
・Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{9}$アルキルであって、
・Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、
・フェニル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され

得る）、及び
・ケイ素（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、及びC_1～C_8ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、C_1～C_9アルキルから選択され、
R^{5a}及びR^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、C_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよい。

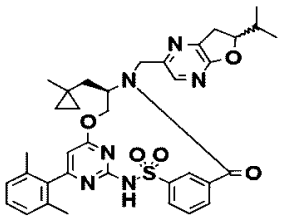
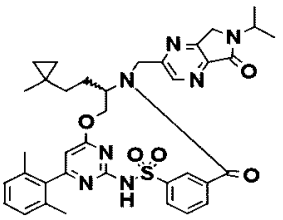
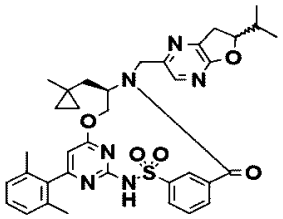
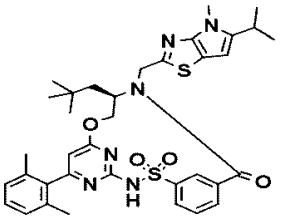
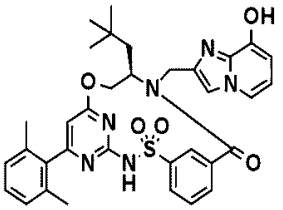
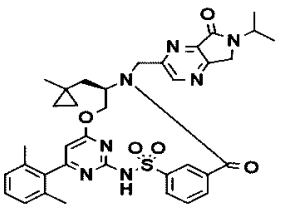
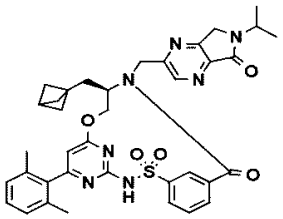
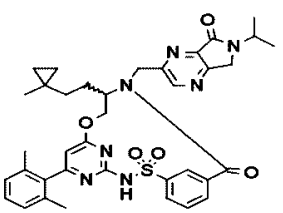
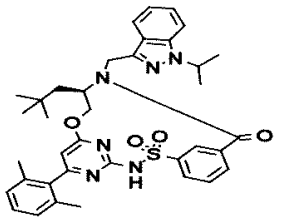
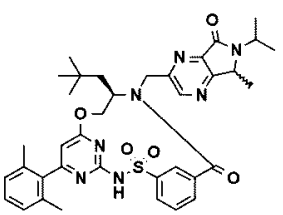
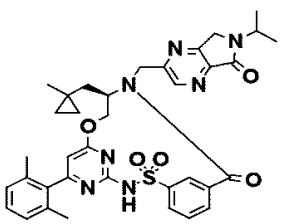
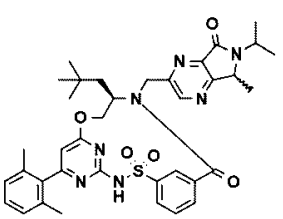
【０１０８】

いくつかの実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、それらの化合物の互変異性体、当該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

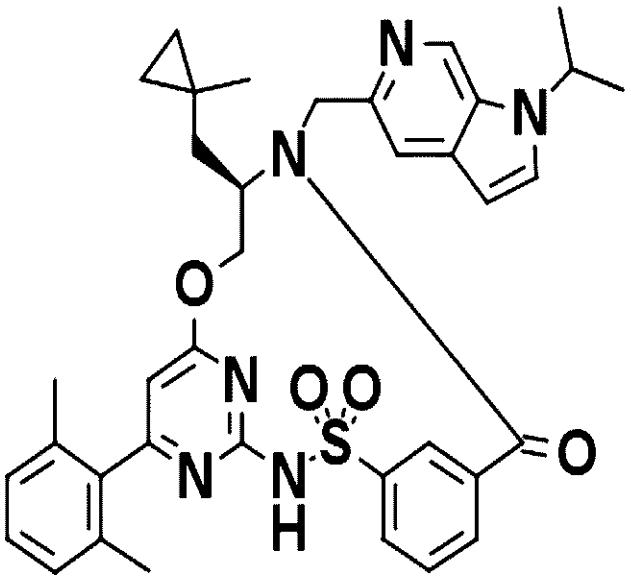
【表５－１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
III-1		III-7	
III-2		III-8	
III-3		III-9	
III-4		III-10	
III-5		III-11	
III-6		III-12	

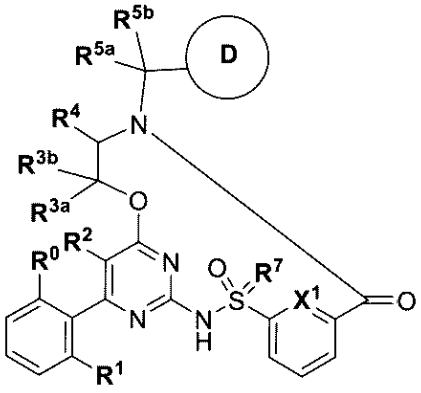
【表５－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
III-13		III-19	
III-14		III-20	
III-15		III-21	
III-16		III-22	
III-17		III-23	
III-18		III-24	

【表５－３】

化合物番号	構造
III-25	

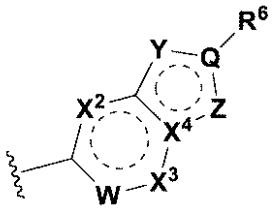
【０１０９】
いくつかの実施形態では、本開示は、式ＩＶの化合物：
【化４６】



式ＩＶ

それらの互変異性体、又は当該化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を提供し、式中、
環Ｄが、

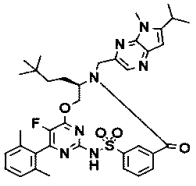
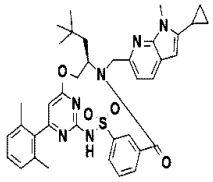
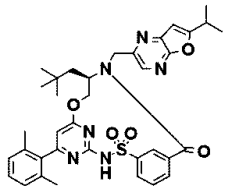
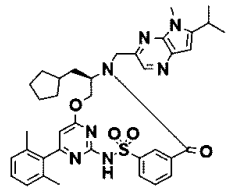
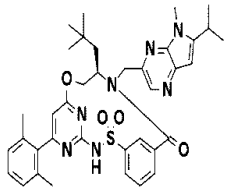
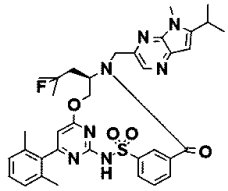
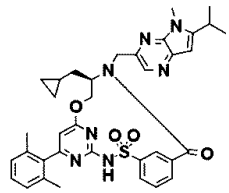
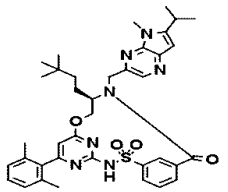
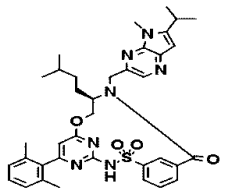
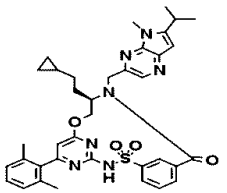
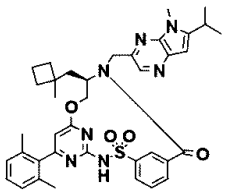
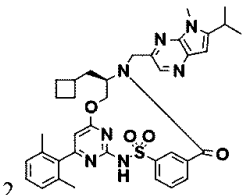
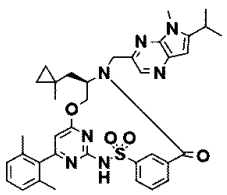
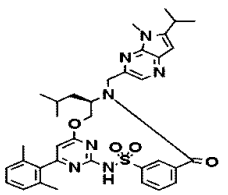
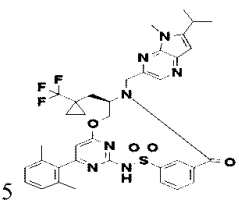
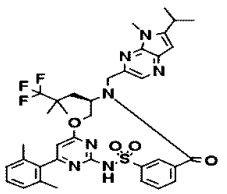
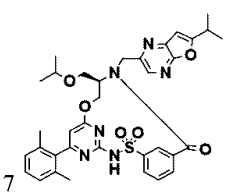
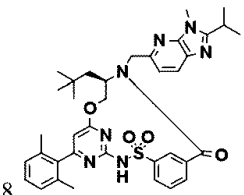
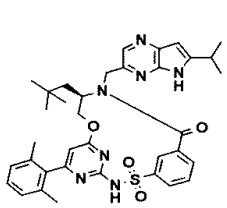
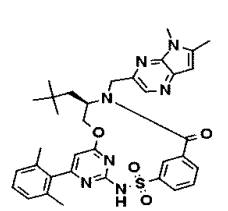
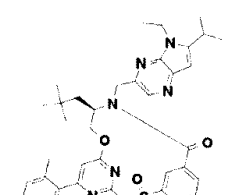
【化４７】



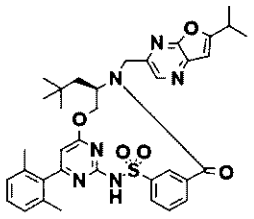
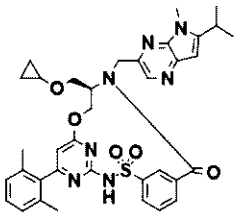
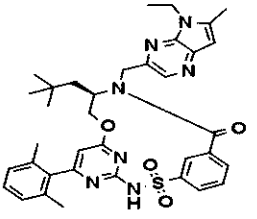
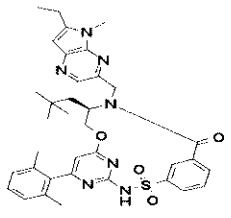
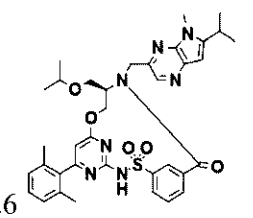
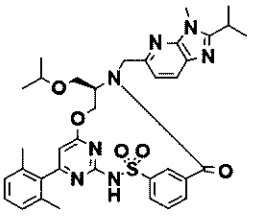
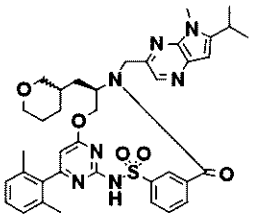
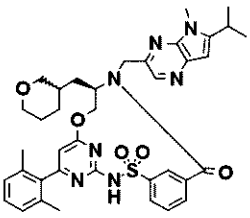
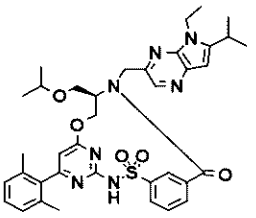
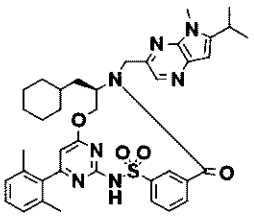
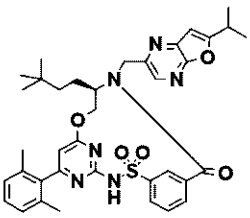
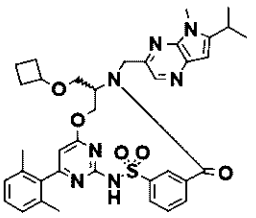
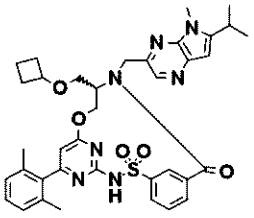
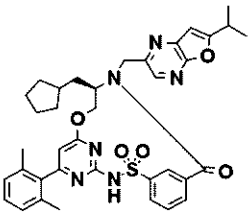
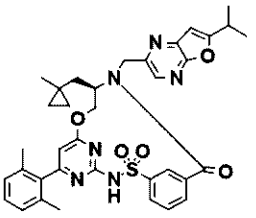
であり、
Ｑが、－Ｃ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｗが、－ＣＨ－、－Ｃ（Ｆ）－、－Ｃ（ＣＦ$_3$）－、及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^1、Ｘ^2、及びＸ^{3}が各々独立して、－ＣＨ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^{4}が、Ｃ及びＮから選択され、
Ｙが、－Ｎ－、－Ｎ（Ｒ^y）－、－Ｃ（Ｒ^y）－、及び－Ｏ－から選択され、
Ｒ^{y}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、シアノ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択される基で任意選択的に置換され得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｚが、－ＣＲ^z－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ－、及び－ＮＲ^{z}から選択され、
Ｒ^{z}が、水素、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシで任意選択的に置換され得る、から選択され、
Ｒ^{0}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキルから選択され、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、
・ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、並びに
・Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルであって、
・－ＯＨ
・Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、
・－ＯＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、

・フェニル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・C_1～C_8アルコキシ（C_3～C_6シクロアルキル、及びフェニルから選択される基で任意選択的に置換され得るか、又は１～３個のハロゲン原子で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルキル、及びC_1～C_8アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、及びC_1～C_8ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、C_1～C_9アルキルから選択され、
R^{5a}及びR^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びC_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
R^6が、水素、シアノ、ハロゲン、４～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール（C_1～C_8アルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、フェニル、及びC_1～C_8アルキル（C_1～C_8アルコキシ、C_1～C_8ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－NH_2、及び－SO_2CH_3から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
R^7が、Ｏ、及びＮＲから選択され、
Ｒが、水素及びC_1～C_8アルキルから選択され、
但し、式ＩＶの化合物が、

【表６－１】

P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 

【表６－２】

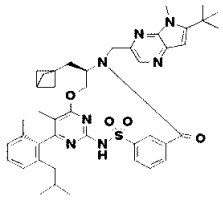
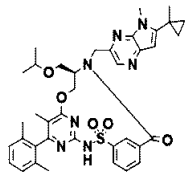
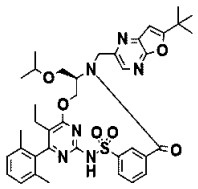
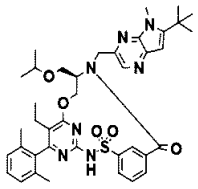
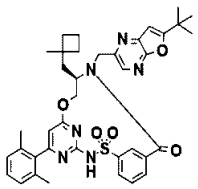
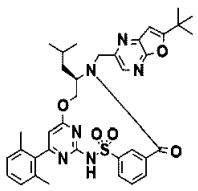
 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27
 P28	 P29	 P30
 P31	 P32	 P33
 P34	 P35	 P36

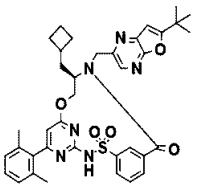
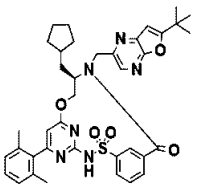
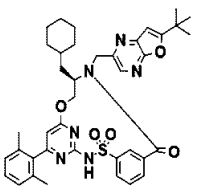
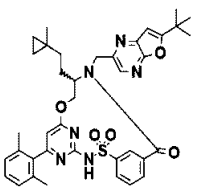
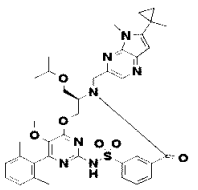
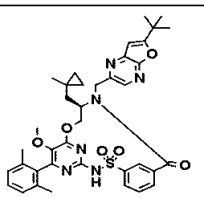
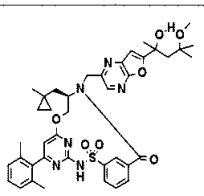
並びにそれらの互変異性体、重水素化誘導体、及び薬学的に許容される塩から選択されない。

【０１１０】

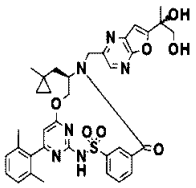
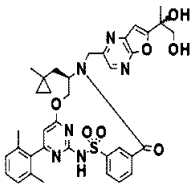
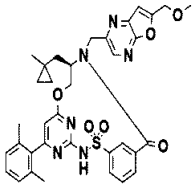
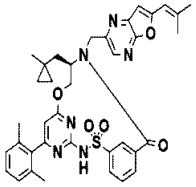
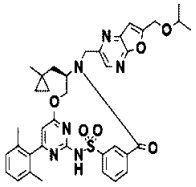
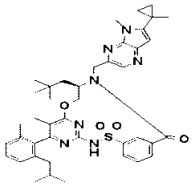
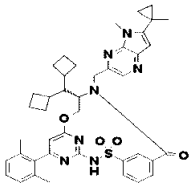
いくつかの実施形態では、式ＩＶの化合物は、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの化合物の互変異性体、当該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

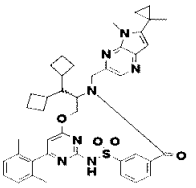
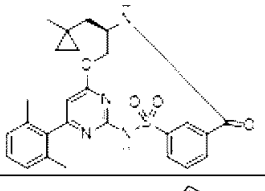
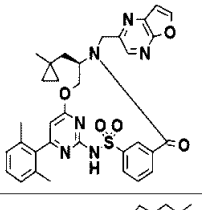
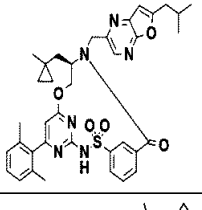
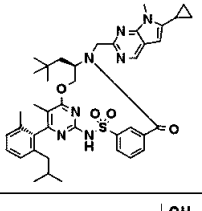
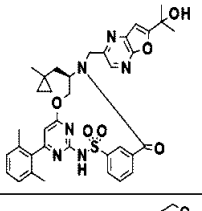
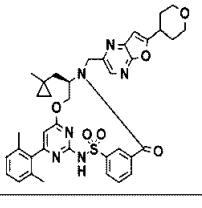
【表７－１】

化合物番号	構造
IV-1	
IV-2	
IV-3	
IV-4	
IV-5	
IV-6	

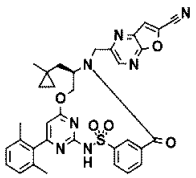
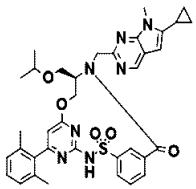
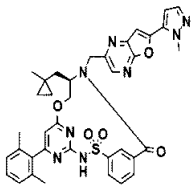
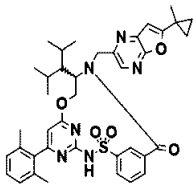
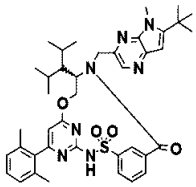
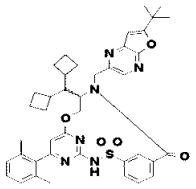
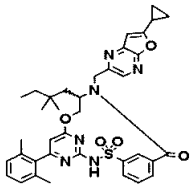
化合物番号	構造
IV-7	
IV-8	
IV-9	
IV-10	
IV-11	
IV-12	
IV-13	

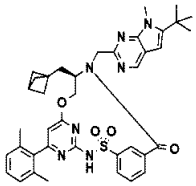
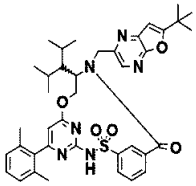
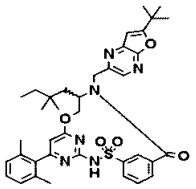
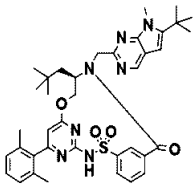
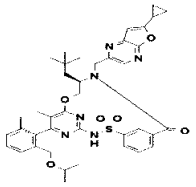
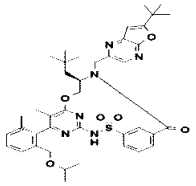
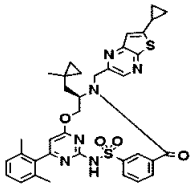
【表７－２】

化合物番号	構造
IV-14	
IV-15	
IV-16	
IV-17	
IV-18	
IV-19	
IV-20	

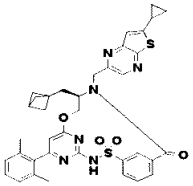
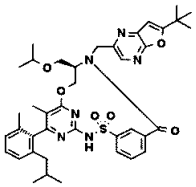
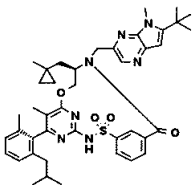
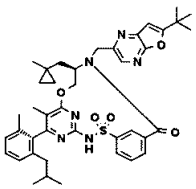
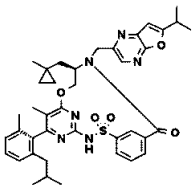
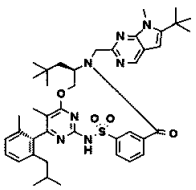
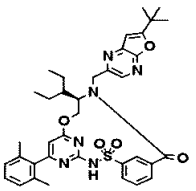
化合物番号	構造
IV-21	
IV-22	
IV-23	
IV-24	
IV-25	
IV-26	
IV-27	

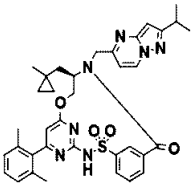
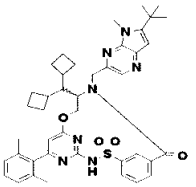
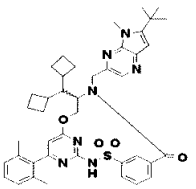
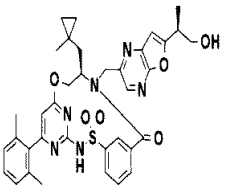
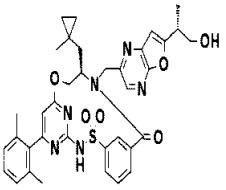
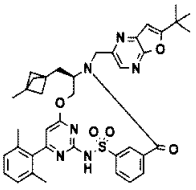
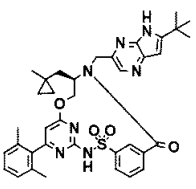
【表７－３】

化合物番号	構造
IV-28	
IV-29	
IV-30	
IV-31	
IV-32	
IV-33	
IV-34	

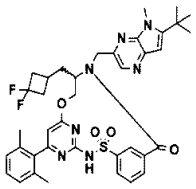
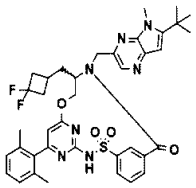
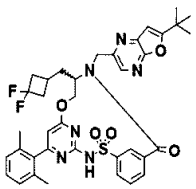
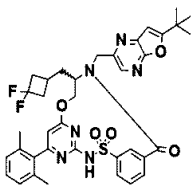
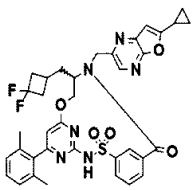
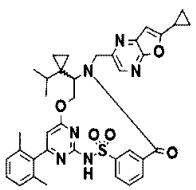
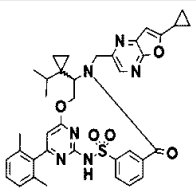
化合物番号	構造
IV-35	
IV-36	
IV-37	
IV-38	
IV-39	
IV-40	
IV-41	

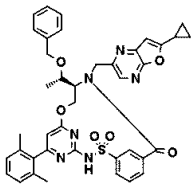
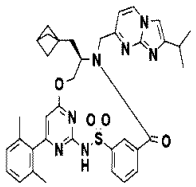
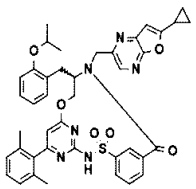
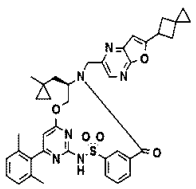
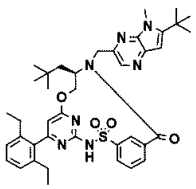
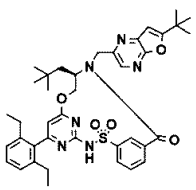
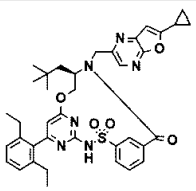
【表７－４】

化合物番号	構造
IV-42	
IV-43	
IV-44	
IV-45	
IV-46	
IV-47	
IV-48	

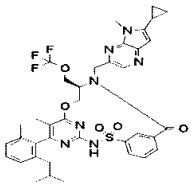
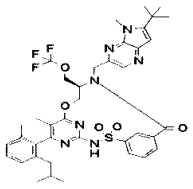
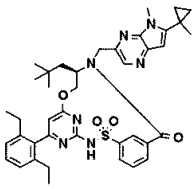
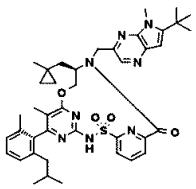
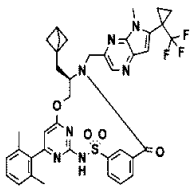
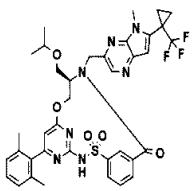
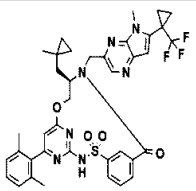
化合物番号	構造
IV-49	
IV-50	
IV-50	
IV-51	
IV-52	
IV-53	
IV-54	

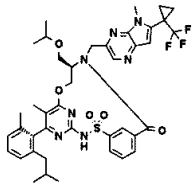
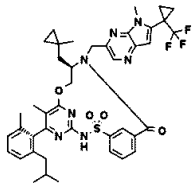
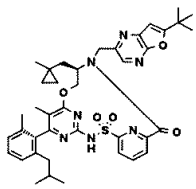
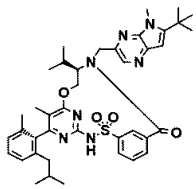
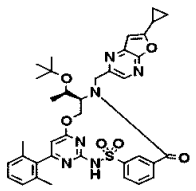
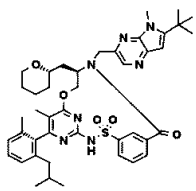
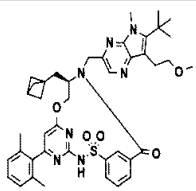
【表７－５】

化合物番号	構造
IV-55	
IV-56	
IV-57	
IV-58	
IV-59	
IV-60	
IV-61	

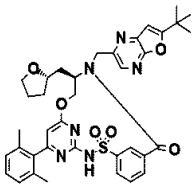
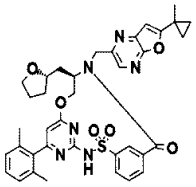
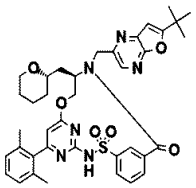
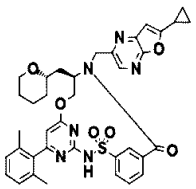
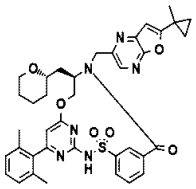
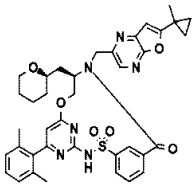
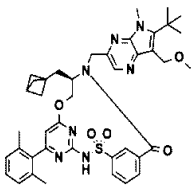
化合物番号	構造
IV-62	
IV-63	
IV-64	
IV-65	
IV-66	
IV-67	
IV-68	

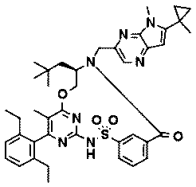
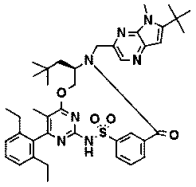
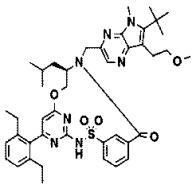
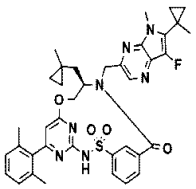
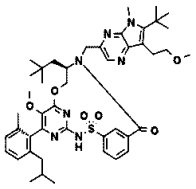
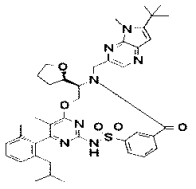
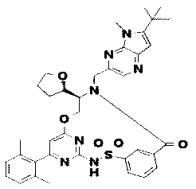
【表７－６】

化合物番号	構造
IV-69	
IV-70	
IV-71	
IV-72	
IV-73	
IV-74	
IV-75	

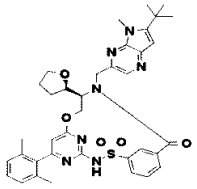
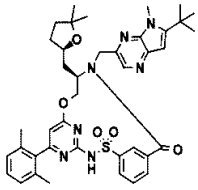
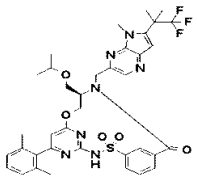
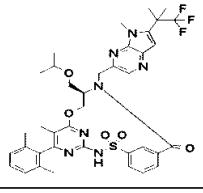
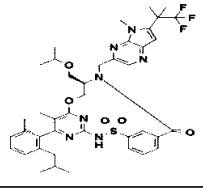
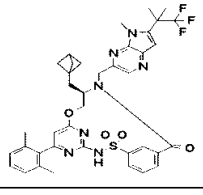
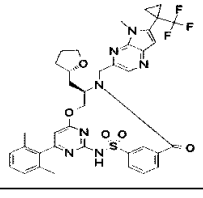
化合物番号	構造
IV-76	
IV-77	
IV-78	
IV-79	
IV-80	
IV-81	
IV-82	

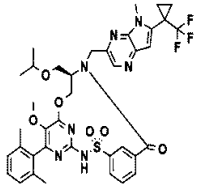
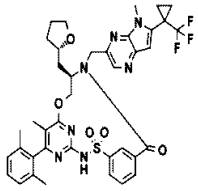
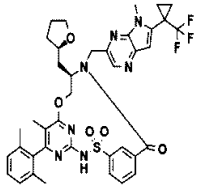
【表７－７】

化合物番号	構造
IV-83	
IV-84	
IV-85	
IV-86	
IV-87	
IV-88	
IV-89	

化合物番号	構造
IV-90	
IV-91	
IV-92	
IV-93	
IV-94	
IV-95	
IV-96	

【表７－８】

化合物番号	構造
IV-97	
IV-98	
IV-99	
IV-100	
IV-101	
IV-102	
IV-103	

化合物番号	構造
IV-104	
IV-105	
IV-106	

【０１１１】

治療方法

本明細書に開示される新規化合物のいずれか、例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのいずれかの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物などは、ＣＦＴＲモジュレーターとして作用することができ、すなわち、体内のＣＦＴＲ活性を調節する。ＣＦＴ

Ｒをコードする遺伝子における変異に罹患している個体は、ＣＦＴＲモジュレーターを受けることにより利益を享受し得る。ＣＦＴＲ変異は、ＣＦＴＲ量、すなわち細胞表面にあるＣＦＴＲチャネル数に影響を及ぼし得るか、又はＣＦＴＲ機能、すなわち各チャネルが開いてイオンを輸送する機能的能力に影響を及ぼし得る。ＣＦＴＲ量に影響を及ぼす変異には、合成欠損を引き起こす変異（クラスＩ欠損）、プロセシング及びトラフィッキング欠損を引き起こす変異（クラスＩＩ欠損）、ＣＦＴＲの合成の低下を引き起こす変異（クラスＶ欠損）、並びにＣＦＴＲの表面安定性を低下させる変異（クラスＶＩ欠損）が含まれる。ＣＦＴＲ機能に影響を及ぼす変異には、ゲーティング欠損を引き起こす変異（クラスＩＩＩ欠損）及びコンダクタンス欠損を引き起こす変異（クラスＩＶ欠損）が含まれる。一部のＣＦＴＲ変異は、複数のクラスの特徴を呈する。ＣＦＴＲ遺伝子のある特定の変異は、嚢胞性線維症をもたらす。

【０１１２】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、患者における嚢胞性線維症を治療し、その重症度を軽減し、又は症状を治療する方法であって、有効量の、本明細書に開示される新規化合物、例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのいずれかの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物などのいずれかを、単独で、又は別の活性成分、例えば、１つ以上のＣＦＴＲ調節剤と組み合わせて、患者に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＣＦＴＲ調節剤は、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、ルマカフトール、及びテザカフトールから選択される。いくつかの実施形態では、患者は、Ｆ５０８ｄｅｌ／最小機能（ＭＦ）遺伝子型、Ｆ５０８ｄｅｌ／Ｆ５０８ｄｅｌ遺伝子型（Ｆ５０８ｄｅｌ変異に対してホモ接合性）、Ｆ５０８ｄｅｌ／ゲーティング遺伝子型、又はＦ５０８ｄｅｌ／残存機能（ＲＦ）遺伝子型を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ヘテロ接合性であり、１つのＦ５０８ｄｅｌ変異を有する。いくつかの実施形態では、患者は、Ｎ１３０３Ｋ変異に対してホモ接合性である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、５ｍｇ～５００ｍｇの本明細書に開示される化合物、その互変異性体、その化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が毎日投与される。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、患者は、ＣＦＴＲ遺伝子に少なくとも１つのＦ５０８ｄｅｌ変異を有する。いくつかの実施形態では、患者は、インビトロデータに基づいて、本発明の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩に応答するＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ヘテロ接合性であり、一方の対立遺伝子にＦ５０８ｄｅｌ変異を有し、他方の対立遺伝子に表２から選択される変異を有する。

【表２－１】

表２：ＣＦＴＲ変異

MFカテゴリー	変異				
ナンセンス変異	Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
	S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
	W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
	G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
	Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
	W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
	E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
	R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
	L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
	E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
	Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
	Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
	E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
	W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
正準スプライス変異	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT
	405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G		3850-1G→A
	405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
	406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
	711+1G→T		1898+1G→C		
小(≦3 ヌクレオチド)挿入/欠失(ins/del) フレームシフト変異	182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
	306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
	306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
	365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
	394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
	442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
	444delA	1259insA	2183AA→G [a]	3007delG	4016insT
	457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
	541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
	574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
	663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
	849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
	935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
非小(3 ヌクレオチド超)挿入/欠失(ins/del) フレームシフト変異	CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
	CFTRdele2		CFTRdele17a、17b	1924del7	
	CFTRdele2、3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
	CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
	CFTRdele3-10、14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	

【表２－２】

MFカテゴリー	変異			
	CFTRdele4-7	CFTRdele21	2721del11	
	CFTRdele4-11	CFTRdele22-24	2991del32	
	CFTR50kbdel	CFTRdele22、23	3667ins4	
	CFTRdup6b-10	124del23bp	4010del4	
	CFTRdele11	602del14	4209TGTT→AA	
	CFTRdele13、14a	852del22		
	CFTRdele14b-17b	991del5		
ミスセンス変異であって、 ・TEZ、IVA、又はTEZ/IVAに対しインビトロで応答しないもの 及び ・PI%>50%、かつSwCl>86mmol/L	A46D	V520F	Y569D	N1303K
	G85E	A559T	L1065P	
	R347P	R560T	R1066C	
	L467P	R560S	L1077P	
	I507del	A561E	M1101K	

[a]2183delAA→Gとしても知られている。
CFTR:嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子
IVA:イバカフトール
SwCl:汗塩化物
TEZ:テザカフトール
出典:CFTR2.org [インターネット]. Baltimore(MD) : Clinical and functional translation of CFTR. The Clinical and Functional Translation of CFTR(CFTR2),US Cystic Fibrosis Foundation,Johns Hopkins University,the Hospital for Sick Children。http://www.cftr2.org/で入手可能。アクセス日:2018年5月15日。
注記：PI%:膵不全のCFTR2患者登録における*F508del-CFTR*ヘテロ接合性患者のパーセンテージ、SwCl:CFTR2患者登録における*F508del-CFTR*ヘテロ接合性患者の平均汗塩化物を意味する。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、本開示は、前述の化合物の同位体標識化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を使用して治療する方法も対象とし、かかる化合物及び塩の式及び変数は各々独立して、上に記載されているか、又は上述の任意の他の実施形態に記載されているとおりであるが、但し、その中の１つ以上の原子が、通常は天然に存在する原子の原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている（同位体標識されている）ことを条件とする。市販されており、かつ本開示に好適な同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、及び^{36}Ｃｌが挙げられる。

【０１１６】

同位体標識化合物及び塩は、いくつかの有益な方法で使用することができる。これらは、薬剤及び／又は基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイに好適であり得る。例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）標識及び／又は炭素－１４（^{14}Ｃ）標識化合物は、比較的単純な調製及び優れた検出能のため、基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイに特に有用である。例えば、重水素（^{2}Ｈ）標識化合物が治療上有用であり、非^{2}Ｈ標識化合物よりも可能性のある治療上の利点を有する。概して、重水素（^{2}Ｈ）標識化合物及び塩は、以下に記載の速度論的同位体効果のため、同位体標識されていないものと比較してより高い代謝安定性を有することができる。より高い代謝安定性は、所望され得るインビボ半減期の増加又はより低い投薬量に直結する。同位体標識化合物及び塩は、通常

、本明細書の合成スキーム及び関連記述、実施例の部分、並びに調製の部分に開示される手順を行い、非同位体標識反応物を容易に入手可能な同位体標識反応物に置き換えることによって調製することができる。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、同位体標識化合物及び塩は、重水素（^{2}Ｈ）標識化合物及び塩である。いくつかの特定の実施形態では、同位体標識された化合物及び塩は、重水素（^{2}Ｈ）標識され、その中の１つ以上の水素原子は、重水素によって置き換えられている。化学構造において、重水素は、「Ｄ」として表される。

【０１１８】

本開示の同位体標識化合物及び塩に組み込まれる同位体（例えば、重水素）の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用される場合の「同位体濃縮係数」という用語は、指定された同位体の同位体存在度と天然存在度との間の比率を意味する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物中の置換基が重水素として表される場合、そのような化合物は、少なくとも３５００（各指定された重水素原子で５２．５％の重水素組み込み）、少なくとも４０００（６０％の重水素組み込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素組み込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素組み込み）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素組み込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素組み込み）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素組み込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素組み込み）、少なくとも６６００（９９％の重水素組み込み）、又は少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素組み込み）の各指定された重水素原子に対する同位体濃縮係数を有する。

【０１１９】

<u>併用療法</u>

本明細書に開示される一態様は、本明細書に開示される新規化合物、例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶのいずれかの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩などのうちのいずれかを、少なくとも１つの追加の活性医薬成分と組み合わせて使用して、嚢胞性線維症及び他のＣＦＴＲ媒介性疾患を治療する方法を提供する。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の医薬品有効成分は、粘液溶解薬、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染薬、及び抗炎症薬から選択される。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、抗生物質である。本明細書で有用な例示的な抗生物質には、トブラマイシン吸入粉末剤（ＴＩＰ）を含むトブラマイシン、アジスロマイシン、アズトレオナムのエアロゾル化形態を含むアズトレオナム、アミカシンのリポソーム製剤を含むアミカシン、吸入による投与に好適なシプロフロキサシンの製剤を含むシプロフロキサシン、レボフラキサシンのエアロゾル化製剤を含むレボフラキサシン、及び２つの抗生物質、例えば、ホスホマイシン及びトブラマイシンの組み合わせが挙げられる。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、粘液溶解剤である。本明細書で有用な例示的な粘液溶解薬としては、Ｐｕｌｍｏｚｙｍｅ（登録商標）が挙げられる。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、気管支拡張剤である。例示的な気管支拡張剤には、アルブテロール、硫酸メタプロテレノール、酢酸ピルブテロール、サルメテロール、又は硫酸テトラブリンが挙げられる。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、抗炎症薬、すなわち、肺内の炎症を軽減することができる薬剤である。本明細書で有用なそのような薬剤の例には、イブプロフェン、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、シルデナフィル、吸入グルタチオン、ピオグリタゾン、ヒドロキシクロロキン、又はシマバスタチンが挙げられる。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、栄養剤である。例示的な栄養剤としては、Ｐａｎｃｒｅａｓｅ（登録商標）、Ｐａｎｃｒｅａｃａｒｂ（登録商標）、Ｕｌｔｒａｓｅ（登録商標）、又はＣｒｅｏｎ（登録商標）、Ｌｉｐｒｏｔｏｍａｓｅ（登録商標）（旧Ｔｒｉｚｙｔｅｋ（登録商標））、Ａｑｕａｄｅｋｓ（登録商標）、又はグルタチオン吸入を含むパンクレリパーゼ（膵酵素置換）が挙げられる。いくつかの実施形態では、追加の栄養剤は、パンクレリパーゼである。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の活性医薬成分は、ＣＦＴＲ調節剤から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の活性医薬成分は、ＣＦＴＲ増強剤から選択される。いくつかの実施形態では、増強剤は、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の活性医薬成分は、ＣＦＴＲ補正剤から選択される。いくつかの実施形態では、補正剤は、ルマカフトール、テザカフトール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つ以上の追加の活性医薬成分は、（ａ）テザカフトール、ルマカフトール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩、及び／又は（ｂ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される。

【０１２８】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に提供される併用療法は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物と、（ｂ）テザカフトール、ルマカフトール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、又は（ｃ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２

，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、を含む。他の実施形態では、本明細書に提供される併用療法は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｂ）テザカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｃ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物とを含む。更に他の実施形態では、本明細書に提供される併用療法は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、（ｂ）テザカフトール、ルマカフトール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びに／又は（ｃ）（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、テザカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ルマカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、イバカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ

－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ジュウトイバカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにイバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにジュウトイバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びに（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ルマカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにイバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ルマカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにジュウトイバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、ルマカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びに（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と組み合わせて投与される。

【０１３２】

本開示の化合物の各々（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩）は独立して、１日１回、１日２回、又は１日３回投与することができる。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日２回投与される。

【０１３３】
いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにテザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにテザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日２回投与される。

【０１３４】
いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにイバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにイバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日２回投与される。

【０１３５】
いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及

び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにイバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、テザカフトール及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにイバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日２回投与される。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにルマカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－

６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにルマカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日２回投与される。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにテザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日１回投与され、イバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日２回投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにルマカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日１回投与され、イバカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日２回投与される。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日１回投与され、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、１日２回投与される。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物から選択される少なくとも１つの化合物、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、同上Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、の場合、もし（ｉ）の場合、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶ、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、その互変異性体、これらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、並びにルマカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、を含み、１日１回投与され、（６Ｒ、１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６、１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３、１９－ジオキサ－３、４、１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２、５］ノナデカ－１（１８）、２、４、１４、１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２、１２－ジメチル－６、１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３、４、１３、１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２、５］ノナデカ－１（１８）、２、４、１４、１６－ペンタエン－６－オール、並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩、１日１回又は２回投与される。

【０１３９】
本開示の化合物、（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩）、並びに追加のＣＦＴＲ調節因子化合物、例えば、テザカフトール、ルマカフトール、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］－ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オールなど、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩は、単一の医薬組成物又は別個の医薬組成物で投与することができる。そのような医薬組成物は、１日１回、又は１日に複数回、例えば、１日２回投与することができる。本明細書で使用される場合、所与の量のＡＰＩ（例えば、テザカフトール、ルマカフトール、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］－ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩）が１日１回若しくは１日２回又は１日毎に投与されるという語句は、その所与の量が投薬毎に１日１回又は１日２回投与されることを意味する。

【０１４０】
いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第１の医薬組成物で投与され、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第２の医薬組成物で投与され、イバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が第３の医薬組成物で投与される。

【０１４１】
いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第１の医薬組成物で投与され、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第２の医薬組成物で投与され、ジュウトイバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が第３の医薬組成物で投与される。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（

ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第１の医薬組成物で投与され、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第２の医薬組成物で投与され、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第３の医薬組成物で投与される。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第１の医薬組成物で投与され、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第２の医薬組成物で投与され、ルマカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が、第３の医薬組成物で投与される。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、第１の医薬組成物で投与され、テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物並びにイバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、第２の医薬組成物で投与される。いくつかの実施形態では、第２の医薬組成物は、イバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される当該少なくとも１つの化合物の１日用量の半分を含み、イバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される

当該少なくとも１つの化合物の１日用量の残りの半分が第３の医薬組成物で投与される。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、テザカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びにイバカフトール、ジュウトイバカフトール、及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物は、第１の医薬組成物で投与される。いくつかの実施形態では、第１の医薬組成物は、患者に１日２回投与される。いくつかの実施形態では、第１の医薬組成物は、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、第１の医薬組成物が１日１回投与され、第１の医薬組成物がイバカフトールを含む場合、イバカフトールのみを含む第２の組成物が１日１回投与される。
【０１４６】
任意の好適な医薬組成物が、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、テザカフトール、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、ルマカフトール及びそれらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩に使用することができる。テザカフトール及びその薬学的に許容される塩のいくつかの例示的な医薬組成物は、ＷＯ２０１１／１１９９８４及びＷＯ２０１４／０１４８４１で見つけることができ、これらは全て、参照により本明細書に組み込まれる。イバカフトール及びその薬学的に許容される塩のいくつかの例示的な医薬組成物は、ＷＯ２００７／１３４２７９、ＷＯ２０１０／０１９２３９、ＷＯ２０１１／０１９４１３、ＷＯ２０１２／０２７７３１、及びＷＯ２０１３／１３０６６９で見つけることができ、ジュウトイバカフトール及びその薬学的に許容される塩のいくつかの例示的な医薬組成物は、ＵＳ８，８６５，９０２、ＵＳ９，１８１，１９２、ＵＳ９，５１２，０７９、ＷＯ２０１７／０５３４５５、及びＷＯ２０１８／０８０５９１で見つけることができ、これらは全て、参照により本明細書に組み込まれる。ルマカフトール及びその薬学的に許容される塩のいくつかの例示的な医薬組成物は、全てが参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１０／０３７０６６、ＷＯ２０１１／１２７４２１、及びＷＯ２０１４／０７１１２２に見出すことができる。
【０１４７】
医薬組成物
本開示の別の態様は、本開示の少なくとも１つの新規化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩）と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、そ

れらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を、少なくとも１つの追加の活性医薬成分と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の医薬品有効成分は、ＣＦＴＲモジュレーターである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の医薬品有効成分は、ＣＦＴＲコレクターである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の医薬品有効成分は、ＣＦＴＲポテンシエーターである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、少なくとも２つの追加の活性医薬成分とを含み、そのうちの１つはＣＦＴＲ補正剤であり、もう１つはＣＦＴＲ増強剤である。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｂ）テザカフトール及びその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、及び（ｃ）少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｂ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｃ）少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

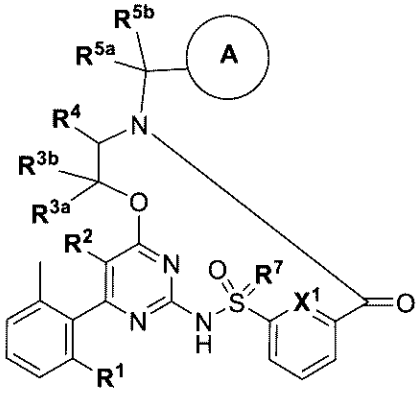
【０１５１】

いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｂ）テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｃ）イバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【０１５２】
いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｂ）テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｃ）ジュウトイバカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｂ）テザカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｃ）（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、本開示は、（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｂ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｃ）ルマカフトール並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、（ｄ）少なくとも１つの薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。
【０１５５】
本明細書に開示される任意の医薬組成物は、少なくとも１つの薬学的に許容される担体を含み得る。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの薬学的に許容される担体は、薬学的に許容されるビヒクル及び薬学的に許容されるアジュバントから選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの薬学的に許容されるものは、薬学的に許容される充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、及び滑沢剤から選択される。

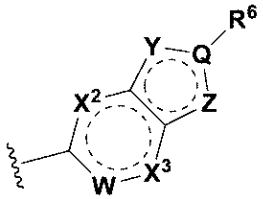
【０１５６】
本明細書に記載の医薬組成物は、嚢胞性線維症及び他のＣＦＴＲ媒介性疾患の治療に有用である。
【０１５７】
上記のように、本明細書に開示される医薬組成物は、任意選択的に、少なくとも１つの薬学的に許容される担体を更に含み得る。少なくとも１つの薬学的に許容される担体は、アジュバント及びビヒクルから選択され得る。本明細書で使用される場合、少なくとも１つの薬学的に許容される担体には、望まれる特定の剤形に適した、あらゆる溶媒、希釈剤、他の液体ビヒクル、分散補助剤、懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、保存剤、固体結合剤、及び滑沢剤が含まれる。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，２００５，ｅｄ．Ｄ．Ｂ．Ｔｒｏｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ、及びＥｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄｓ．Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ ａｎｄ Ｊ．Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ，１９８８－１９９９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋは、医薬組成物の製剤化に使用される様々な担体及びそれらの調製のための既知の技法を開示している。任意の従来の担体が、何らかの望ましくない生物学的効果を生じるか、又は別様に医薬組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどによって、本開示の化合物と不適合であることを除いて、その使用は、本開示の範囲内であると企図される。好適な薬学的に許容される担体の非限定的な例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、及び電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース）、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン）、セルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース）、粉末トラガント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（例えば、ココアバター及び座薬ワックス）、油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）、グリコール（例えば、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール）、エステル（例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル）、寒天、緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、非毒性相溶性滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、及び抗酸化剤が挙げられるが、これらに限定されない。
例示的な実施形態のリスト
１．式Ｉの化合物であって、

【化４８】



式Ｉ

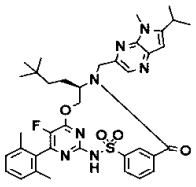
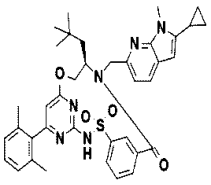
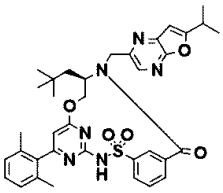
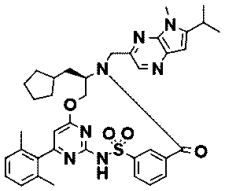
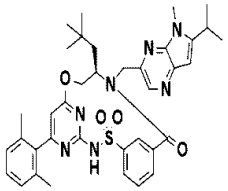
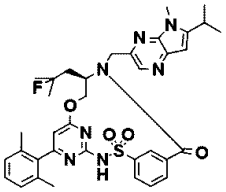
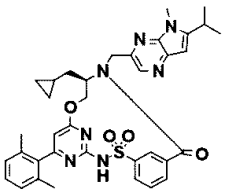
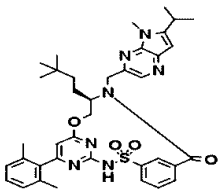
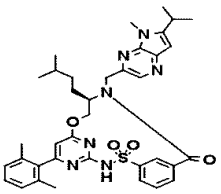
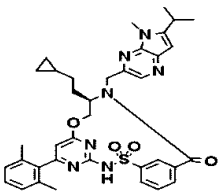
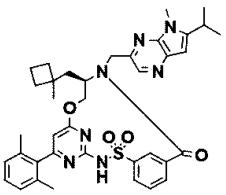
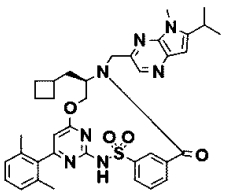
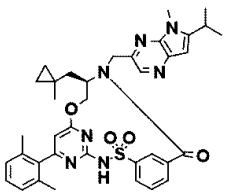
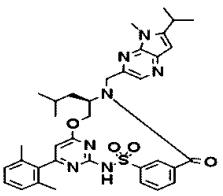
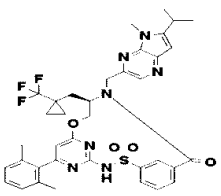
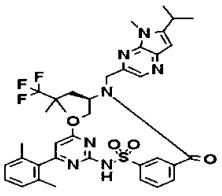
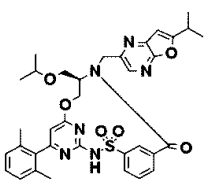
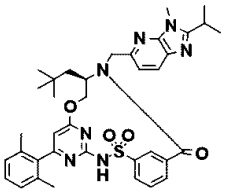
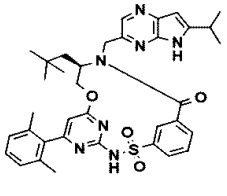
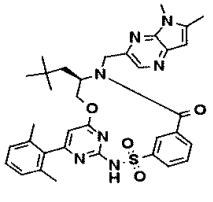
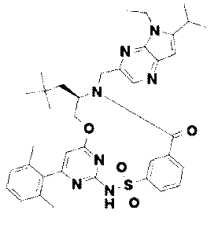
それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択され、式中、
環Ａが、
【化４９】



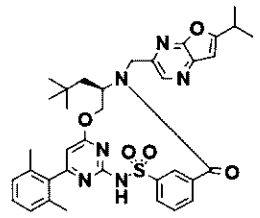
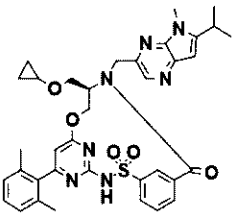
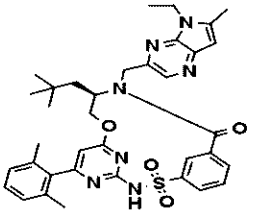
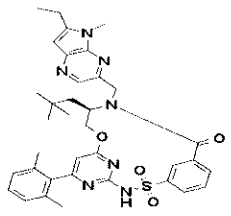
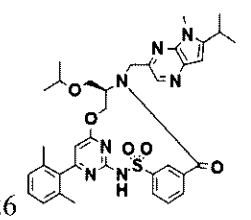
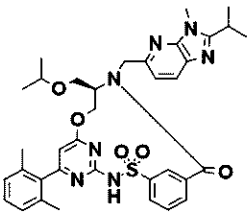
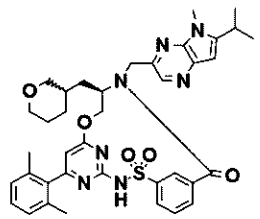
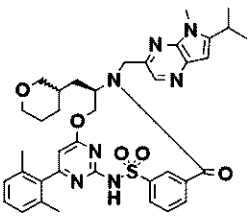
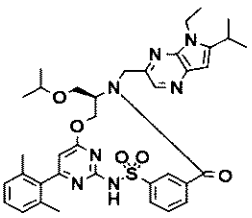
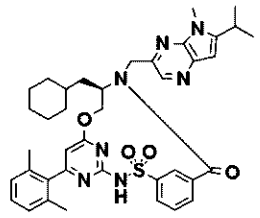
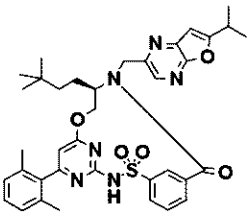
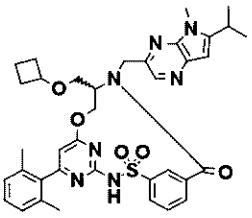
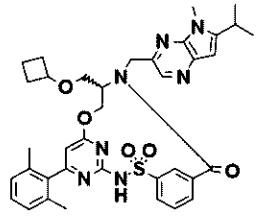
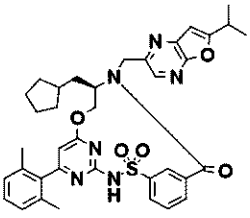
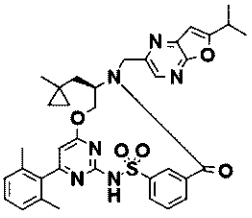
であり、
Ｑが、－Ｃ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｗが、－ＣＨ－、－Ｃ（Ｆ）－、－Ｃ（ＣＦ$_3$）－、及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^1、Ｘ^2、及びＸ^{3}が各々独立して、－ＣＨ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｙが、－Ｎ－、－Ｎ（Ｒ^y）－、－Ｃ（Ｒ^y）－、及び－Ｏ－から選択され、
Ｒ^{y}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、シアノ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択される基で任意選択的に置換され得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｚが、－ＣＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ－、及び－ＮＲ^{z}から選択され、
Ｒ^{z}が、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから選択され、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、

・ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、及びC_1～C_8アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、C_3～C_6シクロアルキル、並びに
・C_1～C_9アルキルであって、
・C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・C_1～C_8ハロアルキル、
・OC_3～C_7シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・フェニル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・C_1～C_8アルコキシ（C_3～C_6シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルキル、及びC_1～C_8アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、及びC_1～C_8ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、C_1～C_9アルキルから選択され、
R^{5a}及びR^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びC_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
R^6が、ハロゲン、４～６員ヘテロシクリル、C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、及びC_1～C_8アルキル（C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、オキソ、－OH、－NH_2、及び－SO_2CH_3から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
R^7が、O、及びNRから選択され、
Rが、水素及びC_1～C_8アルキルから選択され、
但し、式Ｉの化合物が、

【表９－１】

P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 

【表９－２】

 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27
 P28	 P29	 P30
 P31	 P32	 P33
 P34	 P35	 P36

並びにそれらの互変異性体、重水素化誘導体、及び薬学的に許容される塩から選択されない、式Ｉの化合物、その互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

２．Ｒ１が、Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択される、実機形態１の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３．Ｒ１が、CH_3である、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

４．R^2が、水素、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、及びC_1～C_4アルコキシから選択される、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

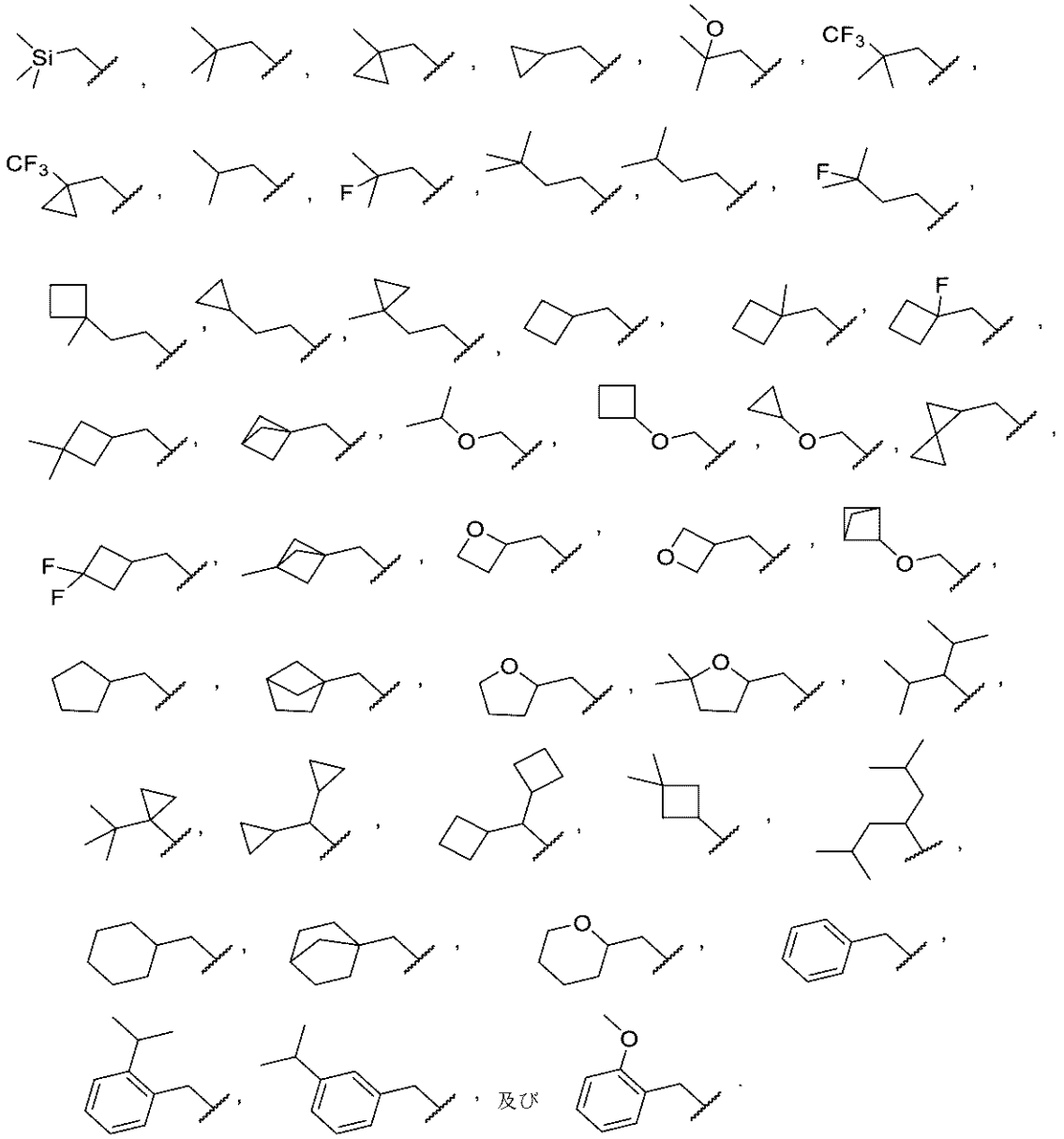
５．R^2が、水素及びC_1～C_4アルキルから選択される、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

６．R^2が、水素及びメチルから選択される、実施形態１～５のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

７．R^{3a}及びR^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_4アルキル、及びC_3～C_7シクロアルキルから選択される、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

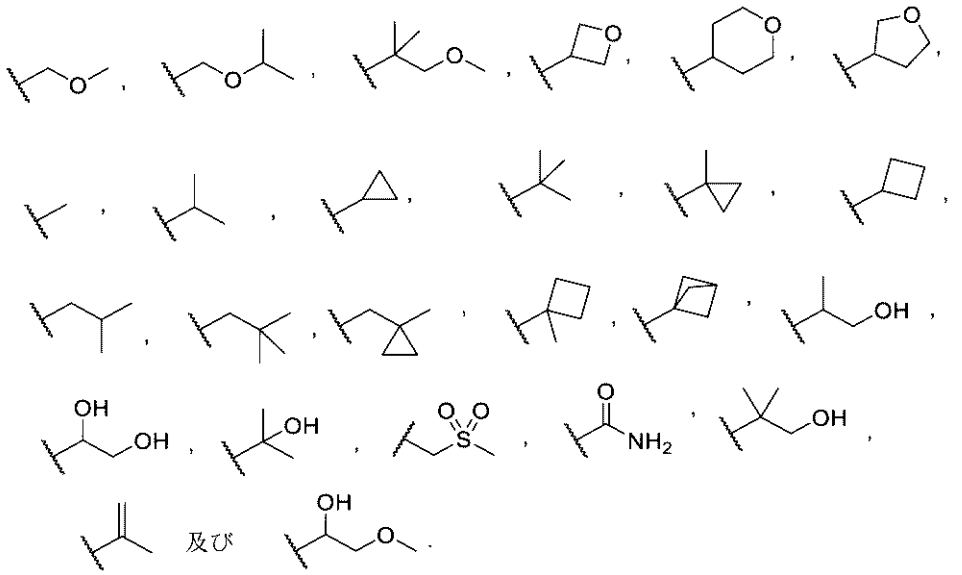
８．R^{3a}及びR^{3b}が、水素である、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
９．R^{4}が、ハロゲン、ハロアルキル、及びC_1～C_4アルコキシから選択される基で任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１０．R^{4}が、C_3～C_5シクロアルキルで置換されたC_1～C_4アルキルから選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１１．R^{4}が、C_3～C_5シクロアルキル（ハロゲン、ハロアルキル、及びC_1～C_4アルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から独立して選択される１～２個の基で置換されたC_1～C_4アルキルから選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１２．R^{4}が、フェニル（C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルコキシ、ハロゲン、及びハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）で任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１３．R^{4}が、４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、ハロアルキル、及びC_1～C_4アルキルから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）で置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１４．R^{4}が、以下から選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

【化５０】



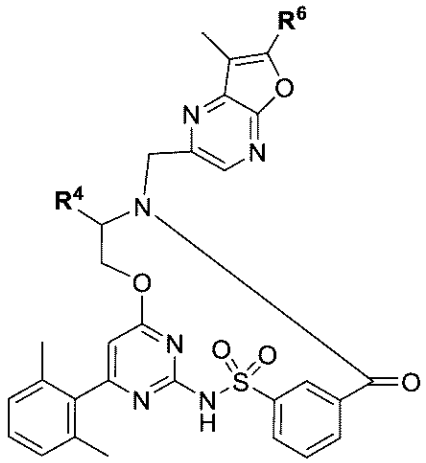
１５．Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、及びＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキルから選択される、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１６．Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}が水素である、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１７．Ｒ^{6}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１８．Ｒ^{6}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
１９．Ｒ^{6}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、ハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＮＨ$_2$、及び－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$から選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
２０．Ｒ^{6}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルから選択される、実施

形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
２１．R^6が、C_1～C_4アルキル（－ＯＨで任意選択的に置換され得る）及びC_4シクロアルキル（C_1～C_4アルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
２２．R^6が、C_3アルキル及びC_3シクロアルキル（C_1～C_4アルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
２３．R^6が、メチルで任意選択的に置換されたC_3～C_4シクロアルキルから選択される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
２４．R^6が、以下から選択される、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
【化５１】



２５．R^7が、Ｏである、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
２６．X^1が、Ｃである、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
２６．Ｑが、Ｃである、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
２７．式Ｉａの化合物：

【化５２】

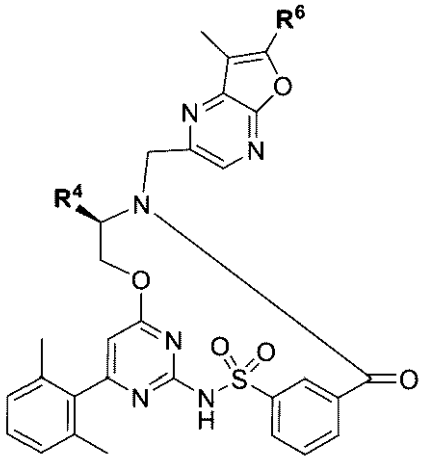


Ｉａ

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

２８．式Ｉａ（ｉ）の化合物：

【化５３】

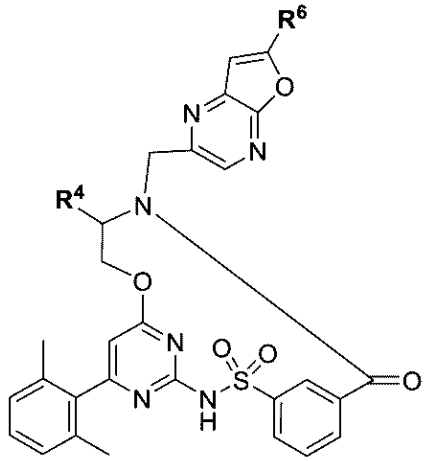


Ｉａ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

２９．式Ｉｂの化合物：

【化５４】

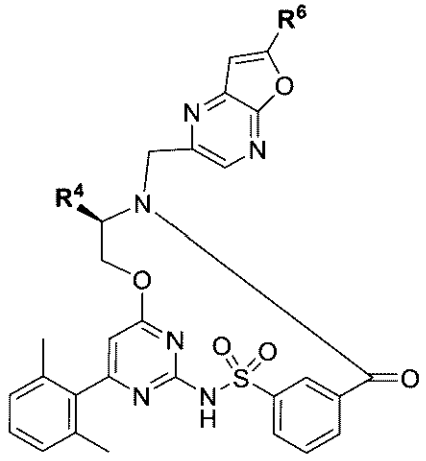


Ｉｂ

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３０．式Ｉｂ（ｉ）の化合物：

【化５５】

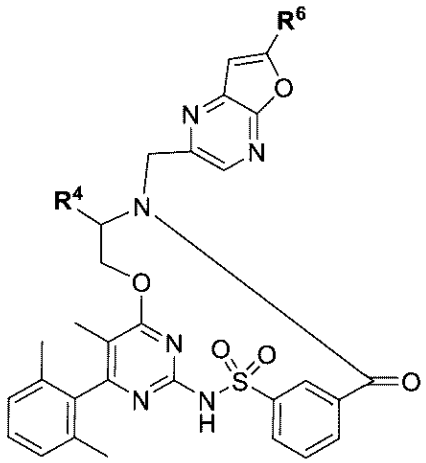


Ｉｂ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３１．式Ｉｃの化合物：

【化５６】

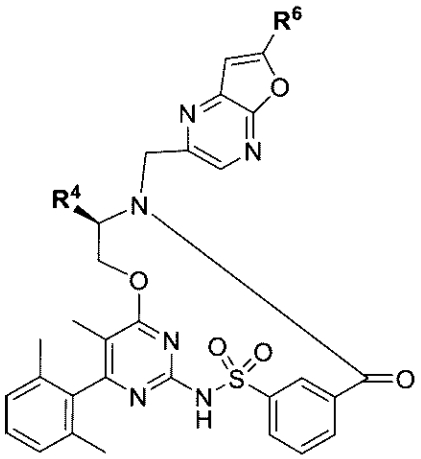


Ｉｃ

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３２．式Ｉｃ（ｉ）の化合物：

【化５７】

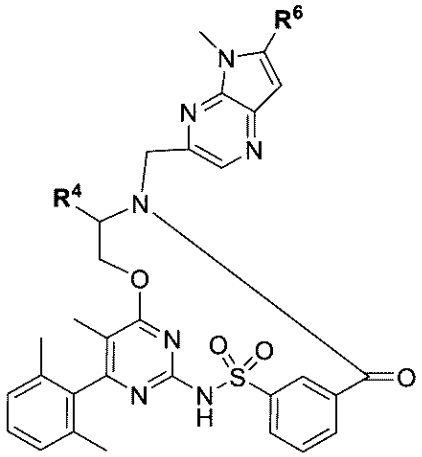


Ｉｃ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３３．式Ｉｄの化合物：

【化５８】

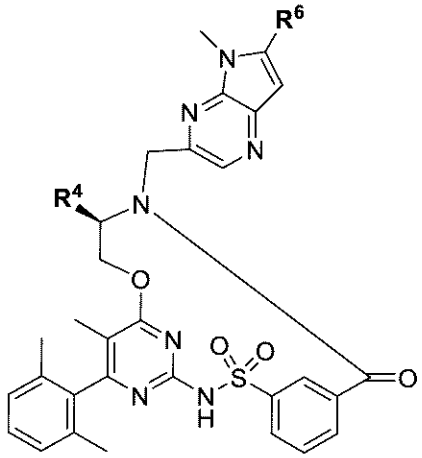


Ｉｄ

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３４．式Ｉｄ（ｉ）の化合物：

【化５９】

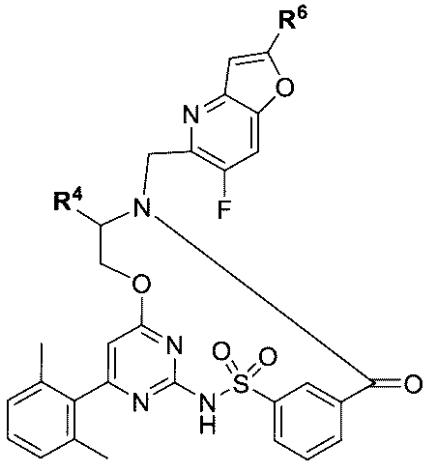


Ｉｄ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３５．式Ｉｅの化合物：

【化６０】

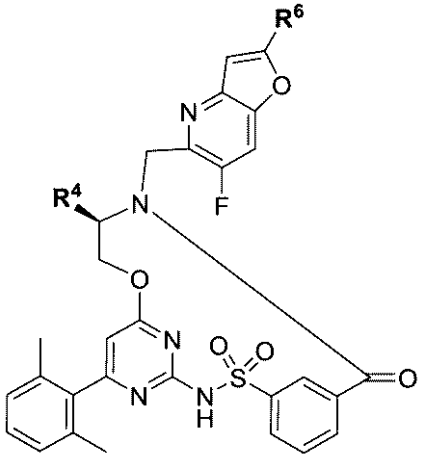


Ｉｅ

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３６．式Ｉｅ（ｉ）の化合物：

【化６１】

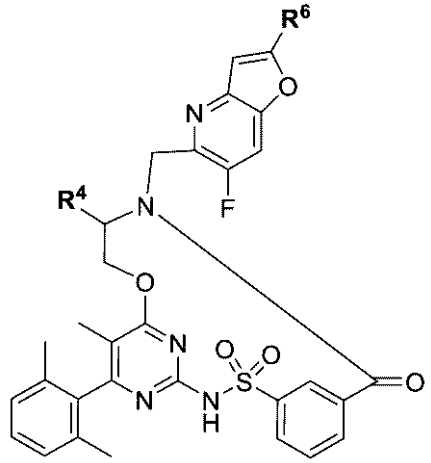


Ｉｅ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３７．式Ｉｆの化合物：

【化６２】

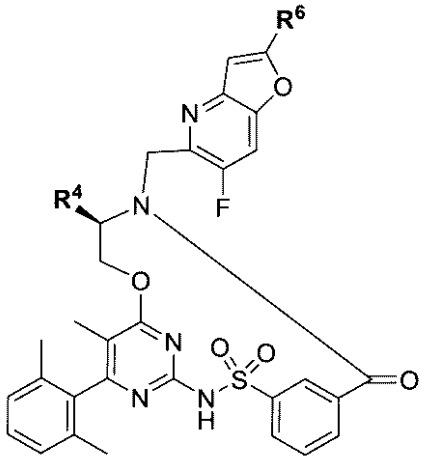


Ｉｆ

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３８．式Ｉｆ（ｉ）の化合物：

【化６３】

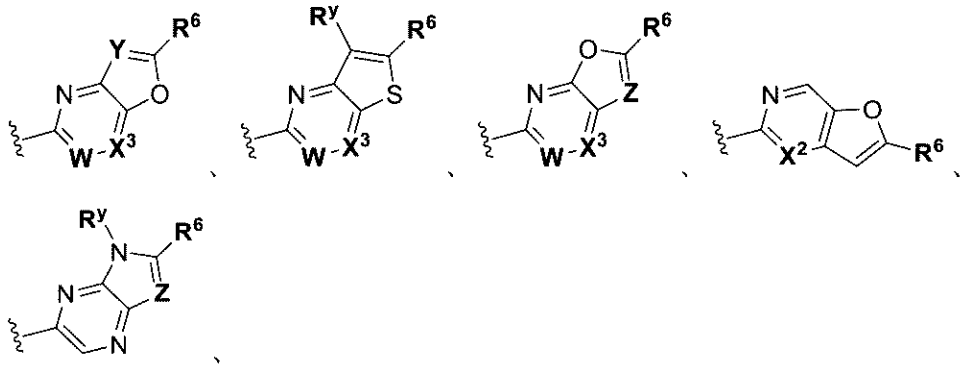


Ｉｆ（ｉ）

及びそれらの互変異性体、又は該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、から選択され、Ｒ^{4}及びＲ^{6}が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

３９．環Ａが、以下から選択され、

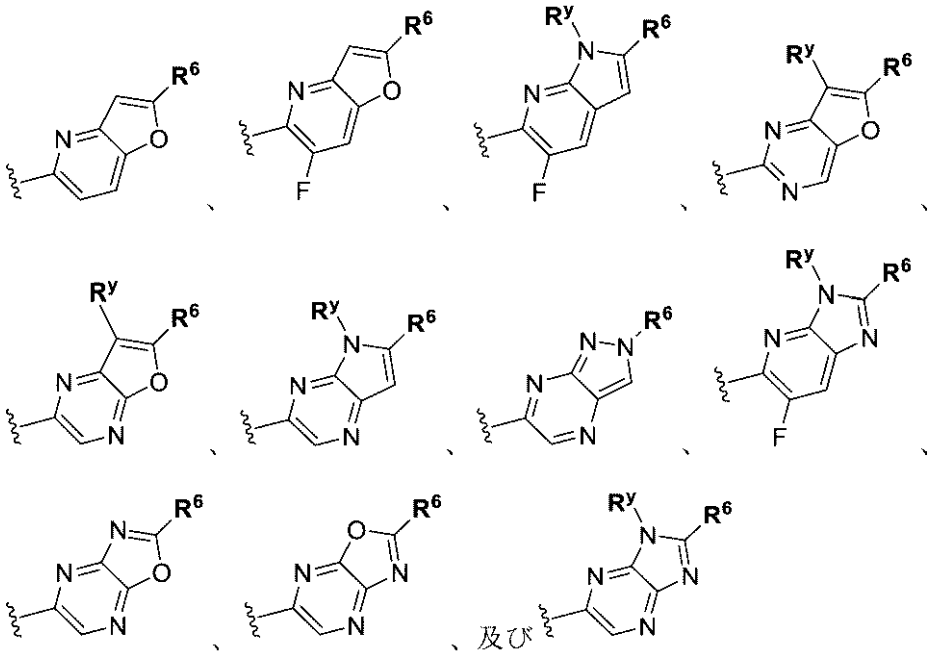
【化６４】



式中、R^6、W、X^2、X^3、Y、R^y、及びZが、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

４０．環Aが、

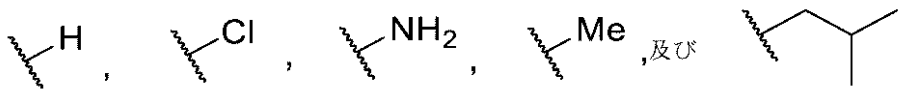
【化６５】



から選択され、式中、R^y及びR^6が、実施形態１で定義されるとおりである、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

４１．R^yが、以下から選択される、実施形態１、３９、又は４０に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

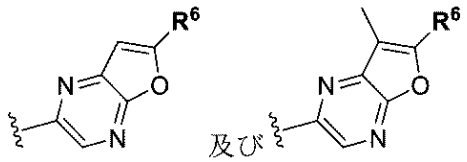
【化６６】



４２．

環Aが、

【化６７】



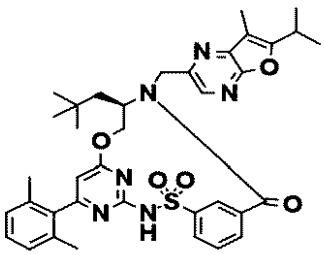
から選択され、式中、R^6が、実施形態１で定義されるとおりであり、

R^4が、C_3～C_6シクロアルキル（メチルで任意選択的に置換されている）で置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態１に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

４３．R^4が、１～３個のハロゲンで任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態２７～４１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

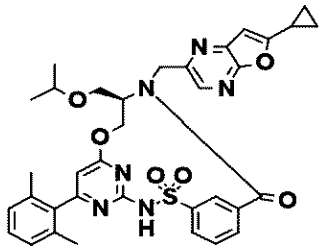
４４．R^4が、C_1～C_4アルコキシで置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態２７～４１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。

４５．R^4が、C_3～C_6シクロアルキル（メチルで任意選択的に置換されている）で置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態２７～４１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
４６．R^4が、５～６員ヘテロシクリルで置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態２７～４１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
４７．R^4が、OC_3～C_6シクロアルキルで置換されたC_1～C_6アルキルから選択される、実施形態２７～４１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は塩。
４８．化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、それらの互変異性体、当該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、化合物。
４９．化合物Ｉ－４：
【化６８】



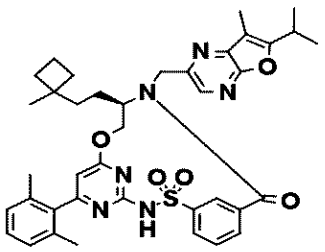
Ｉ－４

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。
５０．化合物Ｉ－２３：
【化６９】



Ｉ－２３

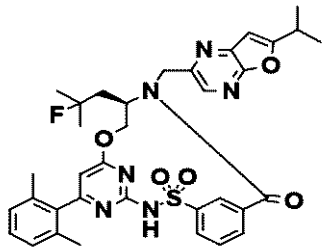
及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。
５１．化合物Ｉ－３４：
【化７０】



Ｉ－３４

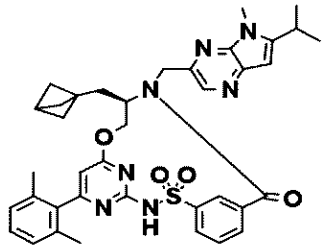
及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

５２．化合物Ｉ－３５：
【化７１】



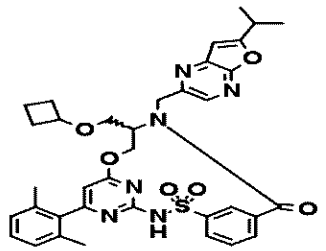
Ｉ－３５

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。
５３．化合物Ｉ－４０：
【化７２】



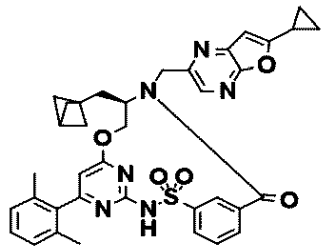
Ｉ－４０

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。
５４．化合物Ｉ－４９：
【化７３】



Ｉ－４９

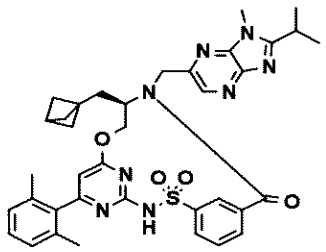
及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。
５５．化合物Ｉ－５２：
【化７４】



Ｉ－５２

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。
５６．化合物Ｉ－８８：

【化７５】

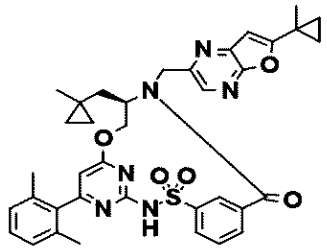


Ｉ－８８

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

５７．化合物Ｉ－９６：

【化７６】

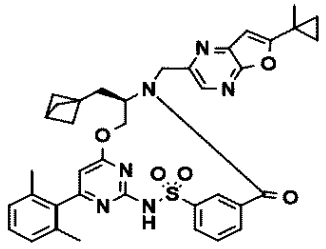


Ｉ－９６

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

５８．化合物Ｉ－９７：

【化７７】

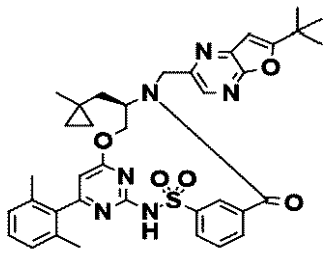


Ｉ－９７

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

５９．化合物Ｉ－９８：

【化７８】

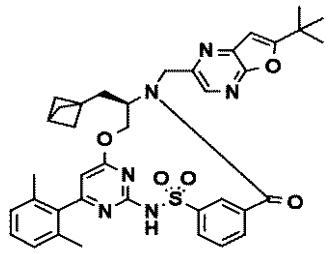


Ｉ－９８

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

６０．化合物Ｉ－９９：

【化７９】

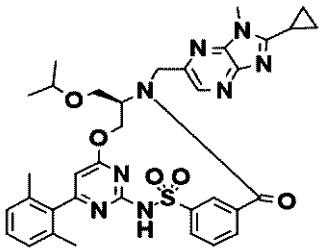


Ｉ－９９

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

６１．化合物Ｉ－１３９：

【化８０】

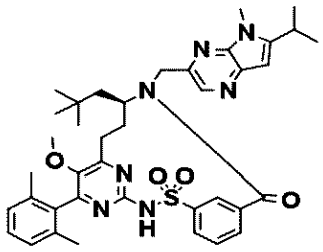


Ｉ－１３９

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

６２．化合物Ｉ－１５８：

【化８１】

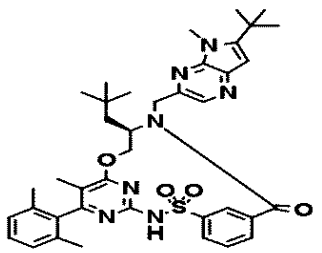


Ｉ－１５８

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

６３．化合物Ｉ－１８８：

【化８２】

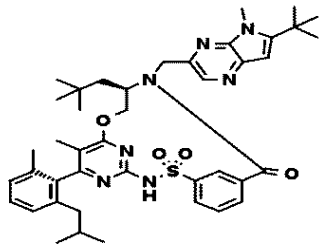


Ｉ－１８８

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

６４．化合物Ｉ－２０６：

【化８３】

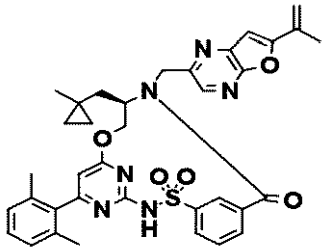


Ｉ－２０６

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

６５．化合物Ｉ－２５５：

【化８４】

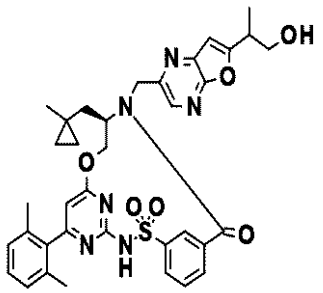


Ｉ－２５５

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

６６．化合物Ｉ－２５６：

【化８５】

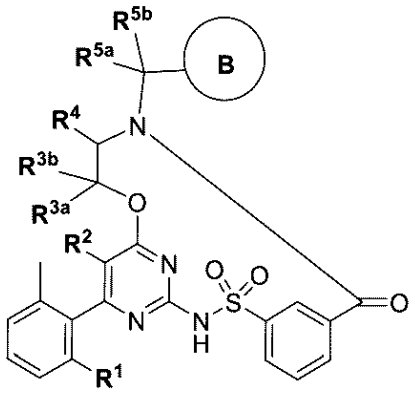


Ｉ－２５６

及びその互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、実施形態４８に記載の化合物。

６７．式ＩＩの化合物であって、

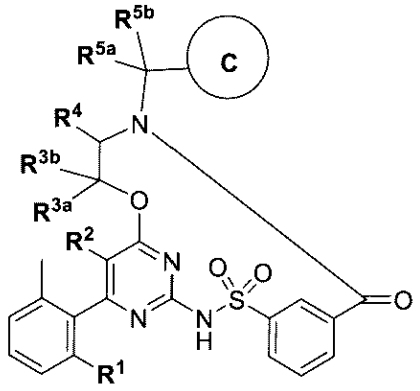
【化８６】



式ＩＩ

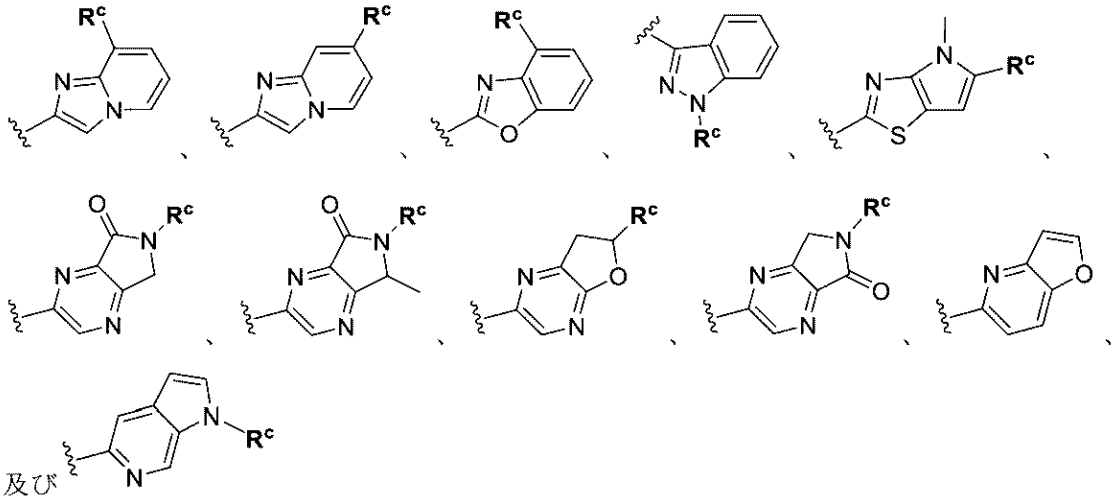
式中、
環Ｂが、
・ハロゲン
・４～１０員ヘテロシクリル（ハロゲン、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）
・Ｎ（Ｒ^x）$_2$、（Ｒ^{x}は独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択される）
・Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル（ハロゲン、ＯＨから選択される基で更に任意選択的に置換され得る）で任意選択的に置換されている）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換された６員ヘテロアリールであり、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキルで任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_2$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、
・ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、並びに
・Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルであって、
・Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、
・フェニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルから選択され、
Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基

で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、
該式ＩＩの化合物が、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、及びそれらの互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、式ＩＩの化合物、若しくはその互変異性体、又は該化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。
６８．式ＩＩＩの化合物であって、
【化８７】



式ＩＩＩ

式中、
環Ｃが、
【化８８】



から選択され、式中、
各Ｒ^{c}が独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル（－ＯＨ、ハロゲン、及びオキソから選択される基で任意選択的に置換され得る）、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルケニーから選択され、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルで任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得

る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ３～Ｃ７シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、

Ｒ４が、

・ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、及びＣ１～Ｃ８アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、並びに

・Ｃ１～Ｃ９アルキルであって、

・Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、ハロゲン、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、

・Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、

・フェニル（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、ハロゲン、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、

・Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、

・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルキル、及びＣ１～Ｃ８アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び

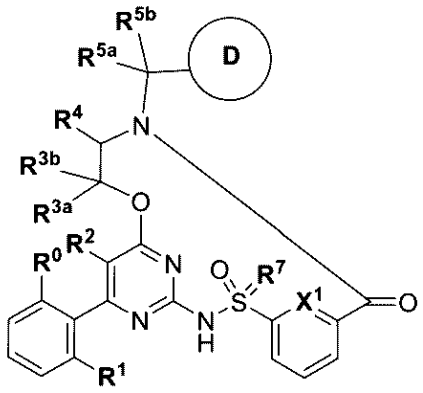
・ケイ素（Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ、及びＣ１～Ｃ８ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ１～Ｃ９アルキルから選択され、

Ｒ５ａ及びＲ５ｂが独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、Ｃ３～Ｃ７シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５～Ｃ６アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）を形成してもよく、

該式ＩＩＩの化合物が、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、及びそれらの互変異性体、該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、式ＩＩＩの化合物、若しくはその互変異性体、又は該化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

６９．式ＩＶの化合物であって、

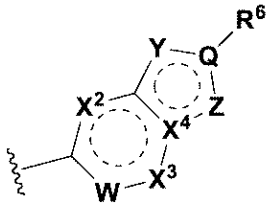
【化８９】



式ＩＶ

式中、

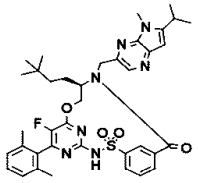
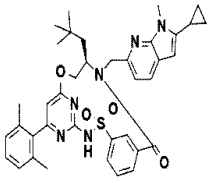
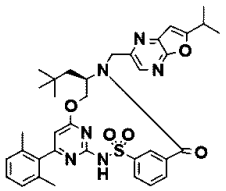
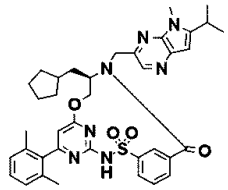
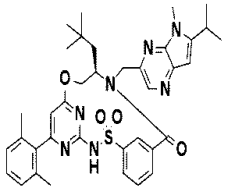
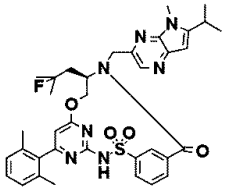
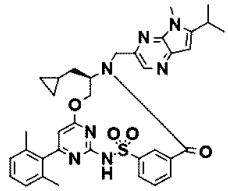
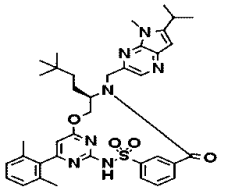
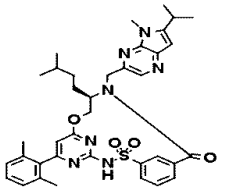
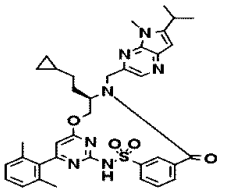
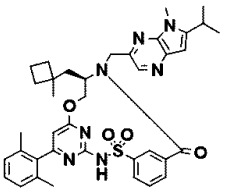
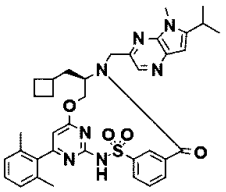
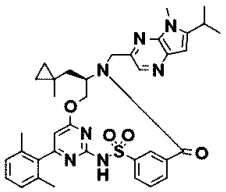
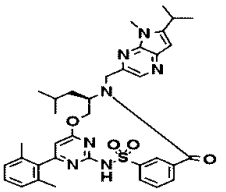
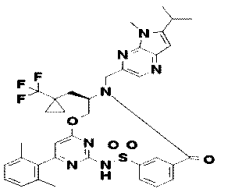
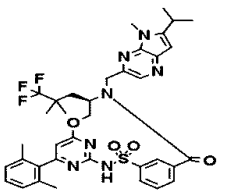
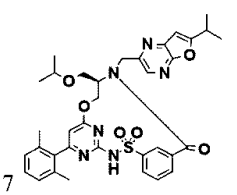
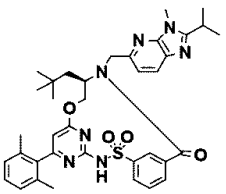
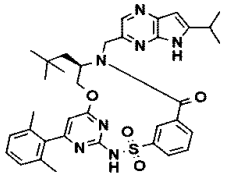
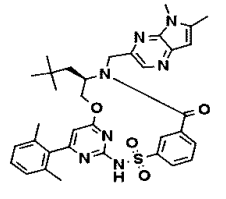
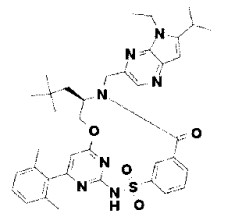
環Ｄが、
【化９０】



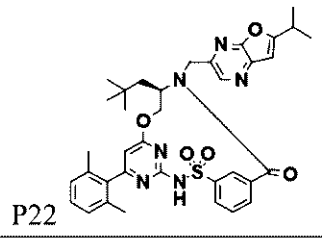
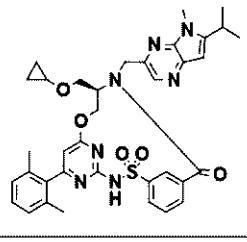
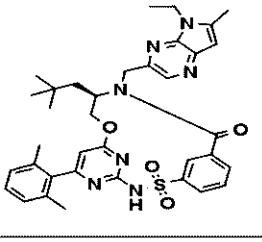
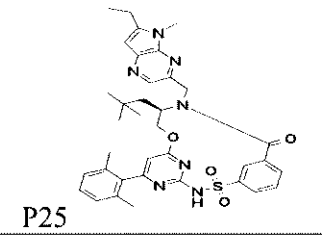
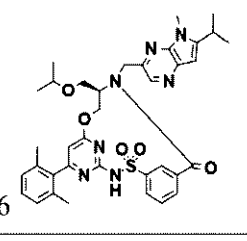
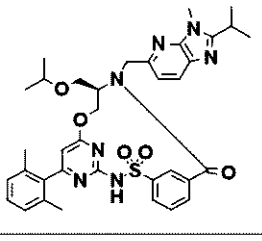
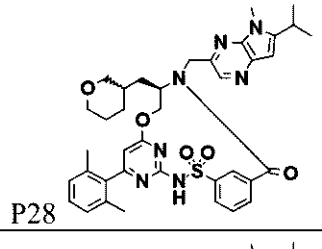
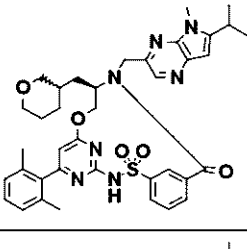
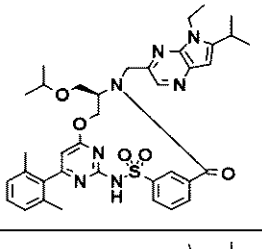
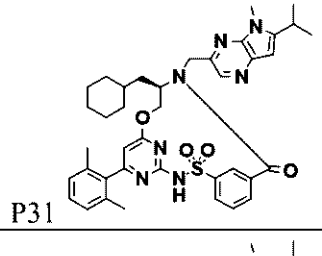
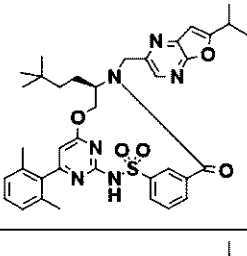
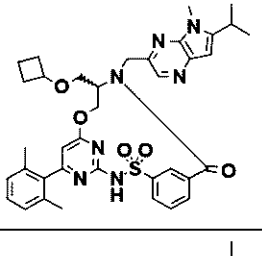
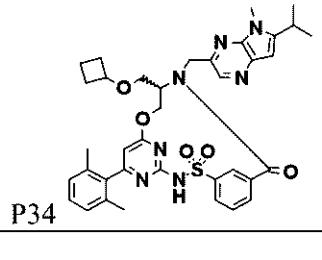
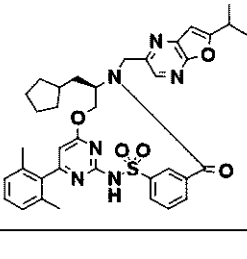
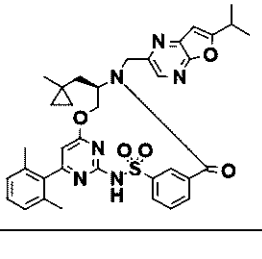
であり、
Ｑが、－Ｃ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｗが、－ＣＨ－、－Ｃ（Ｆ）－、－Ｃ（ＣＦ$_3$）－、及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^1、Ｘ^2、及びＸ^{3}が各々独立して、－ＣＨ－及び－Ｎ－から選択され、
Ｘ^4　が、Ｃ及びＮから選択され、
Ｙが、－Ｎ－、－Ｎ（Ｒ^y）－、－Ｃ（Ｒ^y）－、及び－Ｏ－から選択され、
Ｒ^{y}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、シアノ、－ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択される基で任意選択的に置換され得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（－ＯＨ及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｚが、－ＣＲ^z－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ－、及び－ＮＲ^{z}から選択され、
Ｒ^{z}が、水素、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシで任意選択的に置換され得る、から選択され、
Ｒ^{0}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキルから選択され、
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、４～６員ヘテロシクリル、及び４～６員ヘテロアリールから選択される基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシから選択され、
Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
Ｒ^{4}が、
・ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、並びに
・Ｃ$_1$～Ｃ$_9$アルキルであって、
・－ＯＨ
・Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、
・Ｃ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、
・－ＯＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、ハロゲン、及びＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、

・フェニル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、ハロゲン、及びC_1～C_8ハロアルキルから選択される基で任意選択的に置換され得る）、
・C_1～C_8アルコキシ（C_3～C_6シクロアルキル、及びフェニルから選択される基で任意選択的に置換され得るか、又は１～３個のハロゲン原子で任意選択的に置換され得る）、
・４～６員ヘテロシクリル（ハロゲン、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルキル、及びC_1～C_8アルコキシから独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、及び
・ケイ素（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシ、及びC_1～C_8ハロアルキルから独立して選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得る）、から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る、C_1～C_9アルキルから選択され、
R^{5a}及びR^{5b}が独立して、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_1～C_8アルコキシ（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択されるか、又は一緒になって、オキソ及びC_3～C_7シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_5～C_6アリール、及び３～６員ヘテロシクリルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択される基を形成してもよく、
R^6が、水素、シアノ、ハロゲン、４～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール（C_1～C_8アルキルから選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）、C_3～C_8シクロアルキル（C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、及びハロゲンから選択される基で任意選択的に置換され得る）、フェニル、及びC_1～C_8アルキル（C_1～C_8アルコキシ、C_1～C_8ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－NH_2、及び－SO_2CH_3から独立して選択される１～２個の基で任意選択的に置換され得る）から選択され、
R^7が、Ｏ、及びＮＲから選択され、
Ｒが、水素及びC_1～C_8アルキルから選択され
但し、式ＩＶの化合物が、

【表１０－１】

P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 

【表１０－２】

 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27
 P28	 P29	 P30
 P31	 P32	 P33
 P34	 P35	 P36

並びにそれらの互変異性体、重水素化誘導体、及び薬学的に許容される塩から選択されない、式ＩＶの化合物、若しくはその互変異性体、又は該化合物若しくは互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

７０．化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、当該化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、化合物。

７１．嚢胞性線維症を治療する方法であって、実施形態１～７０のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

７２．実施形態１～７０のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩が、少なくとも１つの追加の活性医薬成分と組み合わせて投与される、実施形態７１に記載の方法。

７３．少なくとも１つの追加の活性医薬成分が、粘液溶解薬、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染薬、及び抗炎症薬から選択される、実施形態７２に記載の方法。

７４．少なくとも１つの追加の活性医薬成分が、ＣＦＴＲ増強剤から選択される、実施形態７２に記載の方法。

７５．ＣＦＴＲ増強剤が、イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）

－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される、実施形態７４に記載の方法。

７６．少なくとも１つの追加の活性医薬成分が、ＣＦＴＲ補正剤から選択される、実施形態７２に記載の方法。

７７．補正剤が、ルマカフトール、テザカフトール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される、実施形態７６に記載の方法。

７８．嚢胞性線維症を治療する方法であって、

（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、並びに

（ｂ）テザカフトール、ルマカフトール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びに／又は

（ｃ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］－ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む、併用療法を投与することを含む、方法。

７９．嚢胞性線維症を治療するのに使用するための、実施形態１～７０のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

８０．式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物であって、

（ａ）テザカフトール、ルマカフトール、並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びに／又は

（ｂ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］－ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、と組み合わせて嚢胞性線維症を治療するのに使用するための、化合物。

８１．嚢胞性線維症を治療するための薬剤の製造における、実施形態１～７０のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩の使用。

８２．式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物であって、
（ａ）テザカフトール、ルマカフトール、並びにその重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びに／又は
（ｂ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］－ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、と組み合わせて嚢胞性線維症を治療するための医薬品の製造における、化合物の使用。
８３．実施形態１～７０のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩と、医薬担体と、を含む、医薬組成物。
８４．医薬組成物であって、
（ａ）式Ｉ、Ｉａ、Ｉａ（ｉ）、Ｉｂ、Ｉｂ（ｉ）、Ｉｃ、Ｉｃ（ｉ）、Ｉｄ、Ｉｄ（ｉ）、Ｉｅ、Ｉｅ（ｉ）、Ｉｆ、Ｉｆ（ｉ）、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、化合物Ｉ－１～Ｉ－２６５、化合物ＩＩ－１～ＩＩ－３８、化合物ＩＩＩ－１～ＩＩＩ－２５、化合物ＩＶ－１～ＩＶ－１０６、それらの互変異性体、それらの化合物及び互変異性体の重水素化誘導体、並びに前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される化合物、
（ｂ）テザカフトール、ルマカフトール、並びにそれらの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物、並びに／又は
（ｃ）イバカフトール、ジュウトイバカフトール、（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］－ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール、並びに前述のうちのいずれかの重水素化誘導体及び薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を含む、医薬組成物。
【実施例】
【０１５８】
Ｉ．略語リスト
ＡＣＮ：アセトニトリル
Boc_2O　二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル
ＣＤＭＴ：２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン
Ｃｍｐｄ：化合物
ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ（５．４．０）ウンデカ－７－エン
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＤＩ：脱イオン
ＤＩＥＡ：（ＤＩＰＥＡ、ＤｉＰＥＡ）：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＥＡ：酢酸エチル
ｄｉｅｔｈｙｌｅｔｈｅｒ：ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル
ＥｔＯＨ：エタノール
ＧＣ：ガスクロマトグラフィー
ＧＣＭＳ：ガスクロマトグラフィー質量分析
ＨＡＴＵ：１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート
ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー
ＩＰＡ：イソプロパノール
ＬＡＨ：水素化アルミニウムリチウム
ＬＣ：液体クロマトグラフィー
ＬＣＭＳ：液体クロマトグラフィー質量分析
ＬＣＭＳ　Ｒｔ：ＬＣＭＳ保持時間
ＭｅＣＮ：アセトニトリル
ＭｅＯＨ：メタノール
ＭＴＢＥ：メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル
ＭｅＴＨＦ又は２－ＭｅＴＨＦ：２－メチルテトラヒドロフラン
ＮＭＰ：Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＮＭＭ：Ｎ－メチルモルホリン
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：［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）
ＲＢＦ：丸底フラスコ
ｒｔ、ＲＴ：室温
ＳＦＣ：超臨界流体クロマトグラフィー
ＴＥＡ：トリエチルアミン
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー
ＴＭＳ：トリメチルシリル
Ｔ３Ｐ：プロパンホスホン酸無水物
ＵＰＬＣ：超高速液体クロマトグラフィー
キサントホス：４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン

ＩＩ　一般的な方法

試薬及び出発物質は、別途明記しない限り、商業的供給源から入手し、それらを精製することなく使用した。

【０１５９】

プロトン及び炭素ＮＭＲスペクトルを、それぞれ、４００ＭＨｚ及び１００ＭＨｚの^{1}H共鳴周波数及び^{13}C共鳴周波数で動作するＢｒｕｋｅｒ　Ｂｉｏｓｐｉｎ　ＤＲＸ　４００ＭＨｚ　ＦＴＮＭＲ分光計、又は３００ＭＨｚ　ＮＭＲ分光計のいずれかで取得した。一次元プロトン及び炭素スペクトルを、それぞれ、０．１８３４Ｈｚ／Ｐｔ及び０．９０８３Ｈｚ／Ｐｔのデジタル分解能で２０Ｈｚの試料回転を有する広帯域観測（ＢＢＦＯ）プローブを使用して取得した。全てのプロトン及び炭素スペクトルを、標準的な、以前に公開されたパルスシーケンス及び日常的な処理パラメータを使用して、３０℃での温度制御で取得した。

【０１６０】

ＮＭＲ（一次元及び二次元）スペクトルを、５ｍｍの多核Ｉｐｒｏｂｅを備えた、それぞれ、４００ＭＨｚ及び１００ＭＨｚで動作するＢｒｕｋｅｒ　ＡＶＮＥＯ　４００ＭＨｚ分光計でも記録した。

【０１６１】
ＮＭＲスペクトルを、４５度のパルス角、４８００Ｈｚのスペクトル幅、及び２８８６０の取得点を使用して、^{1}Ｈの場合に３００ＭＨｚのＶａｒｉａｎ　Ｍｅｒｃｕｒｙ　ＮＭＲ機器でも記録した。ＦＩＤを３２ｋ点までゼロ充填し、フーリエ変換前に０．３Ｈｚの線幅拡大を適用した。１９Ｆ　ＮＭＲスペクトルを、３０度のパルス角、１００ｋＨｚのスペクトル幅を使用して２８２ＭＨｚで記録し、５９２０２点を取得した。ＦＩＤを６４ｋ点までゼロ充填し、フーリエ変換前に０．５Ｈｚの線幅拡大を適用した。
【０１６２】
ＮＭＲスペクトルを、３０度のパルス角、８０００Ｈｚのスペクトル幅、及び１２８ｋの取得点を使用して、^{1}Ｈの場合に４００ＭＨｚのＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＩＩＩ　ＨＤ　ＮＭＲ機器でも記録した。ＦＩＤを２５６ｋ点までゼロ充填し、フーリエ変換前に０．３Ｈｚの線幅拡大を適用した。１９Ｆ　ＮＭＲスペクトルを、３０度のパルス角、８９２８６Ｈｚのスペクトル幅、及び１２８ｋの取得点を使用して、３７７ＭＨｚで記録した。ＦＩＤを２５６ｋ点までゼロ充填し、フーリエ変換前に０．３Ｈｚの線幅拡大を適用した。
【０１６３】
ＮＭＲスペクトルを、５ｍｍのＱＮＰ（Ｈ１／Ｃ１３／Ｆ１９／Ｐ３１）プローブ（タイプ：２５０－ＳＢ、ｓ＃２３０５５／００２０）を備えたＢｒｕｋｅｒ　ＡＣ　２５０ＭＨｚ機器、又は５ｍｍのＩＤ　ＰＦＧ　５０－２０２／５００ＭＨｚプローブ（モデル／部品番号９９３３７３００）を備えたＶａｒｉａｎ　５００ＭＨｚ機器にも記録した。
【０１６４】
ＩＩＩ．一般的なＵＰＬＣ／ＨＰＬＣ分析法
ＬＣ法Ａ：Ｗａｔｅｒｓ製のＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　C_{18}カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）（製品番号：１８６００２３５０）及び３．０分にわたる１％～９９％移動相Ｂの二重勾配ランを使用した分析逆相ＵＰＬＣ。移動相Ａ＝H_2O（０．０５％CF_3CO_2H）。移動相Ｂ＝CH_3CN（０．０３５％CF_3CO_2H）。流量＝１．２ｍＬ／分、注入量＝１．５μＬ、及びカラム温度＝６０℃
【０１６５】
ＬＣ法Ｂ：Ｗａｔｅｒｓ製のＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　C_{18}カラム（３０×２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）（製品番号：１８６００２３４９）及び１．０分にわたる１％～９９％移動相Ｂの二重勾配ラン。移動相Ａ＝H_2O（０．０５％CF_3CO_2H）。移動相Ｂ＝CH_3CN（０．０３５％CF_3CO_2H）。流量＝１．５ｍＬ／分、注入量＝１．５μＬ、及びカラム温度＝６０℃。
【０１６６】
ＬＣ法Ｃ：Ｗａｔｅｒｓ製のＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　C_{18}カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）（製品番号：１８６００２３５０）及び２．９分にわたる３０％～９９％移動相Ｂの二重勾配ランを使用した逆相ＵＰＬＣ。移動相Ａ＝H_2O（０．０５％CF_3CO_2H）。移動相Ｂ＝CH_3CN（０．０３５％CF_3CO_2H）。流量＝１．２ｍＬ／分、注入量＝１．５μＬ、及びカラム温度＝６０℃。
【０１６７】
ＬＣ法Ｄ：Ｍｅｒｃｋｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｃｈｒｏｍｏｌｉｔｈ　ＳｐｅｅｄＲＯＤ　C_{18}カラム（５０×４．６ｍｍ）及び１２分にわたる５％～１００％移動相Ｂの二重勾配ラン。移動相Ａ＝水（０．１％CF_3CO_2H）。移動相Ｂ＝アセトニトリル（０．１％CF_3CO_2H）。
【０１６８】
ＬＣ法Ｅ：Ｍｅｒｃｋｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｃｈｒｏｍｏｌｉｔｈ　ＳｐｅｅｄＲＯＤ　C_{18}カラム（５０×４．６ｍｍ）及び６分にわたる５％～１００％移動相Ｂの二重勾配ラン。移動相Ａ＝水（０．１％CF_3CO_2H）。移動相Ｂ＝アセトニトリル（０．１％CF_3CO_2H）。
【０１６９】

ＬＣ法Ｆ：Ｋｉｎｅｔｅｘ Ｐｏｌａｒ C_{18} ３．０×５０ｍｍ ２．６μｍ、６分、５－９５％ＡＣＮ／H_2O（０．１％ギ酸）１．２ｍＬ／分。

【０１７０】

ＬＣ法Ｇ：Ｗａｔｅｒｓ製のＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ C_{18}カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）（製品番号：１８６００２３５０）及び２．９分にわたる１％～３０％移動相Ｂの二重勾配ラン。移動相Ａ＝H_2O（０．０５％CF_3CO_2H）。移動相Ｂ＝CH_3CN（０．０３５％CF_3CO_2H）。流量＝１．２ｍＬ／分、注入量＝１．５μＬ、及びカラム温度＝６０℃

【０１７１】

ＬＣ法Ｈ：ｗａｔｅｒ Ｃｏｒｔｅｘ ２．７μ C_{18}（３．０ｍｍ×５０ｍｍ）、温度：５５℃、流量：１．２ｍＬ／分、移動相：１００％水＋０．１％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、その後、１００％アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ酸、勾配：４分かけて５％～１００％Ｂ勾配、１００％Ｂで０．５分保持、１．５分かけて５％Ｂに平衡化。

【０１７２】

ＬＣ法Ｉ：ＵＰＬＣ Ｌｕｎａ C_{18}（２）５０×３ｍｍ ３μｍ、ランタイム：２．５分。移動相：初期９５％H_2O（０．１％ＦＡ）／５％ＭｅＣＮ（０．１％ＦＡ）、１．３分かけて９５％ＭｅＣＮ（０．１％ＦＡ）まで直線勾配、９５％CH_3CN（０．１％ＦＡ）で１．２分保持。温度：４５Ｃ、流量：１．５ｍＬ／分

【０１７３】

ＬＣ法Ｊ：ＵＰＬＣ ＳｕｎＦｉｒｅ C_{18} ７５×４．６ｍｍ ３．５μｍ、実行：６分。移動相条件：初期９５％H_2O＋０．１％ＦＡ／５％CH_3CN＋０．１％ＦＡ、４分で９５％CH_3CNまで直線勾配、９５％CH_3CNで２分保持。温度：４５℃、流量：１．５ｍＬ／分

【０１７４】

ＬＣ法Ｋ：ＸＢｒｉｄｇｅ C_{18} ４．６×７５ｍｍ、５μｍ、６分ランで初期勾配９５％NH_4HCO_3／５％ＭｅＣＮ、１分平衡化、０～３分にわたる９５％ＭｅＣＮ勾配、３分保持。流量１．５ｍＬ／分。

【０１７５】

ＬＣ法Ｌ：Ｌｕｎａ C_{18} ３．０×５０ｍｍ ３．０μＭ、温度：４５℃、流量：２．０ｍＬ／分、実行時間：３分。移動相：初期９５％H_2O（０．１％ギ酸）及び５％CH_3CN（０．１％ＦＡ）、２．０分かけて９５％CH_3CN（０．１％ＦＡ）まで直線勾配、その後、９５％CH_3CN（０．１％ＦＡ）で１．０分保持

【０１７６】

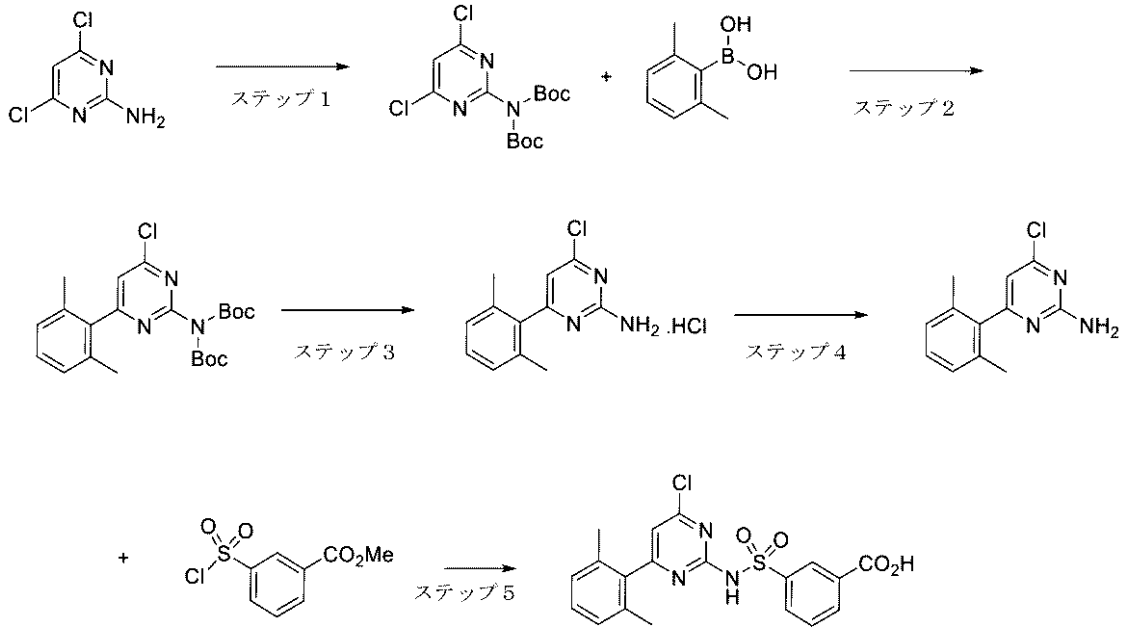
ＬＣ法Ｍ：Ｗａｔｅｒｓ製のＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ－ＭＳ ＢＥＨ C_{18}カラム（５０×２．１ｍｍ、１．７μｍ粒径）（製品番号：１８６００２３５０）及び５．０分かけた１％～９９％の移動相Ｂの二重勾配泳動を使用した分析逆相ＵＰＬＣ－ＭＳ。移動相Ａ＝水（＋０．０５％トリフルオロ酢酸）。移動相Ｂ＝アセトニトリル（＋０．０３５％トリフルオロ酢酸）。流量＝１．２ｍＬ／分、注入量＝１．５μＬ、及びカラム温度＝６０℃。

【０１７７】

ＩＶ 共通中間体の合成

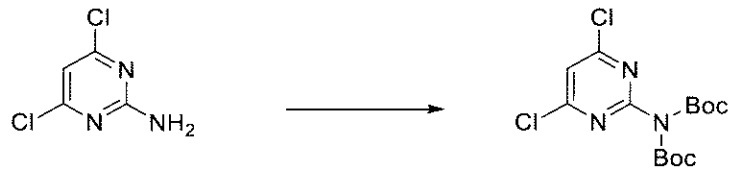
実施例１：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

【化９１】



ステップ１：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化９２】

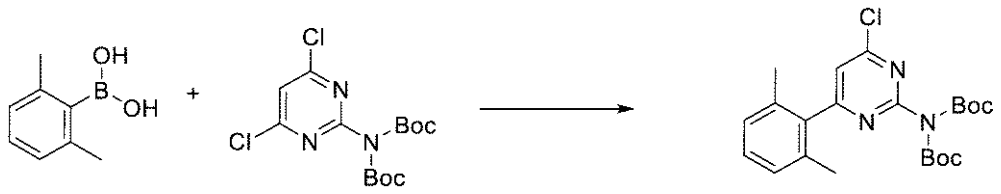


４，６－ジクロロピリミジン－２－アミン（３００ｇ、１．８２９ｍｏｌ）のＤＣＭ（２．１Ｌ）溶液に、（ＢＯＣ）$_2$Ｏ（８３８ｇ、３．８４０ｍｏｌ）、続いて、ＤＭＡＰ（５．６ｇ、４５．８４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を周囲温度で６時間撹拌した。追加のＤＭＡＰ（５．６ｇ、４５．８４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を周囲温度で２４時間撹拌し続けた。混合物を水（２．１Ｌ）で希釈し、有機相を分離した。有機相を水（２．１Ｌ）、ブライン（２．１Ｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、セライトで濾過し、真空中で濃縮して、スラリー中にシルトを有する薄橙色の油を得た。混合物をヘプタン（約５００ｍＬ）で希釈し、Ｍフィルターを使用して濾過した。沈殿物（ＳＭ）をヘプタン（２５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、橙色の濃厚な油を得て、これに先の実験からの固体をシードし、静置して結晶化させて、薄橙色の硬質の固体を得た。Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６４５ｇ、９７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．０７（ｓ、１Ｈ）、１．４４（ｓ、１８Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値３６３．０７５２６、実測値３６４．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．１２分（ＬＣ法Ａ）。

【０１７８】

ステップ２：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化９３】

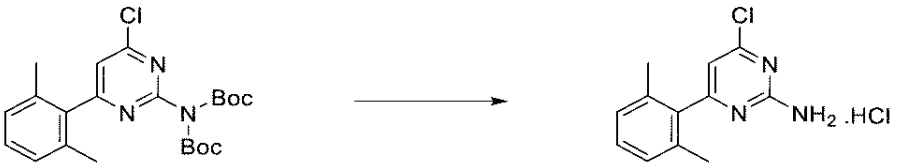


全ての溶媒を使用前に脱気した。Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８ｇ、２４１．６ｍｍｏｌ）のスラリーに、ＤＭＥ（７０４ｍＬ）及び水（１７６ｍＬ）中の（２，６－ジメチルフェニル）ボロン酸（およそ３６．２４ｇ、２４１．６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（およそ１９６．８ｇ、６０４．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（およそ８．８３９ｇ、１２．０８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素下で、８０℃（還流）で１時間激しく撹拌した（残留ＳＭなし）。反応物を周囲温度まで冷却し、水（７０４ｍＬ）で希釈した。水相を分離し、ＥｔＯＡｃ（７０４ｍＬ）で抽出した。有機相を７００ｍＬのブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を０－３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出する１５００ｇシリカゲルカラムでクロマトグラフにかけた。生成物画分（１５％ＥｔＯＡｃで溶出）を合わせ、真空中で濃縮して、透明な油として生成物を得て、これを静置して結晶化させた。Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８１．３ｇ、７８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．２、７．０ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１－７．１６（ｍ、２Ｈ）、２．０３（ｓ、６Ｈ）、１．３８（ｓ、１８Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値４３３．１７６８２、実測値４３４．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．３２分（ＬＣ法Ａ）。

【０１７９】

ステップ３：４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－アミン（塩酸塩）

【化９４】

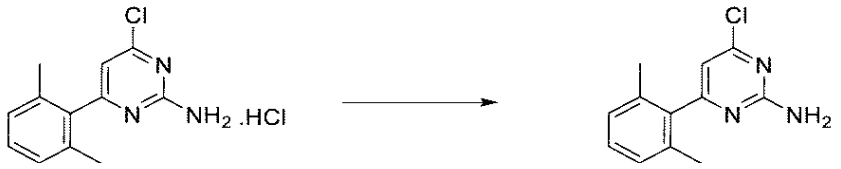


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５１４．８ｇ、９１５．９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４Ｌ）中に溶解させた。塩化水素のｐ－ジオキサン溶液（１Ｌ、４ｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。結果として得られた沈殿物を真空濾過により収集し、真空中で乾燥させて、白色の固体として４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－アミン塩酸塩（２１３．５ｇ、６４％）を得た（２１３．５ｇ、８２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（２５０ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．４５－６．９１（ｍ、３Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、２．０８（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２３３．０７２、実測値２３４．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．１分（ＬＣ法Ｃ）。

【０１８０】

ステップ４：４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－アミン

【化９５】

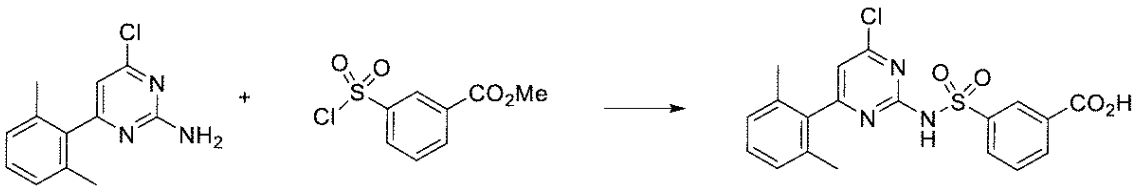


４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－アミン（塩酸塩）（１６６ｇ、６１４．５ｍｍｏｌ）及び４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－アミン（塩酸塩）（３０ｇ、１１１．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．５Ｌ）中に懸濁させ、ＮａＯＨ（７２５ｍＬ　１Ｍ、７２５．０ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１時間撹拌した。混合物を分液漏斗に移し、そのまま一晩静置した。ＤＣＭ相を分離し、不溶性物質を含む水相をＤＣＭ（２×５００ｍＬ）で更に２回抽出した。合わせた茶色のＤＣＭ相を硫酸マグネシウム及び木炭で１時間撹拌し、濾過し、黄色の溶液を約５００ｍＬの体積まで濃縮した。溶液をヘプタン（７５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭを減圧下６０℃で除去して、クリーム色の懸濁液を得た。これを室温で１時間撹拌し、濾過し、冷ヘプタンで洗浄し、乾燥させて、クリーム色の固体として４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－アミン（１５７ｇ、９１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２８－７．１４（ｍ、３Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、２．０６（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値２３３．０７１９８、実測値２３４．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４５分（ＬＣ法Ａ）。

【０１８１】

ステップ５：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化９６】



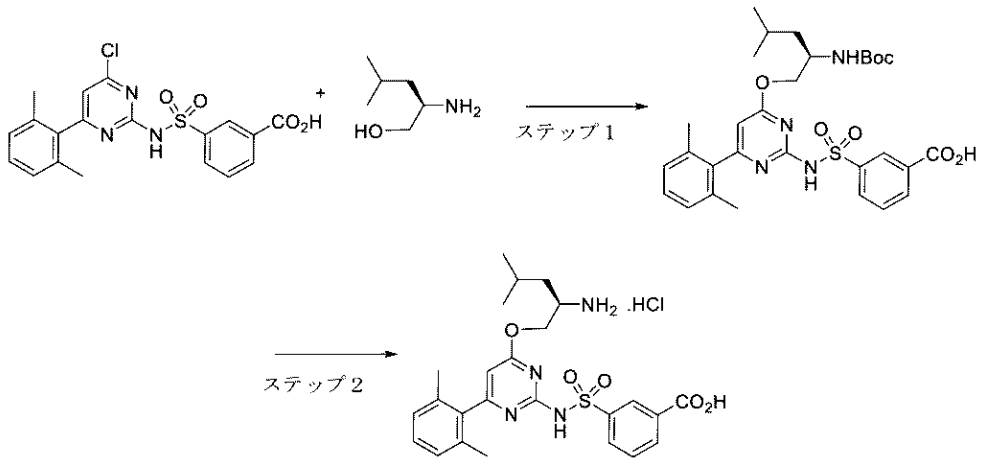
４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－アミン（２３５ｇ、９８５．５ｍｍｏｌ）をＭｅＴＨＦ（２．３Ｌ）中に溶解させ、窒素下で撹拌しながら氷浴中で冷却した。冷溶液に３－クロロスルホニル安息香酸メチル（３４７ｇ、１．４７９ｍｏｌ）を一度に添加し（わずかに吸熱性のように見える）、淡黄色の冷溶液に２－メチル－ブタン－２－オール（リチウム塩）（８７５ｍＬ　３．１Ｍ、２．７１２ｍｏｌ）（ヘプタン）溶液を１．２５時間かけて滴加した（発熱性、内部温度０～１０℃）。氷浴を除去し、緑色がかった溶液を室温で４時間撹拌した。緑色がかった溶液に冷ＨＣｌ（２Ｌ　１．５Ｍ、３．０００ｍｏｌ）を添加し、相を分離し、有機相を水（１Ｌ）で１回、ブライン（５００ｍＬ）で１回洗浄した。水相をＭｅＴＨＦ（３５０ｍＬ）で１回戻し抽出し、有機相を合わせた。この黄色の３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチルのＭｅＴＨＦ溶液（ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４３１．０７０６５、実測値４３２．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８１分）をＮａＯＨ（２．３Ｌ　２Ｍ、４．６００ｍｏｌ）で処理し、室温で１時間撹拌した。相を分離し、ＮａＯＨ相をＭｅＴＨＦ（２×５００ｍＬ）で２回洗浄し、合わせた有機相を２Ｍ　ＮａＯＨ（１×２５０ｍＬ）で１回抽出した。合わせたＮａＯＨ相を合わせ、氷浴中で撹拌し、内部温度を１０～２０℃で保ちながらＨＣｌ（３６％（ｗ／ｗ）の４１６ｍＬ、４．９２９ｍｏｌ）を添加して緩徐に酸性化した。添加が終わった時点で（ｐＨ約５～６）、固体クエン酸を添加して最終ｐＨを２～３に調整した。生じた黄色

の粘着性の懸濁液を室温で一晩撹拌して、クリーム色のパリパリした（ｃｒｉｓｐ）懸濁液を得た。固体を濾過により収集し、大量の水で洗浄し、３時間吸引乾燥させた。固体を、窒素を４５～５０℃で１２０時間リークさせた状態で、減圧下で乾燥させて、オフホワイトの固体として３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３９５ｇ、９６％）を単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．４４（ｓ、１Ｈ）、１２．４６（ｓ、１Ｈ）、８．４８－８．３９（ｍ、１Ｈ）、８．２５－８．１５（ｍ、１Ｈ）、８．１５－８．０８（ｍ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｓ、１Ｈ）、７．２８－７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、１．８４（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４１７．０５５、実測値４１８．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５６分。（ＬＣ法Ａ）。

【０１８２】

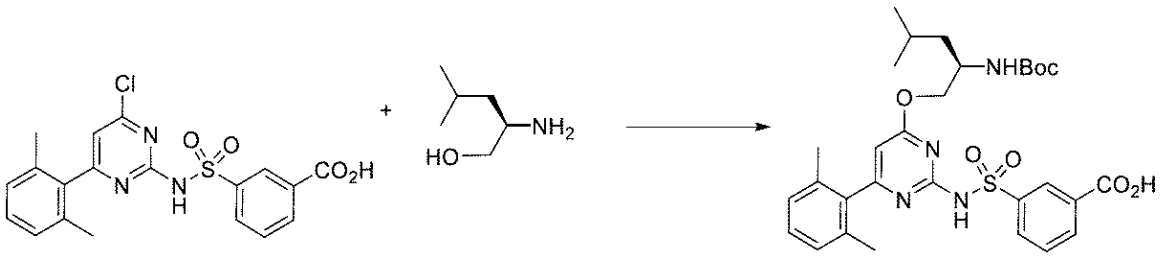
実施例２：－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

【化９７】



ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化９８】



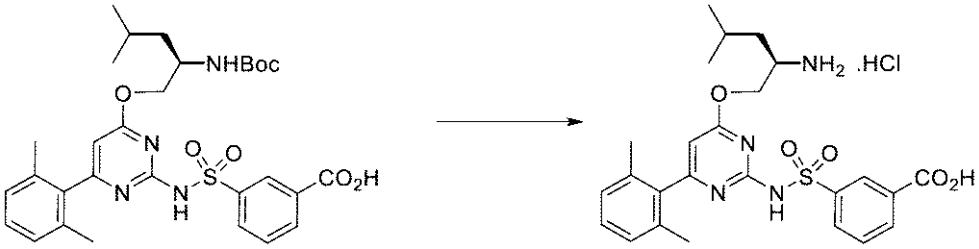
（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチル－ペンタン－１－オール（１２．４１９ｇ、１０５．９７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）撹拌溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１５．２７６ｇ、１５８．９５ｍｍｏｌ）を窒素下、室温で添加した。反応混合物を１０分間撹拌し、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２２．１４ｇ、５２．９８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃に予熱した水浴に入れ、２０分間撹拌した。室温まで冷却した後、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６９．３８１ｇ、３１７．９０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）でクエンチした。揮発物を真空下で除去し、水層を１０％クエン酸水溶液でｐＨ約３に酸性化した

。生成物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、残留体積約２５０ｍＬにした。生成物を過剰量のヘキサン（７５０ｍＬ）中に沈殿させ、真空濾過により収集した。得られた白色の固体を、０－４０％アセトン（０．１５％酢酸緩衝液）／ヘキサン（０．１５％酢酸緩衝液）勾配を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより再精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２０．７３ｇ、６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５９８．２４６１、実測値５９９．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．８５分（ＬＣ法Ｄ）。

【０１８３】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）

【化９９】

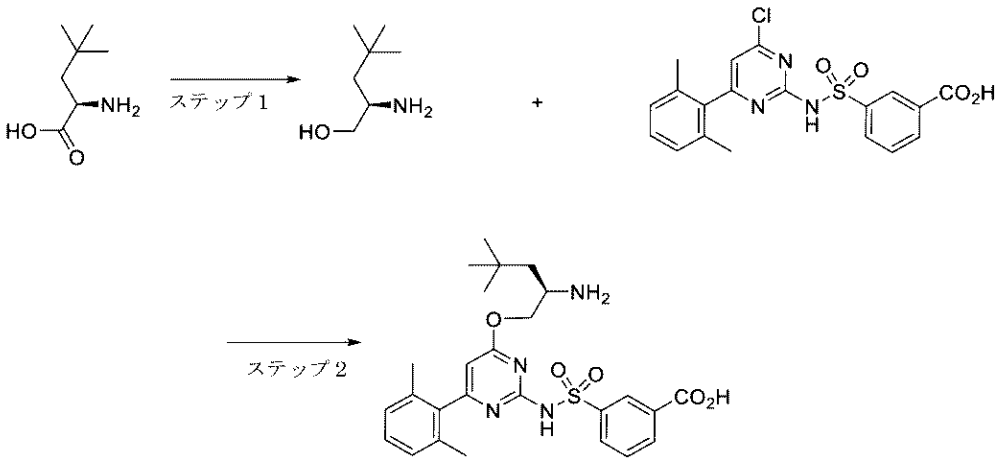


３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２０．７３ｇ、３４．６２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）撹拌溶液に室温でＨＣｌ（８７ｍＬ　４Ｍ　１，４－ジオキサン溶液、３４６．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２時間撹拌した。揮発物を真空下で除去し、得られた固体をジエチルエーテル（１５０ｍＬ）で粉砕した。揮発物を除去した後、生成物を真空下で乾燥させて、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１９．６８ｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（２５０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ８．５６－８．２７（ｍ，４Ｈ），８．１４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），４．４２－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．５－３．４（ｍ，１Ｈ，水と重複），２．０１（ｓ，６Ｈ），１．８２－１．３１（ｍ，３Ｈ），１．０２－０．７８（ｍ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値４９８．１９３７、実測値４９９．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６３分（ＬＣ法Ｅ）。

【０１８４】

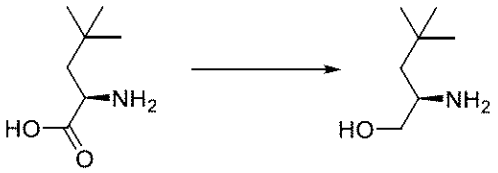
実施例３：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

【化１００】



ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール

【化１０１】

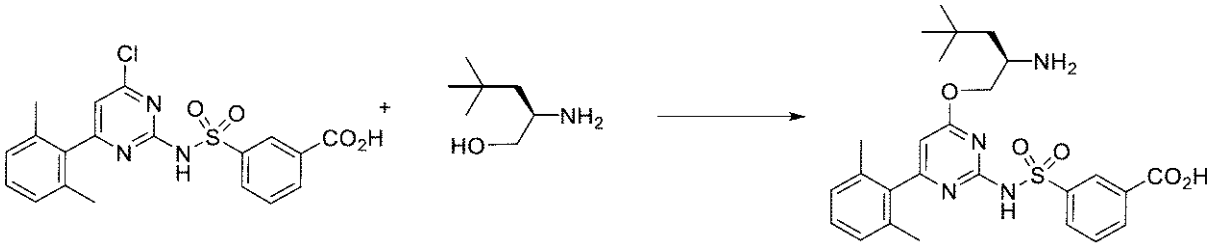


（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン酸（１５ｇ、１０３．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液にボラン－ＴＨＦ（２６０ｍＬ　１Ｍ、２６０．０ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、反応温度を＜１０℃に保った。添加には約３０分かかった。混合物を周囲温度まで加温させ、２２時間撹拌した。メタノール（８０ｍＬ、１．９７５ｍｏｌ）を緩徐に添加して反応物をクエンチし、溶媒を真空中で除去した。残渣をメタノール（２００ｍＬ、４．９３７ｍｏｌ）で３回共蒸発させた。粗残渣をＨＣｌ（２００ｍＬ　１Ｍ、２００．０ｍｍｏｌ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２００ｍＬ）で洗浄した。水相を蒸発させて残留有機溶媒を除去した。水を真空中で更に除去して、オフホワイトの固体を得た。固体を、アセトニトリル共沸混合物を使用して更に乾燥させた。固体をＡＣＮ（２００ｍＬ）中でスラリー化し、Ｍフリットを使用して沈殿物を収集した。固体を１時間風乾し、その後真空中で４５℃で２０時間乾燥させて、（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１４．７３ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８０（ｓ、３Ｈ）、５．３６（ｔ、Ｊ＝５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９（ｄｔ、Ｊ＝１１．７、４．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４２－３．３４（ｍ、１Ｈ）、３．１０（ｄｑ、Ｊ＝７．７、３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４６（ｄｄ、Ｊ＝１４．５、７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３３（ｄｄ、Ｊ＝１４．５、３．５　Ｈｚ、１Ｈ）、０．９１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１３１．１３１０１、実測値１３２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５１分（ＬＣ法Ａ）。

【０１８５】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１０２】

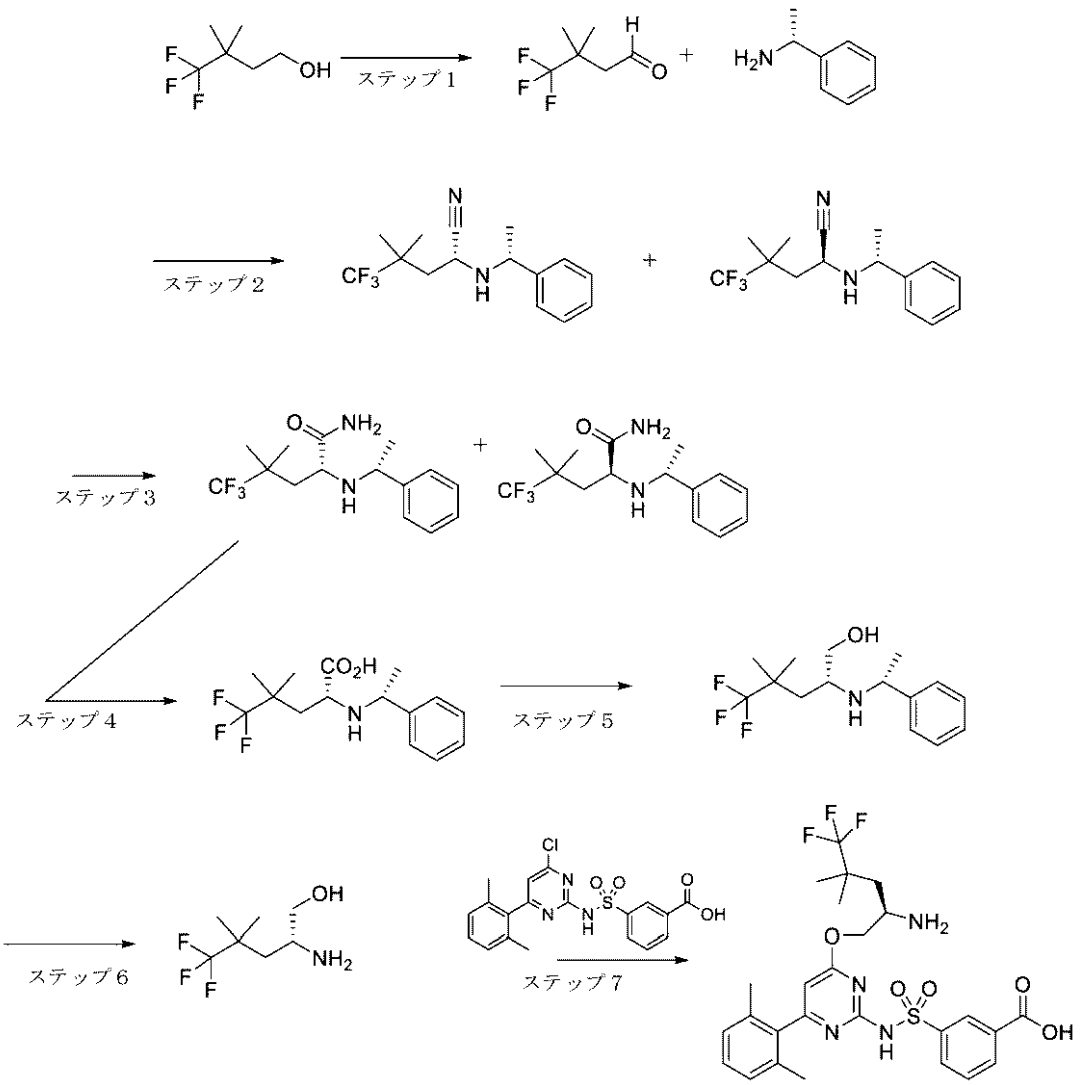


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２０ｇ、４７．８６２ｍｍｏｌ）を２－メチルテトラヒドロフラン（８０ｍＬ）及びＤＭＦ（２０ｍＬ）の混合物中に懸濁し、溶液を－５℃まで冷却した。その後、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２３ｇ、２３９．３３ｍｍｏｌ）を２－メチルテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中に溶解させ、５℃まで冷却し、続いて、（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（８．０２ｇ、４７．８３０ｍｍｏｌ）を１０分かけて添加し、その後、反応物を１０℃まで加温し、４時間撹拌した。その後、これを０℃まで冷却し、塩酸水溶液（２Ｍ、２００ｍＬ）を１０分かけて添加してクエンチした。相を分離し、水相を２－メチルテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、塩化ナトリウム水溶液（１５％（ｗ／ｗ）、２×２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム（６０ｇ）で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。その後、固体を、酢酸エチル（２００ｍＬ）を使用して１６時間トリチュレーションし、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空オーブン内５０℃で２０時間乾燥させて、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２２．２９ｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．２６（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、８．４５（ｔ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８－８．０６（ｍ、５Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．３０（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．１３－１．９０（ｓ、６Ｈ）、１．６２－１．４７（ｍ、２Ｈ）、０．９４（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１２．２０９３５、実測値５１３．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３３４分；ＬＣ法Ｆ。

【０１８６】

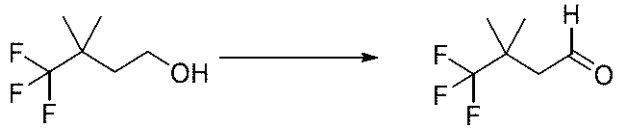
実施例４：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

【化１０３】



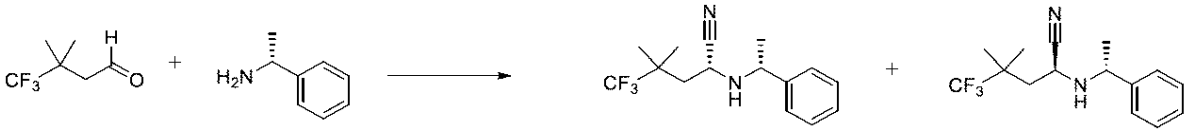
ステップ１：４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチル－ブタナール

【化１０４】

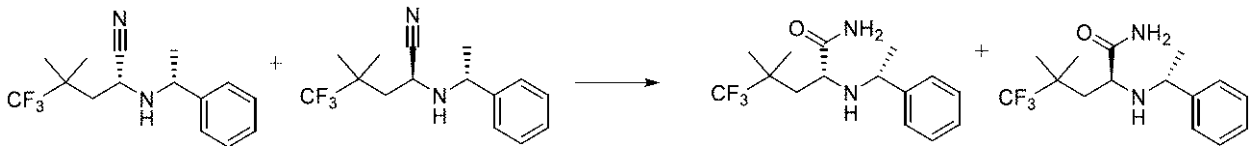


１Ｌの三つ口フラスコに、４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチル－ブタン－１－オール（８．９８７ｇ、５７．５５５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（６３ｍＬ）、水（６３ｍＬ）、ＮａＢｒ（５４４ｍｇ、５．２８７０ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（１２．３２ｇ、１４６．６６ｍｍｏｌ）、及びＴＥＭＰＯ（９２ｍｇ、０．５８８８ｍｍｏｌ）を充填した。混合物を氷水浴で冷却した。ＮａＯＣｌ水溶液（４７ｍＬ　１．３１Ｍ、６１．５７０ｍｍｏｌ）を２．５～４．４℃で２時間かけて滴加した。滴加後、混合物を１０分間撹拌した。２つの層を分離した。水相をＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、ＤＣＭ中１１３．７ｇ（約８０ｍＬ）の粗生成物を得て、これを次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．８２－９．７８（ｍ、１Ｈ）、２．５４（ｄ、Ｊ＝２．６　Ｈｚ、２Ｈ）、１．２８（ｓ、６Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－７９．１１（ｓ、３Ｆ）。

【０１８７】
ステップ２：（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンニトリル及び（２Ｓ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンニトリル
【化１０５】



４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチル－ブタナール（１１３．７ｇ、５７．５４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）溶液（純度約７．８％）にＭｅＯＨ（１１０ｍＬ）を添加した。混合物を氷水浴で冷却した。（１Ｒ）－１－フェニルエタンアミン（８．４６ｇ、６９．８１４ｍｍｏｌ）、続いて、酢酸（４．４１ｇ、７３．４３６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌し、その後、ＮａＣＮ（３．５６ｇ、７２．６４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温まで緩徐に加温させ、一晩撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、炭酸カリウム（４ｇ）の水（２０ｍＬ）溶液、続いて、ブライン（４０ｍＬ）を滴加した。混合物をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇシリカゲル、０～３０％ヘプタン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、無色の油として（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンニトリル及び（２Ｓ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンニトリルの４：１混合物（１４．８７ｇ、９１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８４．１５００２、実測値２８５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．３８分；ＬＣ法Ｆ。
【０１８８】
ステップ３：（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンアミド及び（２Ｓ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンアミド
【化１０６】



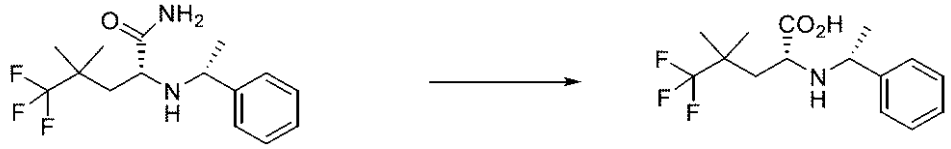
（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンニトリル及び（２Ｓ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンニトリルの４：１混合物（１４．８７ｇ、５２．３００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０５ｍＬ）溶液に硫酸（５６．３ｇ、５５１．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、粗氷（２００ｇ）上に注ぎ、２８％NH_3水溶液（１００ｍＬ）でｐＨ９に中和した。混合物をＤＣＭ（５００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（３３０ｇシリカゲル、ヘプタン／ＥｔＯＡｃ２０～５０％）により精製して、白色の固体として（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンアミド（１０．７７ｇ、６８％）を得た。^{1}H　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．３９－７．２２（ｍ、５Ｈ）、６．３５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、５．５５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．６５（ｑ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９３（ｄｄ、Ｊ＝７．６、３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．８７（ｄｄ、Ｊ＝１５．０、３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６５

－１．５６（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）、１．００（ｓ、３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ－７８．７７（ｓ、３Ｆ）。１９Ｆ　ＮＭＲによりジアステレオマー過剰率９９．４％。

【０１８９】

ステップ４：（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタン酸

【化１０７】



（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタンアミド（１１．３５ｇ、３７．５４１ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（５０ｍＬ）溶液に、濃ＨＣｌ（１１．８Ｍの６５ｍＬ、７６７．００ｍｍｏｌ）、続いて、水（５０ｍＬ）を添加した。白色の沈殿物が出現した。混合物を１００℃で６６時間加熱した。追加の濃ＨＣｌ（４０ｍＬ　１１．８Ｍ、４７２．００ｍｍｏｌ）及びＨＯＡｃ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を１００℃で一晩撹拌した。追加のＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ　６Ｍ、１２０．００ｍｍｏｌ）を添加した。１００℃で７時間後、追加のＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ　６Ｍ、１２０．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で一晩撹拌した。これが透明な溶液になった。追加のＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ　６Ｍ、１２０．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で７時間撹拌し、追加のＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ　６Ｍ、１２０．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、水（５０ｍＬ）で共蒸発させた。残渣（１７ｇ）を水（２５ｍＬ）と５０℃で２０分間混合し、氷水浴で２０分間冷却し、濾過した。粗生成物を１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）と混合した。混合物を濃縮し、真空で一晩乾燥させて、オフホワイトの固体として（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタン酸（塩酸塩）（１３．０４ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．０９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．５４－７．３１（ｍ、５Ｈ）、７．２９－７．０５（ｍ、１Ｈ）、４．０７（ｑ、Ｊ＝５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．１６－２．９８（ｍ、１Ｈ）、２．０８－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．４９（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９（ｓ、３Ｈ）、０．９２（ｓ、３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－７８．２８（ｓ，３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０３．１４４６２、実測値３０４．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．９８分；ＬＣ法Ｆ。

【０１９０】

ステップ５：（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタン－１－オール

【化１０８】



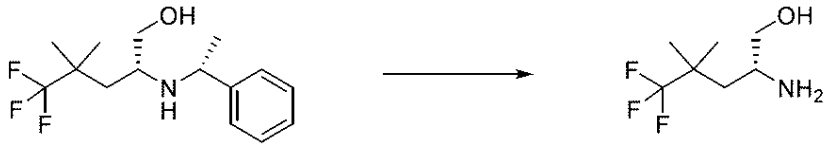
３５℃で（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタン酸（塩酸塩）（１３．０４ｇ、３６．２６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）懸濁液にＬＡＨのＴＨＦ溶液（１Ｍの１００ｍＬ、１００．００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を４０℃で２時間撹拌し、氷水浴で１０℃まで冷却し、ＴＨＦ（２００ｍＬ）で希釈した。水（３．８ｇ）及びＴＨＦ（５０ｍＬ）の混合物、続いて、２５％ＮａＯＨ水溶液（３．８ｇ）及び水（１０ｇ）の混合物を滴加した。

結果として得られた混合物を室温で３０分間及び５０℃で１時間撹拌し、濾過し、温ＴＨＦで洗浄した。濾液を濃縮して、無色の油として１２．０２ｇの生成物（遊離アミン）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３７－７．２４（ｍ、５Ｈ）、３．８２（ｑ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２－３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．２１（ｄｄ、Ｊ＝１０．６、４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６７（ｑｕｉｎ、Ｊ＝４．６　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６６（ｄｄ、Ｊ＝１４．７、５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５４－１．４５（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０３（ｓ、３Ｈ）、０．９７（ｓ、３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－７８．８３（ｓ、３Ｆ）。上記の粗生成物（１２．０２ｇ）をジエチルエーテル（２０ｍＬ）中に溶解させ、ヘプタン（８０ｍＬ）で希釈し、氷水浴中で冷却した。ＨＣｌの１，４－ジオキサン溶液（１０．５ｍＬ　４Ｍ、４２．０００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、濾過して、白色の固体として（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１１．５６ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．５７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、９．２５（ｔ、Ｊ＝９．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０－７．５９（ｍ、２Ｈ）、７．５３－７．３２（ｍ、３Ｈ）、５．６３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．５８（ｔ、Ｊ＝６．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８１－３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６４－３．５１（ｍ、１Ｈ）、２．９１－２．７４（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．８５（ｍ、１Ｈ）、１．８５－１．７４（ｍ、１Ｈ）、１．６３（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、０．９１（ｓ、３Ｈ）、０．８８（ｓ、３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－７７．７１（ｓ，３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８９．１６５３４、実測値２９０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０８分；ＬＣ法Ｆ。

【０１９１】

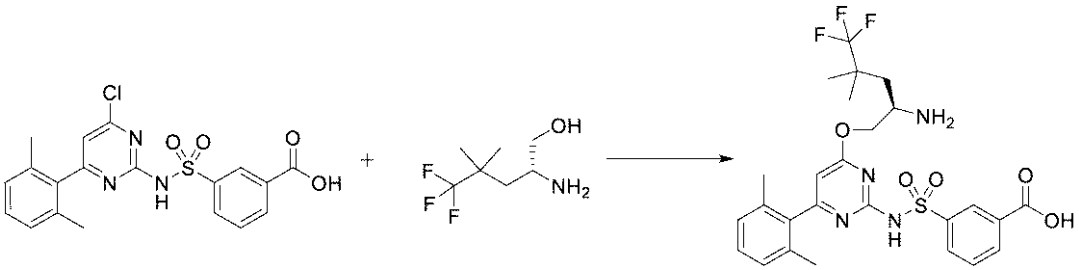
ステップ６：（２Ｒ）－２－アミノ－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール

【化１０９】



（２Ｒ）－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１１．５６ｇ、３５．４８２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２００ｍＬ）溶液に１０％パラジウム炭素、５０％湿潤（５ｇ、２．３４９２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＰａｒｒシェーカー水素化装置内４０ｐｓｉの水素圧下室温で９時間水素化した。追加の１０％パラジウム炭素、５０％湿潤（１ｇ、０．４６９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０ｐｓｉで７時間振盪した。混合物をセライトに通して濾過し、ＥｔＯＨで洗浄した。濾液を濃縮した。残渣（７．９ｇ）を２－メチルテトラヒドロフラン（２８ｍＬ）及びヘプタン（２００ｍＬ）の混合物で粉砕し、一晩撹拌した。混合物を濾過し、白色の固体を真空で乾燥させて、白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（７．６６ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０８（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．４６（ｔ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．６７－３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．４３（ｄｔ、Ｊ＝１１．７、５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２９－３．１６（ｍ、１Ｈ）、１．８８－１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．７２－１．５８（ｍ、１Ｈ）、１．１５（ｓ、３Ｈ）、１．１０（ｓ、３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－７８．０７（ｓ，３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８５．１０２７５、実測値１８６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６４分；ＬＣ法Ｆ。

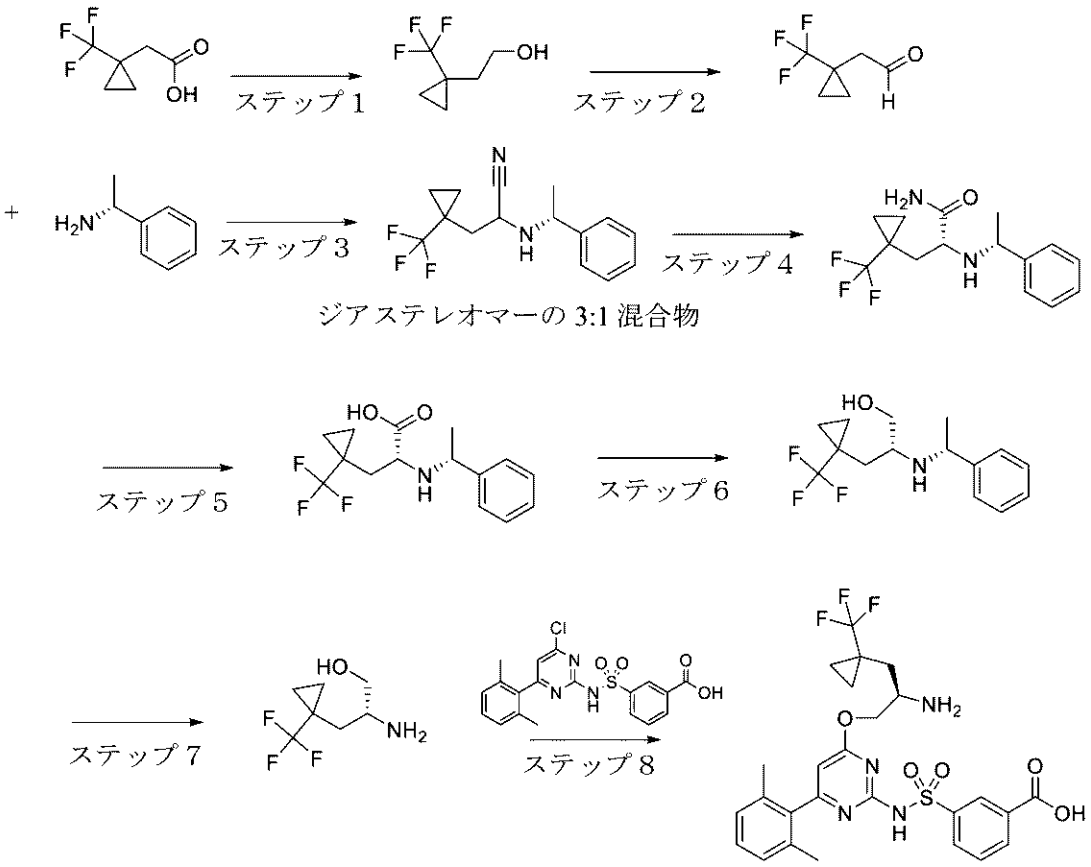
【０１９２】
ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化１１０】



３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（６．１２ｇ、１４．６５ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（３．２７ｇ、１４．７５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）中で合わせ、結果として得られた懸濁液を水氷浴で冷却した。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５．６３ｇ、５８．５８ｍｍｏｌ）を添加し、固体の迅速な部分溶解を誘発した。５分後、冷却浴を除去し、反応物を室温で１時間撹拌した（変換率９０％）。追加の（２Ｒ）－２－アミノ－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（３６３ｍｇ、１．６３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１時間撹拌した（変化なし）。追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７４４ｍｇ、７．７４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を４０分間撹拌した（変換率９６％）。酢酸エチル（１００ｍＬ）、ＨＣｌ（１Ｍの９０ｍＬ、９０．００ｍｍｏｌ）、及びブライン（５０ｍＬ）を添加し、結果として得られた２相を分離した。有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／ヘキサンでトリチュレーションし、溶媒を蒸発させて、クリーム状の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５，５，５－トリフルオロ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８．８８ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．１５（非常にブロード　ｓ、１Ｈ）、８．６１－８．３０（ｍ、４Ｈ）、８．１４（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１．９　Ｈｚ、２Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１－７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３３（ｓ、１Ｈ）、４．４３（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９－４．１５（ｍ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、１Ｈ）、２．０６－１．９４（ブロード　ｍ、６Ｈ）、１．９４－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．２２（ｓ、３Ｈ）、１．１６（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５６６．１８１１、実測値５６７．６２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１３分（ＬＣ法Ａ）。

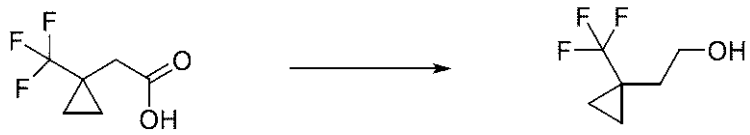
【０１９３】
実施例５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

【化１１１】



ステップ１：２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］エタノール

【化１１２】



ＬＡＨ（４９．８６８ｇ、１．３１３９ｍｏｌ）を窒素下でＴＨＦ（１７００ｍＬ）に添加し、混合物を３０分間撹拌した後、０℃まで冷却した。温度を＜５℃に制御しながら２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］酢酸（１９０．９１ｇ、１．０１０７ｍｏｌ）のＴＨＦ（５００ｍＬ）溶液を滴加した。混合物を室温まで加温させ、２４時間撹拌した。結果として得られた懸濁液を０℃まで冷却し、水（５０ｍＬ）、続いて、１５％（ｗ／ｗ）水酸化ナトリウム（５０ｍＬ）及び水（１５０ｍＬ）を非常に緩徐に添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（２×５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で蒸発させて、約５％（ｗ／ｗ）のＴＨＦ（ＮＭＲによる）を含む琥珀色の油として２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］エタノール（１６０．２７ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（２５０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　４．５７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．３９（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．００－０．５８（ｍ，４Ｈ）。

【０１９４】

ステップ２：２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］アセトアルデヒド

【化１１３】

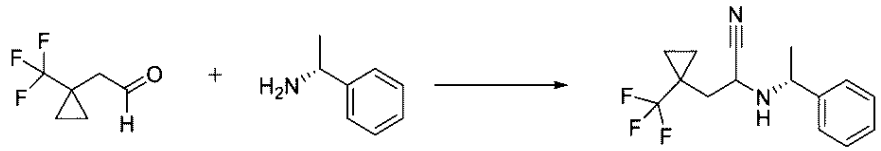


２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］エタノール（８０ｇ、４６７．１ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１．１Ｌ）溶液を室温で撹拌し、少量ずつに分けてデス・マーチンペルヨージナン（２５０ｇ、５８９．４ｍｍｏｌ）で処理した（発熱！氷浴で冷却し、温度を＜１５℃に保った）。混合物に水（１２ｍＬ、６６６．１ｍｍｏｌ）を０．５時間かけて緩徐に添加して（添加中３３℃まで発熱、冷水で冷却しながら２０～３３℃で保った）、濃厚な懸濁液を得た。添加後、淡黄色の微細な懸濁液を室温で１８時間撹拌した。黄色の懸濁液をジエチルエーテル（５００ｍＬ）で希釈し（黄色の懸濁液）、３０分間撹拌した。スラリーをセライトで濾過し、沈殿物を１００ｍＬのジエチルエーテルで洗浄した。有機相を飽和炭酸ナトリウム水溶液（５００ｍｌ、強いガス発生、最終的にｐＨ約１０）で慎重に処理した。３相混合物を室温で１時間撹拌し、固体を濾過（大きいガラスフリット）により除去した。相（黄色の濁ったジエチルエーテル相、無色の水相）を分離し、有機相を飽和炭酸ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）で更に１回洗浄し、１Ｍチオ硫酸ナトリウム（２５０ｍＬ）で１回洗浄し、ブライン（２５０ｍＬ）で１回洗浄した。水相をジエチルエーテル（１５０ｍＬ）で１回戻し抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色の液体として２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］アセトアルデヒド（４０ｇ、５６％）を得た。

【０１９５】

ステップ３：２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパンニトリル

【化１１４】



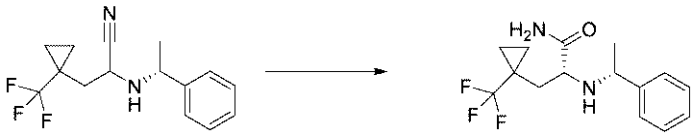
ジアステレオマーの 3:1 混合物

２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］アセトアルデヒド（１０２ｇ、６７０．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（７００ｍＬ）溶液を（１Ｒ）－１－フェニルエタンアミン（８６ｍＬ、６６７．１ｍｍｏｌ）で処理し、氷浴中で冷却した。溶液を酢酸（３８ｍＬ、６６８．２ｍｍｏｌ）で処理し、氷浴中で２０分間撹拌し、その後、固体ＮａＣＮ（ＣＡＵＴＩＯＮ、３３ｇ、６７３．４ｍｍｏｌ）を一度に添加し、懸濁液を溶けかかった氷浴中で１４時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をＭＴＢＥ（１０００ｍＬ）及び飽和炭酸ナトリウム／水　１：１（１０００ｍＬ）で抽出し、ブライン（３５０ｍＬ）で洗浄した。水相をＭＴＢＥ（２５０ｍＬ）で１回逆抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ジアステレオマーの３：１混合物として２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパンニトリル（１８０．８ｇ、９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８２．１３４３７、実測値２８３．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６９分（主要異性体）及び１．６２分（微量異性体）、ＬＣ法Ａ。

【０１９６】

ステップ４：（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロペンアミド

【化１１５】

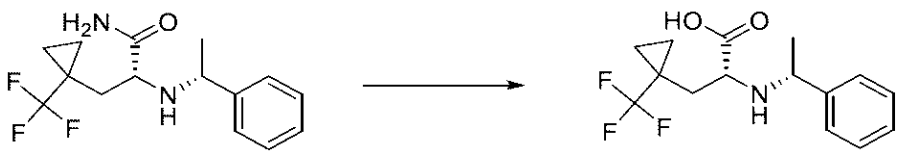


機械的撹拌及び温度プローブを備えた２Ｌのフラスコに、硫酸（２８５ｍＬ　１８Ｍ、５．１３０ｍｏｌ）を添加し、これを氷浴中で冷却した。５℃の内部温度で、２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパンニトリル（１８０．８ｇ、６４０．４ｍｍｏｌ、ジアステレオマーの３：１混合物）のＤＣＭ（９００ｍＬ）溶液を２０分かけて滴加した。氷浴を除去し、濃橙色の乳濁液を室温で１８時間及び３０～４０℃で２時間撹拌した。濃オレンジ色の乳濁液を機械的撹拌下で氷及び水の混合物（２．２Ｌ）に慎重に添加して黄色の三相混合物を得て、これを、氷で制御しながら水酸化アンモニウム（１．３３Ｌ　３０％（ｗ／ｗ）、１０．２５ｍｏｌ）を緩徐に添加して塩基性化した（非常に発熱性、氷を添加して内部温度を１０～２５℃で保った）。黄色の乳濁液を室温で１０分間撹拌し（ｐＨ約１０）、ＤＣＭ（５００ｍＬ）で希釈し、相を分離した。水相をＤＣＭ（４００及び２００ｍＬ）で更に２回洗浄し、合わせた有機相を水／ブライン１：１（５００ｍＬ）で１回洗浄した。ＤＣＭ相を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄橙色の油として粗２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパンアミド（１８９．５ｇ、９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３００．１４４９６、実測値３０１．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４０分（主要異性体）及び１．５０分（微量異性体）（ジアステレオマーの３：１混合物）。生成物をエタノール（１．５Ｌ）中に溶解させ、これをＨＣｌ（２４０ｍＬ　４Ｍ、９６０．０ｍｍｏｌ）（ジオキサン中４Ｍ）で迅速に処理し、結果として得られた濃厚な懸濁液を機械的撹拌下で、室温で一晩撹拌した。固体を濾過により収集し、冷エタノールで洗浄し、窒素をブリードしながら真空下４０～４５℃で乾燥させて、（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパンアミド（塩酸塩）（１４７ｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４９９　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７４（ｄ、Ｊ＝６７．９　Ｈｚ、２Ｈ）、８．１６－７．９４（ｍ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６４－７．５１（ｍ、２Ｈ）、７．５１－７．３４（ｍ、３Ｈ）、４．２２（ｓ、１Ｈ）、３．４６－３．３７（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｄ、Ｊ＝１５．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．８５（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、１０．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５８（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、３Ｈ）、０．８９（ｐｄ、Ｊ＝９．６、９．２、４．３　Ｈｚ、２Ｈ）、０．８４－０．６６（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３００．１４４９６、実測値３０１．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４０分（主要異性体）及び１．４０分（微量異性体）、ジアステレオマーの９７：３混合物（ＬＣ法Ｇ）。

【０１９７】

ステップ５：（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン酸

【化１１６】



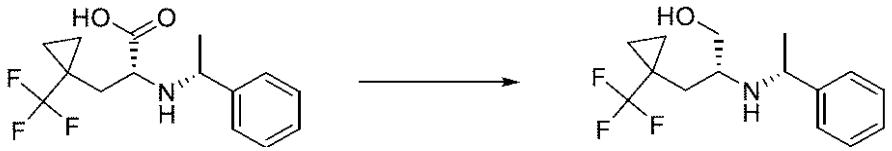
機械的撹拌を備えた５Ｌのフラスコ中で、（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパンアミド（塩酸塩）（１４７ｇ、４３６．５ｍｍｏｌ）を撹拌しながら酢酸（７３５ｍＬ）に添加し、濃厚な無色の懸濁液をＨＣｌ（１２Ｍの１．３Ｌ、１５．６０ｍｏｌ）で処理した。

無色の懸濁液を６０～６５℃まで慎重に加熱し（強い起泡、酢酸（１４５ｍＬ）を添加した）、懸濁液を６０～６５℃で１６時間撹拌した。その後、懸濁液を１００℃まで緩徐に加熱し（４時間かけて加熱、強い起泡）、結果として得られた溶液を１００℃で更に２０時間撹拌した。淡黄色の溶液を減圧下６５℃で濃縮して半固体塊を得て、これを水（１．５Ｌ）で処理した。濃厚な懸濁液を７０～８０℃に加熱し、２時間撹拌しながら室温まで冷却させた。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、一晩吸引乾燥させた。湿潤固体を減圧下５０～６０℃で４時間更に乾燥させて、オフホワイトの固体として（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン酸（塩酸塩）（１３５ｇ、９２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値３０１．１２８９７、実測値３０２．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８２分；（ＬＣ法Ｇ）。

【０１９８】

ステップ６：（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン－１－オール

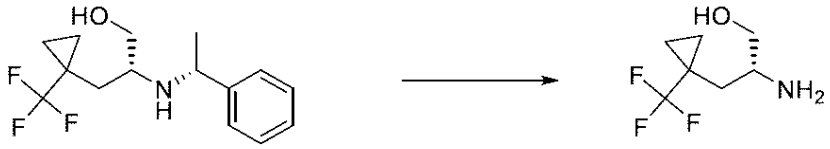
【化１１７】



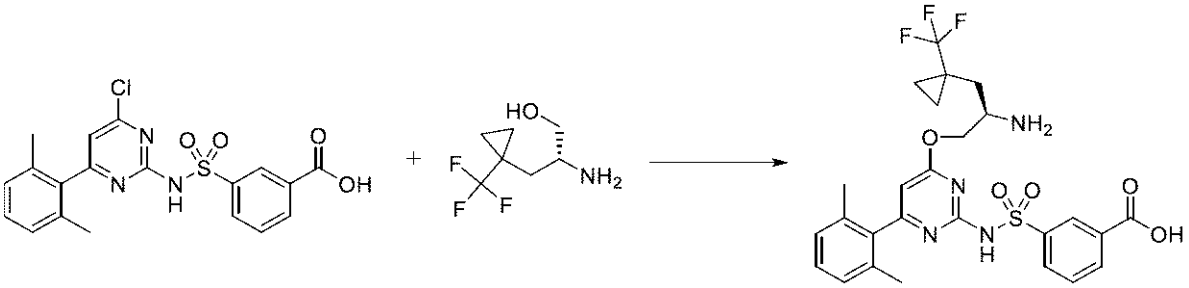
機械的撹拌を備えた乾燥窒素雰囲気下の５Ｌのフラスコ中で、（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン酸（塩酸塩）（１３５ｇ、３９９．７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２Ｌ）中に懸濁させた（濃厚な懸濁液）。これを３５～４０℃まで加熱し、外部冷却により内部温度を３０～４０℃で保ちながら、ＬＡＨ（４７．３ｇ、１．２１４ｍｏｌ）（ペレット）を１時間かけて緩徐に添加した。混合物を３０～４０℃で１時間撹拌し（水素の発生はほとんどなくなり、灰色の懸濁液、大半の出発物質が溶液中に存在）、これを５０～５５℃で１時間加熱した。灰色の懸濁液を冷却加熱マントル中で一晩撹拌したまま放置した。灰色の懸濁液を氷浴中で冷却し、水（４４ｍＬ、２．４４２ｍｏｌ）、ＮａＯＨ（６Ｍの４１ｍＬ、２４６．０ｍｍｏｌ）、及び水（４４ｍＬ、２．４４２ｍｏｌ）を慎重に添加してクエンチした（最初の水添加で高発熱、冷却して５℃～３０℃で保った）。灰色の懸濁液を５０～５５℃まで１時間加熱したら、無色の懸濁液を得た。温懸濁液をセライトパッドで濾過し、硫酸マグネシウムで覆った。固体を熱ＴＨＦで洗浄し、蒸発させて、油として粗（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン－１－オール（１２１ｇ、１０５％）を得た。粗物をジエチルエーテル（１Ｌ、透明な溶液）中に溶解させ、冷却しながらＨＣｌ（１０１ｍＬ４Ｍ、４０４．０ｍｍｏｌ）（ジオキサン中４Ｍ）で緩徐に処理した。結果として得られた濃厚な懸濁液を室温で１時間撹拌し、固体を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、窒素をブリードしながら減圧下４０～４５℃で乾燥させて、オフホワイトの固体として（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（１２６．６ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．３４（ｓ、２Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、２Ｈ）、７．４３（ｄｔ、Ｊ＝２５．１、７．４Ｈｚ、３Ｈ）、５．５９（ｓ、１Ｈ）、４．５８（ｑ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８３（ｄ、Ｊ＝１２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２－３．５４（ｍ、１Ｈ）、２．８９（ｓ、１Ｈ）、２．３３－２．２４（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．５１（ｍ、４Ｈ）、０．９７－０．８１（ｍ、３Ｈ）、０．７１（ｓ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８７．１４９７、実測値２８８．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．９９分（ＬＣ法Ａ）。

【０１９９】

ステップ７：（２Ｒ）－２－アミノ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル

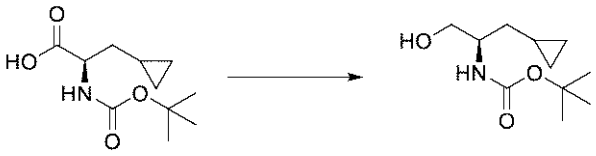
］プロパン－１－オール
【化１１８】


１Ｌの水素化反応器中で、（２Ｒ）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（６３．３ｇ、１９５．５ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（６３０ｍＬ）中に溶解させ（加温下）、これをＰｄ／Ｃ（６．３ｇ　１０％（ｗ／ｗ）、５．９２０ｍｍｏｌ）（１２．５ｇ、５０％水湿潤）で処理し、反応物を２バールの水素下、４０℃で２４時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過した。パッドをエタノールで洗浄し、無色の濾液を蒸発させて固体塊を得て、これをジエチルエーテルで粉砕した。懸濁液を室温で１時間撹拌した。固体を濾過し、大量のジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、オフホワイトの固体として（２Ｒ）－２－アミノ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（４１．８ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｓ、３Ｈ）、５．４５（ｔ、Ｊ＝４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．７１（ｄｔ、Ｊ＝１１．６、３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５５（ｄｔ、Ｊ＝１１．２、５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２４（ｈ、Ｊ＝４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０８（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６９（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、９．４　Ｈｚ、１Ｈ）、０．９７（ｈ、Ｊ＝６．５、５．９　Ｈｚ、２Ｈ）、０．８６（ｓ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８３．０８７１、実測値１８４．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６５分；ＬＣ法Ａ。

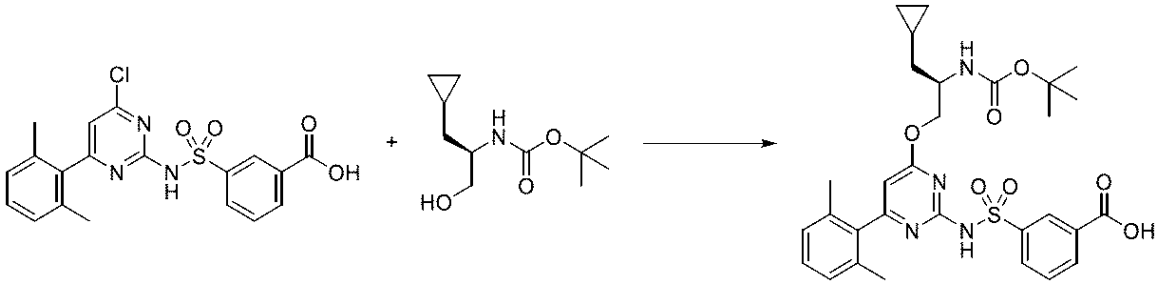
【０２００】
ステップ８：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化１１９】


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１９．０９ｇ、４５．６８ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（１０．１８ｇ、４６．３５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）中に溶解させ、氷水浴中で冷却した。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１８．１４ｇ、１８８．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温まで加温した。反応物を１時間撹拌し、その後、酢酸エチル（５００ｍＬ）とＨＣｌ水溶液（２７５ｍＬ　１Ｍ、２７５．０ｍｍｏｌ）との間で分配した。有機物を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２６．７４ｇ、９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５６４．１６５４、実測値５６５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４８分；ＬＣ法Ｂ。

【０２０１】
実施例６：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロプロピル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製
ステップ１：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（シクロプロピルメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１２０】

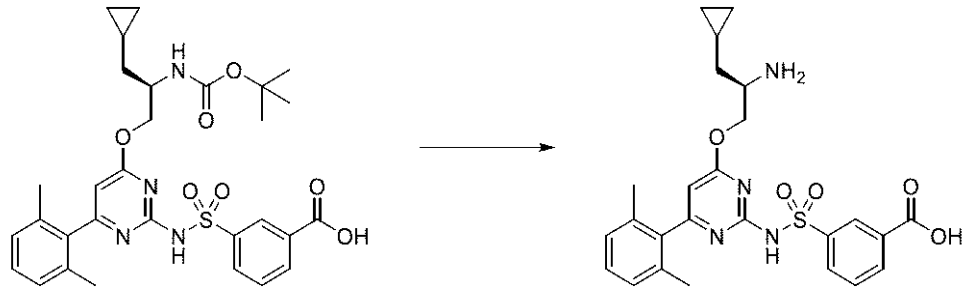


（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－シクロプロピル－プロパン酸（０．２２ｇ、０．９５９６ｍｍｏｌ）及びボラン－テトラヒドロフラン錯体（１Ｍの２．９ｍＬ、２．９００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を３時間撹拌した。反応物を１Ｍクエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（シクロプロピルメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８９ｍｇ、４３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１５．１５２１５、実測値２１６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４７分；ＬＣ法Ｂ。
【０２０２】
ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－シクロプロピル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化１２１】

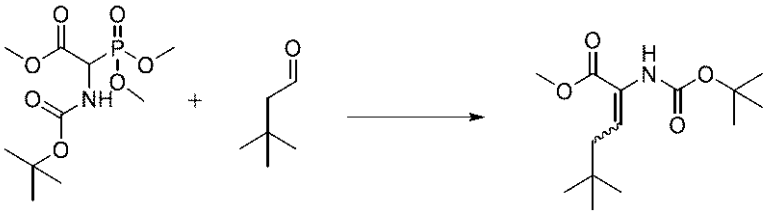


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（およそ１７２．７ｍｇ、０．４１３４ｍｍｏｌ）、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（シクロプロピルメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８９ｍｇ、０．４１３４ｍｍｏｌ）、及びナトリウムｔ－ブトキシド（およそ１５９．０ｍｇ、１．６５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．０６７ｍＬ）溶液を２２時間撹拌した。反応物を１Ｍクエン酸でクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を、０－１０％メタノール／ジクロロメタンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、部分的にきれいな生成物を得た。不純な生成物を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ製のＬｕｎａ　C_{18}（２）カラム（７５×３０ｍｍ、粒径５μｍ）（製品番号：００Ｃ－４２５２－Ｕ０－ＡＸ）及び１５．０分にわたる１～９９％移動相Ｂの二重勾配ランを使用した逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して再精製した。移動相Ａ＝Ｈ２０（５ｍＭ　ＨＣｌ）。移動相Ｂ＝ＣＨ３ＣＮ。流量＝５０ｍＬ／分及びカラム温度＝２５℃。無色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－シクロプロピル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（４５ｍｇ、１８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５９６．２３０４７、実測値５９７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６８分；ＬＣ法Ｂ。

【０２０３】
ステップ３：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロプロピル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化１２２】

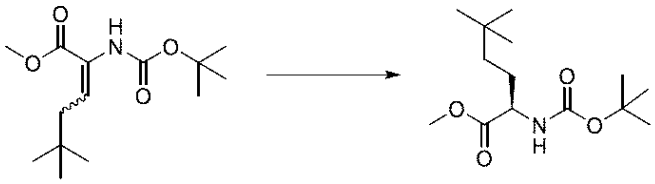


３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－シクロプロピル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（４５ｍｇ、０．０７５４２ｍｍｏｌ）のＨＣｌ（３ｍＬ　４Ｍ、１２．００ｍｍｏｌ）（ジオキサン中）溶液を４時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、結果として得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレーションし、真空下で乾燥させて、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロプロピル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５３ｍｇ、１３２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４９６．１７８０４、実測値４９７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４１分；ＬＣ法Ｂ。
【０２０４】
実施例７：（２Ｒ）－２－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキサン－１－オールの調製
ステップ１：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－２－エン酸メチル
【化１２３】



２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（１６．４ｇ、５５．１７４ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（８．０４２２ｇ、７．９ｍＬ、５２．８２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）撹拌溶液に３，３－ジメチルブチルアルデヒド（５．０２７４ｇ、６．３ｍＬ、５０．１９４ｍｍｏｌ）を０℃（氷浴）で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ）（１００ｍＬ）を添加し、相を分離した。水層をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で洗浄した。合わ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。粗残渣を、１５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配を使用して５０ｇシリカゲルパッドにより精製して、透明な油として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－２－エン酸メチル（１３．６ｇ、９５％）を得て、これは白色の固体に結晶化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　６．６６（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．８６（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、２．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）、０．９５（ｓ、９Ｈ）．
【０２０５】
ステップ２：（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサン酸メチル

【化１２４】

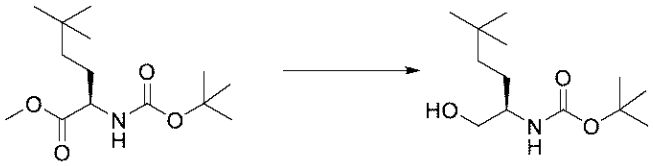


２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－２－エン酸メチル（１３．６３０ｇ、５０．２３０ｍｍｏｌ）のエタノール（１８４ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（６１ｍＬ）溶液に窒素を５分間通気（ｂｕｂｂｌｅ）した。その後、１，２－ビス［（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジエチルホスホラノ］ベンゼン（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）トリフルオロメタンスルホネート（３６３ｍｇ、０．５０２３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素下で超音波浴に５分間入れた。その後、反応混合物を窒素ガス（３×３０ｐｓｉ）でパージし、その後、水素（３×５０ｐｓｉ）でパージした。５０ｐｓｉ（３．５バール）の水素圧を維持し、反応物を室温で１６時間撹拌し、その時点で揮発物は減圧下で除去され、残渣を、１５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの溶離剤を使用してシリカゲル（８０ｇ）プラグに通して、無色の油として（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサン酸メチル（１４ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．００（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｄ、Ｊ＝５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、１．８７－１．７１（ｍ、１Ｈ）、１．６４－１．５４（ｍ、１Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．２８－１．１５（ｍ、２Ｈ）、０．８７（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７３．１９４、実測値２９６．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：４．５８分；ＬＣ法Ｊ。

【０２０６】

ステップ３：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－４，４－ジメチル－ペンチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１２５】

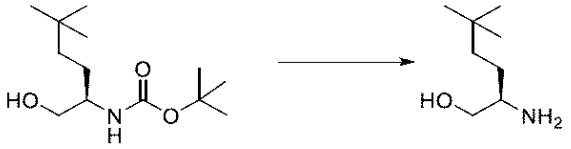


（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサン酸メチル（１４ｇ、４８．６５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１４５ｍＬ）溶液にＬｉＢＨ$_{4}$（２Ｍ　ＴＨＦ溶液）（２Ｍの６１ｍＬ、１２２．００ｍｍｏｌ）を添加した（発熱は観察されなかった）。反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）に０℃で緩徐に注いだ（強いガス発生があったが、発熱は生じなかった）。生成物をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、透明な油として粗生成物Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－４，４－ジメチル－ペンチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．２３ｇ、８９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４５．１９９１、実測値２６８．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：１．８分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．６２（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．６８（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５５（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、２Ｈ）、２．５７（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．５５－１．２９（ｍ、１１Ｈ）、１．２８－１．１９（ｍ、２Ｈ）、０．８８（ｓ、９Ｈ）；ＬＣ法Ｉ。

【０２０７】

ステップ４：（２Ｒ）－２－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキサン－１－オール

【化１２６】



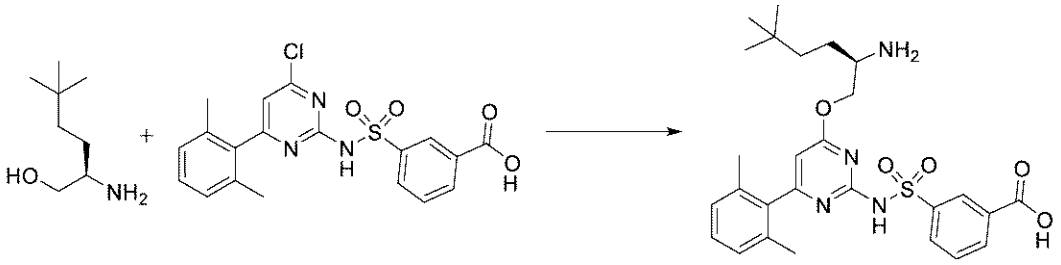
Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－４，４－ジメチル－ペンチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．２３ｇ、４３．４６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１４０ｍＬ）溶液に塩化水素（４Ｎ　１，４－ジオキサン溶液）（４Ｍの６３ｍＬ、２５２．００ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、その後、混合物を減圧下で蒸発乾固させた。残渣をＴＨＦでトリチュレーションし、その後、濾過して、白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキサン－１－オール（塩酸塩）（８．１３７ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９７（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．２８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．５８（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、３．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４４（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．０２－２．８９（ｍ、１Ｈ）、１．５８－１．４３（ｍ、２Ｈ）、１．３０－１．１３（ｍ、２Ｈ）、０．８６（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４５．１４６６７、実測値１４６．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７８分；ＬＣ法Ｊ。

【０２０８】

実施例８：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１２７】



（２Ｒ）－２－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキサン－１－オール（塩酸塩）（４．４９５ｇ、２３．５０１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２３ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１３．５ｇ、３２．３８４ｍｍｏｌ）のＭｅ－ＴＨＦ（１１７ｍＬ）溶液に添加した。混合物を１０～１５℃（内部温度）まで冷却し、その後、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１７．４ｇ、１８１．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１０～１５℃で２時間撹拌し、その後、０℃まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１８０ｍＬ）を０℃で添加してクエンチした。二相混合物を３０分間撹拌した。その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５００ｍＬ）及びブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（７５ｍＬ）中に溶解させ、ＥｔＯＡｃ（８００ｍＬ）中に沈殿させた。固体をガラスフリット（多孔度４）で濾過し、ＭｅＯＨを使用して残渣を収集して溶解させた。粗混合物を、０～８０％ＣＨ$_{3}$ＣＮ／酸性水（０．１％塩酸水溶液）勾配で溶出する２７５ｇ　Ｃ$_{18}$カートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５，５－ジメチル

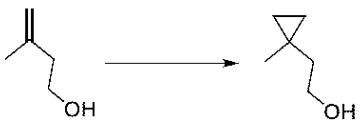
－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１０．２ｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４５（ｔ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３８（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、８．１８－８．０９（ｍ、２Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３１（ｓ、１Ｈ）、４．４３－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．３５－４．２７（ｍ、１Ｈ）、３．４５（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．９９（ｓ、６Ｈ）、１．７０－１．４９（ｍ、２Ｈ）、１．３１（ｔｄ、Ｊ＝１２．６、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．２１－１．１１（ｍ、１Ｈ）、０．８３（ｓ、９Ｈ）、１Ｈ不安定欠落（－ＣＯＯＨから）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２６．２２５、実測値５２７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．５８分；ＬＣ法Ａ。

【０２０９】

実施例９：（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン－１－オールの調製

ステップ１：２－（１－メチルシクロプロピル）エタノール

【化１２８】

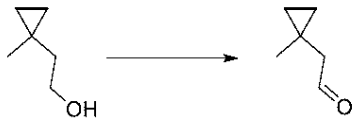


ジエチル亜鉛（ヘキサン溶液）（１Ｍの２Ｌ、２．０００００ｍｏｌ）溶液に３－メチルブター３－エン－１－オール（１３５ｇ、１．５６７４ｍｏｌ）を０～１５℃で３０分かけて添加した。その後、混合物を１５℃まで加温し、２０分間撹拌した後、ジヨードメタン（４８２．７ｇ、１．８０２２ｍｏｌ）のＤＣＭ（２７０ｍＬ）溶液を１時間かけて添加した。その後、反応物を２５℃まで加温し、２０時間撹拌した。５℃まで冷却した後、反応混合物をＨＣｌ水溶液（２Ｍ、１．３５Ｌ）でクエンチした。相を分離し、水相をＤＣＭ（２×６７５ｍＬ）で抽出した。ヘキサン抽出物をチオ硫酸ナトリウム（１０％（ｗ／ｗ）、１．３５Ｌ）で洗浄し、真空中で濃縮した。その後、チオ硫酸ナトリウム溶液を２つのＤＣＭ抽出物で連続して抽出した。その後、ＤＣＭ抽出物を、ヘキサン抽出物を濃縮して得た生成物と合わせた。その後、水（１．３５Ｌ）をこの合わせた有機相に添加した。混合物を２℃まで冷却し、過マンガン酸ナトリウム水溶液（８３．５ｇ、４０％（ｗ／ｗ）、２３５．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２℃で１５分間撹拌し、亜硫酸水素ナトリウム（１０％（ｗ／ｗ）、１Ｌ）を添加し、相を分離し、水相をＤＣＭ（２×３５０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、蒸留して（４０℃、２～５ミリバール）、透明な油として２－（１－メチルシクロプロピル）エタノール（１０６．６ｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　３．７５（ｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、２Ｈ）、１．５１（ｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）、０．３２－０．２２（ｍ、４Ｈ）．

【０２１０】

ステップ２：２－（１－メチルシクロプロピル）アセトアルデヒド

【化１２９】



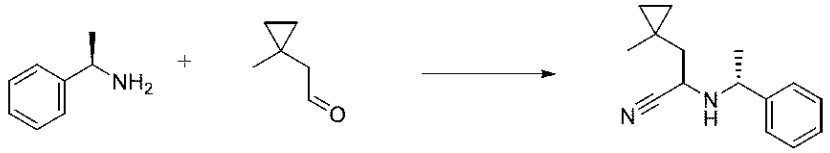
２－（１－メチルシクロプロピル）エタノール（１０６ｇ、１．０３１９ｍｏｌ）を水（８００ｍＬ）及びＤＣＭ（８００ｍＬ）の混合物に添加した後、臭化ナトリウム（１０．６ｇ、１０３．０２ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（２００ｇ、２．３８０８ｍｏｌ）、及びＴＥＭＰＯ（１．６ｇ、１０．２４０ｍｍｏｌ）を連続して添加した。混合物を０

℃まで冷却し、ＮａＯＣｌ水溶液（０．８Ｍの１．３Ｌ、１．０４００ｍｏｌ）を１時間かけて添加した（温度＝１．０℃から８．２℃）。１時間後、混合物をセライト（０．５部）で濾過し、相を分離した。水相をＤＣＭ（２×３．５体積）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム（０．５部）で乾燥させ、減圧下で濃縮して（３００ミリバール、浴：３０℃）、４．１５％（ｗ／ｗ）の２－（１－メチルシクロプロピル）アセトアルデヒドを含有するわずかに琥珀色のＤＣＭ溶液（１０１．２７ｇ、１００％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８５－９．７９（ｍ、１Ｈ）、２．２６（ｄ、Ｊ＝２．４ Ｈｚ、２Ｈ）、１．１３（ｓ、３Ｈ）、０．４５（ｂｒ ｄ、Ｊ＝６．４ Ｈｚ、４Ｈ）．

【０２１１】

ステップ３：３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパンニトリル

【化１３０】

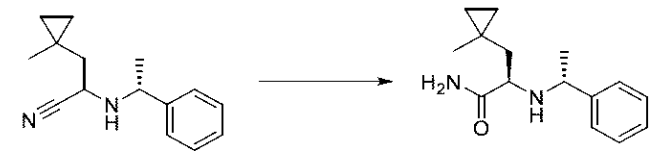


氷浴中で０℃まで冷却した２－（１－メチルシクロプロピル）アセトアルデヒド（１０１．２７ｇ、１．０３１９ｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８５０ｍＬ）溶液に、（１Ｒ）－１－フェニルエタンアミン（１２２．２０ｇ、１３０ｍＬ、１．００８４ｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した（温度が３℃から９℃に上昇した）。酢酸（６８．６４０ｇ、６５ｍＬ、１．１４３０ｍｏｌ）を滴加し（温度が３℃から５℃に上昇した）、続いて、シアン化ナトリウム（５３ｇ、１．０８１５ｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した（温度が１℃から５℃に上昇した）。混合物を室温まで加温させ、一晩撹拌した。混合物を真空下（６Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を含むスクラバーに接続した回転蒸発器）で濃縮した。残渣にＭＴＢＥ（５体積）及び炭酸カリウム水溶液（１０％（ｗ／ｗ）、５体積）を添加した。混合物を５分間撹拌した後、相を分離した。有機層をブライン（１５％（ｗ／ｗ）、３×５体積）で洗浄し、硫酸ナトリウム（０．５部）で乾燥させ、減圧下で濃縮して、わずかに琥珀色の油として３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパンニトリル（ジアステレオマー混合物 ７０：３０、２４５．８６ｇ、９２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２２８．１６２６４、実測値２２９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．９３５分；ＬＣ法Ｆ。

【０２１２】

ステップ４：（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパンアミド

【化１３１】



５０℃で撹拌した３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパンニトリル（ジアステレオマー混合物 ７０：３０、２４５ｇ、９４８．５３ｍｍｏｌ、及び１９ｇ、６８．８９９ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１．２Ｌ）及び水（２５０ｍＬ）混合物の２つのバッチを合わせた溶液に、炭酸カリウム（３３ｇ、２３８．７７ｍｍｏｌ）を添加した。過酸化水素水溶液（２２０ｍＬ ９．８Ｍ、２．１５６０ｍｏｌ）を１．５時間かけて滴加した。混合物を５０℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した後、水（５Ｌ、２０体積）を添加した。水層をＭＴＢＥ（２×１．５Ｌ、２×６体積）で抽出した。合わせた有機層を単離し、ＨＣｌ水溶液（２×１．５Ｌ

１Ｍ、２×６体積）で抽出した。酸性水層を合わせ、５℃で２時間緩徐に撹拌した。結果として得られた懸濁液を濾過し、回収した固体を減圧下５０℃で２時間乾燥させて、白色の粉末として（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパンアミド（塩酸塩）（１５１．２４ｇ、５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４６．１７３２、実測値２７４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３９１分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．０４－９．８９（ｍ、１Ｈ）、９．５６－９．３７（ｍ、１Ｈ）、８．０５（ｓ、１Ｈ）、７．７７－７．５６（ｍ、３Ｈ）、７．４７－７．３７（ｍ、３Ｈ）、４．２８－４．１４（ｍ、１Ｈ）、３．４５－３．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．０７（ｍ、１Ｈ）、１．５９（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．４４（ｄｄ、Ｊ＝１３．４、１０．８　Ｈｚ、１Ｈ）、０．９２（ｓ、３Ｈ）、０．３５－０．１１（ｍ、４Ｈ）；ＬＣ法Ｆ。

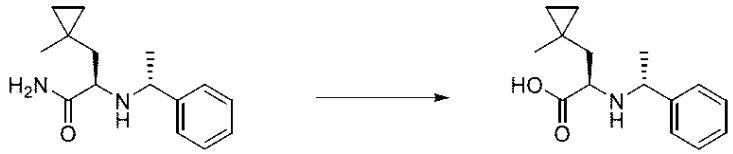
【０２１３】

母液に塩化ナトリウム（５００ｇ、２部）を添加し、水溶液を５℃で一晩撹拌した。結果として得られた懸濁液を濾過し、回収した固体を空気流で２時間乾燥させて、白色の粉末として異性体混合物３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパンアミド（塩酸塩）（８９．４２ｇ、３１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４６．１７３２、実測値２４７．２（Ｍ＋１）＋；保持時間：１．５４１分；ＬＣ法Ｆ。

【０２１４】

ステップ５：（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパン酸

【化１３２】

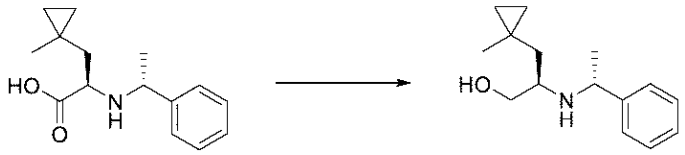


水酸化リチウム一水和物（３２４ｇ、７．７２１０ｍｏｌ）の水（５Ｌ）溶液に（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパンアミド（塩酸塩）（２２８．９ｇ、８０９．３８ｍｍｏｌ）を７０℃で添加した。反応物を、９７℃まで加熱し、６８時間撹拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、３Ｍ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ６に中和し、生成物を濾過により回収した。その後、生成物を０．５Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（５Ｌ）中に溶解させ、３Ｍ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ６に中和して、４回結晶化させた。その後、得られた生成物を真空中４５℃で７２時間乾燥させて、白色の固体として（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパン酸（１６１．５ｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６２（ｄ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、７．４５－７．３５（ｍ、３Ｈ）、４．３１（ｑ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２５（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．３４（ｄｄ、Ｊ＝１３．６、３．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６１（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３３（ｄｄ、Ｊ＝１３．３、１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、０．８２（ｓ、３Ｈ）、０．２５－０．１１（ｍ、４Ｈ）．２Ｈ　不安定欠落。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４７．１５７２３、実測値２４８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６８分；ＬＣ法Ｆ。

【０２１５】

ステップ６：（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパン－１－オール

【化１３３】

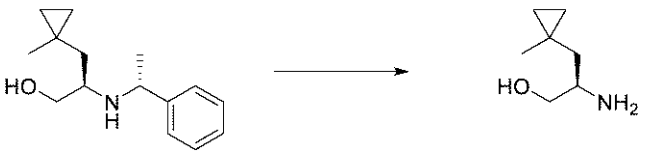


（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アンモニオ］プロパノエート（１６０ｇ、５２３．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．２Ｌ）溶液にＬｉＡｌＨ$_4$（４０ｇ、１．０５３９ｍｏｌ）を２０～２５℃で３時間かけて添加した。室温で更に１時間撹拌した後、反応混合物を１０℃まで冷却し、水（３８．０００ｇ、３８ｍＬ、２．１０９３ｍｏｌ）を１５０分かけて添加した。その後、ＮａＯＨ（３５ｍＬ　６Ｍ、２１０．００ｍｍｏｌ）及び水（３８．０００ｇ、３８ｍＬ、２．１０９３ｍｏｌ）を連続して添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。その後、反応混合物をセライトベッド（上部、８０ｇ）及び硫酸マグネシウム（下部、１２０ｇ）で濾過した。濾過ケーキをＴＨＦ（８００ｍＬ）で洗浄した。合わせた母液を真空中で濃縮した。結果として得られた黄色がかった油をジエチルエーテル（２Ｌ）中に溶解させ、ＨＣｌ／ジオキサン溶液（１３０ｍＬ　４Ｍ、５２０．００ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴加して、沈殿を引き起こした。２０℃で１時間撹拌した後、固体を濾過により回収し、ジエチルエーテル（１Ｌ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパン－１－オール（塩酸塩）（１２６ｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．３０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），９．１１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．３５（ｍ，３Ｈ），５．４３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），０．７２（ｓ，３Ｈ），０．４１－０．２７（ｍ，１Ｈ），０．２４－０．０６（ｍ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３３．１７７９６、実測値２３４．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．８２分；ＬＣ法Ｆ。

【０２１６】

ステップ７：（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン－１－オール

【化１３４】



（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］アミノ］プロパン－１－オール（塩酸塩）（１２５ｇ、４６３．２９ｍｍｏｌ）のエタノール（１．５Ｌ）溶液をパラジウム炭素（２５ｇ、５％（ｗ／ｗ）、１１．７４６ｍｍｏｌ）に添加した。反応容器を窒素でパージし、その後、水素（７５ｐｓｉ）を充填し、反応物を５０℃で２４時間撹拌した。混合物を０．４５ｕｍのＰａｌｌフィルターに通して濾過し、ＥｔＯＨ（２×５００ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。得られた白色の固体をＭＴＢＥ（６２５ｍＬ）で１時間かけてトリチュレーションし、その後、濾過し、ＭＴＢＥ（５００ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（７１．７８ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．９８（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．３０（ｔ、Ｊ＝４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９（ｄｔ、Ｊ＝１１．４、３．６　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４７（ｄｔ、Ｊ＝１１．５、５．７　Ｈ

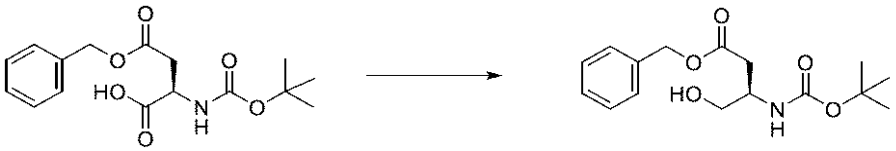
ｚ、１Ｈ）、３．２９－３．１６（ｍ、１Ｈ）、１．６２（ｄｄ、Ｊ＝１３．９、５．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．３５（ｄｄ、Ｊ＝１３．９、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、１．０１（ｓ、３Ｈ）、０．４１－０．１９（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１２９．１１５３７、実測値１３０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．３４分；ＬＣ法Ｆ。

【０２１７】

実施例１０：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－フルオロ－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシ－ブタン酸ベンジル

【化１３５】

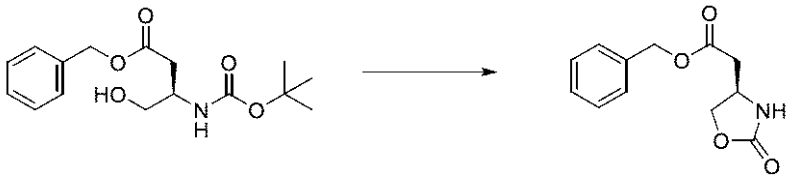


（２Ｒ）－４－ベンジルオキシ－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－オキソ－ブタン酸（２０ｇ、６１．８５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液をテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中に溶解させ、その後、－５０℃まで冷却した。その後、Ｎ－メチルモルホリン（７．５４４０ｇ、８．２ｍＬ、７４．５８５ｍｍｏｌ）、続いて、クロロギ酸イソブチル（１０．１８５ｇ、９．７ｍＬ、７４．５７３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－５０℃で２時間撹拌し、その後、反応物を濾過し、濾液を－１０℃まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（３．５０ｇ、９２．５１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温に到達させ、室温で４時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を滴加して反応物を０℃でクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（５×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、濃厚な半透明の油として粗（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシ－ブタン酸ベンジル（１７．８５７ｇ、４９％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０９．１５７６、実測値３３２．２（Ｍ＋２３）＋；２１０．２（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．７分；ＬＣ法Ｉ。

【０２１８】

ステップ２：２－［（４Ｒ）－２－オキソオキサゾリジン－４－イル］酢酸ベンジル

【化１３６】



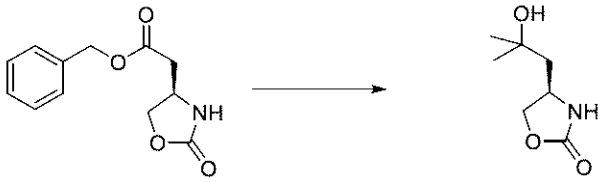
粗（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシ－ブタン酸ベンジル（１７．９ｇ、３０．６６７ｍｍｏｌ）の無水１，２－ジクロロエタン（１４０ｍＬ）撹拌溶液に、ピリジン（２３．４７２ｇ、２４ｍＬ、２９６．７４ｍｍｏｌ）及びメタントルエンスルホン酸無水物（１０ｇ、５７．４０７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下０℃で連続して添加した。反応物を０℃で１５分間撹拌し、その後、室温で２時間撹拌し、最終的に９０℃で一晩撹拌した。その後、反応物を室温まで冷却し、ジクロロメタン（１４０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　塩酸水溶液（４００ｍＬ）を添加してクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン（４×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油を得て、これを、酢酸エチル／ヘプタン勾配（１５ＣＶにわたって１５～１００％

）で溶出する１２０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄカラムを使用してシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの粉末として２－［（４Ｒ）－２－オキソオキサゾリジン－４－イル］酢酸ベンジル（５．０１ｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４８－７．３０（ｍ、５Ｈ）、５．４９（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、５．１６（ｓ、２Ｈ）、４．５６（ｔ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２－４．１８（ｍ、１Ｈ）、４．０６（ｄｄ、Ｊ＝８．９、５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．７８－２．６２（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３５．０８４４６、実測値２３６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５１分；ＬＣ法Ｉ。

【０２１９】

ステップ３：（４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）オキサゾリジン－２－オン

【化１３７】

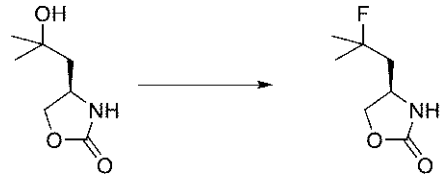


フラスコを火力乾燥させ、その後、窒素流で室温まで冷却し、その後、無水トルエン（３０ｍＬ）及び無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）を充填した。その後、溶媒混合物を－５０℃まで冷却した。臭化メチルマグネシウム／ジエチルエーテル溶液（３Ｍの２９ｍＬ、８７．０００ｍｍｏｌ）を混合物にカニューレ注入し、－５０℃で３０分間撹拌し、その後、２－［（４Ｒ）－２－オキソオキサゾリジン－４－イル］酢酸ベンジル（５．０１ｇ、１８．６７８ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液をカニューレ注入した。反応物を－５０℃で３０分間撹拌し、その後、室温に到達させ、室温で一晩撹拌した。その後、反応物を０℃まで冷却し、酢酸（７．９２００ｇ、７．５ｍＬ、１３１．８９ｍｍｏｌ）の水（２０ｍＬ）溶液を滴加してクエンチした。反応混合物を室温で１時間激しく撹拌した。その後、塩化ナトリウムを添加して、水層を飽和させた。その後、反応物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトパッドで濾過した。濾過ケーキをジクロロメタン（５×１００ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の油を得て、これを、イソプロパノール／ジクロロメタン勾配（２０ＣＶにわたって０－６％）で溶出する１２０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄカラムを使用してシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて、淡黄色の結晶性固体として（４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）オキサゾリジン－２－オン（２．０２ｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．３４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．５０－４．２６（ｍ、２Ｈ）、４．０６－３．８８（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．４８（ｍ、２Ｈ）、１．１０（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．０８９５４、実測値１６０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．７４分；ＬＣ法Ｉ。

【０２２０】

ステップ４：（４Ｒ）－４－（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）オキサゾリジン－２－オン

【化１３８】

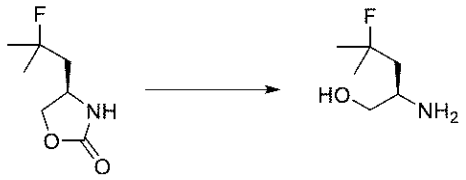


－７８℃で三フッ化（ジエチルアミノ）硫黄（４．１４８０ｇ、３．４ｍＬ、２５．７３４ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（７０ｍＬ）撹拌溶液に（４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）オキサゾリジン－２－オン（４．２９ｇ、２５．６０３ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（２５ｍＬ）溶液をカニューレ注入した。結果として得られた溶液を－７８℃で１５分間撹拌し、その後、室温に到達させ、室温で２時間撹拌した。その後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）に０℃で緩徐に添加した。その後、溶液を室温で３０分間激しく撹拌した。層を分離し、水層をジクロロメタン（４×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２００ｍＬ）、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の結晶として粗（４Ｒ）－４－（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）オキサゾリジン－２－オン（３．５１ｇ、８１％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５６（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．４４（ｔｄ、Ｊ＝８．２、１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０６－３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．９５－３．８８（ｍ、１Ｈ）、１．９３－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｓ、３Ｈ）、１．３０（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１６１．０８５２、実測値１６２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２８分；ＬＣ法Ｉ。

【０２２１】

ステップ５：（２Ｒ）－２－アミノ－４－フルオロ－４－メチル－ペンタン－１－オール

【化１３９】

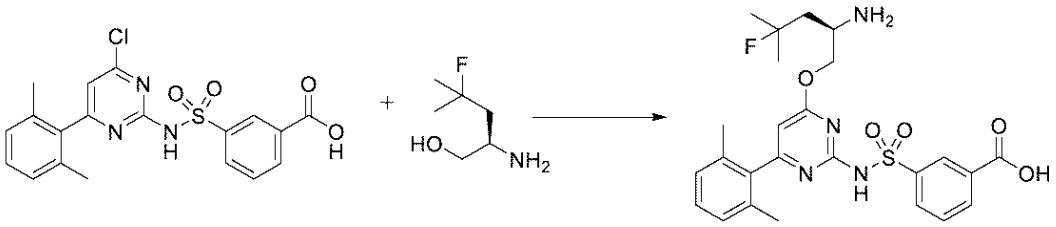


水酸化カリウム（２．５ｇ、４４．５５９ｍｍｏｌ）のエタノール（１５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）溶液に（４Ｒ）－４－（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）オキサゾリジン－２－オン（２．３ｇ、１３．５５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で４時間加熱した。その後、反応物を室温に到達させ、減圧下で濃縮した。残渣をトルエン（３×１０ｍＬ）で共蒸発させて、淡オレンジ色の残渣を得て、これをセライトパッドで濾過し、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、濃橙色の油として（２Ｒ）－２－アミノ－４－フルオロ－４－メチル－ペンタン－１－オール（１．８２ｇ、９４％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ３．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ）．１９Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ－１３９．３４（ｓ，１Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１３５．１０５９４、実測値１３６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．２３分；ＬＣ法Ｉ。

【０２２２】

ステップ６：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－フルオロ－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安

息香酸
【化１４０】



３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１ｇ、２．３９３ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４－フルオロ－４－メチル－ペンタン－１－オール（３９１ｍｇ、２．８９２ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（９ｍＬ）中で、窒素下で合わせた。結果として得られた濁った溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．０５ｇ、１０．９３ｍｍｏｌ）を一度に添加し、固体の溶解及びわずかな発熱反応が生じた。混合物を室温で２．５時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ）、ＨＣｌ（２０ｍＬ　１Ｍ、２０．００ｍｍｏｌ）、及びブライン（２０ｍＬ）で希釈し、結果として得られた２つの相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）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させ、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ及びヘキサンの混合物（１：３（ｖ：ｖ））で粉砕し、結果として得られた懸濁液を室温で一晩撹拌した。固体を濾過し、乾燥させて、黄褐色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－フルオロ－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．２３８ｇ、９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１６．１８４２７、実測値５１７．４５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．９９分；ＬＣ法Ａ。

【０２２３】
実施例１１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製
ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキサン－１－オール
【化１４１】



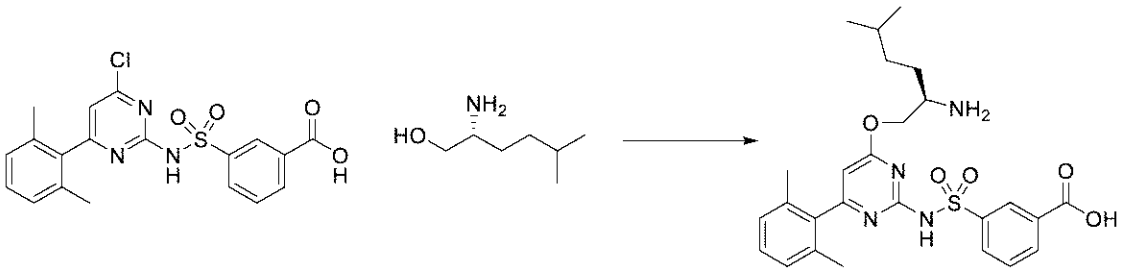
ボランテトラヒドロフラン錯体／ＴＨＦ溶液（５８ｍＬ　１Ｍ、５８．０００ｍｍｏｌ）を（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキサン酸（４．０５ｇ、２７．８９３ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）懸濁液に緩徐に添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。温度を２５℃未満で保ちながらＨＣｌ水溶液（２８ｍＬ　３Ｍ、８４．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４５分間撹拌した。ＭｅＴＨＦ（１００ｍＬ）を添加し、過剰量のＴＨＦを蒸発させて除去した。溶液を２５％ＮａＯＨ水溶液（１０ｍＬ）でｐＨ約９に塩基性化した。有機相を分離した。水層をＭｅＴＨＦ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ＨＣｌ水溶液（１４ｍＬ　３Ｍ、４２．０００ｍｍｏｌ）を残渣に添加し、水を蒸発乾固させ、その後、イソプロパノール（３×５０ｍＬ）で共蒸発させた。ＭＴＢＥ（１００ｍＬ）を残渣に添加し、溶媒を蒸発乾固させて、白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキサン－１－オール（塩酸塩）（２．２３１ｇ、４８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８２（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．２６（ｔ、Ｊ＝４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５８（ｄｔ、Ｊ＝１１．２、４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４２（ｄｔ、Ｊ＝１１．３、５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．００（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１．５７－１．４３（ｍ、３Ｈ）、１．２５－１．１５（ｍ、２Ｈ）、０．８６（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－

ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１３１．１３１、実測値１３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０２２分。水相に、２５％ＮａＯＨ水溶液（３ｍＬ）を添加し、水層をＭｅＴＨＦ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ＨＣｌ水溶液（１４ｍＬ　３Ｍ、４２．０００ｍｍｏｌ）を残渣に添加し、水を蒸発乾固させ、その後、イソプロパノール（３×５０ｍＬ）で共蒸発させた。ＭＴＢＥ（１００ｍＬ）を残渣に添加し、溶媒を蒸発乾固させて、白色の固体として第２のバッチの（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキサン－１－オール（塩酸塩）（２．２２７ｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９４（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．２７（ｔ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５８（ｄｔ、Ｊ＝１１．４、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４３（ｄｔ、Ｊ＝１１．５、５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．０６－２．９３（ｍ、１Ｈ）、１．５８－１．４３（ｍ、３Ｈ）、１．２５－１．１５（ｍ、２Ｈ）、０．８６（ｄ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１３１．１３１、実測値１３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９９４分。総量４．４５８ｇ及び全収率９５％。ＬＣ法Ｋ。

【０２２４】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１４２】



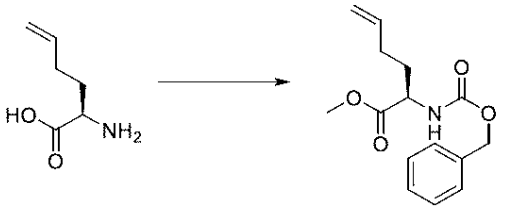
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．１ｇ、２．６３２ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキサン－１－オール（塩酸塩）（５３８ｍｇ、３．２０９ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中で、窒素下で合わせた。結果として得られた濁った溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．０１ｇ、１０．５１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、固体の速い溶解及びわずかな発熱反応が生じた。混合物を室温で１時間撹拌した。追加の（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキサン－１－オール（塩酸塩）（８６ｍｇ、０．５１２９ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ナトリウム塩）（１４０ｍｇ、１．４５７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ）、ＨＣｌ（２０ｍＬ　１Ｍ、２０．００ｍｍｏｌ）、及びブライン（２０ｍＬ）で希釈し、結果として得られた２つの相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）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させ、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ及びヘキサンの混合物（１：３（ｖ：ｖ））で粉砕し、結果として得られた懸濁液を室温で１時間撹拌した。固体を濾過し、乾燥させて、オフホワイトの固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５－メチル－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．３２ｇ、８２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１２．２０９３５、実測値５１３．５９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１分；ＬＣ法Ａ。

【０２２５】

実施例１２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－シクロプロピル－ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ヘキサ－５－エン酸メチル

【化１４３】

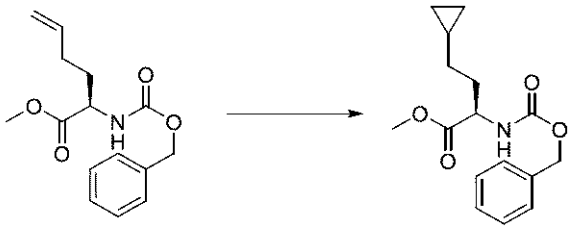


（２Ｒ）－２－アミノヘキサ－５－エン酸（２ｇ、１５．４８５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（４０ｍＬ）に混合し、約－１０℃のアセトンドライアイス浴中で冷却した。塩化チオニル（４．０７７５ｇ、２．５ｍＬ、３４．２７３ｍｍｏｌ）を滴加した。その後、透明な混合物を室温まで加温させ、２４時間撹拌した。その後、これを濃縮した。得られたオフホワイトの固体をＤＣＭ（３０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中に取り込み、氷水浴中で冷却した。重炭酸ナトリウム（８．６ｇ、１０２．３７ｍｍｏｌ）、続いて、ＣｂｚＯＳｕ（４．６８ｇ、１８．７７９ｍｍｏｌ）を添加した。黄色がかった混合物を１５時間効率良く撹拌した（この過程中に氷浴温度が室温に達した）。ＤＣＭ及び水（各々５０ｍＬ）を添加した。層を分離した。ＤＣＭ溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、５～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇカラム）により精製して、無色の油として（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ヘキサ－５－エン酸メチル（４．２３ｇ、９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ　計算値２７７．１３１４、実測値２７８．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．８６分；ＬＣ法Ｅ。

【０２２６】

ステップ２：（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－シクロプロピル－ブタン酸メチル

【化１４４】



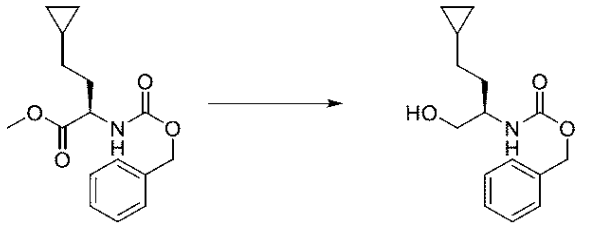
Et_2Zn／ヘキサン溶液（５０ｍＬ　１Ｍ、５０．０００ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、約－１０℃まで冷却した。ＴＦＡ（５．７７２０ｇ、３．９ｍＬ、５０．６２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を滴加した。混合物を＜０℃で１５分間撹拌した。ＤＣＭ（２５ｍＬ）中のCH_2I_2（１２．９６８ｇ、３．９ｍＬ、４８．４１８ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した。混合物を同じ温度で１５分間撹拌した。その後、（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ヘキサ－５－エン酸メチル（３．９ｇ、１３．３６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液を少量ずつに分けて添加した。混合物を１５時間撹拌した（徐々に室温に達した）。ＨＣｌ（０．２Ｎ水溶液）を少量ずつに分けて添加した（合計４０ｍＬ）。追加のＤＣＭ（６０ｍＬ）を添加した。層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留油を、０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇカラム）により精製して、無色の油として（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－シクロプロピル－ブタン酸メチル（３．６５ｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．４３－７．２８（ｍ、５Ｈ）、５．３１－５．２０（ｍ、１Ｈ）、５．１１（ｓ、２Ｈ）、４．４９－４．３５（ｍ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、２．０２－１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．８３－１．

６７（ｍ、１Ｈ）、１．３２－１．１９（ｍ、２Ｈ）、０．７７－０．５９（ｍ，１Ｈ）、０．５２－０．３５（ｍ、２Ｈ）、０．０９－－０．０４（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ　計算値２９１．１４７０６、実測値２９２．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．０１分；ＬＣ法Ｅ。

【０２２７】

ステップ３：Ｎ－［（１Ｒ）－３－シクロプロピル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］カルバミン酸ベンジル

【化１４５】

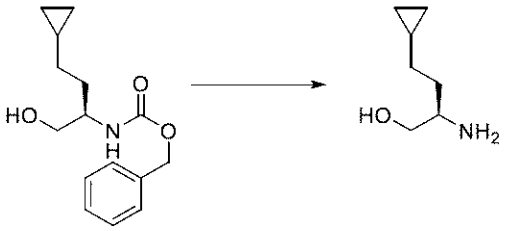


（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－シクロプロピル－ブタン酸メチル（３．９４ｇ、１２．８４７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４０ｍＬ）中に溶解させ、溶液を氷水浴中で冷却し、窒素バルーン下で撹拌した。ＬｉＢＨ$_4$／ＴＨＦ溶液（１２ｍＬ　２Ｍ、２４．０００ｍｍｏｌ）を１０分かけて少量ずつに分けて添加した。氷浴を除去し、混合物を室温で２時間撹拌した。ＮＨ$_4$Ｃｌ（２０ｍＬ、飽和水溶液）、続いて、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）を添加した。層を分離した。有機層を追加の水（３０ｍＬ×２）、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、無色の油として粗Ｎ－［（１Ｒ）－３－シクロプロピル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］カルバミン酸ベンジル（３．７５ｇ、１００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．１５２１３、実測値２６４．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．６５分；ＬＣ法Ｅ。

【０２２８】

ステップ４：（２Ｒ）－２－アミノ－４－シクロプロピル－ブタン－１－オール

【化１４６】

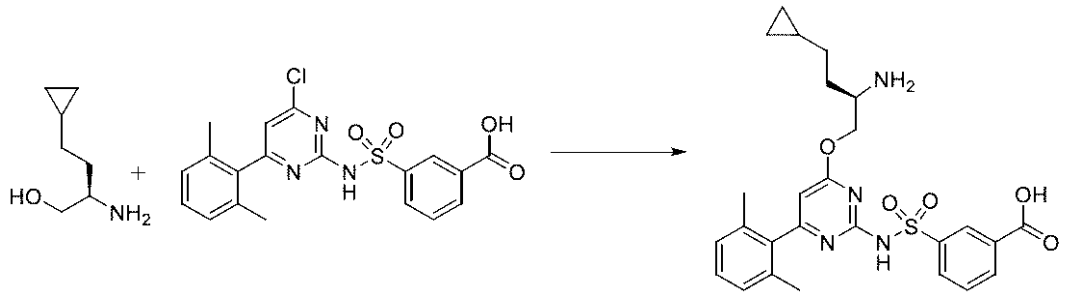


Ｎ－［（１Ｒ）－３－シクロプロピル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］カルバミン酸ベンジル（３．７５ｇ、１２．８１７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中に溶解させた。ＨＣｌ水溶液（１２．９ｍＬ　１Ｍ、１２．９００ｍｍｏｌ）、続いて、Ｐｄ活性炭（３００ｍｇ、５％（ｗ／ｗ）、０．１４１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を真空にし、Ｈ$_2$バルーンを再充填し、室温で４時間撹拌した。その後、これをセライトパッドに通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、無色の油として（２Ｒ）－２－アミノ－４－シクロプロピル－ブタン－１－オール（塩酸塩）（２．１５ｇ、９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１２９．１１５３７、実測値１３０．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．０９分；ＬＣ法Ｅ。

【０２２９】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－シクロプロピル－ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１４７】



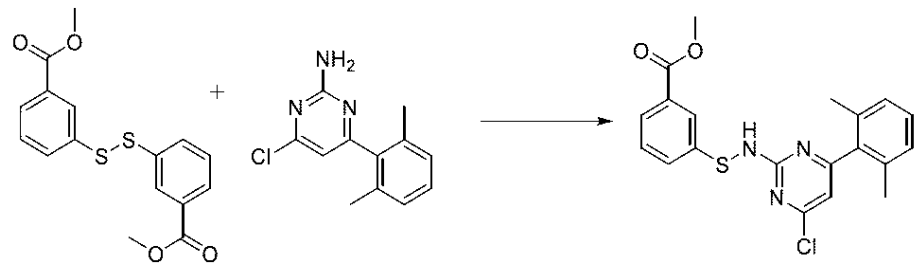
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３ｇ、７．１７９３ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４－シクロプロピル－ブタン－１－オール（塩酸塩）（２．１５ｇ、１２．３２９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中室温で混合した。ナトリウムｔ－ブトキシド（２．８ｇ、２９．１３５ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。追加のナトリウムｔ－ブトキシド（１．４ｇ、１４．５６８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（６０ｍＬ　１Ｍ、６０．０００ｍｍｏｌ）、続いて、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）を添加した。層を分離した。水層を追加のＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ　溶液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（約２０ｍＬ）中に再び取り込み、短時間超音波処理した。上清を廃棄した。沈殿物をＴＨＦ中に溶解させ、出荷用バイアルに移し、高真空下で２０時間乾燥させて、わずかに黄色がかった固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－シクロプロピル－ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４．１４ｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．２０（ｓ、１Ｈ）、８．４４（ｓ、１Ｈ）、８．２８－８．０５（ｍ、５Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝．８、７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｔ、Ｊ＝７．６、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３０（ｓ、１Ｈ）、４．３６（ｄｄ、Ｊ＝１１．８、３．３Ｈｚ，１Ｈ）、４．２１（ｄｄ、Ｊ＝１１．８、６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５７－３．４８（ｍ、１Ｈ）、１．９９（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、６Ｈ）、１．７２－１．６３（ｍ、２Ｈ），１．３３－１．１９（ｍ、２Ｈ）、０．７７－０．６１（ｍ、１Ｈ）、０．４７－０．３４（ｍ、２Ｈ）、０．０８－－０．０１（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値５１０．１９３７、実測値５１１．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７８分；ＬＣ法Ｈ。

【０２３０】

実施例１３：３－［［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ａ

ステップ１：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルファニル安息香酸メチル

【化１４８】



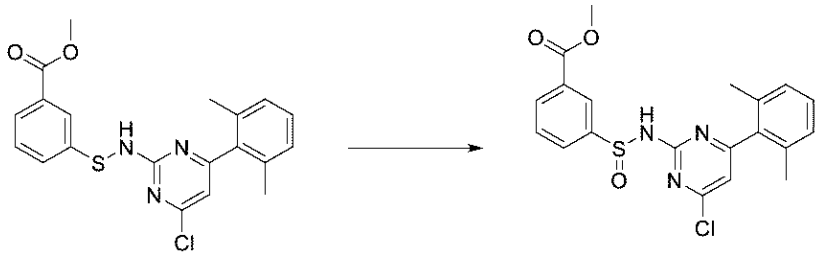
５００ｍＬの一つ口フラスコ丸底フラスコに、３－［（３－メトキシカルボニルフェニ

ル）ジスルファニル］安息香酸メチル（２６．５ｇ、７９．２４４ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（１６７ｍＬ）、及びピリジン（２．９３４０ｇ、３ｍＬ、３７．０９２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で充填した。結果として得られた琥珀色の溶液に塩化スルフリル（１０．７ｇ、７９．２７７ｍｍｏｌ）を滴加し（発熱は観察されなかった）。溶液が濃いオレンジ色になり、室温で１０分間撹拌した。別の２Ｌの三つ口丸底フラスコに、４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－アミン（２５．９５ｇ、１１１．０４ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（６１８ｍＬ）をN_2雰囲気下で充填した。結果として得られた薄黄色の溶液を、氷浴を使用して２℃（内部温度）まで冷却した。その後、内部温度を１０℃未満で保ちながらトリエチルアミン（４７．３３５ｇ、６５．２ｍＬ、４６７．７８ｍｍｏｌ）を滴加した。この溶液が再び２℃に達した時点で、内部温度を１０℃未満で保ちながら第１の溶液を滴加した（発熱）。結果として得られた淡橙色の懸濁液を２℃で１時間撹拌した（氷浴を除去しなかった）。反応物を５重量％重炭酸ナトリウム水溶液（５８５ｍＬ、６３体積）に注いだ。相を分離した後、水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、琥珀色の粘性の油として粗生成物（７６．５４ｇ）を得た。油をシリカゲル（８０ｇ、粗物に対して１部）及びＤＣＭと混合した。懸濁液を濃縮乾固させて、微細なオレンジ色の粉末を得た。この乾燥パックを、フリットガラス中のヘプタンをパックしたシリカゲル（４６０ｇ、粗物に対して６部）にロードした。溶出をヘプタン／ＥｔＯＡｃ（８０／２０）（１Ｌ）で開始し、その後に７０／３０（５Ｌ）が続いた。濾液（淡黄色）を濃縮乾固させた。濃縮中、微細な白色の固体が生じた。固体をヘプタン／ＥｔＯＡｃ（９５／５）（５０ｍＬ）中に懸濁し、氷浴中で冷却し、濾過した。オフホワイトの固体を冷ヘプタン／ＥｔＯＡｃ（９５／５）（５０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、白色の粉末として３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルファニル安息香酸メチル（２６．４６ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．９０－７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．８４（ｄｔ、Ｊ＝７．３、１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６－７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２２－７．１２（ｍ、１Ｈ）、７．０９－６．９９（ｍ、３Ｈ）、６．８０（ｓ、１Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、２．０５（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３９９．０８０８、実測値４００．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．０１８分；ＬＣ法Ｉ。

【０２３１】

ステップ２：３－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルフィナモイル安息香酸メチル

【化１４９】



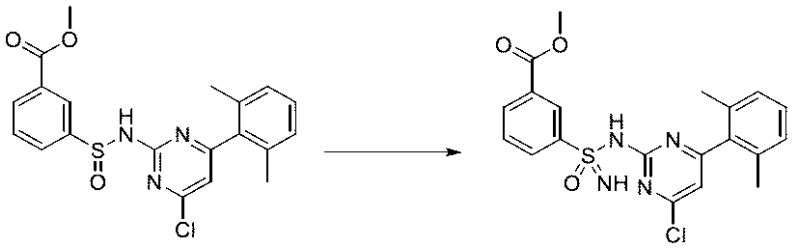
内部温度プローブを備えた５００ｍＬの三つ口丸底フラスコに、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルファニル安息香酸メチル（２６ｇ、６５．０１７ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（６２４ｍＬ）をN_2雰囲気下で充填した。結果として得られた淡黄色の溶液を、氷浴を使用して２℃（内部温度）まで冷却した。その後、内部温度を５℃未満で保ちながら３－クロロ過安息香酸（１５．６ｇ、６９．６０８ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した（わずかな発熱）。結果として得られた薄黄色の懸濁液を２℃で１時間撹拌した。反応混合物に５重量％$Na_2S_2O_3$水溶液（５２０ｍＬ、２０体積）を添加した。発熱が観察され、内部温度が１０℃に達した。混合物を５重量％重炭酸ナトリウム水溶液（５２０ｍＬ、２０体積）に注いだ。

相を分離した後、水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させて、黄色の油として粗生成物を得た。油をヘプタン／ＥｔＯＡｃ（９５／５）（２００ｍＬ）と混合し、超音波処理して、白色のスラリーを得た。スラリーを室温で３０分間撹拌した。固体を濾過により回収し、冷ヘプタン／ＥｔＯＡｃ（９５／５）（１００ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、白色の粉末として３－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルフィナモイル安息香酸メチル（２２．７６ｇ、８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．４８（ｔ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｓ、１Ｈ）、７．２６－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．９６（ｓ、１Ｈ）、３．９６（ｓ、３Ｈ）、２．１５（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４１５．０７５７４、実測値４１６．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９０６分；ＬＣ法Ｉ。

【０２３２】

ステップ３：３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル

【化１５０】



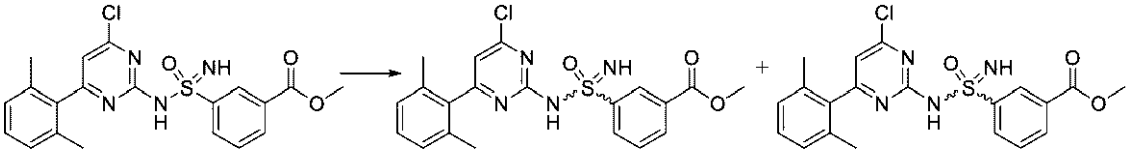
滴下漏斗及び内部温度プローブを備えた３Ｌの三つ口丸底フラスコに、３－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルフィナモイル安息香酸メチル（２２．５ｇ、５４．１００ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（８３３ｍＬ）をN_2雰囲気下で充填した。結果として得られた薄黄色の溶液に１－クロロピロリジン－２，５－ジオン（１０．１１ｇ、７５．７１２ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した。乳白色の混合物を室温で７時間撹拌した。その後、反応物を０℃（氷浴）まで冷却し、アンモニア（０．４Ｍジオキサン溶液）（１．２Ｌ　０．４Ｍ、４８０．００ｍｍｏｌ）を３５分かけて滴加した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を５重量％重炭酸ナトリウム水溶液／ブラインの１：１混合物（１Ｌ）に注いだ。相を分離した後、水相をＤＣＭ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、黄色の油として粗生成物を得た。油をＥｔＯＡｃ中に溶解させ、濃縮乾固させた。９５／５　ヘプタン／ＥｔＯＡｃの混合物を添加し（白色の固体が生じた）、溶媒を濃縮乾固させた。固体を９５／５　ヘプタン／ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で粉砕した。白色の固体を濾過により回収して、オフホワイトの粉末として^{1}Ｈ　ＮＭＲにより約１５重量％のスクシンイミドを含有する３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル（２３．３９９ｇ、８１％）を得た。３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル（２３．３９９ｇ、４９．５７７ｍｍｏｌ）を４０℃での超音波処理によりＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）中に溶解させた。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で戻し洗浄した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡黄色の固体として３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル（２１．９８ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．６９（ｔ、

Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｄｄｄ、Ｊ＝８．０、１．９、１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２３（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１－７．１５（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、６．００（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、２．０２－１．８４（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４３０．０８６６４、実測値４３１．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．９７５分；ＬＣ法Ｊ。

【０２３３】

ステップ４：３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル、異性体Ａ、及び３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル、異性体Ｂ

【化１５１】



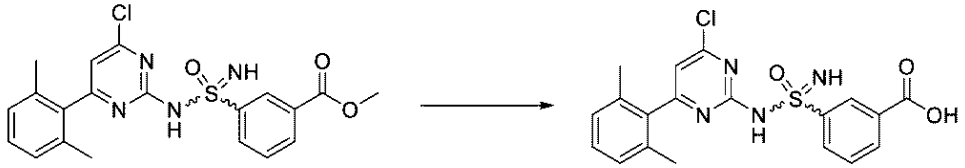
異性体Ａ　　異性体Ｂ

ラセミ化合物３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル（２１．９８ｇ、４７．９４８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／ＭｅＣＮの１：１混合物（１．２ｇ／２５ｍＬの濃度）中に溶解させ、キラルＳＦＣ分離（流量：７５ｍＬ／分、１５％ＭｅＯＨ、カラム：Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ　１、温度＝４０℃、出口圧力：１００バール、注入量：６００μＬ）のために供した。ＳＦＣによる最も速い溶出ピークにより、蒸発乾固及び２－メチルテトラヒドロフランとの共蒸発後に、淡黄色の固体として３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル、異性体Ａ（８．３８ｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３９（ｔ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５－８．０７（ｍ、２Ｈ）、７．８９（ｓ、２Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２－７．１５（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）、１．９３－１．５１（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４３０．０８６６、実測値４３１．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．９９分。ＳＦＣによる最も遅く溶出するピークにより、蒸発乾固及び２－メチルテトラヒドロフランとの共蒸発後に、淡黄色の固体として３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル、異性体Ｂ（８．５２ｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３８（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｓ，２Ｈ），７．６７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．５９（ｍ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４３０．０８６６、実測値４３１．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．９９分；ＬＣ法Ｊ。

【０２３４】

ステップ５：３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ａ

【化１５２】



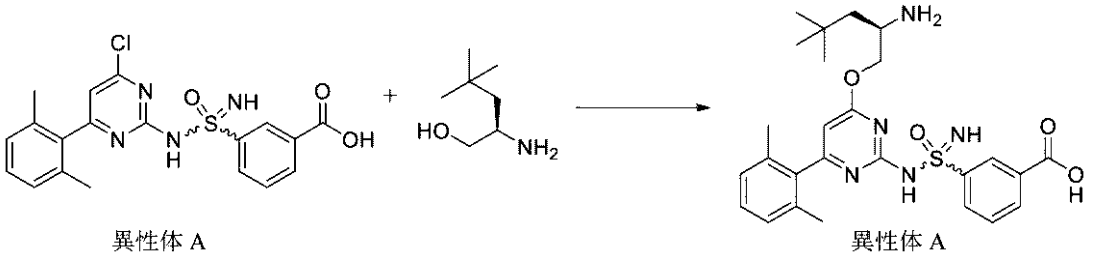
異性体Ａ　　異性体Ａ

３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル、異性体Ａ（８．３８ｇ、１８．１２５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１７０ｍＬ）及び水（１７０ｍＬ）溶液に水酸化リチウム水和物（１．９ｇ、４５．２７７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として得られた薄黄色の溶液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（２５０ｍＬ）及びいくらかの１Ｎ　ＨＣｌで希釈して、ｐＨを４にした。生成物をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、淡ベージュ色の固体として３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ａ（７．８２ｇ、９６％）を得た。^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．１１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、７．９３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、７．５３（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１－７．１１（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、２Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、１．７７（ｂｒ．ｓ．、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４１６．０７０９８、実測値４１７．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．５７分；ＬＣ法Ｊ。

【０２３５】

ステップ６：３－［［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ａ

【化１５３】



異性体Ａ　　異性体Ａ

３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ａ（４ｇ、８．５０１２ｍｍｏｌ）を２－ＭｅＴＨＦ（３６ｍＬ）及びＤＭＦ（４ｍＬ）中に溶解させた。反応混合物を０℃まで冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４．８ｇ、４９．９４６ｍｍｏｌ）、続いて、（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１．８ｇ、１０．７３５ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応物を室温まで加温し、５．５時間撹拌した。追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８１７ｍｇ、８．５０１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、塩酸水溶液（２Ｍ、６０ｍＬ）を添加してクエンチした。反応混合物を室温で一晩静置し、その後、混合物を蒸発乾固させ、残渣を、１０～１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％ＨＣｌ）勾配を使用して１２０ｇ　C_{18}Ａｑカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより２回精製して、凍結乾燥後に淡ベージュ色の固体として３－［［［４－［（２Ｒ）－２－アミ

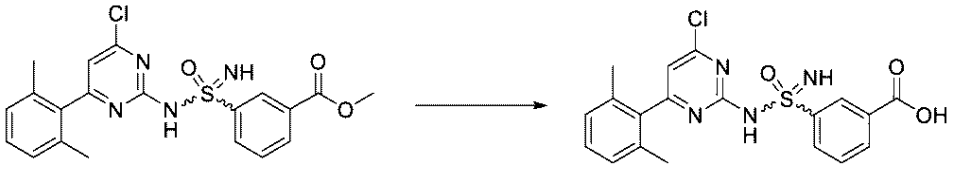
ノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸（塩酸塩）、異性体Ａ（２．２４ｇ、４６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６２－８．３１（ｍ、５Ｈ）、８．３０－８．２１（ｍ、２Ｈ）、７．８３（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．５５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．４８（ｄ、Ｊ＝１２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８０（ｄｄ、Ｊ＝１１．６、７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．０８（ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．５２（ｄ、Ｊ＝５．６　Ｈｚ、２Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１１．２２５３、実測値５１２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１１分；ＬＣ法Ｊ。

【０２３６】

実施例１４：３－［［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ｂの調製

ステップ１：３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ｂ

【化１５４】



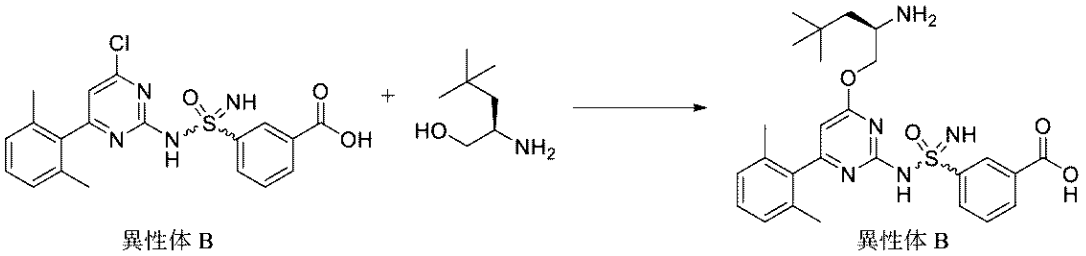
異性体Ｂ　　異性体Ｂ

３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸メチル、異性体Ｂ（８．５２ｇ、１７．６３７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１７０ｍＬ）及び水（１７０ｍＬ）溶液に水酸化リチウム水和物（１．８５ｇ、４４．０８６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として得られた薄黄色の溶液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（２００ｍＬ）及びいくらかの１Ｎ　ＨＣｌ（およそ３０ｍＬ）で希釈して、ｐＨを４にした。生成物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、ベージュ色の固体として３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ｂ（７．６２ｇ、９６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、７．５５（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０－７．１３（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、１．９５－１．５６（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４１６．０７０９８、実測値４１７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．５８分；ＬＣ法Ｊ。

【０２３７】

ステップ２：３－［［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ｂ

【化１５５】



異性体Ｂ　　異性体Ｂ

３－［［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ｂ（３．９７ｇ、８．４２７９ｍｍｏｌ）を２－ＭｅＴＨＦ（３６ｍＬ）及びＤＭＦ（４ｍＬ）中に溶解させた。反応混合物を０℃まで冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４．０５ｇ、４２．１４２ｍｍｏｌ）、続いて、（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１．７ｇ、１０．１３９ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応物を室温まで加温し、６時間撹拌した。追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２ｇ、２０．８１１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１８時間撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、塩酸水溶液（２Ｍ、７０ｍＬ）を添加してクエンチした。混合物を蒸発乾固させ、残渣を、５～１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％ＨＣｌ）勾配を使用して１２０ｇ　C_{18}Ａｑカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより２回精製して、凍結乾燥後にオフホワイトの固体として３－［［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸（塩酸塩）、異性体Ｂ（２．１３ｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５５－８．３３（ｍ、５Ｈ）、８．２９－８．２０（ｍ、２Ｈ）、７．８２（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６－７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．５３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．３２（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６（ｄ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．０７（ｂｒ．ｓ．、６Ｈ）、１．５８－１．４７（ｍ、２Ｈ）、０．９３（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１１．２２５３、実測値５１２．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１３分；ＬＣ法Ｊ。

【０２３８】

実施例１５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：Ｎ－メトキシ－Ｎ，１－ジメチル－シクロブタンカルボキサミド

【化１５６】



０℃で１－メチルシクロブタンカルボン酸（１８ｇ、１５７．７０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２００ｍＬ）溶液に、Ｎ－メトキシメタンアミン塩酸塩（３１ｇ、３１７．８１ｍｍｏｌ）、続いて、ＨＡＴＵ（７０ｇ、１８４．１０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５０．８２０ｇ、７０ｍＬ、５０２．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で３０分間、その後、室温で１８時間撹拌した。水（４００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２×４００ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２×４００ｍＬ）、水（２×４００ｍＬ）、及びブライン（２×４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油としてＮ－メトキシ－Ｎ，１－ジメチル－シクロブタンカルボキサミド（２０．５ｇ、７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５７．１１０２８、

実測値１５８．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４９分；ＬＣ法Ｉ。

【０２３９】

ステップ２：１－メチルシクロブタンカルバルデヒド

【化１５７】

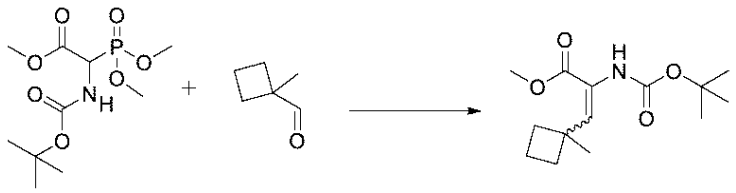


Ｎ－メトキシ－Ｎ，１－ジメチル－シクロブタンカルボキサミド（２０ｇ、１１５．０１ｍｍｏｌ）の乾燥ジオキサン（１００ｍＬ）溶液をＬＡＨ（６．５ｇ、１７１．２６ｍｍｏｌ）の乾燥ジオキサン（２００ｍＬ）懸濁液に０℃で添加した。混合物を０℃で５分間、その後、室温で２時間撹拌した。その後、混合物を０℃まで冷却し、水（６．５ｍＬ）、続いて、ＮａＯＨ水溶液（１５％、６．５ｍＬ）、その後、水（１９．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、硫酸マグネシウム（１０ｇ）を添加した。混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをジオキサン（１００ｍＬ）ですすいで、１－メチルシクロブタンカルバルデヒド／ジオキサン溶液（１１．２８ｇ、１００％）を得た。この溶液はジオキサン溶液として次の反応でそのまま直接使用される。

【０２４０】

ステップ３：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）プロパ－２－エン酸メチル

【化１５８】

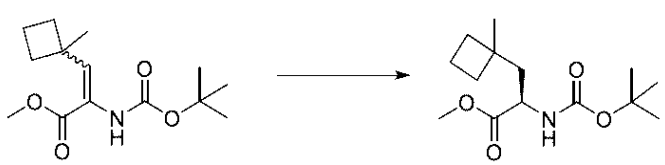


０℃で１－メチルシクロブタンカルバルデヒド（ジオキサン溶液）（１１．２８ｇ、１１４．９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（１１．５ｇ、３８．６８９ｍｍｏｌ）、続いて、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（１３．３１１ｇ、１４．５ｍＬ、１１５．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間、その後、室温で２４時間撹拌した。水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配を使用してシリカゲルカートリッジ（１２０ｇ　Ｇｏｌｄ）でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に白色の固体として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）プロパ－２－エン酸メチル（８．６ｇ、８２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６９．１６２７、実測値２１４．２（Ｍ－５５）$^{+}$；保持時間：１．８４分，ＬＣ法Ｉ。

【０２４１】

ステップ４：（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン酸メチル

【化１５９】

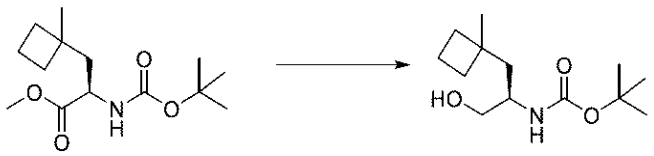


２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）プロパ－２－エン酸メチル（１８ｇ、６５．９６２ｍｍｏｌ）をエタノール（１８０ｍＬ）及びジオキサン（９０ｍＬ）中に溶解させた。窒素を１５分間通過させ、その後、１，２－ビス［（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジエチルホスホラノ］ベンゼン（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）トリフルオロメタンスルホネート（２．５ｇ、３．４５９６ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を５分間通過させ、その後、混合物を６５ｐｓｉの水素圧下、室温で４時間水素化した。混合物を真空中で濃縮乾固させ、その後、ＥｔＯＡｃ及びヘプタンの溶液（１：１、２００ｍＬ）を混合物に添加した。粗溶液をシリカパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ及びヘプタンの溶液（１：１、４００ｍＬ）ですすいで、黄色の油として蒸発後に（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン酸メチル（１７．５ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．９１－４．７７（ｍ、１Ｈ）、４．３９－４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）、２．０１－１．７６（ｍ、５Ｈ）、１．７５－１．６４（ｍ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．２３（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７１．１７８４、実測値２９４．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：１．９分；ＬＣ法Ｉ。

【０２４２】

ステップ５：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（１－メチルシクロブチル）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６０】



０℃で（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン酸メチル（１７．５ｇ、６１．２６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液をＬＡＨ（３．５ｇ、９２．２１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１６０ｍＬ）懸濁液に添加した。混合物を０℃で１５分間、その後、室温で２時間撹拌した。その後、混合物を０℃まで冷却し、水（３．５ｍＬ）、続いて、ＮａＯＨ水溶液（１５％、３．５ｍＬ）、その後、水（１０．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、その後、硫酸マグネシウム（２ｇ）を添加した。混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。その後、濾液を真空中で濃縮して、無色の油として粗Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（１－メチルシクロブチル）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５．３ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．５１（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．７２（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．６５－３．５６（ｍ、１Ｈ）、３．５１－３．４１（ｍ、１Ｈ）、２．４７（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．００－１．９０（ｍ、１Ｈ）、１．８９－１．７６（ｍ、３Ｈ）、１．７４－１．６５（ｍ、２Ｈ）、１．６１－１．４９（ｍ、２Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）、１．１９（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４３．１８３４、実測値１８８．２（Ｍ－５５）$^{+}$；保持時間：１．７４分；ＬＣ法Ｉ。

【０２４３】

ステップ６：（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン－１－オール

【化１６１】

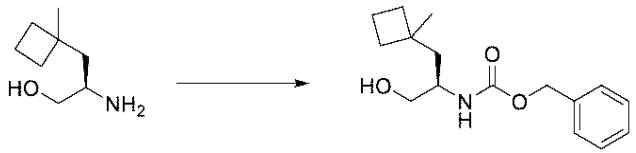


Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（１－メチルシクロブチル）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５．３ｇ、５９．７３１ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液にＨＣｌ（ジオキサン溶液）（１５０ｍＬ　４Ｍ、６００．００ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１８時間後、溶媒を真空中で除去して、ＭｅＣＮ（２×１００ｍＬ）との共蒸発後に白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１１ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．３３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．５６（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３９－３．３１（ｍ、１Ｈ，水と重複）、３．０４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．９５－１．７９（ｍ、３Ｈ）、１．７８－１．５６（ｍ、５Ｈ）、１．１２（ｓ、３Ｈ）．（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン－１－オール（塩酸塩）の３つの異なる反応からのいくつかのバッチ（１．２５ｇ、６．６０８７ｍｍｏｌ、１．２８ｇ、６．７６７３ｍｍｏｌ、及び１１ｇ、５８．１５６ｍｍｏｌ）を水（７５ｍＬ）中で合わせた。その後、結果として得られた混合物を凍結乾燥させて、白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１２．８ｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９７（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．３３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．６０－３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．３９－３．３０（ｍ、１Ｈ，水と重複）、３．０４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．９４－１．７９（ｍ、３Ｈ）、１．７８－１．５７（ｍ、５Ｈ）、１．１２（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４３．１３１０１、実測値１４４．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５６分；ＬＣ法Ｉ。

【０２４４】

ステップ７：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（１－メチルシクロブチル）エチル］カルバミン酸ベンジル

【化１６２】



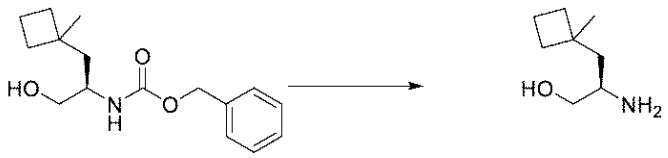
０℃で、（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン－１－オール（１２．３ｇ、８１．５８４ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（２５０ｍＬ）撹拌懸濁液に、トリエチルアミン（２５．４１０ｇ、３５ｍＬ、２５１．１１ｍｍｏｌ）、続いて、Ｎ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（２４．５ｇ、９８．３０７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で１５分間、その後、室温で４時間撹拌した。水（２５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２５０ｍＬ）及びブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出する３３０ｇシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィー、その後、４０～１００％ＭｅＯＨ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸水溶液）勾配で溶出する２７５ｇ　Ｃ$_{18}$　ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより２回精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、有機溶媒を蒸発させた。その後、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その後、生成物をＳＦＣ（Ｃｏｌｕｍｎ　Ｌｕｘ　５μｍ、Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ　４、２５０×２１．２ｍｍ、２１．５ｍｇ／注入、濃度５３．８ｍｇ／ｍＬ、注入量４００μＬ、カラム温度＝４０℃、流量７５ｍＬ／分、２０％ＭｅＯＨ）により分離した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を蒸発させて、黄色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（１－メチルシクロブチル）エチル］カルバミン酸ベンジル（１３．５ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００

ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．４０－７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．１０（ｓ、２Ｈ）、４．８１（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．８７－３．７５（ｍ、１Ｈ）、３．７０－３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．５４－３．４６（ｍ、１Ｈ）、２．２３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．０１－１．９０（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．７５（ｍ、３Ｈ）、１．７４－１．６５（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．１９（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７７．１６７８、実測値２７８．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．７４分；ＬＣ法Ｉ。他方のエナンチオマーを含む画分を合わせ、溶媒を真空中で濃縮した。生成物を、５０～１００％ＭｅＯＨ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸水溶液）勾配で溶出する８０ｇ　Ｃ$_{18}$　ＧＯＬＤカートリッジ、その後、５０～１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸水溶液）勾配で溶出する８０ｇ　Ｃ$_{18}$　ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより２回精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、有機溶媒を蒸発させた。その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油としてＮ－［（１Ｓ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（１－メチルシクロブチル）エチル］カルバミン酸ベンジル（５２５ｍｇ、２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．３８－７．３１（ｍ、５Ｈ）、５．１１（ｓ、２Ｈ）、４．８０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．８６－３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．７１－３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．５５－３．４７（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．９０（ｍ、１Ｈ）、１．８８－１．７６（ｍ、３Ｈ）、１．７４－１．６５（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．１９（ｓ、３Ｈ）、１つのプロトンが欠落している（不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７７．１６７８、実測値２７８．２（Ｍ＋１）＋；保持時間：１．７５分　；ＬＣ法Ｉ。

【０２４５】

ステップ８：（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン－１－オール

【化１６３】



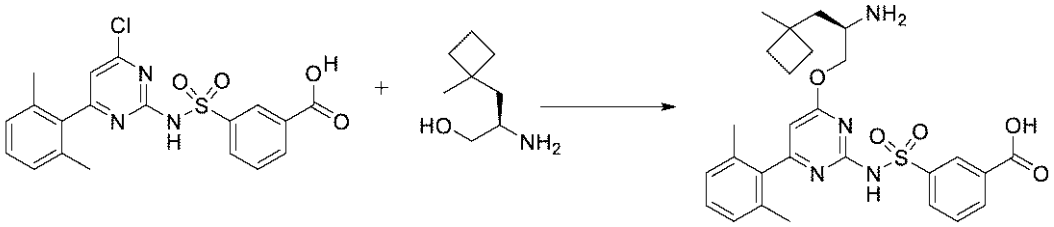
Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（１－メチルシクロブチル）エチル］カルバミン酸ベンジル（１３．５ｇ、４７．１６５ｍｍｏｌ）のメタノール（２５０ｍＬ）脱気溶液に１０％パラジウム炭素５０％湿潤（５．２ｇ、２．４４３１ｍｍｏｌ）を添加した。窒素で５分間パージした後、水素を溶液に５分間通気し、その後、混合物を水素雰囲気（１気圧）下室温で６時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）パッドに通して濾過し、パッドをメタノール（１００ｍＬ）ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、その後、塩化水素溶液（メタノール溶液）（３Ｍの５０ｍＬ、１５０．００ｍｍｏｌ）を生成物に添加して酸性化した。混合物を室温で５分間撹拌し、その後、真空中で濃縮して、白色の固体として凍結乾燥後に（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（７．６８ｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．２８（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．２３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．５７－３．４７（ｍ、１Ｈ）、３．３４－３．２５（ｍ、１Ｈ）、３．０５－２．９５（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．７０（ｍ、４Ｈ）、１．７０－１．５８（ｍ、３Ｈ）、１．５８－１．５０（ｍ、１Ｈ）、１．１１（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４３．１３１０１、実測値１４４．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．６４分；ＬＣ法Ｉ。

【０２４６】

ステップ９：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プ

ロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１６４】



（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロパン－１－オール（７．６５ｇ、５０．７４１ｍｍｏｌ）の無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２３ｇ、５５．０４２ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）溶液に添加した。混合物を１０～１５℃まで冷却し、その後、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３０ｇ、３１２．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１０～１５℃で２時間撹拌し、その後、０℃まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（３００ｍＬ）を添加してクエンチした。二相混合物を３０分間撹拌した。その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５００ｍＬ）及びブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、２０～１００％ＭｅＯＨ／酸性水（０．１％塩酸水溶液）勾配で溶出する２７５ｇ　C_{18}　ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２４．２５ｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４８－８．３５（ｍ、４Ｈ）、８．１３（ｔ、Ｊ＝９．３　Ｈｚ、２Ｈ）、７．７１（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３３（ｓ、１Ｈ）、４．３２（ｄｄ、Ｊ＝１１．６、２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０６（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４７（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．９３－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．８２－１．６２（ｍ、５Ｈ）、１．５８－１．４７（ｍ、１Ｈ）、１．１６（ｓ、３Ｈ）．２Ｈ欠落、不安定プロトン。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２４．２０９３５、実測値５２５．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４９分；ＬＣ法Ｊ。

【０２４７】

実施例１６：３－［［４－（２－アミノ－５－フルオロ－５－メチル－ヘキソキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：３－ヒドロキシ－３－メチル－ブタン酸エチル

【化１６５】



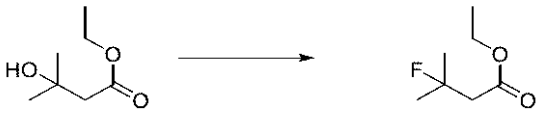
酢酸エチル（５．０５１２ｇ、５．６ｍＬ、５７．３３２ｍｍｏｌ）を（ビス（トリメチルシリル）アミノ）リチウム（ＴＨＦ溶液）（３９ｍＬ　１．５Ｍ、５８．５００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５６ｍＬ）溶液に－７８℃で滴加した。反応混合物をこの温度で３０分間撹拌した。アセトン（３．９５５０ｇ、５ｍＬ、６８．０９７ｍｍｏｌ）を添加し、反

応混合物を１０分間撹拌させた。ＨＣｌ（２Ｍ、３５ｍＬ）を反応混合物に添加し、その後、これを室温まで加温させた。反応混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、透明な黄色の油として３－ヒドロキシ－３－メチル－ブタン酸エチル（７．８４ｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．１８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，２Ｈ），１．３１－１．２６（ｍ，９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４６．０９４３、実測値１６９．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：１．３分；ＬＣ法Ｉ。

【０２４８】

ステップ２：３－フルオロ－３－メチル－ブタン酸エチル

【化１６６】

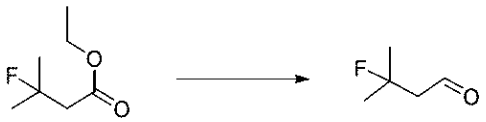


Ｄｅｏｘｏ－Ｆｌｕｏｒ（トルエン溶液）（２６ｇ、５０％（ｗ／ｗ）、５８．７５９ｍｍｏｌ）を　３－ヒドロキシ－３－メチル－ブタン酸エチル（７．５ｇ、４８．７４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２５ｍＬ）溶液に－７８℃で添加した。その後、反応物を室温まで加温させ、４時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）でクエンチした。水相をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、透明な油として粗３－フルオロ－３－メチル－ブタン酸エチル（４．８ｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝２１．８Ｈｚ，６Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。

【０２４９】

ステップ３：３－フルオロ－３－メチル－ブタナール

【化１６７】

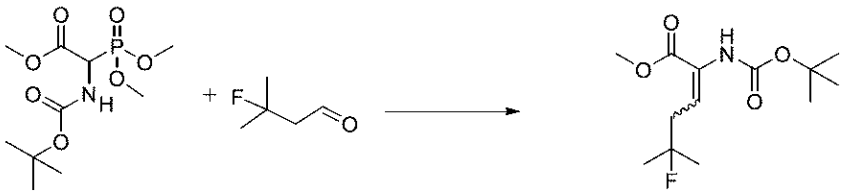


ＤＩＢＡＬ（トルエン溶液）（１Ｍの８．７ｍＬ、８．７０００ｍｍｏｌ）を３－フルオロ－３－メチル－ブタン酸エチル（１ｇ、５．３９９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に－７８℃で緩徐に添加した。反応混合物をこの温度で１時間撹拌させた。反応混合物を濃縮塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）及び１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を室温まで加温させ、３０分間撹拌させた。ＤＣＭ（１００ｍＬ）を混合物に添加し、振盪した。水相を分離し、追加のＤＣＭ（２５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで一晩乾燥させ、その後、濾過して、透明な溶液として約０．３％３－フルオロ－３－メチル－ブタナール溶液（１８５ｇ、９９％）を得た。この溶液を次のステップで直接使用した。

【０２５０】

ステップ４：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサ－２－エン酸メチル

【化１６８】

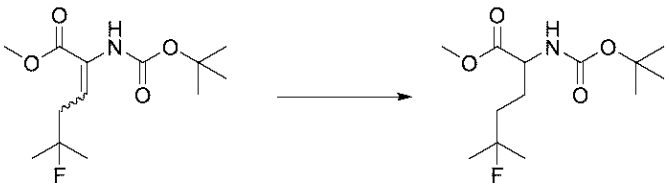


０℃で３－フルオロ－３－メチル－ブタナール（３％ＤＣＭ溶液）（１８５ｇ、５．３３０２ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（５００ｍｇ、１．６８２１ｍｍｏｌ）、続いて、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（５８０ｍｇ、５．０３５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間、その後、室温で１８時間撹拌した。水（１００ｍＬ）及びＤＣＭ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣を、０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配を使用して４０ｇシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサ－２－エン酸メチル（３８３ｍｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．６２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｄｄ，Ｊ＝２０．３，７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝２１．５Ｈｚ，６Ｈ）．１９Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－１３８．２０（ｂｒ．ｓ．、１Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７５．１５３３、実測値２９８．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：１．７３分；ＬＣ法Ｉ。

【０２５１】

ステップ５：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサン酸メチル

【化１６９】

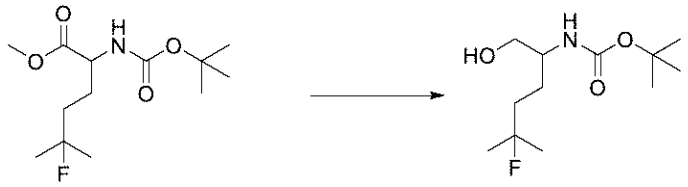


パラジウム（炭素）（４００ｍｇ、０．１８７９ｍｍｏｌ）を２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサ－２－エン酸メチル（３８０ｍｇ、１．３８０２ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍＬ）溶液に添加し、細い針を備えた水素バルーンで水素を懸濁液に連続して３０分間注入した。粗混合物をシリンジフィルターで濾過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣を、５～１００％アセトニトリル／酸性水（０．１％ギ酸含有）を使用してＣ$_{18}$カラムでの逆相クロマトグラフィーにより精製して、透明な油として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサン酸メチル（２５０ｍｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．０３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝２１．５Ｈｚ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７７．１６８９、実測値３００．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：１．７６分；ＬＣ法Ｉ。

【０２５２】

ステップ６：Ｎ－［４－フルオロ－１－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－ペンチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７０】



０℃で２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサン酸メチル（２３０ｍｇ、０．８２９３ｍｍｏｌ）のエタノール（６ｍＬ）溶液に水素化ホウ素リチウム（３４０ｍｇ、１５．６０８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をこの温度で１時間撹拌し、その後、室温まで加温させ、更に３０分間撹拌し、その後、水（２０ｍＬ）を反応混合物に添加し、その後、これを室温で一晩撹拌させた。反応混合物を冷０．１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）に移し、この混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、透明な油としてＮ－［４－フルオロ－１－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－ペンチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４０ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．６６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），３．７８－３．５３（ｍ，３Ｈ），２．３２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），１．８２－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝２１．８Ｈｚ，６Ｈ）．１９Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－１３９．１６（ｂｒ．ｓ．、１Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４９．１７４、実測値２７２．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：１．６３分；ＬＣ法Ｉ。

【０２５３】

ステップ７：２－アミノ－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサン－１－オール

【化１７１】

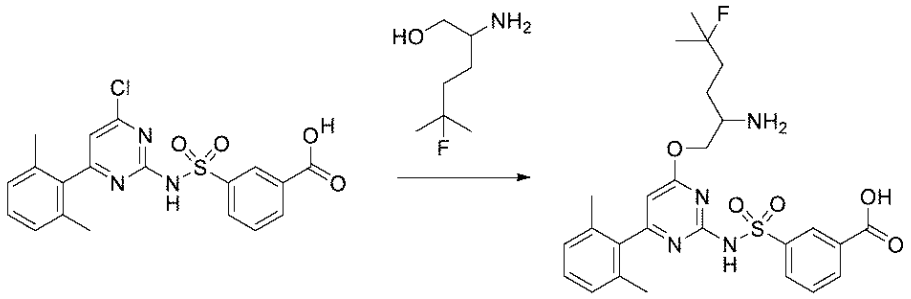


塩化水素（ジオキサン溶液）（２ｍＬ　４Ｍ、８．０００００ｍｍｏｌ）をＮ－［４－フルオロ－１－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－ペンチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４０ｍｇ、０．８１８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、結果として得られた残渣を純水中に溶解させ、減圧下で濃縮し、その後、結果として得られた残渣を水中に再溶解させ、凍結乾燥させて、白色の固体として２－アミノ－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサン－１－オール（塩酸塩）（１３８ｍｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９５（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ），５．３０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－２．９９（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝２２．０Ｈｚ，６Ｈ）．１９Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１３６．１２（ｎｏｎｕ，Ｊ＝２０．４Ｈｚ，１Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４９．１２１６、実測値１５０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．２９分；ＬＣ法Ｉ。

【０２５４】

ステップ８：３－［［４－（２－アミノ－５－フルオロ－５－メチル－ヘキソキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１７２】



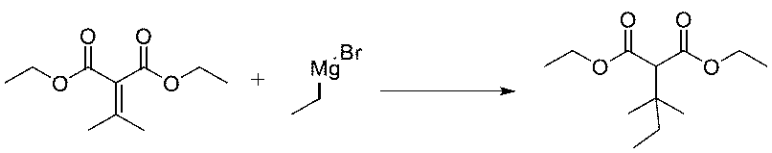
火力乾燥させたフラスコに、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３２５ｍｇ、０．７７７８ｍｍｏｌ）、２－アミノ－５－フルオロ－５－メチル－ヘキサン－１－オール（塩酸塩）（１３４ｍｇ、０．６８５６ｍｍｏｌ）、２－ＭｅＴＨＦ（１５ｍＬ）、及び無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）を窒素雰囲気下で充填した。反応混合物を０℃まで冷却し、その後、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３７５ｍｇ、３．９０２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で５分間撹拌し、その後、室温に到達させ、室温で４５分間撹拌した。その後、反応物を０℃まで冷却し、その後、２－メチルテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液（１５０ｍＬ）を添加してクエンチした。層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わ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、結果として得られた残渣を、５～１００％アセトニトリル／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）塩酸含有）勾配で溶出する５０ｇ　Ｇｏｌｄカラムを使用してＣ$_{18}$での逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、その後、凍結－乾燥させて、白色のふわふわした固体として３－［［４－（２－アミノ－５－フルオロ－５－メチル－ヘキソキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０５ｍｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），１２．６０－１１．８６（ｍ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．０３（ｍ，５Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．３２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），４．４９－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６１－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．００（ｂｒ．ｓ．，６Ｈ），１．８３－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２７（ｍ，６Ｈ）．１９Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１３６．４６（ｓ，１Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５３０．１９９９、実測値５３１．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４２分；ＬＣ法Ｊ。

実施例１７：３－［［４－（２－アミノ－４，４－ジメチル－ヘキソキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

【０２５５】

ステップ１：２－（１，１－ジメチルプロピル）プロパン二酸ジエチル

【化１７３】



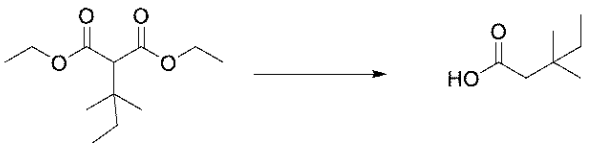
イソプロピリデンマロン酸ジエチル（２ｇ、９．９８８４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液にＣｕＩ（２．８５ｇ、１４．９６５ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で３０分間撹拌した後、臭化エチルマグネシウム／ＴＨＦ溶液（３０ｍＬ　１Ｍ、３０．０００ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を０℃で３時間撹拌した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２×５

０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色がかった油として２－（１，１－ジメチルプロピル）プロパン二酸ジエチル（２．４ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．１８（ｑ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、４Ｈ）、３．３３（ｓ、１Ｈ）、１．４８（ｑ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、２Ｈ）、１．２７（ｔ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、６Ｈ）、１．０９（ｓ、６Ｈ）、０．８７（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３０．１５１８１、実測値２３１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９８分；ＬＣ法Ｉ。

【０２５６】

ステップ２：３，３－ジメチルペンタン酸

【化１７４】

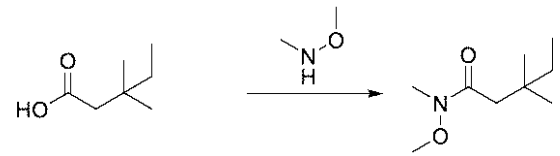


２－（１，１－ジメチルプロピル）プロパン二酸ジエチル（２．４ｇ、９．９００１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）溶液に水酸化リチウム水和物（２．１ｇ、５０．０４３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１２０℃で２２時間撹拌した。混合物を１Ｎ塩酸でｐＨ２～３に酸性化し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として３，３－ジメチルペンタン酸（１．２３ｇ、９１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　２．２３（ｓ、２Ｈ）、１．３９（ｑ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、２Ｈ）、１．０２（ｓ、６Ｈ）、０．８７（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、３Ｈ）；１つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１３０．０９９３８、実測値１３１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６分；ＬＣ法Ｉ。

【０２５７】

ステップ３：Ｎ－メトキシ－Ｎ，３，３－トリメチル－ペンタンアミド

【化１７５】



３，３－ジメチルペンタン酸（１．２３ｇ、８．９７５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２８ｍＬ）溶液に、Ｎ－メトキシメタンアミン（塩酸塩）（１．１ｇ、１１．２７７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．６３５８ｇ、４．９ｍＬ、２８．１３２ｍｍｏｌ）、その後、ＨＡＴＵ（５．３９ｇ、１４．１７６ｍｍｏｌ）を１５～２０℃（水浴）で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（カラム：１００ｇ、勾配：０～２０％酢酸エチル／ヘプタン）による精製により、無色の油としてＮ－メトキシ－Ｎ，３，３－トリメチル－ペンタンアミド（１．１９ｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　３．６７（ｓ、３Ｈ）、３．１８（ｓ、３Ｈ）、２．３１（ｓ、２Ｈ）、１．４０（ｑ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、２Ｈ）、１．００（ｓ、６Ｈ）、０．８６（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１７３．１４１５９、実測値１７４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７２分；ＬＣ法Ｉ。

【０２５８】

ステップ４：３，３－ジメチルペンタナール

【化１７６】

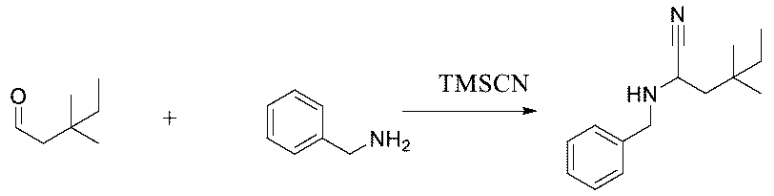


Ｎ－メトキシ－Ｎ，３，３－トリメチル－ペンタンアミド（１．１２ｇ、６．３９９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に水素化アルミニウムリチウム（７３６ｍｇ、１９．３９２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で緩徐にクエンチし、ＭＴＢＥ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×４５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、無色のＭＴＢＥ／ＴＨＦ溶液として粗３，３－ジメチルペンタナール（７３０．７７ｍｇ、１００％）を得た。

【０２５９】

ステップ５：２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサンニトリル

【化１７７】

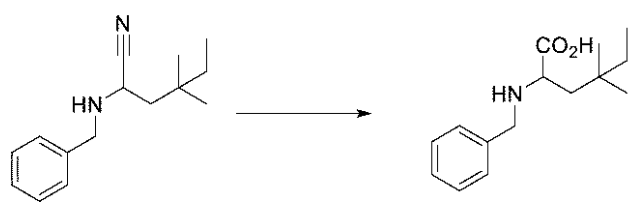


６Ｎ　ＮａＯＨトラップを備えた三つ口丸底フラスコに、３，３－ジメチルペンタナール（７３０．７７ｍｇ、６．３９９９ｍｍｏｌ）の３：１　ＭＴＢＥ／ＴＨＦ溶液（約８０ｍＬ）及びベンジルアミン（７６５．１８ｍｇ、０．７８ｍＬ、７．１４１０ｍｍｏｌ）を充填した。混合物に、酢酸（４１１．８４ｍｇ、０．３９ｍＬ、６．８５８１ｍｍｏｌ）、その後、シアン化トリメチルシリル（６４２．３３ｍｇ、０．８１ｍＬ、６．４７４７ｍｍｏｌ）を０℃で緩徐に添加した。混合物を室温まで加温し、１８時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：１２０ｇ、勾配：０－１０％メタノール／ジクロロメタン）による精製により、薄黄色の油として２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサンニトリル（７６１ｍｇ、４９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４０－７．２８（ｍ、５Ｈ）、４．０８（ｄ、Ｊ＝１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８３（ｄ、Ｊ＝１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５１（ｄｄ、Ｊ＝７．６、５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、１．８３（ｄｄ、Ｊ＝１４．２、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６６（ｄｄ、Ｊ＝１４．１、５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３４－１．２５（ｍ、３Ｈ）、０．９４（ｓ、６Ｈ）、０．８４（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３０．１７８３、実測値２３１．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９５分；ＬＣ法Ｉ。

【０２６０】

ステップ６：２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサン酸

【化１７８】



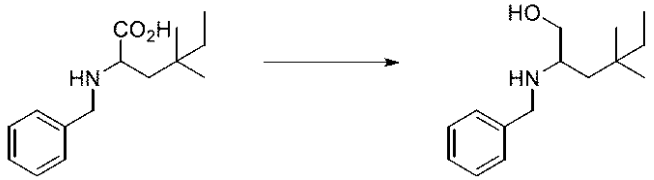
２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサンニトリル（７６１ｍｇ、３．１

３１９ｍｍｏｌ）を酢酸（４．２２４０ｇ、４ｍＬ、７０．３３９ｍｍｏｌ）及び塩酸（２４ｍＬ　１２Ｍ、２８８．００ｍｍｏｌ）中に溶解させ、１００℃で９６時間撹拌した。溶液を１０～１５℃まで冷却し、ｐＨを飽和重炭酸ナトリウム水溶液で３～４まで上昇させ、混合物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色の粉末として２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサン酸（６８５ｍｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ　７．５２－７．４２（ｍ、５Ｈ）、４．１５（ｄ、Ｊ＝１３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５（ｄ、Ｊ＝１３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５０（ｄｄ、Ｊ＝９．３、３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９４（ｄｄ、Ｊ＝１４．１、９．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５１（ｄｄ、Ｊ＝１３．８、３．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３８－１．２９（ｍ、２Ｈ）、０．９３（ｓ、６Ｈ）、０．８４（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、３Ｈ）；２つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４９．１７２８８、実測値２５０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３２分；ＬＣ法Ｉ。

【０２６１】

ステップ７：２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサン－１－オール

【化１７９】

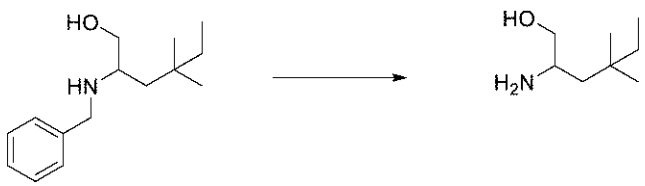


２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサン酸（６８５ｍｇ、２．７４４４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にボランテトラヒドロフラン錯体／ＴＨＦ溶液（８．３ｍＬ　１Ｍ、８．３０００ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応物を０℃で３０分間、その後、室温で１８時間撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、その後、メタノール（１０ｍＬ）を緩徐に添加してクエンチし、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）と１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）との間で分配した。二相混合物を完全に溶解するまで激しく撹拌し、層を分離し、水層を酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサン－１－オール（５７０ｍｇ、８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４２－７．２８（ｍ、５Ｈ）、３．８２（ｄ、Ｊ＝１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｄ、Ｊ＝１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．６８（ｄｄ、Ｊ＝１０．５、３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２５（ｄｄ、Ｊ＝１０．５、６．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．７９－２．７３（ｍ、１Ｈ）、１．３９－１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．３０－１．２２（ｍ、４Ｈ）、０．８８（ｓ、３Ｈ）、０．８８（ｓ、３Ｈ）、０．８３（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３５．１９３６２、実測値２３６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３分；ＬＣ法Ｉ。

【０２６２】

ステップ８：２－アミノ－４，４－ジメチル－ヘキサン－１－オール

【化１８０】



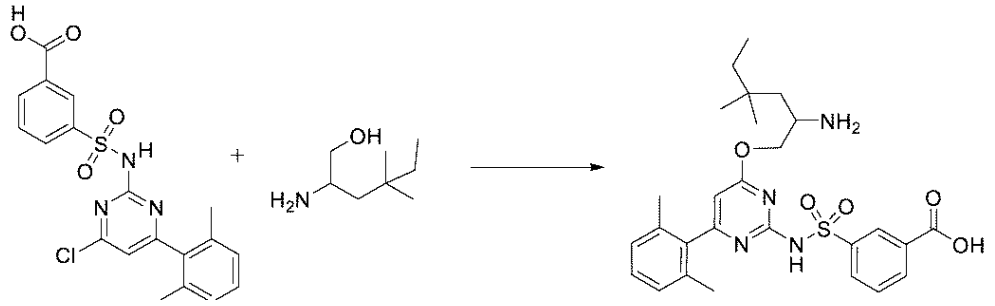
２－（ベンジルアミノ）－４，４－ジメチル－ヘキサン－１－オール（５６０ｍｇ、２．２６０３ｍｍｏｌ）のメタノール（１７ｍＬ）脱気溶液に１０重量％パラジウム炭素（５０％湿潤）（４００ｍｇ、０．１８７９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で５分間

パージし、その後、水素を溶液に１０分間通気した。その後、混合物を水素雰囲気（１気圧）下で２２時間撹拌した。混合物を短いセライトパッドに通して濾過し、パッドをメタノール（１５ｍＬ）ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮して、無色の油として２－アミノ－４，４－ジメチル－ヘキサン－１－オール（３０５ｍｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　３．５５－３．４７（ｍ、１Ｈ）、３．１８（ｄｄ、Ｊ＝１０．３、８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９８－２．８８（ｍ、１Ｈ）、１．３６－１．２１（ｍ、４Ｈ）、１．１３（ｄｄ、Ｊ＝１４．５、６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、０．９１－０．９０（ｍ、６Ｈ）、０．８４（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、３Ｈ）；２つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４５．１４６６７、実測値１４６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．９８分；ＬＣ法Ｉ。

【０２６３】

ステップ９：３－［［４－（２－アミノ－４，４－ジメチル－ヘキソキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１８１】



３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（８７０ｍｇ、２．０８２０ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－４，４－ジメチル－ヘキサン－１－オール（３０２ｍｇ、１．９７５３ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（８ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．８ｍＬ）溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８００ｍｇ、８．３２４４ｍｍｏｌ）を１０～１５℃で添加した。混合物を１時間撹拌した。追加の３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２４６ｍｇ、０．５８８７ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２２５ｍｇ、２．３４１２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を４５分間撹拌した。反応物を１Ｎ塩酸（２０ｍＬ）でクエンチし、２－メチルテトラヒドロフラン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わ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。粗物を逆相クロマトグラフィー（カラム：８０ｇ　Ｃ$_{18}$、勾配：５～１００％ＭｅＣＮ／水（０．１％塩酸含有））により精製した。生成物を含む画分を濃縮してアセトニトリルを除去し、１Ｎ塩酸でｐＨ１～２に酸性化し、２－メチルテトラヒドロフラン（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わ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。残渣を酢酸エチル（３０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、沈殿物を酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で洗浄した。残りの固体を１：５　ＭｅＣＮ／水（２５ｍＬ）で凍結乾燥させて、白色の粉末として３－［［４－（２－アミノ－４，４－ジメチル－ヘキソキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６７０ｍｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．９９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．４６（ｔ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３６－７．８４（ｍ、４Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．３２（ｄｄ、Ｊ＝１１．６、３．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１－３．５３（ｍ、１Ｈ）、２．０１（ｂｒ．ｓ．、６Ｈ）、１．５８（ｄｄ、Ｊ＝１４．７、７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４７（ｄｄ、Ｊ＝１４．７、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．２４（ｑ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、０．８８（ｓ、３Ｈ）、０．

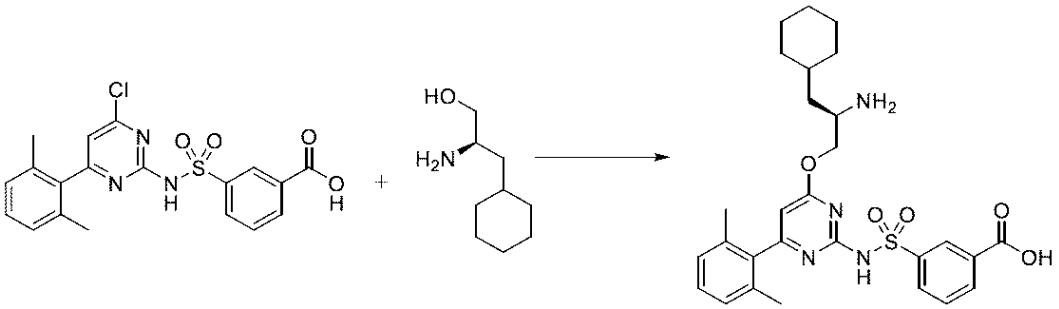
８７（ｓ、３Ｈ）、０．７９（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、３Ｈ）；２つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２６．２２５、実測値５２７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．５４分；ＬＣ法Ｊ。

【０２６４】

実施例１８：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロヘキシル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロヘキシル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１８２】



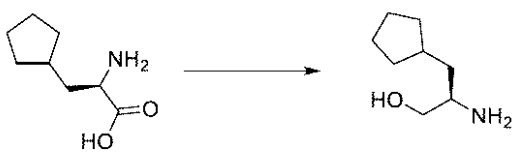
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（５００ｍｇ、１．１９７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．５ｍＬ）中（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロヘキシル－プロパン－１－オール（１９８ｍｇ、１．２５９ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で５分間激しく撹拌した。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６００ｍｇ、６．２４３ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物が温かい感触になった。外部加熱なしで１５分間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌと酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。水層を等体積のブラインで希釈し、酢酸エチルで更に１回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、オフホワイトの固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロヘキシル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６９９．７ｍｇ、８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５３８．２２５、実測値５３９．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５１分；ＬＣ法Ａ。

【０２６５】

実施例１９：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロペンチル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロペンチル－プロパン－１－オール

【化１８３】



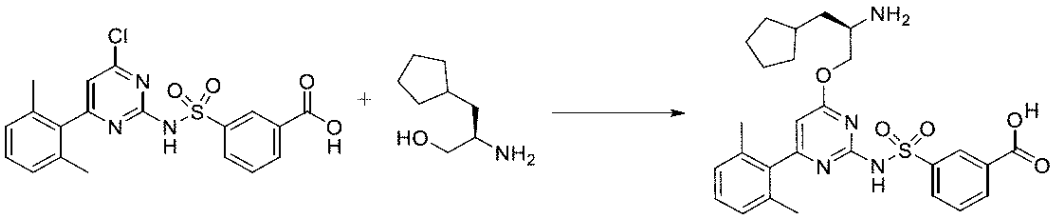
（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロペンチル－プロパン酸（１．００ｇ、６．３６１ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（１２ｍＬ）撹拌懸濁液にボラン－テトラヒドロフラン（１５ｍＬ　１．０Ｍ、１５．００ｍｍｏｌ）を０～４℃（氷水浴）で添加し、反応混合物を室温で２０時間放置した。不均一混合物が透明な溶液になった。その後、塩酸（３０ｍＬ　１．０Ｍ、３０．００ｍｍｏｌ）を０～４℃（氷水浴）で緩徐に添加した。反応混合物を周囲温度で４５分間撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。固体残渣を水酸化ナトリウム水溶液（１２．７２ｍＬ　１．０Ｍ、１２．７２ｍｍｏｌ）で処理し、水相を分離

し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、半固体を得た。後者をジクロロメタン（２０ｍＬ）中に取り込み、０℃の塩化水素（４Ｍジオキサン溶液）（５ｍＬ　４Ｍ、２０．００ｍｍｏｌ）で慎重に処理し、１時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、ヘキサンで粉砕した。その後、揮発物を減圧下で除去し、更に乾燥させて、白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロペンチル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（１．５２０ｇ、１３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ　７．８２（ｓ、３Ｈ）、５．２６（ｔ、Ｊ＝５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７（ｓ、１Ｈ）、３．６４－３．５７（ｍ、１Ｈ）、３．４６－３．４１（ｍ、１Ｈ）、３．０３（ｓ、１Ｈ）、１．８０－１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．６１－１．５４（ｍ、３Ｈ）、１．４７－１．４３（ｍ、３Ｈ）、１．０５（ｑｄ、Ｊ＝７．８、３．７　Ｈｚ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４３．１３１０１、実測値１４２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６９分；ＬＣ法Ａ（１～５０％ＭｅＣＮ勾配）。

【０２６６】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロペンチル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１８４】



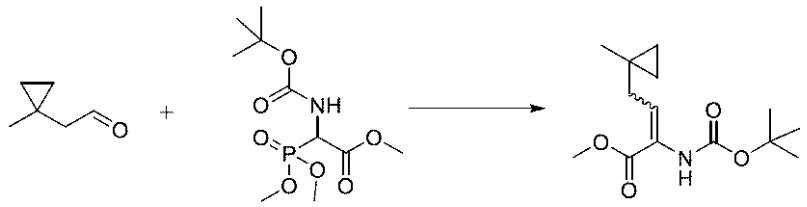
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．０ｇ、２．３９３ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロペンチル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（０．５５ｇ、３．０６１ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）撹拌混合物に窒素を５分間パージした。その後、固体ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２０ｇ、１０．０８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。不均一混合物を周囲温度で２０時間（一晩）撹拌した。冷塩酸（２０ｍＬ　１Ｍ、２０．００ｍｍｏｌ）を添加して反応物をクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（２０ｍＬ）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。粗物質を分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤（ｍｏｄｉｆｉｅｒ）として５ｍＭ　ＨＣｌ）により精製して、無色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロペンチル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３８７ｍｇ、２９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２４．２０９３５、実測値５２５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１２分；ＬＣ法Ａ。

【０２６７】

実施例２０：３－［［４－［２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタ－２－エン酸メチル

【化１８５】

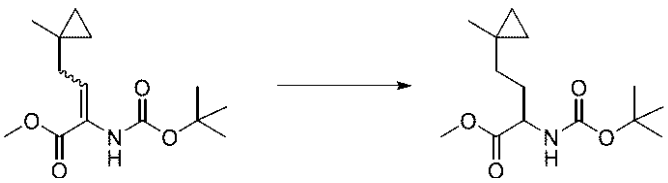


窒素を粗２－（１－メチルシクロプロピル）アセトアルデヒド（９．８ｇ、９９．８５４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液に通気した。その後、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（１４．８ｇ、４９．７９１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０℃まで冷却し、その後、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（３８．６８４ｇ、３８ｍＬ、２５４．１０ｍｍｏｌ）を１５分かけて滴加した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、その後、室温で一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）を添加して反応物をクエンチした。二相混合物を３０分間激しく撹拌し、その後、層を分離し、水層をジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、濃茶色の油を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（カラム：１２０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：０～４０％酢酸エチル／ヘプタン、１５ＣＶ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、淡黄色の油として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタ－２－エン酸メチル（１１．３７０ｇ、８１％）を得て、これは静置時に結晶化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．６８（ｔ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．９５（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、２．１４（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）、０．４０－０．３５（ｍ、２Ｈ）、０．３４－０．２９（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６９．１６２７、実測値２１４．２（Ｍ－５５）$^{+}$；保持時間：１．８７分；ＬＣ法Ｉ。

【０２６８】

ステップ２：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン酸メチル

【化１８６】



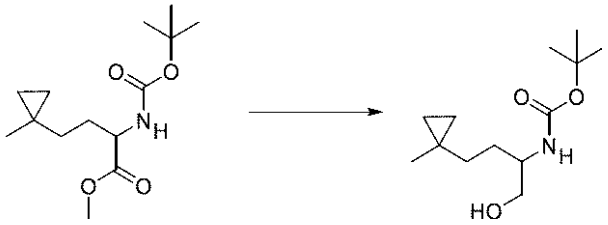
２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタ－２－エン酸メチル（１１．３３ｇ、３９．９６３ｍｍｏｌ）のメタノール（１３０ｍＬ）撹拌溶液に塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（９．５ｇ、３９．９６８ｍｍｏｌ）を添加した。緑色の均質な溶液が生じるまで緑色の懸濁液を室温で１５分間撹拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム（１５．２ｇ、４０１．７７ｍｍｏｌ）のメタノール（１３０ｍＬ）溶液を添加した。結果として得られた黒色の懸濁液を室温で２時間撹拌した。その後、水（２００ｍＬ）を添加して反応物をクエンチした。水層を酢酸エチル（５×２５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（５００ｍＬ）、ブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として粗２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン酸メチル（１０．５４ｇ、９２％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．９６（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５－４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、１．９９－１．８４

（ｍ、１Ｈ）、１．７７－１．６３（ｍ、１Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．３０－１．２１（ｍ、２Ｈ）、１．０１（ｓ、３Ｈ）、０．３２－０．１５（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７１．１７８４、実測値１７２．２（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．９２分；ＬＣ法Ｉ。

【０２６９】

ステップ３：Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１８７】

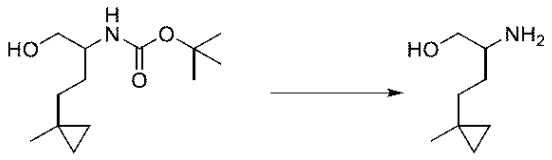


粗２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン酸メチル（３．４１ｇ、１１．５８６ｍｍｏｌ）溶液を窒素雰囲気下で無水テトラヒドロフラン（７０ｍＬ）中に溶解させ、その後、０℃まで冷却した。水素化ホウ素リチウム（６５０ｍｇ、２６．８５５ｍｍｏｌ）をこの溶液に添加し、反応物を０℃で１５分間撹拌し、その後、室温で２時間撹拌した。追加の水素化ホウ素リチウム（６５０ｍｇ、２６．８５５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で更に３時間撹拌し、その後、別のバッチの水素化ホウ素リチウム（６５０ｍｇ、２６．８５５ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応物を室温で一晩撹拌し、その後、飽和塩化アンモニウム水溶液（２５０ｍＬ）に添加した。二相混合物を室温で３０分間激しく撹拌し、その後、層を分離した。水層を酢酸エチル（５×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として粗Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．０９ｇ、１０１％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．５８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），３．７２－３．４９（ｍ，３Ｈ），２．４２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４０（ｍ，１０Ｈ），１．３７－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｓ，３Ｈ），０．３０－０．１９（ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４３．１８３４、実測値２６６．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；１８８．２（Ｍ－５５）＋；保持時間：１．７５分；ＬＣ法Ｉ。

【０２７０】

ステップ４：２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン－１－オール

【化１８８】



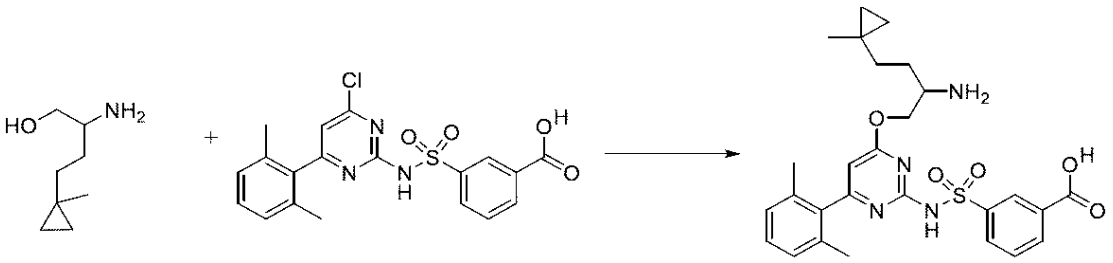
Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８２ｍｇ、３．６２４５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）撹拌溶液に４Ｍ塩化水素／ジオキサン溶液（１０ｍＬ　４Ｍ、４０．０００ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、その後、室温で一晩撹拌した。その後、反応物を減圧下で濃縮し、固体をメタノール（３×１０ｍＬ）で共蒸発させ、その後、凍結乾燥させて、オフホワイトの粉末として２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン－１－オール（塩酸塩）（６０４ｍｇ、８８％）を得て、これを更に

精製することなく次のステップで使用することができた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．８９（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．３４－５．２２（ｍ、１Ｈ）、３．６２－３．５１（ｍ、１Ｈ）、３．４７－３．３６（ｍ、１Ｈ）、３．０６－２．９３（ｍ、１Ｈ）、１．６５－１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．３０－１．１９（ｍ、２Ｈ）、０．９９（ｓ、３Ｈ）、０．３１－０．１５（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４３．１３１０１、実測値１４４．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．８１分；ＬＣ法Ｉ。

【０２７１】

ステップ５：３－［［４－［２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１８９】



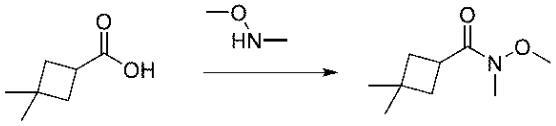
２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン－１－オール（塩酸塩）（６０４ｍｇ、３．３６１４ｍｍｏｌ）の無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．５ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．２ｇ、２．８７１７ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（３５ｍＬ）溶液に添加した。反応物を１０～１５℃まで冷却し、その後、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７００ｍｇ、７．２８３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１０～１５℃で３０分間撹拌し、その後、追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７００ｍｇ、７．２８３８ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応物を１時間撹拌し、その後、０℃まで冷却し、１Ｎ塩酸水溶液（４０ｍＬ）を添加してクエンチした。二相混合物を３０分間撹拌し、その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、その後、減圧下で濃縮して、淡黄色のふわふわした固体を得て、これを逆相クロマトグラフィー（カラム：１２０ｇ　Ｃ$_{18}$、勾配：１０～４５％メタノール／水（０．１％（ｖ／ｖ）塩酸含有）、３５ＣＶ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残留水をメタノール（６×１０ｍＬ）と共蒸発させ、残渣を凍結乾燥させて、白色のふわふわした固体として３－［［４－［２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５８６ｍｇ、２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．３９（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．４９－８．４１（ｍ、１Ｈ）、８．１６－８．０３（ｍ、５Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９－７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．１５－７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．３１（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．３８（ｄｄ、Ｊ＝１２．０、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５５－３．４８（ｍ、１Ｈ，水と重複）、２．００（ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．７３－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．３７－１．２２（ｍ、２Ｈ）、０．９９（ｓ、３Ｈ）、０．３７－０．１０（ｍ、４Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２４．２０９３５、実測値５２５．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．５３分；ＬＣ法Ｊ。

【０２７２】

実施例２１：３－［［４－［２－アミノ－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：Ｎ－メトキシ－Ｎ，３，３－トリメチル－シクロブタンカルボキサミド

【化１９０】



０℃で３，３－ジメチルシクロブタンカルボン酸（２ｇ、１５．１３６ｍｍｏｌ）、Ｎ－メトキシメタンアミン（塩酸塩）（３．０１ｇ、３０．２４１ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（６．４４ｇ、１６．５９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（４．６４６４ｇ、６．４ｍＬ、４５．９１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで加温し、２１時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を１Ｎ塩酸溶液（２×３０ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２×３０ｍＬ）、及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油としてＮ－メトキシ－Ｎ，３，３－トリメチル－シクロブタンカルボキサミド（２．７２ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ３．６５（ｓ、３Ｈ）、３．４９－３．３１（ｍ、１Ｈ）、３．１８（ｓ、３Ｈ）、２．１５－２．０７（ｍ、２Ｈ）、１．９５－１．８７（ｍ、２Ｈ）、１．２０（ｓ、３Ｈ）、１．０９（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値１７１．１２５９３、実測値１７２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６７分；ＬＣ法Ｉ。

【０２７３】

ステップ２：３，３－ジメチルシクロブタンカルバルデヒド

【化１９１】

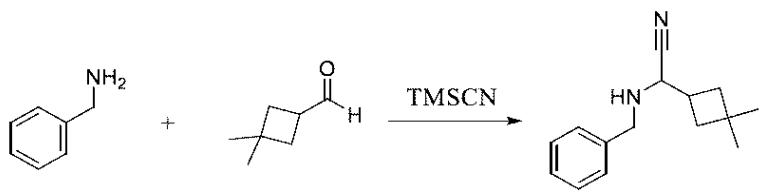


水素化アルミニウムリチウム（８６０ｍｇ、２２．６５９ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１５ｍＬ）懸濁液にＮ－メトキシ－Ｎ，３，３－トリメチル－シクロブタンカルボキサミド（２．７２ｇ、１４．９３１ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を０℃で滴加した。混合物を０℃で５分間撹拌し、その後、室温に到達させ、２時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＭＴＢＥ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、無色のＭＴＢＥ／ＴＨＦ溶液として粗３，３－ジメチルシクロブタン カルバルデヒド（１．６７４８ｇ、１００％）を得た。

【０２７４】

ステップ３：２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）アセトニトリル

【化１９２】



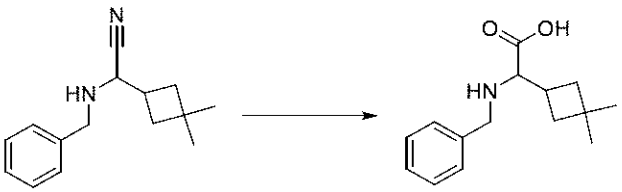
６Ｎ ＮａＯＨトラップを備えた三つ口丸底フラスコに、粗３，３－ジメチルシクロブタンカルバルデヒド（１．６７５ｇ、１４．９３３ｍｍｏｌ）の５：１ ＭＴＢＥ／ＴＨＦ溶液（約１８０ｍＬ）溶液及びベンジルアミン（１．８１４９ｇ、１．８５ｍＬ、１６

．９３７ｍｍｏｌ）を充填した。混合物に、酢酸（９７１．５２ｍｇ、０．９２ｍＬ、１６．１７８ｍｍｏｌ）、その後、シアン化トリメチルシリル（１．５１４６ｇ、１．９１ｍＬ、１５．２６７ｍｍｏｌ）を０℃で緩徐に添加した。混合物を室温まで加温し、１８時間撹拌した。混合物を水（１５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：１２０ｇ、勾配：０－２０％酢酸エチル／ヘプタン）による精製により、薄黄色の油として２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）アセトニトリル（１．６６ｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３８－７．２７（ｍ、５Ｈ）、４．０７（ｄ、Ｊ＝１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８３（ｄ、Ｊ＝１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４６（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６６－２．５３（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．１６（ｓ、３Ｈ）、１．０９（ｓ、３Ｈ）；１つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２８．１６２６４、実測値２２９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９分；ＬＣ法Ｉ。

【０２７５】

ステップ４：２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）酢酸

【化１９３】

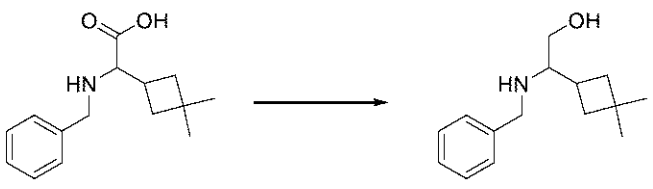


２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）アセトニトリル（１．６６ｇ、７．０２２９ｍｍｏｌ）を酢酸（９．８２０８ｇ、９．３ｍＬ、１６３．５４ｍｍｏｌ）及び塩酸（５６ｍＬ　１２Ｍ、６７２．００ｍｍｏｌ）中に溶解させた。混合物を１００℃で１８時間撹拌した。追加の酢酸（３．１６８０ｇ、３ｍＬ、５２．７５４ｍｍｏｌ）及び塩酸（２０ｍＬ　１２Ｍ、２４０．００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で２０時間撹拌した。溶液を１０～１５℃まで冷却し、ｐＨを飽和重炭酸ナトリウム水溶液で３～４まで上昇させ、混合物を濾過し、固体を水（１５ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、灰色の固体として２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）酢酸（１．４８６ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ　７．５２－７．４０（ｍ、５Ｈ）、４．１９（ｄ、Ｊ＝１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９（ｄ、Ｊ＝１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３８（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、２．７０－２．５５（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．７５（ｍ、４Ｈ）、１．１６（ｓ、３Ｈ）、１．０５（ｓ、３Ｈ）；２つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４７．１５７２３、実測値２４８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３分；ＬＣ法Ｉ。

【０２７６】

ステップ５：２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エタノール

【化１９４】

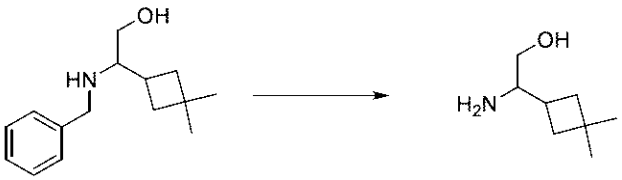


２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）酢酸（１．４８６ｇ、６．００２１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２３ｍＬ）溶液にボランテトラヒドロフラン錯体／ＴＨＦ溶液（１９．４ｍＬ　１Ｍ、１９．４００ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応物を０℃で３０分間、その後、室温で１８時間撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、その後、メタノール（２５ｍＬ）を緩徐に添加してクエンチし、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）と１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）との間で分配した。二相混合物を完全に溶解するまで激しく撹拌し、層を分離し、水層を酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エタノール（１．０７ｇ、６９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４５－７．２８（ｍ、５Ｈ）、３．８３－３．７３（ｍ、２Ｈ）、３．５９（ｄｄ、Ｊ＝１０．５、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２７（ｄｄ、Ｊ＝１０．６、４．５　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６０（ｄｔ、Ｊ＝９．８、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．３６（ｄｑ、Ｊ＝１７．９、８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９２－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．５４－１．４３（ｍ、３Ｈ）、１．１４（ｓ、３Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）；１つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３３．１７７９６、実測値２３４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２７分；ＬＣ法Ｉ。

【０２７７】

ステップ６：２－アミノ－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エタノール

【化１９５】

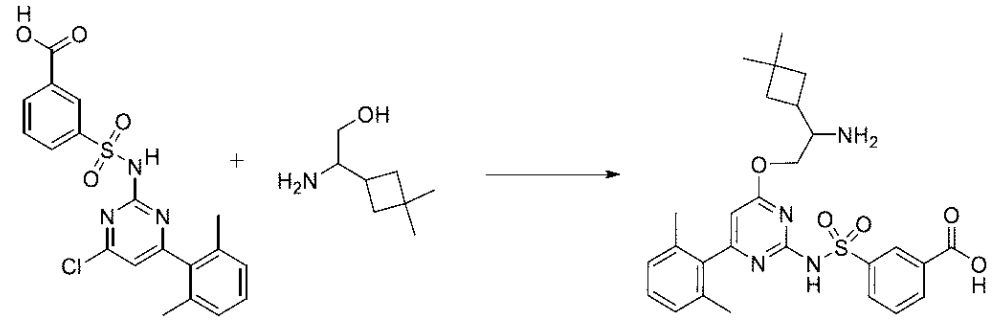


２－（ベンジルアミノ）－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エタノール（１．０７ｇ、４．１２６９ｍｍｏｌ）のメタノール（１８ｍＬ）脱気溶液に１０重量％パラジウム炭素（５０％湿潤）（４５５ｍｇ、０．２１３８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で５分間パージし、その後、水素を溶液に１０分間通気した。その後、混合物を水素雰囲気（１気圧）下で１８時間撹拌した。混合物を短いセライトパッドに通して濾過し、パッドをメタノール（３０ｍＬ）ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮して、無色の油として２－アミノ－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エタノール（６３２ｍｇ、１０２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　３．５５（ｄｄ、Ｊ＝１０．５、３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．１７（ｄｄ、Ｊ＝１０．５、７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．７５－２．６６（ｍ、１Ｈ）、２．１７－２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．７３（ｍ、２Ｈ）、１．５８－１．４３（ｍ、２Ｈ；水と重複）、１．１５（ｓ、３Ｈ）、１．０６（ｓ、３Ｈ）；３つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４３．１３１０１、実測値１４４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．８３分；ＬＣ法Ｉ。

【０２７８】

ステップ７：３－［［４－［２－アミノ－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化１９６】



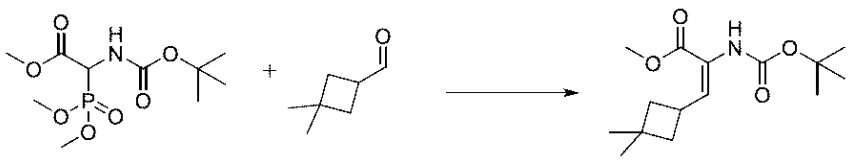
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．７４ｇ、４．１６４０ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エタノール（６３０ｍｇ、４．１７８７ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（１７ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．７ｍＬ）溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．７ｇ、１７．６８９ｍｍｏｌ）を１０～１５℃で添加し、その後、混合物を１時間撹拌した。反応物を１Ｎ塩酸溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、２－メチルテトラヒドロフラン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（８０ｍＬ）で粉砕し、沈殿物を濾過により収集し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、凍結乾燥後に白色の固体として３－［［４－［２－アミノ－２－（３，３－ジメチルシクロブチル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．４５３ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．２１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．４４（ｔ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９－７．９５（ｍ、５Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．２８（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、６．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４－３．４３（ｍ、１Ｈ）、２．４８－２．３８（ｍ、１Ｈ，ＤＭＳＯと重複）、２．０１（ｂｒ．ｓ．、６Ｈ）、１．８７－１．８０（ｍ、１Ｈ）、１．７７－１．６５（ｍ、３Ｈ）、１．１３（ｓ、３Ｈ）、１．０６（ｓ、３Ｈ）；１つの不安定プロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２４．２０９３５、実測値５２５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．５３分；ＬＣ法Ｊ。

【０２７９】

実施例２２：３－［［４－［２－アミノ－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：（Ｅ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロパ－２－エン酸メチル

【化１９７】



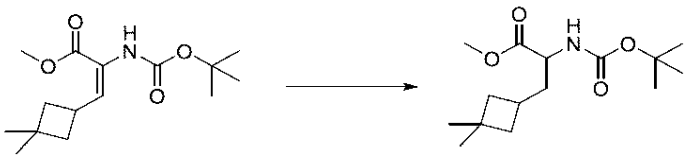
火力乾燥させたフラスコに、３，３－ジメチルシクロブタンカルバルデヒド（１．６６９５ｇ、１４．８８４ｍｍｏｌ）（ジエチルエーテル／ＴＨＦ溶液）、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（１．８０６ｇ、５．９５４３ｍｍｏｌ）、及び乾燥ジオキサン（１１９ｍＬ）をＮ$_{2}$下で入れた。溶液を０℃まで冷却し、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（３．５０８６ｇ、３．９ｍＬ、２９．８５３ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を室温に緩徐に到達させ、３日間撹拌し

た。水（１５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（５０ｍＬ）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。残渣を、ＡｃＯＥｔ／ヘプタン勾配（１８ＣＶにわたって０－１５％）で溶出する２５ｇ　ＧＯＬＤカートリッジでのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を合わせ、減圧下で濃縮して、白色の半固体として（Ｅ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロパ－２－エン酸メチル（１．８１７ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．６２（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．８６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．７８（ｓ、３Ｈ）、３．２０（ｓｘｔ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０７－２．０１（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）、１．１７（ｓ、３Ｈ）、１．０７（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８３．１７８４、実測値３０６．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；２２８．２（Ｍ－５５）＋；保持時間：１．９４８分；ＬＣ法Ｉ。

【０２８０】

ステップ２：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロパン酸メチル

【化１９８】

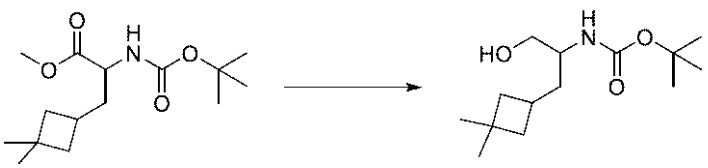


火力乾燥させたフラスコに、（Ｅ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロパ－２－エン酸メチル（１．８１７ｇ、５．８９９３ｍｍｏｌ）、パラジウム炭素（６２８ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．５９０１ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（２３ｍＬ）をN_{2}下で入れた。水素を懸濁液に５分間通気した。その後、反応物をH_{2}（１気圧）下で１９時間撹拌した。その後、窒素を混合物に１０分間通気した。反応混合物を、ＭｅＯＨを含むセライトパッドで直接濾過した。溶液をセライトパッドで再び濾過し、その後、ナイロン０．４５μｍフィルターに通して濾過して、透明な溶液を得た。溶媒を減圧下で除去して、淡黄色の油として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロパン酸メチル（１．６０１６ｇ、９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．９４（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８－４．１６（ｍ、１Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）、２．２７（ｓｐｔ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９３－１．８２（ｍ、３Ｈ）、１．７８－１．７１（ｍ、１Ｈ）、１．５２－１．３６（ｍ、１１Ｈ）、１．１２（ｓ、３Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８５．１９４、実測値３０８．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；１８６．２（Ｍ－９９）＋；保持時間：１．９９９分；ＬＣ法Ｉ。

【０２８１】

ステップ３：Ｎ－［１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１９９】



火力乾燥させたフラスコに、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３

，３－ジメチルシクロブチル）プロパン酸メチル（１．６ｇ、５．３２６３ｍｍｏｌ）及び乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）をN_2下で入れた。結果として得られた溶液を０℃まで冷却し、ＬｉＡｌH_4／ＴＨＦ溶液（２Ｍの４．２ｍＬ、８．４０００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で５分間撹拌し、その後、室温まで加温し、２時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却した。水（３１９μＬ）、続いて、１５％ＮａＯＨ水溶液（３１９μＬ）、その後、水（９５７μＬ）を滴加した。溶液を室温に到達させ、３０分間撹拌した。その後、硫酸マグネシウムを混合物に添加し、１５分間撹拌し続けた。溶液をセライトパッドで直接濾過し、ＤＣＭで洗浄し、減圧下で濃縮して、白色の固体として粗Ｎ－［１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２６ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．５５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．６８－３．６１（ｍ、１Ｈ）、３．６０－３．５３（ｍ、１Ｈ）、３．５３－３．４６（ｍ、１Ｈ）、２．３６（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．３１－２．２０（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．５６－１．４９（ｍ、２Ｈ、水と重複）、１．４９－１．３７（ｍ、１１Ｈ）、１．１３（ｓ、３Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５７．１９９１、実測値２８０．２（Ｍ＋２３）$^+$；２０２．２（Ｍ－５５）＋；保持時間：１．８４２分；ＬＣ法Ｉ。

【０２８２】

ステップ４：２－アミノ－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロパン－１－オール

【化２００】

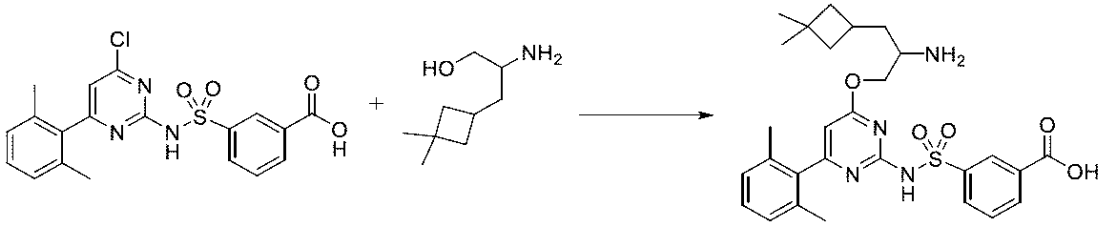


反応管に、Ｎ－［１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２６ｇ、４．６５０９ｍｍｏｌ）及び乾燥ＤＣＭ（１８ｍＬ）をN_2下で入れた。結果として得られた溶液を０℃まで冷却し、ＨＣｌ／ジオキサン溶液（１１．６ｍＬ　４Ｍ、４６．４００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で５分間撹拌し、その後、室温まで加温し、１６時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して、薄ピンク色の固体として粗２－アミノ－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（９９２．１ｍｇ、１０５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．０５－７．５７（ｍ、３Ｈ）、５．３４－５．１７（ｍ、１Ｈ）、３．５８－３．５０（ｍ、１Ｈ）、２．９１（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．３５－２．２３（ｍ、１Ｈ）、１．８９－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５５（ｍ、２Ｈ）、１．４４－１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．１１（ｓ、３Ｈ）、１．０３（ｓ、３Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定プロトン）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５７．１４６６７、実測値１５８．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．１５８分；ＬＣ法Ｉ。

【０２８３】

ステップ５：３－［［４－［２－アミノ－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２０１】



２－アミノ－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロパン－１－オール（塩酸塩）

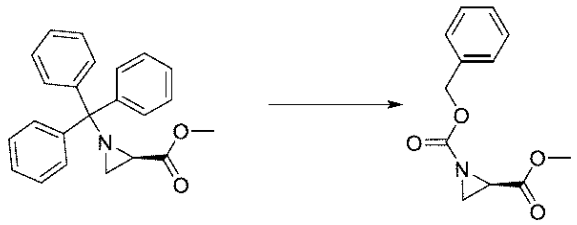
（９９０ｍｇ、４．８５５１ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（３．３ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．１３ｇ、５．０９７３ｍｍｏｌ）の２－ＭｅＴＨＦ（２９．７ｍＬ）溶液に添加した。その後、混合物を１０～１５℃まで冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．８ｇ、２８．２６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１０～１５℃で２時間撹拌し、その後、０℃まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）を添加してクエンチした。二相混合物を０℃で１５分間撹拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を、ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ＨＣｌ水溶液）勾配（４ＣＶにわたって５％、その後、２０ＣＶにわたって５－７０％）で溶出する１２０ｇ　C_{18}　ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を合わせ、減圧下で濃縮した。その後、生成物を凍結乾燥させて、オフホワイトの固体として３－［［４－［２－アミノ－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２．１２５１ｇ、７４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．８１－１１．７１（ｍ、１Ｈ）、８．４８－８．４２（ｍ、１Ｈ）、８．２３－８．０５（ｍ、５Ｈ）、７．７１（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３０（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．３１（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４０－３．３３（ｍ、１Ｈ，水と重複）、２．３５－２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．１０－１．９３（ｍ、６Ｈ，ＭｅＣＮと重複）、１．８６（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．８１－１．６５（ｍ、３Ｈ）、１．４４（ｔ、Ｊ＝９．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３７（ｔ、Ｊ＝９．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．１０（ｓ、３Ｈ）、１．０２（ｓ、３Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定プロトン）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５３８．２２５、実測値５３９．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．６４２分；ＬＣ法Ｉ。

【０２８４】

実施例２３：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロプロポキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：（２Ｒ）－アジリジン－１，２－ジカルボン酸Ｏ１－ベンジルＯ２－メチル

【化２０２】



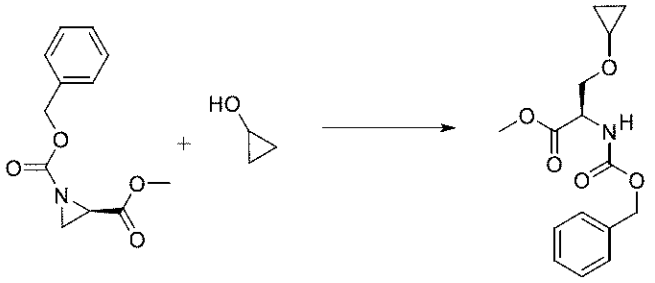
ＴＦＡ（３５．５２０ｇ、２４ｍＬ、３１１．５２ｍｍｏｌ）を（２Ｒ）－１－トリチルアジリジン－２－カルボン酸メチル（６．６ｇ、１９．２１９ｍｍｏｌ）のクロロホルム（２４ｍＬ）及びメタノール（２４ｍＬ）混合物溶液に０℃で１０分間かけて添加した。反応物を窒素下氷浴中で４時間撹拌した。溶媒を真空中０℃で除去した。ジエチルエーテル（３×３０ｍＬ）で共沸させてＴＦＡを完全に除去した。残渣をエーテル（３０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）との間で分配した。エーテル層を水（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物水溶液を重炭酸ナトリウム（１０．５ｇ、１２４．９９ｍｍｏｌ）で塩基性にした。酢酸エチル（１５０ｍＬ）を水層に添加し、混合物を０℃まで冷却した。クロロギ酸ベンジル（３．３６００ｇ、２．８ｍＬ、１９．６９６ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、反応物を室温で２０時間撹拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を真空下で濃縮して、透明な液体として（２Ｒ）－アジリジン－１，２－ジカルボン酸Ｏ１－ベンジルＯ２－メチル（４．４３６ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭ

Ｒ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．４７－７．２７（ｍ、５Ｈ）、５．１５（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．７１（ｓ、３Ｈ）、３．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．５、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６０（ｄｄ、Ｊ＝３．２、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４８（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）．

【０２８５】

ステップ２：（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロプロポキシ）プロパン酸メチル

【化２０３】

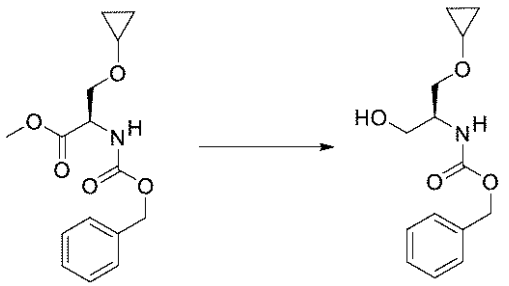


（２Ｒ）－アジリジン－１，２－ジカルボン酸Ｏ１－ベンジルＯ２－メチル（２ｇ、８．５０２１ｍｍｏｌ）及びシクロプロパノール（１．８３４０ｇ、２ｍＬ、３１．５７８ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（１１５．００ｍｇ、０．１ｍＬ、０．８１０３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）及びＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。２つの層を分離し、水層をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、０～２０％アセトン／ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、透明な液体として（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロプロポキシ）プロパン酸メチル（１．５７８ｇ、６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９３．１２６３、実測値２９４．４（Ｍ＋１）$^{+}$；ＬＣ法Ｅ。

【０２８６】

ステップ３：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（シクロプロポキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル

【化２０４】



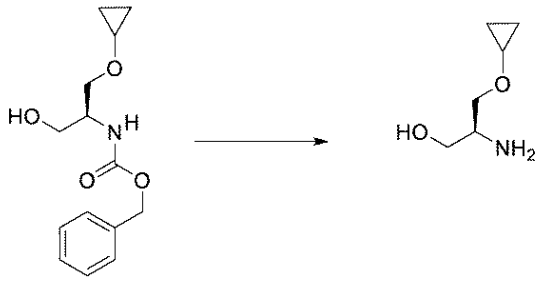
（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロプロポキシ）プロパン酸メチル（１．５７８ｇ、５．３７９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）及びメタノール（５ｍＬ）溶媒混合物溶液に水素化ホウ素ナトリウム（５２０ｍｇ、１３．７４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、０－３０％アセトン／ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体としてＮ－［（１Ｓ）－１－（シクロプロポキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル（１．１３８ｇ、８０％）を得たＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６５．１３１４、実測値２６６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間

：２．１９分；ＬＣ法Ｅ。

【０２８７】

ステップ４：（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロプロポキシ）プロパン－１－オール

【化２０５】

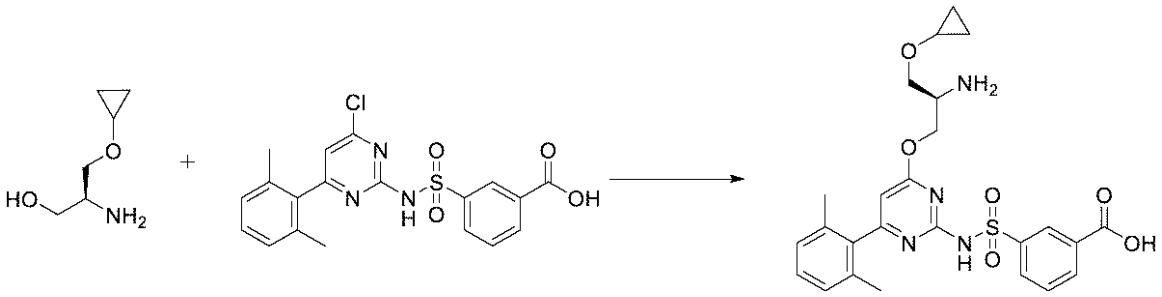


Ｎ－［（１Ｓ）－１－（シクロプロポキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル（１．１３８ｇ、４．２８９４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０ｍＬ）溶液に１０％Ｐｄ／Ｃ（４５８ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．４３０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を水素ガス（１気圧）下で３時間水素化した。触媒をセライトパッドに通して濾過して除去した。濾液を真空下で濃縮して、透明なゲルとして（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロプロポキシ）プロパン－１－オール（５３３ｍｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，アセトン－ｄ$_{6}$）δ ３．６１（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、４．５ Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４（ｄｄ、Ｊ＝９．５、４．８ Ｈｚ、１Ｈ）、３．５１－３．４３（ｍ、２Ｈ）、３．３０（ｔｔ、Ｊ＝６．０、３．０ Ｈｚ、１Ｈ）、３．０６（ｔｔ、Ｊ＝６．２、４．６ Ｈｚ、１Ｈ）、１．８３（ｓ、３Ｈ）、０．６２－０．５３（ｍ、２Ｈ）、０．５３－０．４４（ｍ、２Ｈ）．

【０２８８】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロプロポキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２０６】



３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．６１５ｇ、３．８６４９ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロプロポキシ）プロパン－１－オール（５３３ｍｇ、３．８６０２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１２ｍＬ）溶液にｔＢｕＯＮａ（２．５６ｇ、２６．６３８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を１Ｎ ＨＣｌ（３５ｍＬ）でクエンチした。生成物を酢酸エチル（３×３５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を１：１酢酸エチル及びヘキサン（２０ｍＬ）でトリチュレーションして、オフホワイトの固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロプロポキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．６５４ｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １３．３８（ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｔ、Ｊ＝１．８ Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、３Ｈ）、８．１９－８．０８（ｍ、２Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８

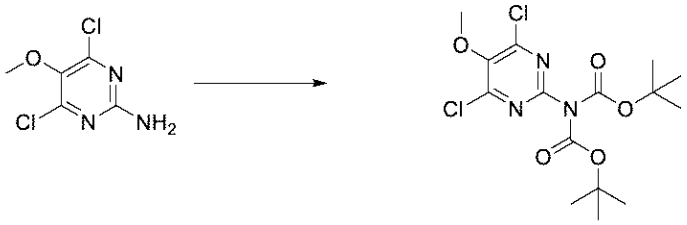
Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１－７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３２（ｓ、１Ｈ）、４．４１－４．２７（ｍ、２Ｈ）、３．７８－３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．７０－３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．４５－３．３９（ｍ、１Ｈ）、１．９９（ｓ、６Ｈ）、０．６１－０．５４（ｍ、２Ｈ）、０．５３－０．４３（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１２．１７３、実測値５１３．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５４分；ＬＣ法Ｈ。

【０２８９】

実施例２４：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２０７】

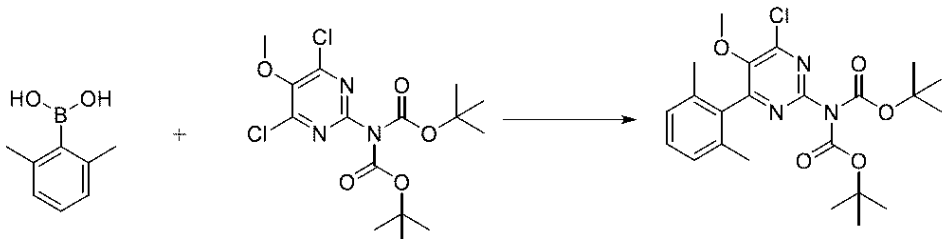


４，６－ジクロロ－５－メトキシ－ピリミジン－２－アミン（１１．７３ｇ、６０．４５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液に、ＤＭＡＰ（５９１ｍｇ、４．８３７６ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（２７．７ｇ、２９．１５８ｍＬ、１２６．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した後、ブライン（２００ｍＬ）及び水（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１．５５ｇ、９０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３９３．０８５８２、実測値３９４．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．４４分；ＬＣ法Ｅ。

【０２９０】

ステップ２：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２０８】



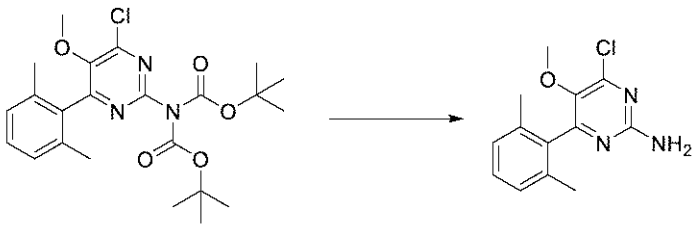
ＤＭＥ（２２５ｍＬ）及び水（３１ｍＬ）中に溶解させたＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１．５８ｇ、８０．１０１ｍｍｏｌ）溶液に（２，６－ジメチル－フェニル）ボロン酸（１６．５ｇ、１１０．０１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（６８ｇ、２０８．７１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。窒素流を通気しながら溶液を１０分間撹拌した。その後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５．８６ｇ、８．００８７ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、８０℃に一晩加熱した。溶液を室温まで冷却した後、水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空下で濃縮した。有機残渣を、０～６０％酢酸エチル－ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－ｔｅ

ｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０．３５ｇ、１３５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４６３．１８７４、実測値４６４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．６８分；ＬＣ法Ｅ。

【０２９１】

ステップ３：４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－アミン

【化２０９】

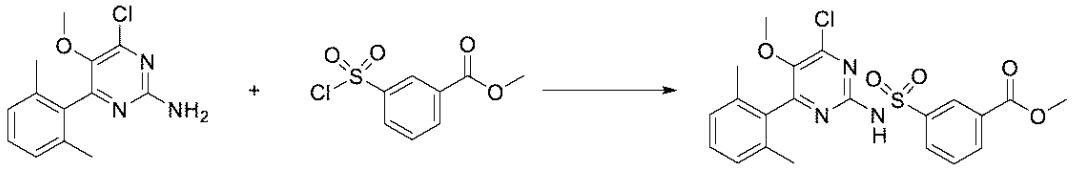


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０．３５ｇ、１０８．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５００ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン溶液（１００ｍＬ　４Ｍ、４００．００ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で一晩撹拌した後、真空中で濃縮した。その後残渣を重炭酸ナトリウム（４００ｍＬ）で塩基性化し、酢酸エチル（５００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濃縮し、次いでヘキサン（２×５０ｍＬ）でトリチュレーションして、４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－アミン（１０．１６ｇ、３６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．０８２５５、実測値２６４．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．７３分；ＬＣ法Ｅ。

【０２９２】

ステップ４：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２１０】

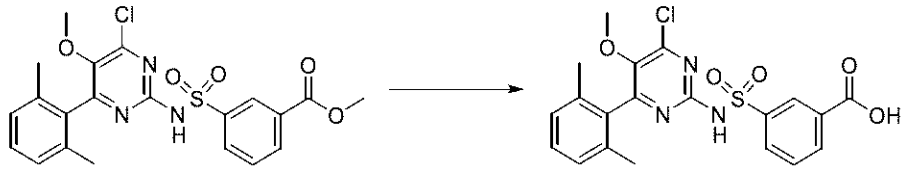


４－クロロ－６－（２，６－ジメチル－フェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－アミン（２２３ｍｇ、０．８４５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に３－クロロスルホニル安息香酸メチル（４９６ｍｇ、２．１１３７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。その後、温度を５℃未満で保ちながらリチウムｔｅｒｔ－アモキシド（５８４．００ｍｇ、２ｍＬ　４０％（ｗ／ｗ）、２．４８３０ｍｍｏｌ）を溶液に滴加した。溶液を３時間撹拌しながら室温まで加温させた。溶液を１Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）で酸性化し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、有機層を真空中で濃縮して、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（３８６ｍｇ、９９％）の黄色固体を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４６１．０８１２、実測値４６２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．１８分；ＬＣ法Ｅ。

【０２９３】

ステップ５：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２１１】



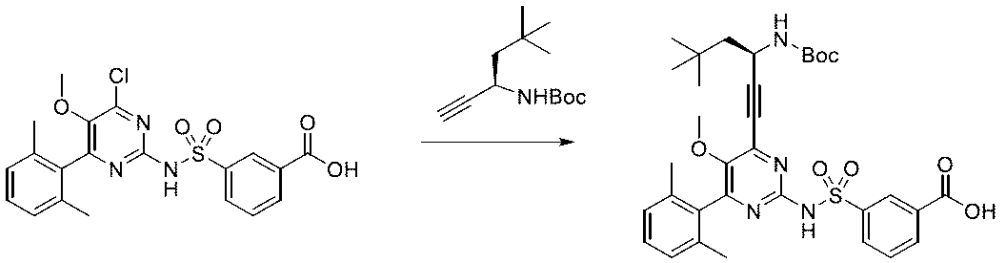
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（３８６ｍｇ、０．８３５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にＮａＯＨ水溶液（５ｍＬ　１Ｍ、５．０００００ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌した。溶液を１Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を使用して酸性化し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した後、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、白色固体として、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチル－フェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３１４ｍｇ、８４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４４７．０６５５８、実測値４４８．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．９分；ＬＣ法Ｅ。

【０２９４】

実施例２５：３－［［４－［（３Ｓ）－３－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：３－［［４－［（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－１－イニル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２１２】



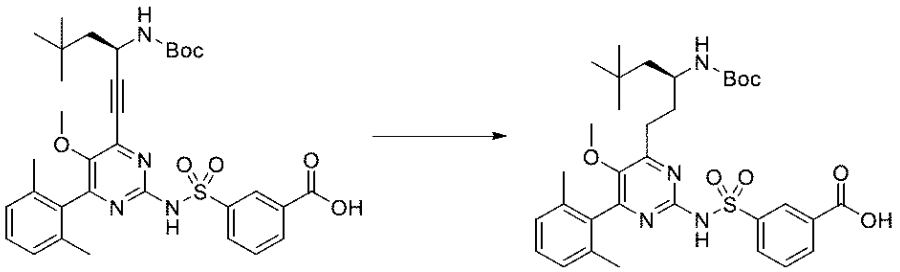
還流凝縮器を備えたフラスコに、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３．５ｇ、７．８１４４ｍｍｏｌ）及びＮ－［（１Ｒ）－１－エチニル－３，３－ジメチル－ブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８１ｇ、１０．９１６ｍｍｏｌ）を充填し、アルゴンでパージした。次いで、固体をＤＭＳＯ（３８ｍＬ）で処理し、アルゴンで更に４時間脱気した。次いで、溶液を、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９９４ｍｇ、０．８６０２ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１９５ｍｇ、１．０２３９ｍｍｏｌ）で処理した。その後、アルゴンを反応溶液に６０分間通気した。反応物をＴＥＡ（７．９８６０ｇ、１１ｍＬ、７８．９２１ｍｍｏｌ）で室温で処理し、油浴中で７５℃で５時間１５分間加熱し、１２時間かけて室温まで冷却した。次いで、反応物を、追加のＮ－［（１Ｒ）－１－エチニル－３－メチル－ブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９４ｇ、４．４４８６ｍｍｏｌ）で処理し、アルゴンで６０分間スパージした。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２７１ｍｇ、０．２３４５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３０ｍｇ、０．１５７５ｍｍｏｌ）を添加し、次いでアルゴンで６０分間スパージし、次いでＴＥＡ（３．６３００ｇ、５ｍＬ、３５．８７３ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を７５℃で更に５時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（３７５ｍＬ）に注いで、Ｅｔ$_2$Ｏ（２５０ｍＬ）で希釈した。２つの層を分離させた。エーテル層を１Ｍ　ＮａＯＨ（１０ｍＬ）で逆抽出した。エーテル層を廃棄した。合わせた水層を、１０％（ｗ／ｖ）クエン酸水溶液でｐＨ＝４になるまで酸性化し、酢酸エチル（３×１

００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して褐色の粗混合物（７ｇ）を得た。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇ　ＳｉＯ２、ドライロード、３０分間にわたる０～３５％アセトン／ヘキサン（０．３％酢酸で緩衝）の勾配で溶出）により精製した。適切な画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣をＥｔ２Ｏで希釈し、真空中で濃縮し、このサイクルを３回繰り返して、脆い黄色固体として目的物である３－［［４－［（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－１－イニル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．８７ｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．３６（ｓ、１Ｈ）、１１．９３（ｓ、１Ｈ）、８．３６（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．５９（ｑ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４５（ｓ、３Ｈ）、１．７８（ｓ、６Ｈ）、１．７５－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）、０．９５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６３６．２６１８、実測値６３７．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．６３分；ＬＣ法Ｄ。

【０２９５】

ステップ２：３－［［４－［（３Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２１３】



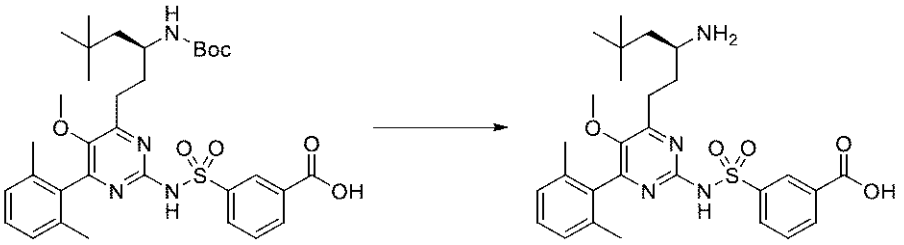
３－［［４－［（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－１－イニル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．２９ｇ、３．４１６５ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（３５ｍＬ）溶液を、Ｐｄ／Ｃ（８００ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．７５１７ｍｍｏｌ）とともに充填し、Ｎ$_{2}$で６回、４０ｐｓｉの圧力までスパージした。次いで、容器にＨ$_{2}$（６０ＰＳＩ）を６回充填し、６０ＰＳＩに保持した。反応物を室温で２０時間、Ｐａｒｒシェーカーで撹拌した。反応物を、追加のＰｄ／Ｃ（８００ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．７５１７ｍｍｏｌ）で処理し、同じ様式でＨ$_{2}$　ｇ（６０ｐｓｉ）を充填した。圧力をＨ$_{2}$　ｇ（２０ｐｓｉ）に低減させた。反応物を室温で２０時間、Ｐａｒｒシェーカーで撹拌した。圧力を（６０ＰＳＩ）Ｈ$_{2}$に増加させた。反応物を室温で２０時間撹拌した。反応物をセライトを通して濾過し、ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）で洗浄した。反応物を真空中で濃縮し、橙色の固体を得た。この物質を再びＡｃＯＨ（３５ｍＬ）中に溶解させ、Ｐｄ／Ｃ（８００ｍｇ、１０％ｗ／ｗ、０．７５１７ｍｍｏｌ）で処理しＮ$_{2}$で６回、４０ｐｓｉの圧力までスパージした。次いで、容器にＨ$_{2}$（６０ＰＳＩ）を６回充填し、６０ＰＳＩに保持した。反応物を室温で３３時間、Ｐａｒｒシェーカーで撹拌した。反応物をセライトを通して濾過し、ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を収集し、減圧下で濃縮して、橙色の固体として目的物である３－［［４－［（３Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．３７ｇ、９７％）の粗混合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホ

ルム－ｄ）δ　９．１７－９．０１（ｍ、１Ｈ）、８．３２－８．１５（ｍ、２Ｈ）、７．５８（ｔ、Ｊ＝７．９、７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｔ、Ｊ＝７．３、７．３　Ｈｚ、２Ｈ）、４．５４（ｄ、Ｊ＝９．８　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１－３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．２８（ｓ、３Ｈ）、２．９３－２．６７（ｍ、２Ｈ）、２．０４（ｓ、３Ｈ）、１．９９（ｓ、３Ｈ）、１．８９－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．５２－１．４３（ｍ、９Ｈ）、１．４１－１．２３（ｍ、２Ｈ）、０．９９－０．９３（ｍ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６４０．２９３１、実測値６４１．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．６１分；ＬＣ法Ｄ。

【０２９６】

ステップ３：３－［［４－［（３Ｓ）－３－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２１４】



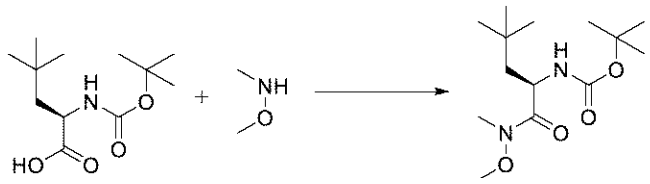
３－［［４－［（３Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．３７ｇ、３．２９９１ｍｍｏｌ）を充填したフラスコをアルゴンでパージした。固体を、室温でＴＦＡ（９．５ｍＬ）で処理した。反応物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、濃橙色の粘性残渣として目的化合物（３．２１ｇ）を得た。残渣をＴＢＭＥ（９ｍＬ）中に溶解させ、ｎ－ヘキサン（２００ｍＬ）中に滴加し、沈殿物を濾過により迅速に収集し、真空中で乾燥させて、薄黄橙色の粉末として目的物である３－［［４－［（３Ｓ）－３－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（トリフルオロ酢酸（１））（２．１９３８ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．４６（ｓ、１Ｈ）、１１．７９（ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１７（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｄｔ、Ｊ＝８．０、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｓ、３Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．２８－３．２１（ｍ、４Ｈ）、２．９３－２．７６（ｍ、２Ｈ）、１．９４－１．７９（ｍ、８Ｈ）、１．５３－１．４２（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４０．２４０６６、実測値５４１．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０１分；ＬＣ法Ｈ。

【０２９７】

実施例２６：３－［［４－［（３Ｓ）－３－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：Ｎ－［（１Ｒ）－１－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－３，３－ジメチル－ブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１５】

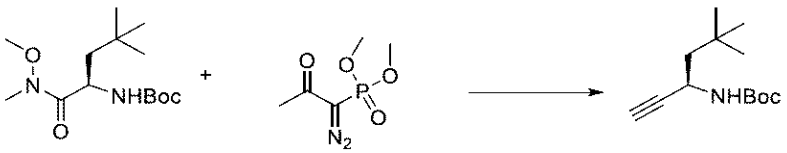


（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４，４－ジメチル－ペンタン酸（２９．６ｇ、１２０．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４５０ｍＬ）溶液を添加し、－１０℃で撹拌した。次いで、ＨＯＢｔ（１７．３ｇ、１２８．０３ｍｍｏｌ）及び１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（塩酸塩）（３４．６ｇ、１８０．４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－１０℃で１５分間撹拌し、Ｎ－メトキシメタンアミン（塩酸塩）（１２．１５ｇ、１２４．５６ｍｍｏｌ）を一度に添加し、続いて、ＤＩＰＥＡ（３８．９５５ｇ、５２．５ｍＬ、３０１．４１ｍｍｏｌ）を１５分かけて滴加した（内部温度－９℃）。浴は－１５℃であった。反応物を１６時間かけて室温まで加温した。ＨＣｌ（２７０ｍＬ　１Ｍ、２７０．００ｍｍｏｌ）でｐＨ＝３になるまで処理された反応物はクエンチされた。混合物を濾過し、濾液の２つの層を分離した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム（５００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、無色のワックスとしてＮ－［（１Ｒ）－１－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－３，３－ジメチル－ブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３．５２ｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　５．１０－４．９２（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．６９（ｍ、１Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、１．５６（ｄｄ、Ｊ＝１４．３、３．０　Ｈｚ、２Ｈ）、１．４２（ｓ、９Ｈ）、０．９７（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８８．２０４９、実測値２８９．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．９５分；ＬＣ法Ｄ。

【０２９８】

ステップ２：Ｎ－［（１Ｒ）－１－エチニル－３，３－ジメチルブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１６】



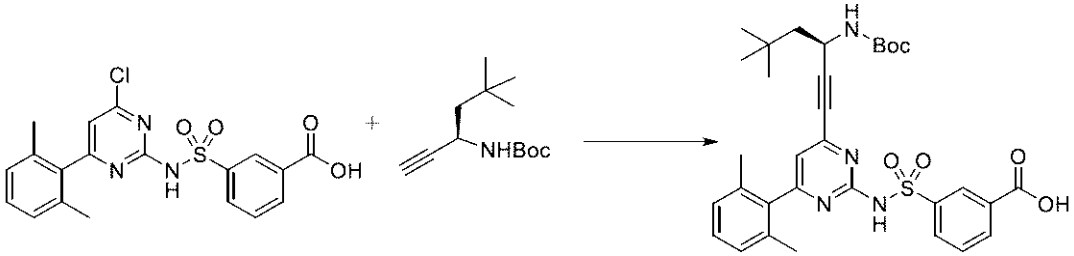
Ｎ－［（１Ｒ）－１－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－３，３－ジメチル－ブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１．２５ｇ、７３．６８７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５５０．００ｍＬ）溶液をＤＩＢＡＬ－Ｈ（１８４ｍＬ　１Ｍ、１８４．００ｍｍｏｌ）のトルエン溶液で－７２℃（内部温度）で８０分かけて滴加で処理した。反応物を同じ温度で２時間撹拌した。過剰なＤＩＢＡＬ－Ｈを、ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）で７０分かけてクエンチした。反応物を７０分かけて０℃まで緩徐に上昇させた。次いで、溶液を炭酸カリウム（３０．５ｇ、２２０．６９ｍｍｏｌ）で一度に処理し、１－ジメトキシホスホリル－１－（イミノ－λ^{4}－アザニリデン）プロパン－２－オン（２９．４４０ｇ、２３ｍＬ、１５２．４５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４００ｍＬ）溶液を、２時間３０分間にわたって反応物（０℃内部）に添加した。浴を１８時間かけて室温まで緩徐に加温した。反応物を飽和ロッシェル塩水溶液（７００ｍＬ）でクエンチし、反応物を６０分間撹拌した。ＤＣＭ及びＭｅＯＨの大部分を真空中で除去し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）で抽出した。水層をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、黄色の液体粗生成物を得た。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｃｏｍｂｉｆｌａ

ｓｈ（登録商標）　３３０ｇ　ＳｉＯ$_2$、液体ロード、１０カラム体積にわたる０～２０％Ｅｔ$_2$Ｏ／ヘキサン勾配で溶出）により精製した。純粋な画分を合わせ、溶媒を真空中で蒸発させて、透明な液体として生成物であるＮ－［（１Ｒ）－１－エチニル－３，３－ジメチル－ブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．３ｇ、５０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　４．６４（ｍ、１Ｈ）、４．４７（ｍ、１Ｈ）、２．２７（ｄ、Ｊ＝２．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７２－１．６５（ｍ、１Ｈ）、１．５７（ｄｄ、Ｊ＝１３．８、６．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）、０．９８（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２５．１７２８８、実測値２２６．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：５．４３分；ＬＣ法Ｄ。

【０２９９】

ステップ３：３－［［４－［（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－１－イニル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２１７】



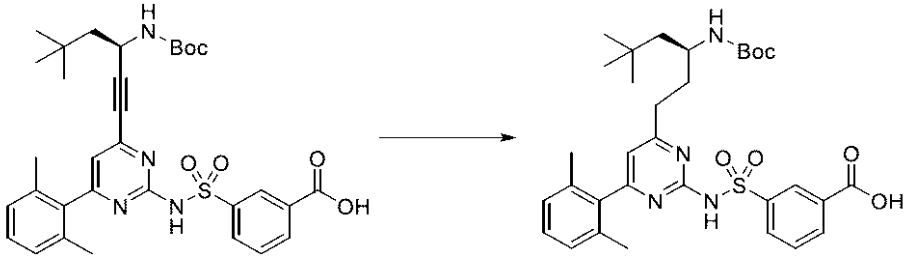
フラスコに、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１１．５ｇ、２７．５２１ｍｍｏｌ）及びＮ－［（１Ｒ）－１－エチニル－３，３－ジメチル－ブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．８６ｇ、３４．８８３ｍｍｏｌ）を充填し、アルゴンで２時間パージし、その後、固体をＤＭＳＯ（１１５ｍＬ）で処理し、更に２時間脱気した。次いで、溶液を、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（１．５９ｇ、１．３７６０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（５２２ｍｇ、２．７４０９ｍｍｏｌ）で処理し、反応物をアルゴンで更に１時間３０分間スパージした。次いで、溶液をＴＥＡ（２３．２３２ｇ、３２ｍＬ、２２９．５９ｍｍｏｌ）で処理し、油浴中で８０℃で４時間３０分間加熱した。次いで、反応物を、８０℃のＮ－［（１Ｒ）－１－エチニル－３－メチル－ブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１ｇ、５．２０５８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（４ｍＬ）溶液で処理し、この温度で更に４５分間加熱し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水（１．２Ｌ）及びジエチルエーテル（８００ｍＬ）で希釈し、Ｅｔ$_2$Ｏ（４００ｍＬ）で更に１回洗浄した。２つの層を分離し、エーテル層を取っておいた。水相をＥｔＯＡＣ（４００ｍＬ）で希釈し、クエン酸水溶液（１０重量／体積％）でｐＨ４に酸性化した。層を分離し、次いで水相を酢酸エチル（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）　３３０ｇ　ＳｉＯ$_2$、ドライロード、１０カラム体積にわたる２０～４０％アセトン／ヘキサン（０．３％酢酸で緩衝）勾配で溶出）により精製した。適切な画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン（５００ｍＬ）でトリチュレーションして、黄色の固体として３－［［４－［（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－１－イニル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１１ｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．１２（ｍ、１Ｈ）、８．２７（ｍ、２Ｈ）、７．５５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、４．９５（ｄ、Ｊ＝９．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、１Ｈ）、１．９７（ｓ、６Ｈ）、１．８１（ｍ、１Ｈ）、１．６８（ｍ、１Ｈ）、１．５３－１．４５（ｍ、９

Ｈ）、１．０２（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６０６．２５１２、実測値６０７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．７３分；ＬＣ法Ｄ。

【０３００】

ステップ４：３－［［４－［（３Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２１８】

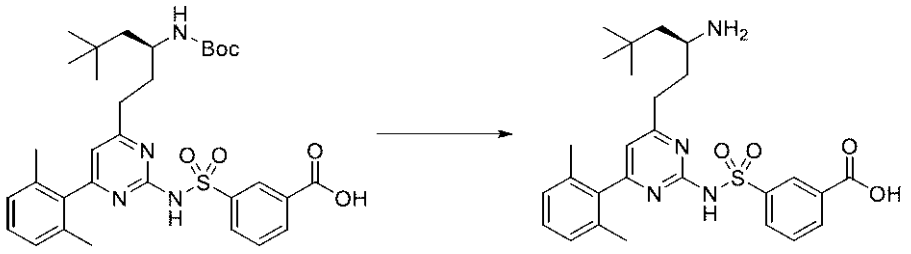


３－［［４－［（３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキサ－１－イニル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１１ｇ、１７．５８６ｍｍｏｌ）のエタノール（３８０ｍＬ）溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（２．７５ｇ、２．５８４１ｍｍｏｌ）炭素で処理した。反応物を窒素でパージし、次いで、Ｈ２ガスを懸濁液に通気させ、反応物を１気圧の水素下で室温で３時間撹拌した。触媒を濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮して、黄色の固体として３－［［４－［（３Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１０．７１ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．１３（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．１６（ｍ、２Ｈ）、７．５７（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．７５（ｓ、１Ｈ）、４．４９（ｄ、Ｊ＝９．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８４－３．７６（ｍ、１Ｈ）、２．８９－２．６１（ｍ、２Ｈ）、１．９８（ｓ、６Ｈ）、１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｍ、１０Ｈ）、１．３５－１．２７（ｍ、１Ｈ）、０．９５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６１０．２８２５３、実測値６１１．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．６１分；ＬＣ法Ｄ。

【０３０１】

ステップ５：３－［［４－［（３Ｓ）－３－アミノ－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２１９】



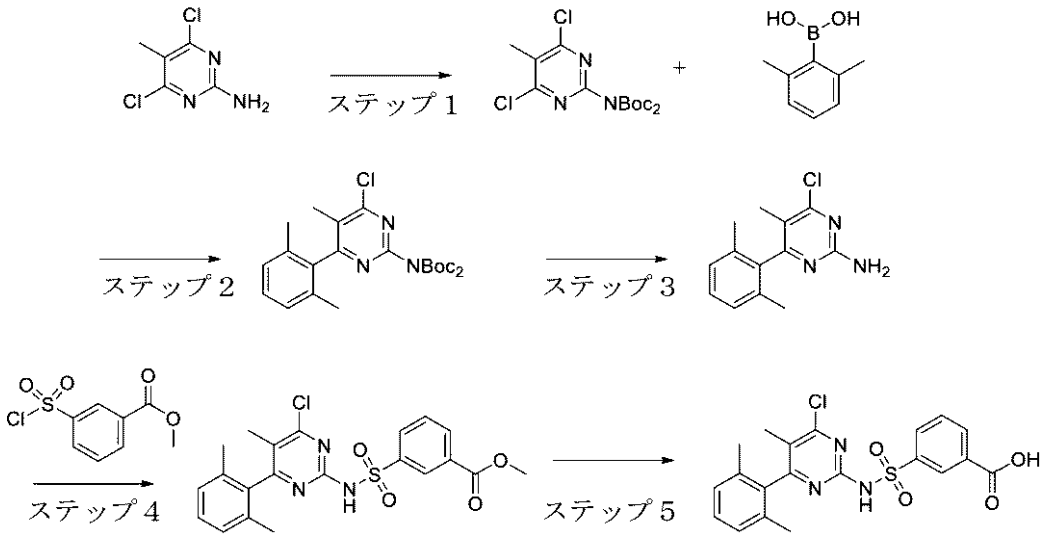
３－［［４－［（３Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１０．７１ｇ、１７．３６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４５ｍＬ）溶液をＨＣｌ／ジオキサン溶液（２５ｍＬ　４Ｍ、１００．００ｍｍｏｌ）で室温で５分間処理した。反応物を室温で２時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をＴＢＭＥ（６０ｍＬ）でトリチュレーションし、濾過し、ＴＢＭＥ（３０ｍＬ）ですすぎ、固体を真空中で乾燥させて、淡黄色の粉末として目的物である３－［［４－［（３Ｓ）－３－アミノ－

５，５－ジメチル－ヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９．７７９４ｇ、１００％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １３．３８（ｓ、１Ｈ）、１１．９１（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、２Ｈ）、８．０１（ｓ、３Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、７．０２（ｓ、１Ｈ）、３．１１－３．０４（ｍ、１Ｈ）、２．８９－２．７５（ｍ、２Ｈ）、１．９７－１．８６（ｍ、２Ｈ）、１．８５（ｓ、６Ｈ）、１．５０－１．３９（ｍ、２Ｈ）、０．８１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値５１０．２３００７、実測値５１１．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０３分；ＬＣ法Ｈ。

【０３０２】

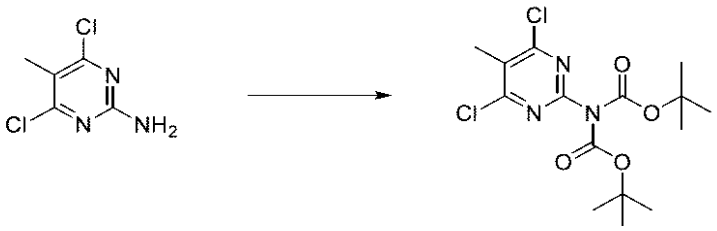
実施例２７：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

【化２２０】



ステップ１：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２２１】



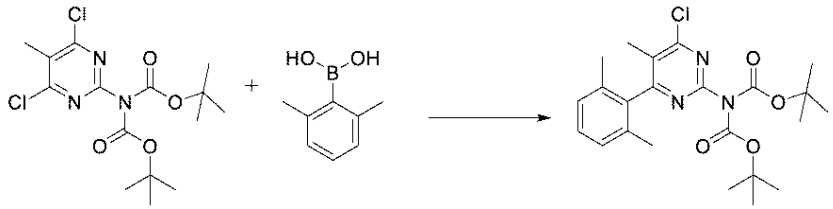
４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（５７．８５ｇ、３１８．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５８０ｍＬ）溶液に、炭酸ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチル（１５９．９２ｇ、１６８．３４ｍＬ、７１０．７７ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（３．９６ｇ、３２．０９０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を３時間撹拌した。反応混合物をＤＩ Ｈ$_{2}$Ｏ（２５０ｍＬ）でクエンチした。ＤＣＭ（１００ｍＬ）を添加した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質質量＝１２５．７１ｇ（黄色固体）。黄色の固体をヘキサン（３００ｍＬ、３時間）でトリチュレーションし、タイプ「Ｍ」ガラスフィルターを通して真空濾過し、固体をヘキサン（２×２００ｍＬ）ですすいだ。最終生成物（１０１．００ｇ）を黄色の固体として得た。Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－

５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０１．００ｇ、８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２．４８（ｓ、３Ｈ）、１．４７（ｓ、１８Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３７７．０９０９、実測値３７８．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．３９分；ＬＣ法Ｅ。

【０３０３】

ステップ２：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２２２】

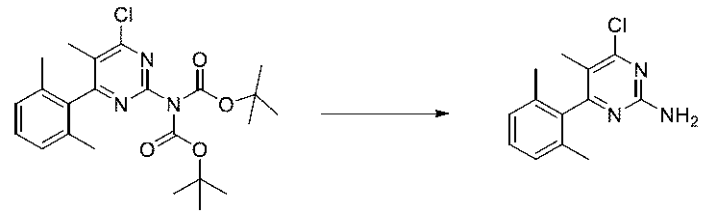


ＤＭＥ（８５０ｍＬ）及び水（１２０ｍＬ）に溶解したＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０．８５ｇ、３１９．５０ｍｍｏｌ）溶液に（２，６－ジメチル－フェニル）ボロン酸（５７．５ｇ、３８３．３８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２７１ｇ、８３１．７５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。窒素流を通気しながら溶液を１０分間撹拌した。その後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１１．７ｇ、１５．９９０ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、８０℃まで一晩加熱した。溶液を室温まで冷却した後、水（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空中で濃縮した。有機残渣を、シリカゲルのパッドを通して濾過し、１：３酢酸エチル－ヘキサンの溶液（３×１Ｌ）で洗浄して、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００．７１ｇ、５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４４７．１９２４７、実測値４４８．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．２４分；ＬＣ法Ｅ。

【０３０４】

ステップ３：４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化２２３】



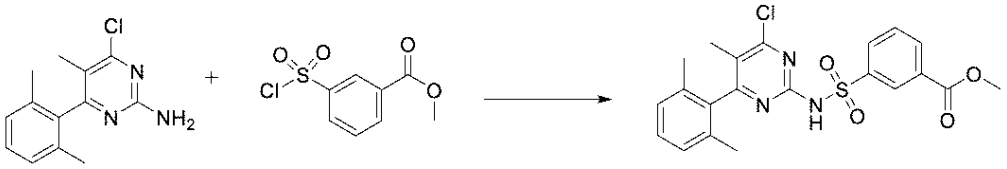
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００．７１ｇ、２２４．８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５００ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン溶液（２００ｍＬ　４Ｍ、８００．００ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で一晩撹拌した後、真空中で濃縮した。次いで、残渣を重炭酸ナトリウム（５００ｍＬ）で塩基性化し、酢酸エチル（１Ｌ）で抽出した。有機層をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濃縮し、その後、残渣をヘキサン（２×２００ｍＬ）でトリチュレーションして、オフホワイトの固体として４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（５４．８８ｇ、９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値２４７．０８７６３、実測値２４８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：

２．９４分；ＬＣ法Ｅ。

【０３０５】

ステップ４：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２２４】

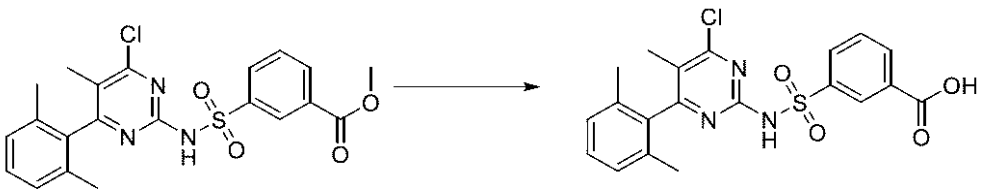


０℃で４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（３５ｇ、１４１．２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４００ｍＬ）溶液に３－クロロスルホニル安息香酸メチル（５０ｇ、２１３．０８ｍｍｏｌ）を添加した。その後、温度を５℃未満で保ちながらリチウムｔｅｒｔ－アモキシド（４６．４２８ｇ、１５９ｍＬ　４０％（ｗ／ｗ）、１９７．４０ｍｍｏｌ）を溶液に滴加した。溶液を３時間撹拌しながら室温まで加温させた。溶液を１Ｍ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）で酸性化し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、有機層を真空中で濃縮して、黄色の固体として３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（６３．０１ｇ、１００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４４５．０８６３、実測値４４６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．６３分；ＬＣ法Ｅ。

【０３０６】

ステップ５：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２２５】

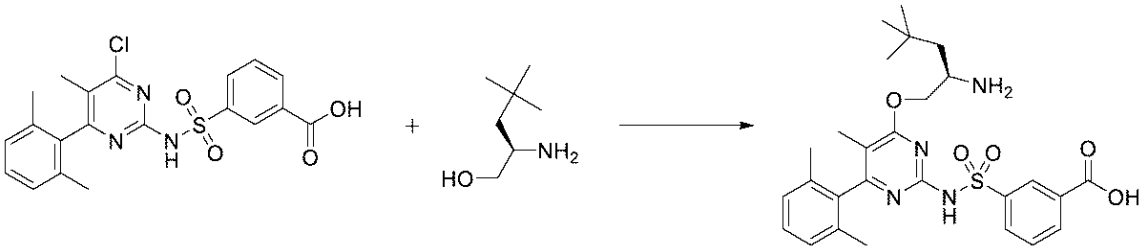


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（５９．５１ｇ、１３３．４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５００ｍＬ）溶液にＮａＯＨ水溶液（３００ｍＬ　２Ｍ、６００．００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。溶液を３Ｍ　ＨＣｌ（５００ｍＬ）を使用して酸性化し、酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した後、ブライン（５００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、有機残渣をエタノールで再結晶化し、濾過して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３４．４４ｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４３（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，２．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　４３１．０７０６５、実測値４３２．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４３分；ＬＣ法Ｅ。

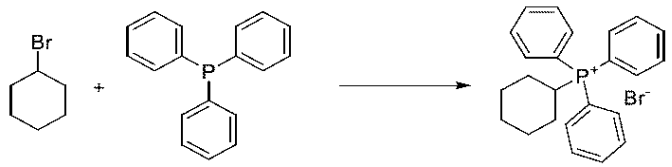
【０３０７】

実施例２８：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイ

ル］安息香酸の調製
ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチルペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化２２６】

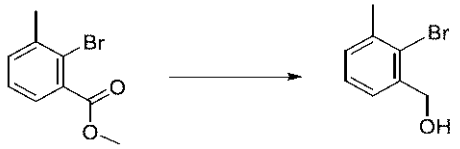


１００ｍＬのフラスコに、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（８７２ｍｇ、２．０１９ｍｍｏｌ）、及び（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（３４１ｍｇ、２．０３４ｍｍｏｌ）を、窒素下で無水ＴＨＦ（５ｍＬ）とともに充填した（懸濁液）。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７７０ｍｇ、８．０１２ｍｍｏｌ）を添加した（わずかな発熱）。固体は緩徐に溶解した。４時間後、更に１１８ｍｇのアミノアルコールを添加し、混合物を１．５時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と１Ｍ　ＨＣｌ溶液（３０ｍＬ）との間で分配した。分離した後、水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で更に抽出した。ブラインを、大量の生成物を依然として含有する水相に添加し、それを酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．１２ｇ、９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２６．２２５、実測値５２７．３３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４５分；ＬＣ法Ｂ。
【０３０８】
実施例２９：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製
ステップ１：シクロヘキシル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド
【化２２７】

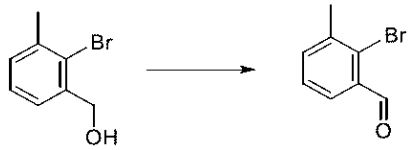


テフロン（登録商標）栓を備えた密封シュレンクフラスコに、トリフェニルホスファン（７０ｇ、２６６．８９ｍｍｏｌ）及びブロモシクロヘキサン（５２．９６０ｇ、４０ｍＬ、３２４．８０ｍｍｏｌ）を充填し、混合物を１６５℃に２４時間加熱した。結果として得られた黄色の油にトルエン（１００ｍＬ）を添加し、白色の沈殿物を冷ＴＨＦ（３００ｍＬ）及び冷Et_2O（３００ｍＬ）で洗浄した。全ての揮発物を除去し、真空中で乾燥させて、白色粉末としてシクロヘキシル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド（７７．２ｇ、６７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．００（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、７．７　Ｈｚ、５Ｈ）、７．７８－７．６４（ｍ、８Ｈ）、７．５９－７．４１（ｍ、２Ｈ）、５．３８（ｔ、Ｊ＝１２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１５（ｄ、Ｊ＝１２．３　Ｈｚ、４Ｈ）、１．８５－１．６７（ｍ、３Ｈ）、１．１０－０

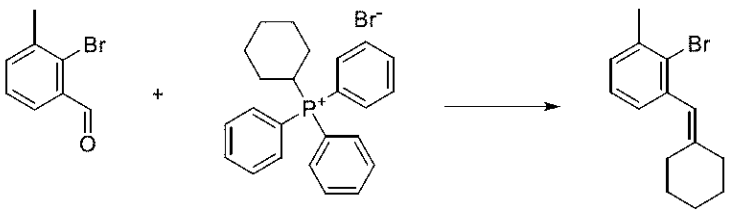
．９４（ｍ、３Ｈ）．
【０３０９】
ステップ２：（２－ブロモ－３－メチル－フェニル）メタノール
【化２２８】



窒素雰囲気下で撹拌する、氷－水浴中で冷却したＬｉＢＨ$_4$のＴＨＦ（９５．０ｍＬ２Ｍ、１９０．０ｍｍｏｌ）溶液に、２－ブロモ－３－メチル－安息香酸メチル（３０ｇ、１３０．９６ｍｍｏｌ）のエーテル（２００ｍＬ）溶液を緩徐に添加した。試薬の添加が完了したら、混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。ｐＨ＝６～７になるまで０．５Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）を緩徐に添加することによって、混合物をクエンチした。結果として得られた混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して、（２－ブロモ－３－メチル－フェニル）メタノール（２５．６８ｇ、９３％）を得た；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値１９９．９８３７、実測値１８３．５（Ｍ＋１－１８）$^+$；保持時間：２．５３分；ＬＣ法Ｔ。
【０３１０】
ステップ３：２－ブロモ－３－メチル－ベンズアルデヒド
【化２２９】



ＰｈＩ（ＯＡｃ）$_2$（４８ｇ、１４９．０２ｍｍｏｌ）を（２－ブロモ－３－メチル－フェニル）メタノール（２５．６８ｇ、１２１．３４ｍｍｏｌ）及びＴＥＭＰＯ（２．１ｇ、１３．４４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２１０ｍＬ）溶液に添加した。反応混合物を、アルコールがもはや検出不能になるまで撹拌し（ＴＬＣ）、次いで、ＤＣＭで希釈した。混合物を、飽和　Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$溶液で洗浄し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇシリカ、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配）により精製して、白色の固体として２－ブロモ－３－メチル－ベンズアルデヒド（２２．１ｇ、９１％）を得た。
【０３１１】
ステップ４：２－ブロモ－１－（シクロヘキシリデンメチル）－３－メチル－ベンゼン
【化２３０】



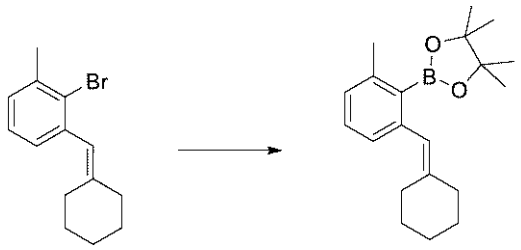
０℃でシクロヘキシル（トリフェニル）ホスホニウム；ブロミド（７７．２ｇ、１８１．５０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２２０ｍＬ）懸濁液に、ＴＨＦ（２２０ｍＬ）中のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２６．１６５ｇ、２３３．１７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却し戻し、２－ブロモ－３－メチル－ベンズアルデヒド（２２．１ｇ、１１１．０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４５ｍＬ）溶液を添

加した。その後、反応物を室温で１７時間撹拌した。次いで、反応混合物を冷水（２００ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。その後、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出）により精製して、透明な油として２－ブロモ－１－（シクロヘキシリデンメチル）－３－メチル－ベンゼン（２４．６６ｇ、８２％）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．１７－７．０６（ｍ、２Ｈ）、７．０３（ｍ、１Ｈ）、６．１９（ｓ、１Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）、２．３３－２．２５（ｍ、２Ｈ）、２．２４－２．１６（ｍ、２Ｈ）、１．７２－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．５５（ｍ、２Ｈ）．

【０３１２】

ステップ５：２－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化２３１】

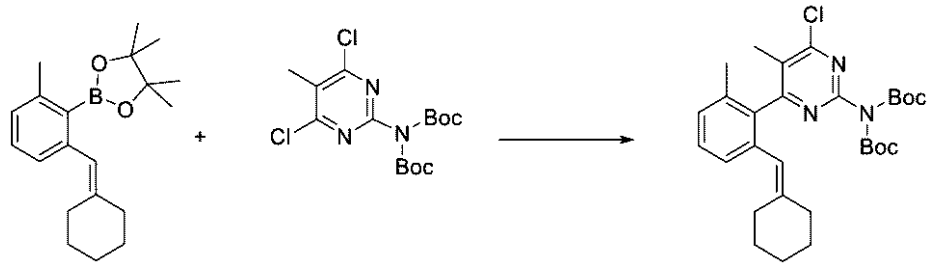


２０－ｍＬ密封管に、ジオキサン（３００ｍＬ）中の２－ブロモ－１－（シクロヘキシリデンメチル）－３－メチル－ベンゼン（３４．９ｇ、１２５．０２ｍｍｏｌ）を添加し、ＫＯＡｃ（２９ｇ、２９５．４９ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物をN_2で数分間脱気した。その後、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５４ｇ、２１２．６５ｍｍｏｌ）、続いて、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を再びN_2で脱気し、密封し、１００℃で１６時間加熱した。その後、反応物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウムを添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として得られた褐色の油を、シリカゲルクロマトグラフィー（３３０ｇ×２シリカ、０～１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配）を利用して精製して、黄色の油として２－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２４ｇ、６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値３１２．２２６０７、実測値３１３．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．６２分；ＬＣ法Ｅ。

【０３１３】

ステップ６：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２３２】



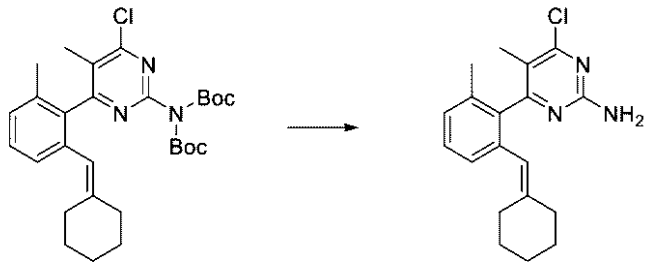
アトロプ異性体の 1:1 混合物

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２．４ｇ、３１．１４３ｍｍｏｌ）、２－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１２ｇ、３６．５０９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２５ｇ、７６．７３０ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン（１００ｍＬ）及びH_2O（２０ｍＬ）スラリーに、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．１ｇ、１．５０３３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素下８０℃（還流）で３時間激しく撹拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈した。水相を分離し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（３３０ｇのシリカ、０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配）により精製して、無色の油としてＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．６４ｇ、５０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２７．２５５０７、実測値５２８．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．９２分；ＬＣ法Ｅ。

【０３１４】

ステップ７：４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化２３３】



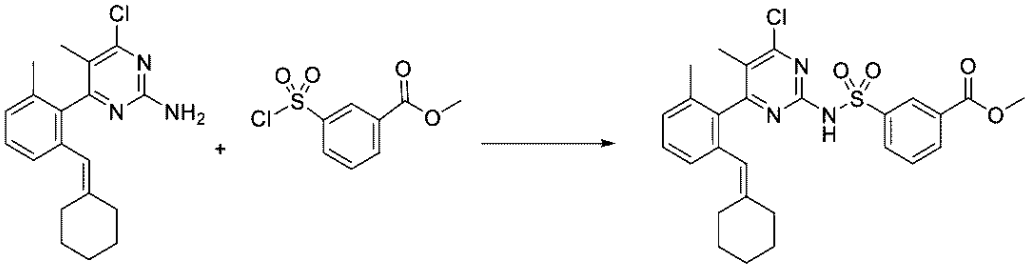
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．２ｇ、１４．７５１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン溶液（５．０ｍＬ　４Ｍ、２０．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で５時間撹拌した。次いで、飽和　$NaHCO_3$溶液を加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮して、４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（３．３７ｇ、６９％）を得た；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値３２７．１５０２４、実測値３２８．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．７２分；ＬＣ法Ｅ。

【０３１５】

ステップ８：３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２３４】



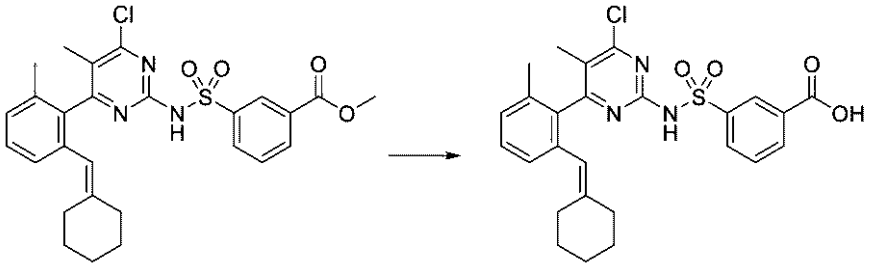
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（２．６ｇ、７．８５１１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解させ、窒素下で氷浴中で冷却した。冷溶液に、３－クロロスルホニル安息香酸メチル（２．８ｇ、１１．９３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を添加した。０℃で、リチウムｔｅｒｔ－ペントキシド／ヘプタン溶液（５．５ｇ、４０％（ｗ／ｗ）、２３．３８４ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液（２ｍＬ）でクエンチした。反応物を、水（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（３３０ｇシリカ、０～４０％アセトン／ヘキサン勾配）により精製して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（２．４１ｇ、５７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２５．１４８９、実測値５２６．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．２４分；ＬＣ法Ｅ。

【０３１６】

ステップ９：３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２３５】



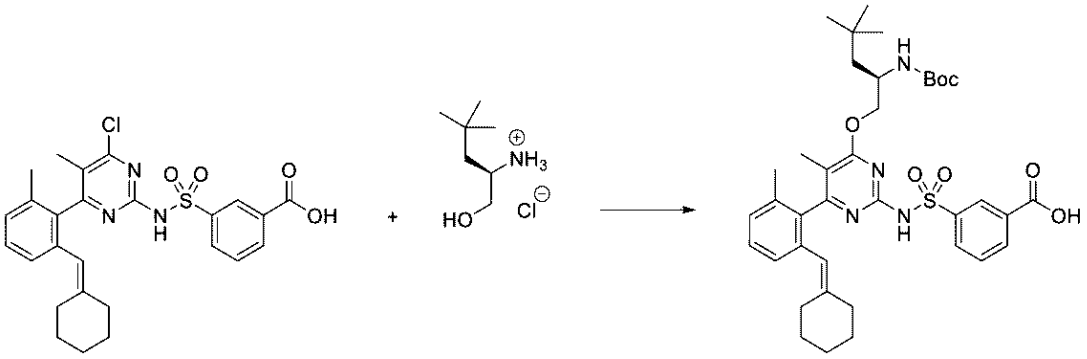
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（１．５ｇ、２．７６５９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にＮａＯＨ水溶液（２ｍＬ　３Ｍ、６．０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌した。溶液を１Ｎ　ＨＣｌ溶液を使用して酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．２ｇ、８２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１１．１３３２４、実測値５１２．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．８分；ＬＣ法Ｅ。

【０３１７】

ステップ１０：３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）

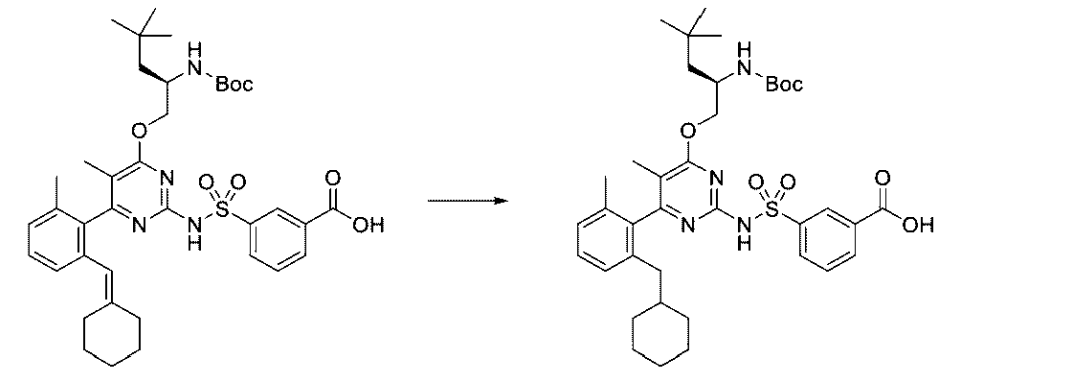
－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化２３６】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　ジアステレオマーの 1:1 混合物

［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－３，３－ジメチル－ブチル］アンモニウムクロリド（１ｇ、５．９６３８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＯｔＢｕ（１．５ｇ、１５．６０８ｍｍｏｌ）を窒素下、室温で添加した。反応混合物を１０分間撹拌し、３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．６ｇ、３．０３１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、炭酸ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチル（４ｇ、１８．３２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）でクエンチした。揮発物を真空下で除去し、水層を１０％クエン酸水溶液でｐＨ約３に酸性化した。生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１２０ｇシリカ、０～４０％アセトン／ヘキサン勾配）により精製して、無色の油として３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２ｇ、７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０６．３４、実測値７０７．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．１３分；ＬＣ法Ｅ。

【０３１８】
ステップ１１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４，４－ジメチルペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシルメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化２３７】



ジアステレオマーの 1:1 混合物　　ジアステレオマーの 1:1 混合物

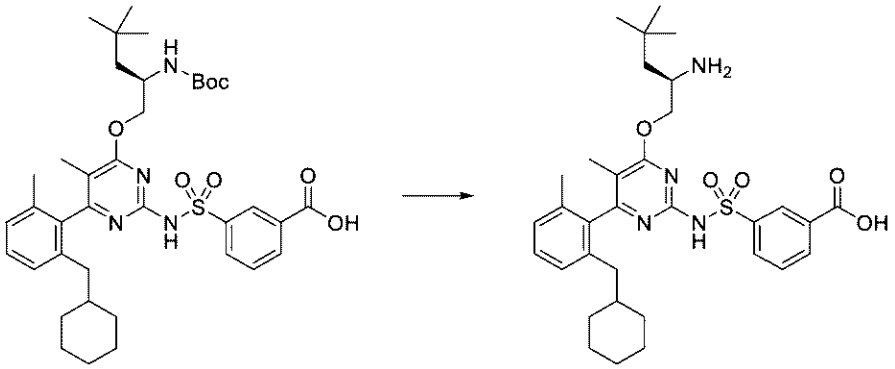
３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４，４－ジ

メチル－ペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２ｇ、２．２６３４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）溶液をＰｄ／Ｃ（２５ｍｇ）とともに充填した。反応物を、H_2のバルーン下、室温で１２時間撹拌した。完了後、反応物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を逆相ＨＰＬＣ（３０～８５％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ緩衝水溶液勾配）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４，４－ジメチルペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシルメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．２５ｇ、７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０８．３５５６５、実測値７０９．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．２３分；ＬＣ法Ｅ。

【０３１９】

ステップ１２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２３８】



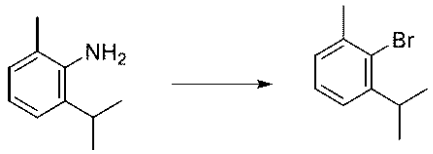
ジアステレオマーの 1:1 混合物　　ジアステレオマーの 1:1 混合物

３－［［４－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４，４－ジメチルペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシルメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．２５ｇ、１．７４５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン溶液（２ｍＬ　４Ｍ、８．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌した。完了後、揮発物を真空中で蒸発させて、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（シクロヘキシルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．１ｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４２（ｑ、Ｊ＝１．５、１．５、１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、３Ｈ）、８．１５－８．０４（ｍ、２Ｈ）、７．６６（ｔｄ、Ｊ＝７．８、２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３－７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１７－７．０４（ｍ、２Ｈ）、４．３８－４．１９（ｍ、１Ｈ）、４．１２（見かけのｄｄｄ、Ｊ＝２４．６、１２．０、５．８　Ｈｚ、２Ｈ）、２．１９－２．０２（ｍ、１Ｈ）、２．０７－１．９４（ｍ、１Ｈ）、１．９０（見かけのｄ、Ｊ＝２２．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．６７（ｄ、Ｊ＝４．０　Ｈｚ、３Ｈ）、１．６６－１．４４（ｍ、５Ｈ）、１．４４－１．１４（ｍ、３Ｈ）、１．１０－０．９３（ｍ、３Ｈ）、０．９０（ｄ、Ｊ＝１６．２　Ｈｚ、９Ｈ）、０．６８（ｑ、Ｊ＝１２．０、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６０８．３０３２、実測値６０９．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．２９分；ＬＣ法Ｅ。

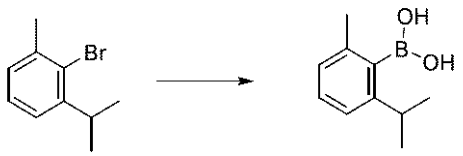
【０３２０】

実施例３０：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル

］スルファモイル］安息香酸の調製
ステップ１：２－ブロモ－１－イソプロピル－３－メチル－ベンゼン
【化２３９】

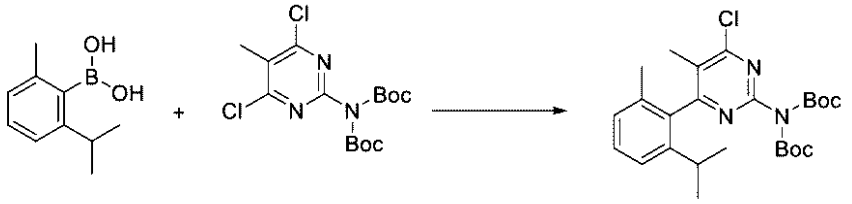


２－イソプロピル－６－メチル－アニリン（１０．０４８ｇ、１０．５ｍＬ、６７．３３１ｍｍｏｌ）の濃ＨＢｒ（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）溶液に、亜硝酸ナトリウム（５．６ｇ、８１．１６５ｍｍｏｌ）／水（４０ｍＬ）溶液を０℃で添加した。添加後、反応物を０℃で２０分間撹拌した。別個のフラスコ内で、ＣｕＢｒ（９．６７ｇ、６７．４１０ｍｍｏｌ）の濃ＨＢｒ（１００ｍＬ）混合物を６０℃に加熱した。ジアゾニウム塩溶液をＣｕＢｒ混合物に滴加した。滴加が終了した後、反応物を６０℃で１時間撹拌し、その後、これを室温まで冷却した。溶液をジエチルエーテル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせたエーテル層を飽和重炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）及びブライン（７５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに直接ロードし、０～４０％ジエチルエーテル／ヘキサンを使用して精製して、透明な油として２－ブロモ－１－イソプロピル－３－メチル－ベンゼン（７ｇ、４６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．１５－７．１１（ｍ、１Ｈ）、７．１１－７．０６（ｍ、１Ｈ）、３．５９－３．４２（ｍ、１Ｈ）、２．４４（ｄ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、３Ｈ）、１．２６（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．２５（ｄ、Ｊ＝２．０　Ｈｚ、３Ｈ）．
【０３２１】
ステップ２：（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）ボロン酸
【化２４０】



－７８℃で２－ブロモ－１－イソプロピル－３－メチル－ベンゼン（５．４ｇ、２５．３３９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液にｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン溶液（１２ｍＬ　２．５Ｍ、３０．０ｍｍｏｌ）を滴加した。溶液を－７８℃で１５分間撹拌した後、ホウ酸トリメチル（７．９２２０ｇ、８．５ｍＬ、７６．２３７ｍｍｏｌ）を滴加した。添加後、溶液を０℃まで加温させ、１時間撹拌した。その後、溶液を１Ｎ　ＨＣｌ溶液でクエンチし、これを３時間撹拌し、その後、ＥｔＯＡｃで分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。その後、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％エーテル／ヘキサンで溶出）により精製して、白色の固体として（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）ボロン酸（２．１５６ｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（２５０　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　８．２１－８．０７（ｍ、１Ｈ）、７．１４（ｔ、Ｊ＝７．５、７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．２６（ｓ、３Ｈ）、１．３９－０．９６（ｍ、６Ｈ）．
【０３２２】
ステップ３：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２４１】



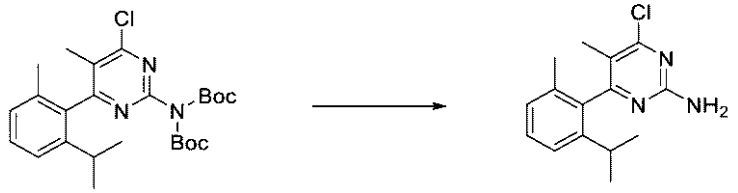
アトロプ異性体の 1:1 混合物

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．７８ｇ、２０．５６８ｍｍｏｌ）、（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）ボロン酸（３．２ｇ、１７．９７４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１４．５ｇ、４４．５０３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．４７ｇ、１．８００１ｍｍｏｌ）の混合物に、ジメトキシエタン（７０ｍＬ）及び水（７０ｍＬ）の脱気した溶媒混合物を添加した。溶媒の添加中、反応バイアルは窒素で連続的にフラッシュされた。添加が終了した時点で、バイアルを密封し、８０℃に加熱し、反応混合物を２時間撹拌した。その後、混合物を水（４０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出）により精製して、白色の固体としてＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．３６ｇ、４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ　計算値４７５．２２３８、実測値４７６．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．１４分；ＬＣ法Ｅ。

【０３２３】

ステップ４：４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化２４２】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

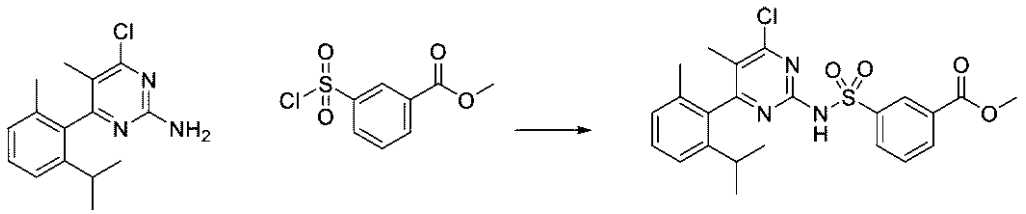
０℃でＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．３６ｇ、７．３１９２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン溶液（３０ｍＬ　４Ｍ、１２０．０ｍｍｏｌ）を添加した。その後、溶液を室温まで加温し、３時間撹拌した。その後、溶液を$NaHCO_3$（７５ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で分配した。水層をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。その後、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％エーテル／ヘキサン勾配で溶出）により精製して、白色の固体として４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（２．５ｇ、＞１００％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．３３－７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｓ、２Ｈ）、１．９３（ｓ、３Ｈ）、１．７７（ｓ、３Ｈ）、１．０７（見かけのｄｄ、Ｊ＝１

６．５、６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７５．１１８９３、実測値２７６．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．５分；ＬＣ法Ｈ。

【０３２４】

ステップ５：３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２４３】



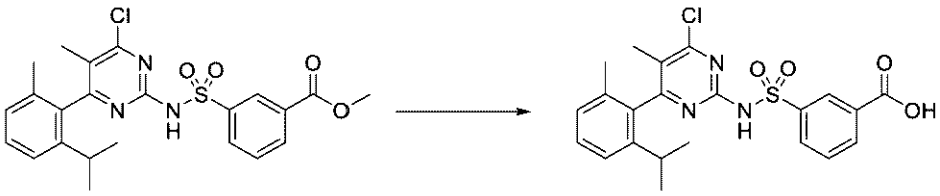
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

０℃で４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（２．５ｇ、８．３４０１ｍｍｏｌ）及び３－クロロスルホニル安息香酸メチル（２．５７ｇ、１０．９５２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液にリチウムｔｅｒｔ－アモキシド／ヘプタン溶液（５．２５６０ｇ、１８ｍＬ　４０％（ｗ／ｗ）、２２．３４７ｍｍｏｌ）を滴加し、添加後これを次に０℃で５分間撹拌した。その後、溶液を室温まで加温し、２時間撹拌した。その後、反応物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。その後、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（４．７５ｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４７３．１１７６、実測値４７４．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．５７分；ＬＣ法Ｅ。

【０３２５】

ステップ６：３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２４４】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

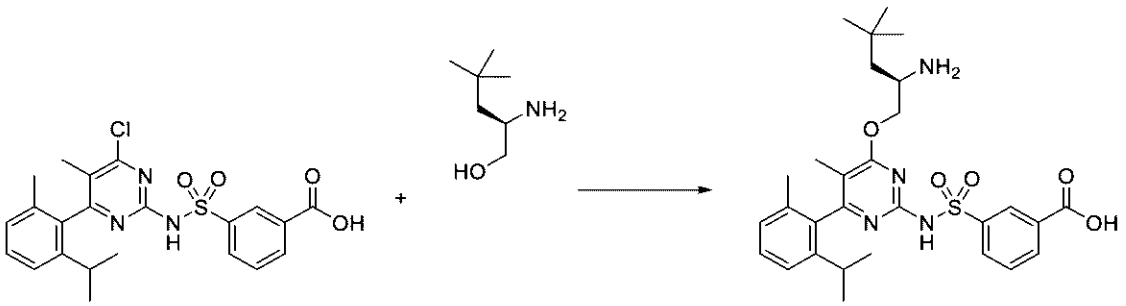
３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（４．７５ｇ、５．４１１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１７ｍＬ）溶液にＮａＯＨ水溶液（３０ｍＬ　１Ｍ、３０．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。その後、反応物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で分配した。その後、水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。その後、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡで緩衝された６０～１００％アセトニトリル／水勾配）、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０．１％ＡｃＯＨで緩衝された０～７０％アセトン／ヘキサン勾配で溶出）により精製して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］

安息香酸（２．２８ｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．３９（ｓ、１Ｈ）、１２．２４（ｓ、１Ｈ）、８．３９（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｍ、１Ｈ）、８．０６（ｍ、１Ｈ）、７．６２（ｔ、Ｊ＝７．８、７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｔ、Ｊ＝７．７、７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１７（ｍ、１Ｈ）、１．８３（ｓ、３Ｈ）、１．６４（ｓ、３Ｈ）、１．０４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、０．８６（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４５９．１０１９６、実測値４６０．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．６９分；ＬＣ法Ｈ。

【０３２６】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２４５】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　ジアステレオマーの 1:1 混合物

３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．０７ｇ、２．２３８０ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（２８２ｍｇ、２．１４９１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８９５ｍｇ、９．３１２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。その後、反応物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液（３５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３５ｍＬ）で分配した。その後、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡで緩衝された３０～７０％アセトニトリル／水勾配）により精製した。純粋な画分を、いくらかの水が残るまで濃縮し、溶液を１Ｎ　ＨＣｌ溶液（８０ｍＬ）と混合して、ＴＦＡを置換させて、ＨＣｌ塩を作製した。溶液を凍結乾燥器により乾燥させて、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８２７．５ｍｇ、６０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４３（ｍ、１Ｈ）、８．２１－８．０５（ｍ、４Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８、７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝７．７、７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６－４．２７（ｍ、１Ｈ）、４．２４（ｄ、Ｊ＝１１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５７（ｓ、１Ｈ）、２．４０－２．３１（ｍ、１Ｈ）、１．８８（ｓ、３Ｈ）、１．６７（ｓ、３Ｈ）、１．６２（ｍ、１Ｈ）、１．５２（ｍ、１Ｈ）、１．０５（ｍ、６Ｈ）、０．９３（ｄ、Ｊ＝１．３　Ｈｚ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５５４．２５６３、実測値５５５．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０３分；ＬＣ法Ｗ。

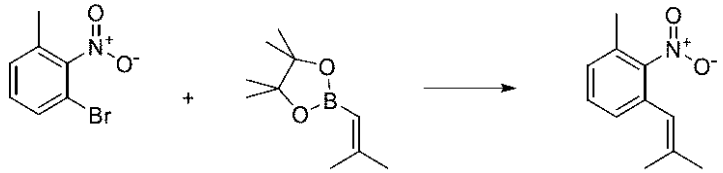
【０３２７】

実施例３１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－

６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：１－メチル－３－（２－メチルプロパ－１－エニル）－２－ニトロ－ベンゼン

【化２４６】

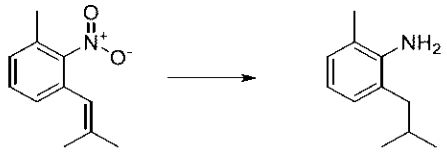


１－ブロモ－３－メチル－２－ニトロ－ベンゼン（２７．７８ｇ、１２８．５９ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－メチルプロパ－１－エニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２４．７５ｇ、１３５．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６５０ｍＬ）撹拌溶液に、水（２００ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を窒素で３０分間脱気した。窒素下で、炭酸ナトリウム（４０．９８６ｇ、３８６．７０ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９．０８２ｇ、１２．４１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、窒素下で１８時間加熱還流（１１０℃）した。次いで、室温まで冷却した後、水（２００ｍＬ）及び酢酸エチル（４００ｍＬ）を添加し、反応混合物を１０分間激しく撹拌した。２つの層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質を、０～５％酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油として１－メチル－３－（２－メチルプロパ－１－エニル）－２－ニトロ－ベンゼン（２０．２ｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４６（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．０６（ｓ、１Ｈ）、２．２５（ｓ、３Ｈ）、１．８５（ｄ、Ｊ＝１．４　Ｈｚ、３Ｈ）、１．６８（ｄ、Ｊ＝１．４　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　１９１．０９４６４、保持時間：６．１２分；ＬＣ法Ｄ。

【０３２８】

ステップ２：２－イソブチル－６－メチル－アニリン

【化２４７】



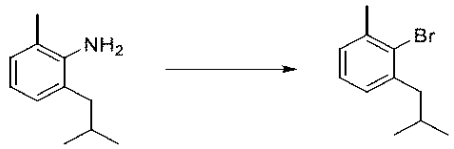
１－メチル－３－（２－メチルプロパ－１－エニル）－２－ニトロ－ベンゼン（２０．２ｇ、１００．３５ｍｍｏｌ）のメタノール（３００ｍＬ）撹拌溶液にパラジウム炭素（１０．２８ｇ、１０％（ｗ／ｗ）、９．６５９８ｍｍｏｌ）を周囲条件下、室温で添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、続いて水素でパージした。反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で３０時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾過ケーキをメタノール（３×５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮した。粗物質を、０～５％酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、琥珀色の油として２－イソブチル－６－メチル－アニリン（１６．０６ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７９（ｄ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７２（ｄ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、６．４２（ｔ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、２Ｈ）、２．３３（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈ

ｚ、２Ｈ）、２．０６（ｓ、３Ｈ）、１．９１－１．８０（ｍ、１Ｈ）、０．８７（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１６３．１３６１、実測値１６４．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．９６分；ＬＣ法Ｄ。

【０３２９】

ステップ３：２－ブロモ－１－イソブチル－３－メチル－ベンゼン

【化２４８】

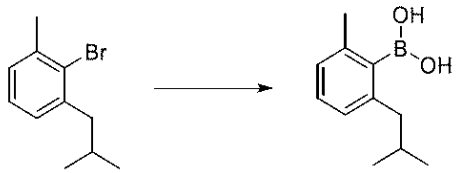


０℃で２－イソブチル－６－メチル－アニリン（１６．４２８ｇ、１００．６３ｍｍｏｌ）の濃（４８％）ＨＢｒ（１４０ｍＬ）及び水（１４０ｍＬ）の混合物撹拌懸濁液に、亜硝酸ナトリウム（８．３３１ｇ、１２０．７５ｍｍｏｌ）の水（６０ｍＬ）溶液を滴加した。添加が完了した後、反応混合物を０℃で４５分間撹拌した。反応混合物に、臭化銅（Ｉ）（１７．３３２ｇ、１２０．８２ｍｍｏｌ）の濃（４８％）ＨＢｒ（１４０ｍＬ）溶液を緩徐に添加した。添加が完了した後、反応混合物を６０℃に１時間加熱した。室温まで冷却した後、ジエチルエーテル（３００ｍＬ）を添加し、反応混合物を１５分間撹拌した。層を分離し、水層をジエチルエーテル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質を、ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として２－ブロモ－１－イソブチル－３－メチル－ベンゼン（１１．７７ｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ）δ　７．２２－７．１５（ｍ、２Ｈ）、７．１０－７．０６（ｍ、１Ｈ）、２．６０（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、２Ｈ）、２．３６（ｓ、３Ｈ）、１．９８－１．８７（ｍ、１Ｈ）、０．８９（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）．

【０３３０】

ステップ４：（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）ボロン酸

【化２４９】



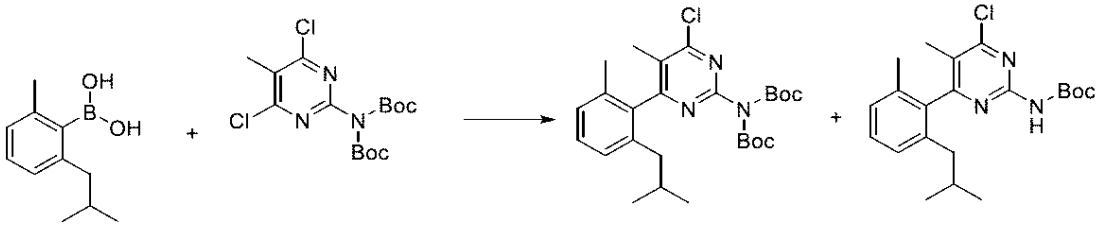
－７８℃で２－ブロモ－１－イソブチル－３－メチル－ベンゼン（１１．７７ｇ、４６．６３６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）撹拌溶液にｎ－ブチルリチウム（２３ｍＬ２．５Ｍ、５７．５００ｍｍｏｌ）ヘキサン溶液を窒素下で滴加した。添加が完了した後、反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。反応混合物にホウ酸トリメチル（１９．５３０ｇ、２１ｍＬ、１８７．９５ｍｍｏｌ）を滴加した。添加が完了した後、反応混合物を－７８℃で１５分間撹拌し、次いで０℃まで加温させ、１時間撹拌した。反応混合物にＨＣｌ水溶液（１５０ｍＬ　１Ｍ、１５０．０ｍｍｏｌ）を緩徐に添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで加温させ、３時間撹拌した。酢酸エチル（２００ｍＬ）を添加し、反応混合物を１０分間激しく撹拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質を、０～２０％アセトン／ヘキサン勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、０～４０％ジエチルエーテル／ヘキサンの勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって再精製して、白色の固体として（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）ボロン酸（３．２ｇ、３２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０６（ｓ、２Ｈ

）、７．０８（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４３（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、２Ｈ）、２．２７（ｓ、３Ｈ）、１．９２－１．８１（ｍ、１Ｈ）、０．８５（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　１９２．１３２１６、保持時間：３．９８分；ＬＣ法Ｄ。

【０３３１】

ステップ５：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及びＮ－［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２５０】

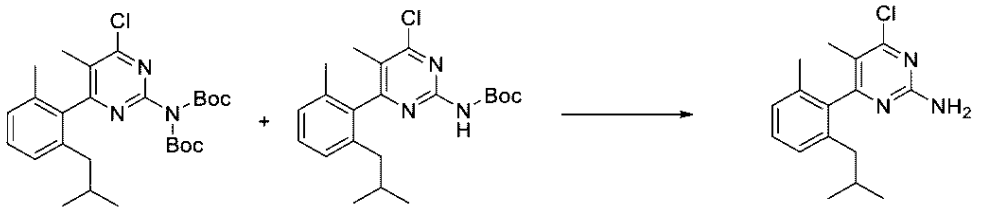


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．２３５ｇ、１６．４８４ｍｍｏｌ）及び（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）ボロン酸（３．２ｇ、１４．９９５ｍｍｏｌ）の１，２－ジメトキシエタン（８１ｍＬ）撹拌溶液に水（２７ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を窒素で２０分間脱気した。窒素下で、炭酸セシウム（１４．６４４ｇ、４４．９４５ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．１０１ｇ、１．５０４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９５℃で３時間加熱した。室温まで冷却した後、水（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（１００ｍＬ）を添加し、反応混合物を５分間激しく撹拌した。２つの層を分離し、水層を酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、０～１５％ジエチルエーテル勾配／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィー、次いで、８５～１００％アセトニトリルの勾配／水（０．１５％ＴＨＦ緩衝液）を使用した逆相ＨＰＬＣによって精製した。純粋な生成物画分を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ約８に塩基性化した。揮発物を真空下で除去し、水層を酢酸エチル（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．１ｇ、４０％）、ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　４８９．２３９４４、実測値４９０．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：８．３９分；ＬＣ法Ｄ、並びにＮ－［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８９７ｇ、１５％）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値３８９．１８７、実測値３９０．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：７．４９分；ＬＣ法Ｄ、を得た。

【０３３２】

ステップ６：４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化２５１】



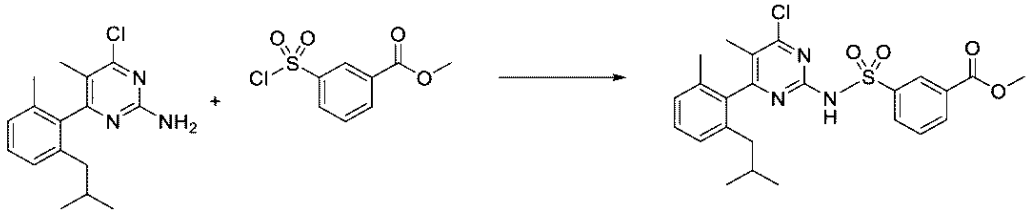
アトロプ異性体の 1:1 混合物

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及びＮ－［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの混合物（３．９９７ｇ、８．１５６６ｍｍｏｌ）にＨＣｌ（１３ｍＬ　４Ｍ、５２．０ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液を室温で緩徐に添加した。添加が完了した後、反応混合物を密封し、１８時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、次いで得られた残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ）中に再懸濁し、１０分間激しく撹拌した。酢酸エチル（１２０ｍＬ）を添加し、混合物を１０分間激しく撹拌した（全ての固体が溶解するまで）。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、白色の固体として４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（２．３４９ｇ、９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８９．１３４５８、実測値２９０．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：５．６７分；ＬＣ法Ｄ。

【０３３３】

ステップ７：３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２５２】



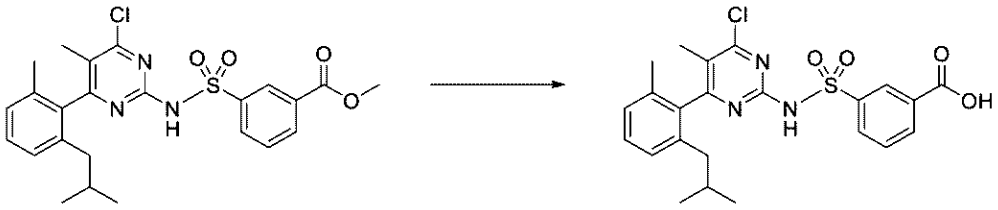
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

窒素下で－７８℃の４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（２．３４４ｇ、８．０８８３ｍｍｏｌ）及び３－クロロスルホニル安息香酸メチル（４．８１２ｇ、２０．５０７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）撹拌溶液に、ＬｉＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（２３ｍＬ　１．３Ｍ、２９．９ｍｍｏｌ）を滴加した。添加が完了した後、反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）でクエンチして冷却し、その後、室温まで加温させた。酢酸エチル（１２０ｍＬ）を添加し、反応混合物を１０分間激しく撹拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質を、０～１５％酢酸エチル／ヘキサンの勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色の泡状物として３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（３．７９１ｇ、９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４８７．１３３２４、実測値４８８．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：６．９６分；ＬＣ法Ｄ。

【０３３４】

ステップ８：３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２５３】



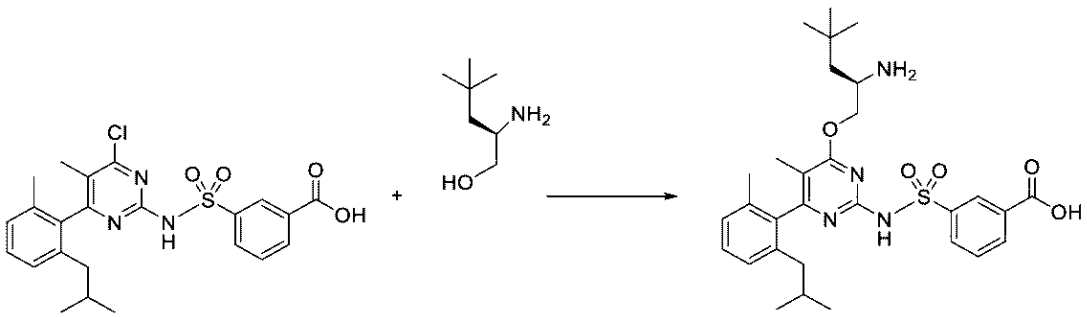
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（３．７８７ｇ、７．７６０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６５ｍＬ）溶液にＮａＯＨ（４０ｍＬ　１Ｍ、４０．０ｍｍｏｌ）を添加した。添加が完了した後、反応混合物を２時間激しく撹拌した。反応混合物を水（１２０ｍＬ）で希釈し、揮発物を真空下で除去した。残った水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、有機層は捨てた。水層を２Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約１に酸性化し、生成物を酢酸エチル（２５０ｍＬ）で抽出した。水層を酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を蒸発乾固させて、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３．５４ｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．３６（ブロード　ｓ、１Ｈ）、１２．２２（ブロード　ｓ、１Ｈ）、８．３９（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９８－１．９２（ｍ、１Ｈ）、１．８５－１．７６（ｍ、４Ｈ）、１．７２（ｓ、３Ｈ）、１．４３－１．３２（ｍ、１Ｈ）、０．５９（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、３Ｈ）、０．５３（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４７３．１１７６、実測値４７４．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３１分；ＬＣ法Ｅ。

【０３３５】

ステップ９：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２５４】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　ジアステレオマーの 1:1 混合物

窒素下室温で、３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．４１ｇ、５．０８４７ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１．２４９ｇ、７．４４８９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８０ｍＬ）撹拌懸濁

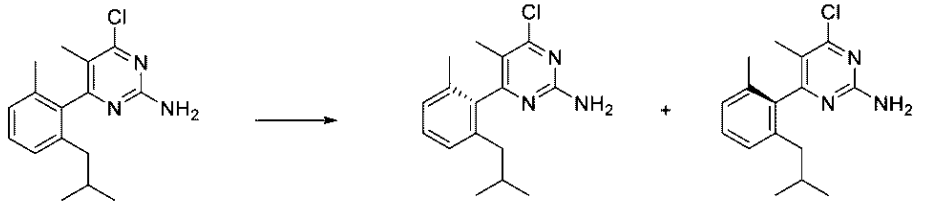
液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．９８７ｇ、３１．０８１ｍｍｏｌ）を添加した。５～１０分以内に、反応混合物は均質な溶液となり、混合物を２時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１２０ｍＬ）で緩徐にクエンチした。反応混合物を室温まで加温させ、１０分間撹拌した。酢酸エチル（１５０ｍＬ）を添加し、反応混合物を１５分間激しく撹拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質を、４０～８０％アセトニトリル勾配／水（５ｍＭ　ＨＣｌ緩衝液）を使用した逆相ＨＰＬＣによって精製して、白色固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２．３６６ｇ、７４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４７－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ブロード　ｓ，１Ｈ），７．２２－７．０６（ｍ，２Ｈ），４．２９（ブロード　ｓ，１Ｈ）、４．１２（ブロード　ｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．２０－１．７７（ブロード　ｍ，５Ｈ），１．７３－１．４７（ｍ，６Ｈ），０．９２（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，９Ｈ），０．６８（ブロード　ｓ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５６８．２７１９、実測値５６９．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１５分；ＬＣ法Ｅ。

【０３３６】

実施例３２：（５Ｐ）－３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：（５Ｐ）－４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－アミン及び（５Ｍ）－４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－アミン

【化２５５】



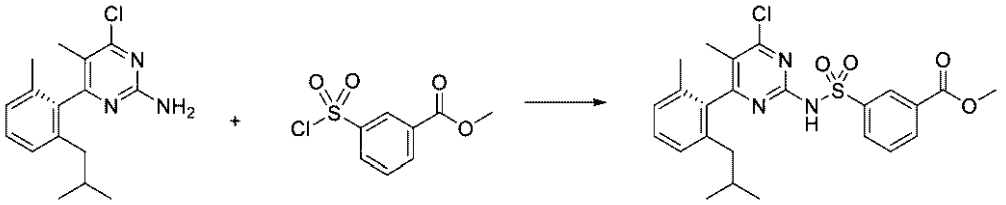
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　Ｐアトロプ異性体　　Ｍアトロプ異性体

ラセミ４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（１３．９１ｇ、４８．００ｍｍｏｌ）を、以下の条件を使用したキラルＳＦＣ分離に供した：ＩＣカラム（３×２５ｃｍ）、溶離液：１０％ＭｅＯＨ／９０％CO_2、１００バール、流量：８０ｍＬ／分、２２０ｎｍ、注入量０．５ｍＬ、メタノール：ＤＣＭ中５ｍｇ／ｍＬ。２つのアトロプ異性体を単離した。ＳＦＣピーク１：（５Ｐ）－４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－アミン（６．１２ｇ、８８％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８９．１３４５８、実測値２９０．３１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８４分；ＬＣ法Ａ。ＳＦＣピーク２：（５Ｍ）－４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－アミン（６．１４ｇ、８８％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８９．１３４５８、実測値２９０．３１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８５分；ＬＣ法Ａ。

【０３３７】

ステップ２：（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２５６】



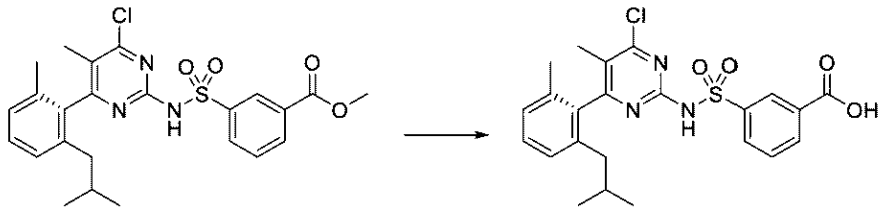
Ｐアトロプ異性体　　Ｐアトロプ異性体

４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（６ｇ、２０．７０４ｍｍｏｌ）及び３－クロロスルホニル安息香酸メチル（１４．６ｇ、６２．２１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（８３ｍＬ　１．０Ｍ、８３．０ｍｍｏｌ）を－７８℃で２０分間にわたって滴加した。反応混合物を２時間撹拌し、その後、１Ｎ　ＨＣｌ溶液（１００ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた黄色の油をシリカゲルクロマトグラフィー（１２０ｇシリカ、１０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）により精製して、黄色の粘着性の固体として３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（９．６ｇ、８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４８７．１３３２４、実測値４８８．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：７．１８分；ＬＣ法Ｄ。

【０３３８】

ステップ３：（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２５７】



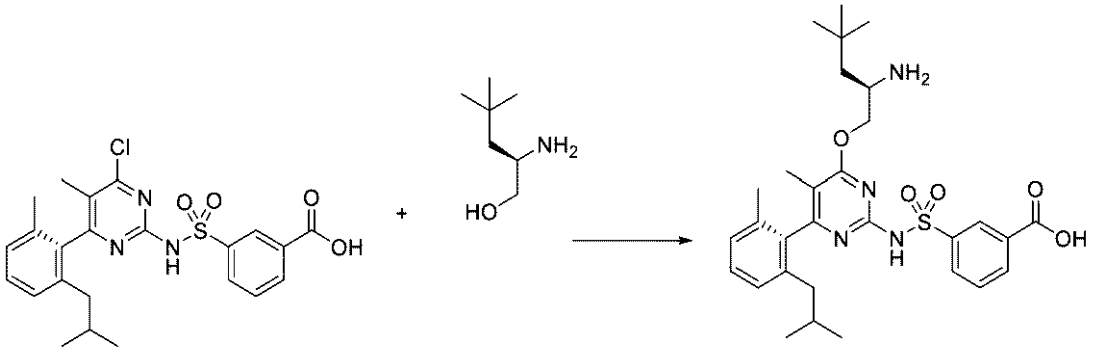
Ｐアトロプ異性体　　Ｐアトロプ異性体

（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（９．６ｇ、１８．６８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１Ｍの１００ｍＬ、１００．０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ＝１に酸性化し、次いで酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（８．７４ｇ、９７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４７３．１１７６、実測値４７４．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．６９分；ＬＣ法ＤＳ。

【０３３９】

ステップ４：（５Ｐ）－３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２５８】



Ｐアトロプ異性体　　単一ジアステレオマー、Ｐアトロプ異性体

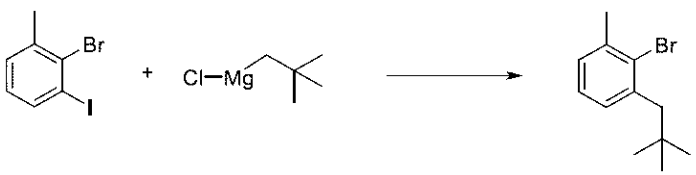
（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（７ｇ、１４．４７３ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（６ｇ、３５．７８３ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔ－ブトキシド（７．２ｇ、７４．９１９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１４０．００ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。追加の（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（２．９ｇ、２２．１０１ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔ－ブトキシド（４．０ｇ、４１．６２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を更に１時間撹拌した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、酢酸エチル（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として（５Ｐ）－３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８．６ｇ、８８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５６８．２７１９、実測値５６９．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０７分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．８１（ｂｓ、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．２８－８．１７（ｍ、３Ｈ）、８．１０（ｄｄ、Ｊ＝１４．３、７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．３３－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１３（ｄｄ、Ｊ＝１４．１、７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、４．２７（ｄ、Ｊ＝１１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｄｄ、Ｊ＝１２．３、６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５８（ｍ、１Ｈ）、２．１７－１．９５（ｍ、２Ｈ）、１．８９（ｂｓ、３Ｈ）、１．６６（ｓ、３Ｈ）、１．６５－１．４９（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｍ、１Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）、０．７６－０．５７（ｍ、６Ｈ）．ＬＣ法Ｈ。

【０３４０】

実施例３３：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：２－ブロモ－１－（２，２－ジメチルプロピル）－３－メチル－ベンゼン

【化２５９】



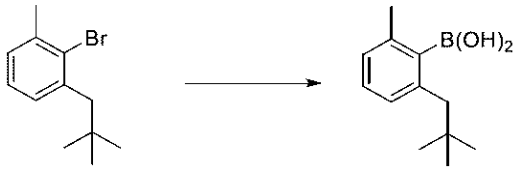
窒素雰囲気下、室温で２－ブロモ－１－ヨード－３－メチル－ベンゼン（１０ｇ、３３．６７８ｍｍｏｌ）の乾燥ジオキサン（３００ｍＬ）撹拌溶液に、Ｐｄ（ａｍｐｈｏｓ）Ｃｌ$_{2}$（２．４ｇ、３．３７９９ｍｍｏｌ）及びクロロ（２，２－ジメチルプロピル）マグネシウムのテトラヒドロフラン溶液（４４ｍＬ　１Ｍ、４４．０ｍｍｏｌ）を連続的に

添加した。反応物を３０℃で一晩撹拌した。追加のＰｄ（ａｍｐｈｏｓ）Ｃｌ$_2$（１．２ｇ、１．６８９９ｍｍｏｌ）及びクロロ（２，２－ジメチルプロピル）マグネシウムのＴＨＦ（２２ｍＬ　１Ｍ、２２．０００ｍｍｏｌ）溶液を添加し、反応物を３０℃で一晩撹拌した。次いで、６Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２５０ｍＬ）を添加し、水層をペンタン（５×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５００ｍＬ）、ブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、有機層をシリカゲルのパッドで濾過し、ペンタン（３×１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、淡褐色の油として粗２－ブロモ－１－（２，２－ジメチルプロピル）－３－メチル－ベンゼン（１１．０６ｇ、５７％）を得た。

【０３４１】

ステップ２：［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］ボロン酸

【化２６０】

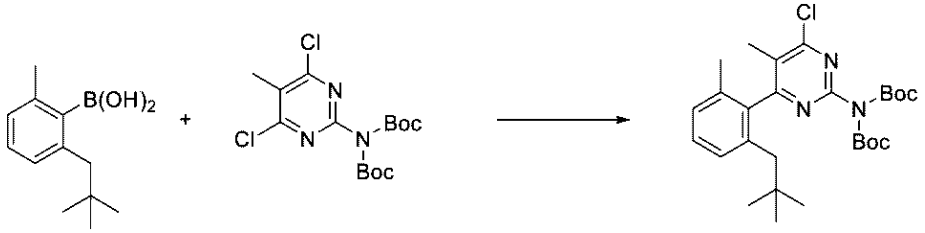


窒素雰囲気下で－７８℃に冷却した、２－ブロモ－１－（２，２－ジメチルプロピル）－３－メチル－ベンゼン（５．３５ｇ、２２．１８４ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（３５０ｍＬ）撹拌溶液に、ｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液（２．５Ｍ　１０．７ｍＬ、２６．７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で１時間撹拌し、その後、ホウ酸トリメチル（３．００３０ｇ、３．５ｍＬ、２８．８９９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で４５分間撹拌し、その後、室温まで加温させ、次いで室温で４５分間撹拌した。１ＮＨＣｌ水溶液（１５０ｍＬ）を添加し、反応物を室温で３０分間激しく撹拌した。水層をジクロロメタン（４×１５０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物を水（２５０ｍＬ）、ブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色の油を得た。この物質をヘプタン（１００ｍＬ）でトリチュレーションし、濾過し、高真空下で乾燥させて、白色の固体として［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］ボロン酸（２．２５３ｇ、４９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０１（ｓ、２Ｈ）、７．０８（ｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、２．５４（ｓ、２Ｈ）、２．２９（ｓ、３Ｈ）、０．８８（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０６．１４７８１、実測値２０５．３（Ｍ－１）$^-$；保持時間：３．１分；ＬＣ法Ｋ。

【０３４２】

ステップ３：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２６１】



アトロプ異性体の1:1混合物

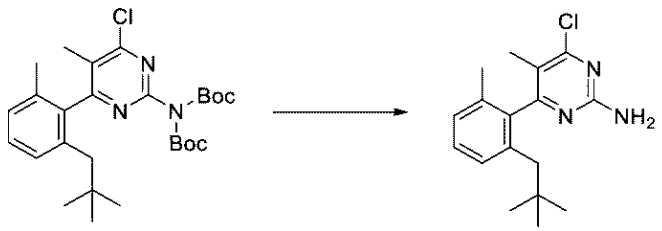
反応バイアルに、［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］ボロン酸（１．０９ｇ、５．２８９０ｍｍｏｌ）、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－

（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４１２ｇ、６．３７６７ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（５．１２５ｇ、１５．７３０ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の溶媒混合物を充填した。反応混合物をアルゴンで３分間パージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３９３ｍｇ、０．５３７１ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。反応物を４時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、８０～１００％アセトニトリル／水（０．１％ＴＦＡで緩衝された）を使用した逆相ＨＰＬＣによって精製し、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５９８ｇ、２１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５０３．２５５１、実測値５０４．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．５８分；ＬＣ法Ｅ。

【０３４３】

ステップ４：４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化２６２】



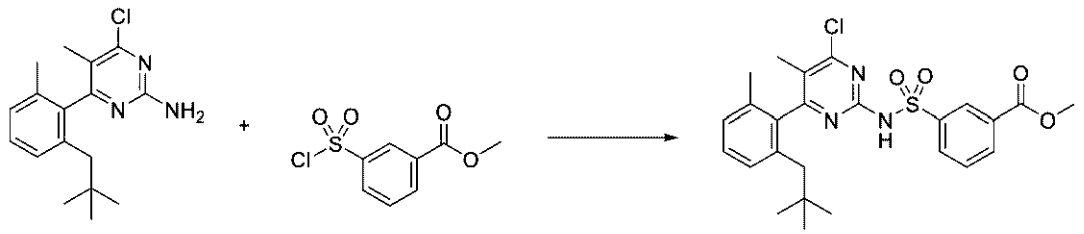
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１４２ｇ、２．２６５６ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１２ｍＬ）溶液に、２．０Ｎ　ＨＣｌ／エーテル溶液（１２ｍＬ　２Ｍ、２４．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２日間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、白色の固体として４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（６９３ｍｇ、９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０３．１５０２４、実測値３０４．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．５７分；ＬＣ法Ｅ。

【０３４４】

ステップ５：３－［［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２６３】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

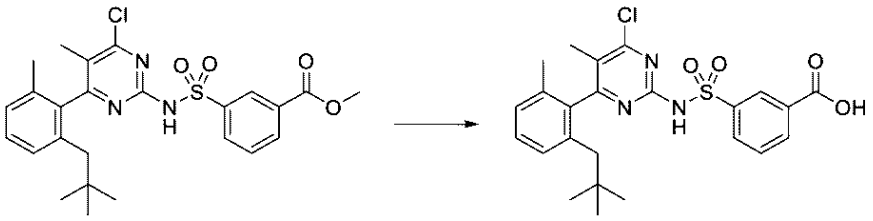
４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（６９３ｍｇ、２．１７８２ｍｍｏｌ）及び３－クロ

ロスルホニル安息香酸メチル（１．５５２ｇ、６．６１３９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１２ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳのＴＨＦ（６．７ｍＬの１．３Ｍ、８．７１ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃で滴加した。反応物を室温まで緩徐に加温し、２時間撹拌した。反応物を１０％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、０～２０％アセトン／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（１．０８４ｇ、９７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５０１．１４８９、実測値５０２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０２分；ＬＣ法Ｅ。

【０３４５】

ステップ６：３－［［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２６４】



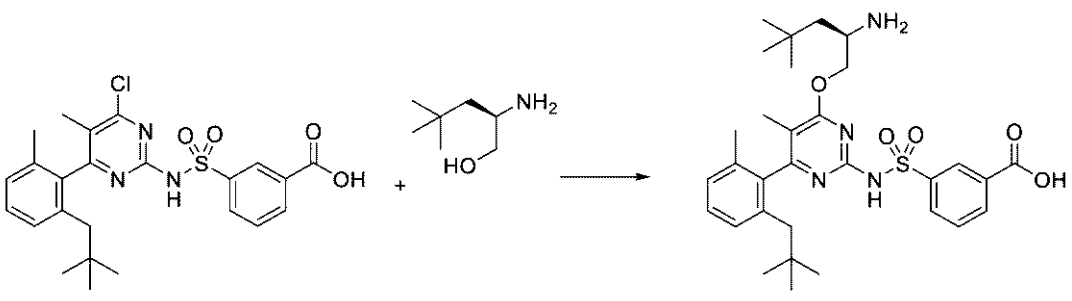
アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

３－［［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（１．０８４ｇ、２．１１６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１１ｍＬ）溶液に１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（１１ｍＬ、１１．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液（３０ｍＬ）及びＴＢＭＥ（３０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＴＢＭＥ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．０７６ｇ、１０２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４８７．１３３２４、実測値４８８．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．５９分；ＬＣ法Ｅ。

【０３４６】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２６５】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　ジアステレオマーの 1:1 混合物

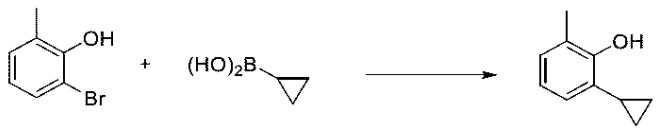
３－［［４－クロロ－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．０７６ｇ、２．１６０８ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（５６１ｍｇ、３．３４５７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．０４７ｇ、１０．８９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１４７ｍｇ、０．８７６７ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２０３ｍｇ、２．１１２３ｍｍｏｌ）の別の部分を添加した。反応物を１時間撹拌した後、１Ｎ　ＨＣｌ溶液（３０ｍＬ）でクエンチした。反応物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル（１０ｍＬ）でトリチュレーションして、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（２，２－ジメチルプロピル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．１１９３ｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４４－８．３８（ｍ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、３Ｈ）、８．０９（ｍ、２Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５－７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．２３－７．０８（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．２１（ｍ、１Ｈ）、４．１７－４．０５（ｍ、１Ｈ）、３．６５－３．５２（ｍ、１Ｈ）、２．３９－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０２（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．８１（ｍ、３Ｈ）、１．７２－１．６３（ｍ、３Ｈ）、１．６２－１．４８（ｍ、２Ｈ）、０．９５－０．８８（ｍ、９Ｈ）、０．７９－０．５７（ｍ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５８２．２８７６、実測値５８３．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１９分；ＬＣ法Ｈ。

【０３４７】

実施例３４：（５Ｐ）－３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：２－シクロプロピル－６－メチル－フェノール

【化２６６】

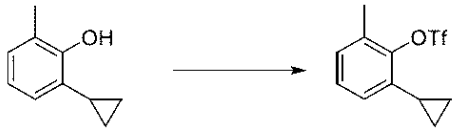


酢酸パラジウム（２．１ｇ、９．３５３８ｍｍｏｌ）を、２－ブロモ－６－メチル－フェノール（２０ｇ、１０６．９３ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（１３．８ｇ、１６０．６６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（５ｇ、１７．８３０ｍｍｏｌ）、及びリン酸カリウム（６４．５ｇ、３０３．８６ｍｍｏｌ）のトルエン（６４０ｍＬ）及び水（１６０ｍＬ）懸濁液に添加した。反応溶液を窒素雰囲気下で６時間還流した。反応溶液を室温まで冷却し、有機相を分離し、次いで水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機画分をヘプタン（約３００ｍＬ）と合わせ、その後、シリカゲルの大きなパッドで濾過し、その後、シリカゲルを１：１ヘプタン：ＤＣＭ混合物で洗浄した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、慎重に濃縮して（揮発性所望の生成物の損失を避ける）、褐色の油として２－シクロプロピル－６－メチル－フェノール（１７．７ｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．０２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．５６（ｓ、１Ｈ）、２．２８（ｓ、３Ｈ）、１．７９（ｔｔ、Ｊ＝８．３、５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．０４－０．９４（ｍ、２Ｈ）、０．６９－０．６２（ｍ、２Ｈ）．

【０３４８】

ステップ２：（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）トリフルオロメタンスルホネート

【化２６７】

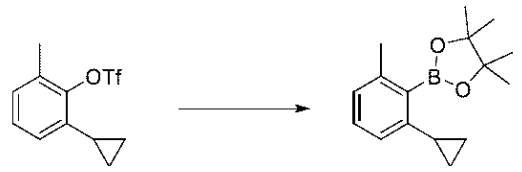


ピリジン（１５．６４８ｇ、１６ｍＬ、１９７．８３ｍｍｏｌ）を２－シクロプロピル－６－メチル－フェノール（１７．７ｇ、１１９．４３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２４０ｍＬ）溶液に添加した。反応混合物を０℃まで冷却し、次いでトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート（４３．６０２ｇ、２６ｍＬ、１５４．５４ｍｍｏｌ）を緩徐に添加した。反応混合物を一晩室温まで緩徐に温めた。反応物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、結果として得られた混合物を０．２Ｎ　ＨＣｌ（２×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を、希釈$NaHCO_3$（１００ｍＬ、１０倍希釈飽和$NaHCO_3$溶液）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）トリフルオロメタンスルホネート（２２．１３ｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．１７（ｔ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４０（ｓ、３Ｈ）、２．１８－２．０７（ｍ、１Ｈ）、１．１１－１．０２（ｍ、２Ｈ）、０．７７－０．６８（ｍ、２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－７３．４３（ｓ、３Ｆ）．

【０３４９】

ステップ３：２－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化２６８】



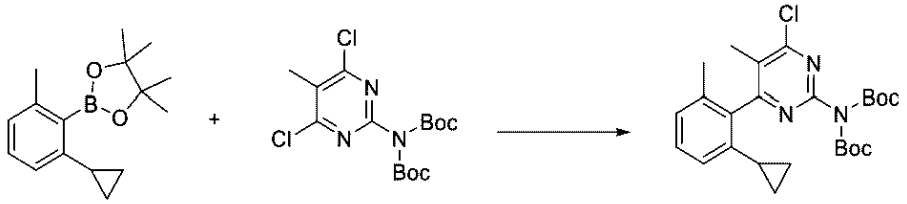
５００－ｍＬ丸底フラスコに分子篩４Å（７ｇ）を充填し、真空下で火力乾燥させた。（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）トリフルオロメタンスルホネート（２２ｇ、７８．４９８ｍｍｏｌ）、次いで［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２．８ｇ、３．８２６７ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを窒素で排気し、次いで、無水ジオキサン（４０ｍＬ）、トリエチルアミン（２７．５８８ｇ、３８ｍＬ、２７２．６４ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３５．２８０ｇ、４０ｍＬ、２７５．６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を４時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、ヘプタン及びＤＣＭで希釈し、その後、シリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％ＤＣＭ／ヘプタン勾配を用いる）により精製して、白色の固体として２－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１２．４ｇ、６０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．１３（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７４（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４０（ｓ、３Ｈ）、２．１１（ｔｔ、Ｊ＝８．５、５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４１（ｓ、１２Ｈ）、０．９３－０．８１（ｍ、２Ｈ）、０．７４－０．６４（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５８．１７９１、実測値２５９．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．９８分；ＬＣ法Ｊ。

【０３５０】

ステップ４：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－シクロ

プロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２６９】



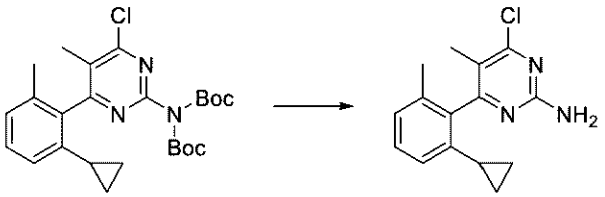
アトロプ異性体の 1:1 混合物

２－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５０ｇ、５．７２３１ｍｍｏｌ）、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０３ｇ、５．３６６８ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（４．７３ｇ、１４．５１７ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中の混合物を窒素で１５分間パージした。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４２２．７ｍｇ、０．５７７７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素で５分間更にパージした後、８０℃で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、H_2O（３０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を添加した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ層を飽和ＮａＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ　SiO_2、０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出）に供して、無色の油としてＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４５ｇ、５１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　４７３．２０８１３、実測値４７４．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：７．７１分；ＬＣ法Ｄ。

【０３５１】

ステップ５：４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化２７０】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

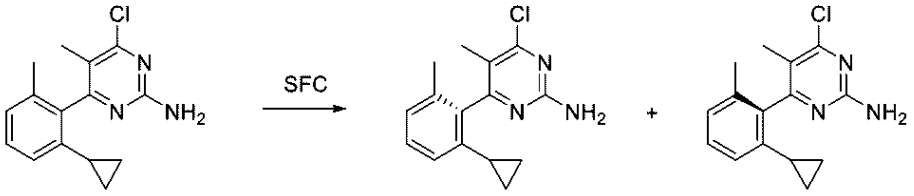
０℃で撹拌しているＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４５ｇ、２．９０６２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１３ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン溶液（２０ｍＬ　４Ｍ、８０．０ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で中和した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で更に抽出した。合わせたＤＣＭ層を飽和ＮａＣｌ水溶液（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、白色の固体として４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（９５２．４ｍｇ、１０９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．２１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１

Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ）、６．７７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），１．４７－１．３５（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７２（ｍ，２Ｈ），０．７２－０．６２（ｍ，１Ｈ），０．５６－０．４３（ｍ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７３．１０３２７、実測値２７４．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３３分；ＬＣ法Ｅ。

【０３５２】

ステップ６：（５Ｐ）－４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチルフェニル）－５－メチルピリミジン－２－アミン及び（５Ｍ）－４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチルフェニル）－５－メチルピリミジン－２－アミン

【化２７１】



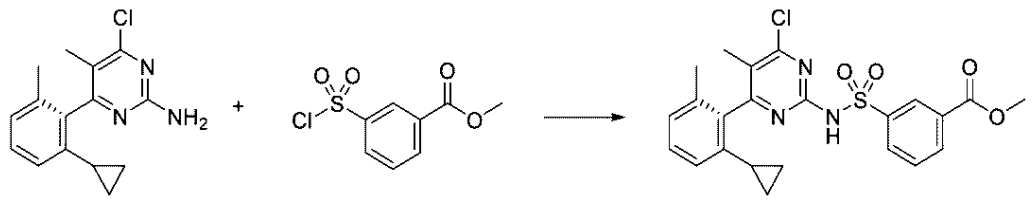
アトロプ異性体の1:1混合物　　精製Pアトロプ異性体　　精製Mアトロプ異性体

ラセミ４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（９２０ｍｇ、３．３６１ｍｍｏｌ）を、以下の条件を使用したキラルＳＦＣ分離に供した：ＡＤ－Ｈカラム（２×１５ｃｍ）、溶離液：２０％ＭｅＯＨ／CO_2、流量：７０ｍＬ／分、濃度：［メタノール：ＤＣＭ］中２０ｍｇ／ｍＬ、注入量：５００μＬ、圧力：１００バール；波長：２２０ｎｍ。２つの異性体を単離した。ＳＦＣピーク１：（５Ｐ）－４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチルフェニル）－５－メチルピリミジン－２－アミン（３５７ｍｇ、７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．２０（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ブロードｓ、２Ｈ）、６．７７（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６（ｓ、３Ｈ）、１．８２（ｓ、３Ｈ）、１．４７－１．３１（ｍ、１Ｈ）、０．８１－０．７１（ｍ、２Ｈ）、０．７０－０．６３（ｍ、１Ｈ）、０．５３－０．４６（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７３．１０３２７、実測値２７４．１７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５９分；ＬＣ法Ａ。ＳＦＣピーク２：（５Ｍ）－４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチルフェニル）－５－メチルピリミジン－２－アミン（３４４ｍｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．２０（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄｔ、Ｊ＝７．５、１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ブロードｓ、２Ｈ）、６．７７（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６（ｓ、３Ｈ）、１．８２（ｓ、３Ｈ）、１．４７－１．３４（ｍ、１Ｈ）、０．８０－０．７１（ｍ、２Ｈ）、０．７１－０．６４（ｍ、１Ｈ）、０．５３－０．４６（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７３．１０３２７、実測値２７４．１７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５９分；ＬＣ法Ａ。

【０３５３】

ステップ７：（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２７２】



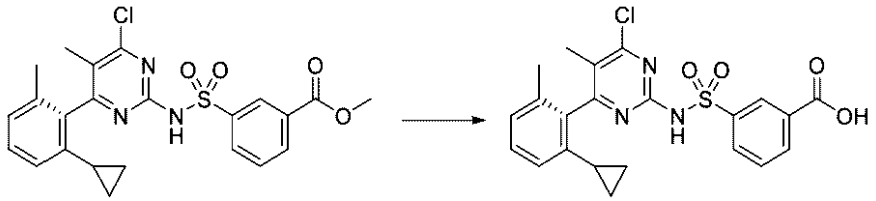
精製Pアトロプ異性体　　純粋なPアトロプ異性体

（５Ｐ）－４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．０９５８ｍｍｏｌ）及び３－クロロスルホニル安息香酸メチル（７７０ｍｇ、３．２８１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．０ｍＬ）溶液にＬｉＨＭＤＳのＴＨＦ（４．２ｍＬ　１．０Ｍ、４．２０ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃で添加した。反応混合物を２時間撹拌し、その後、１Ｎ　ＨＣｌ溶液（５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を室温まで加温し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた黄色の固体をシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカ、２０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）により精製して、白色の固体として（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（３７０ｍｇ、７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４７１．１０１９６、実測値４７２．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．６９分；ＬＣ法Ｄ。

【０３５４】

ステップ８：（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２７３】



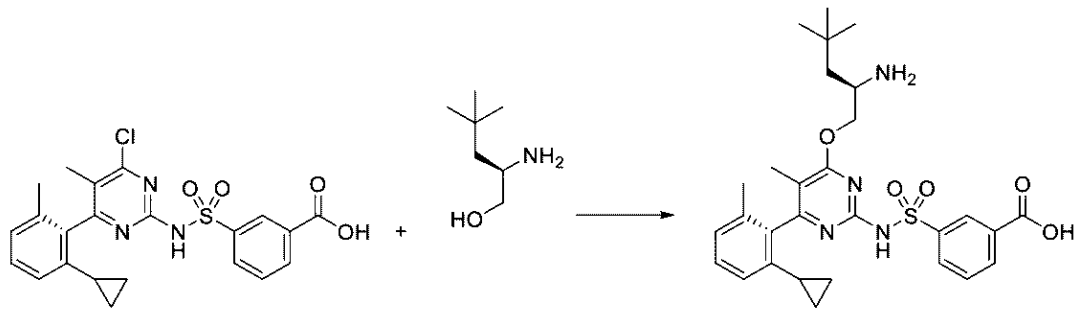
純粋なＰアトロプ異性体　　純粋なＰアトロプ異性体

（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（３７０ｍｇ、０．７７６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７．４ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（４ｍＬ　１Ｍ、４．０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。水層をｐＨ＝１に酸性化し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３５２ｍｇ、９７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４５７．０８６３、実測値４５８．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．３８分；ＬＣ法Ｄ。

【０３５５】

ステップ９：（５Ｐ）－３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２７４】



純粋なＰアトロプ異性体　　純粋なジアステレオマー

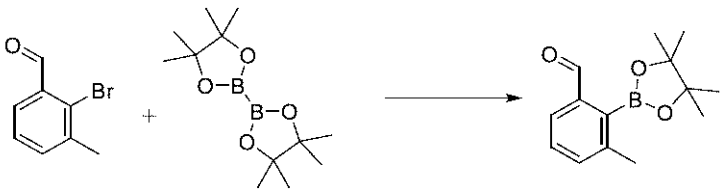
（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３５０ｍｇ、０．７４９０ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（３００ｍｇ、１．７８９２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（７．０ｍＬ）撹拌溶液にナトリウムｔ－ブトキシド（３５０ｍｇ、３．６４１９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、４時間撹拌した。（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１５０ｍｇ、０．８９４６ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔ－ブトキシド（１５０ｍｇ、１．５６０８ｍｍｏｌ）の別の部分を添加し、反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、１０ｍＬの１Ｎ　ＨＣｌ溶液でクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた白色の固体を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、３０～７５％アセトニトリル／水の勾配、修飾剤として０．１％ＨＣｌを含む）により精製して、白色の固体として（５Ｐ）－３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－シクロプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３３２ｍｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３３（ｓ、１Ｈ）、８．４４（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄｄ、Ｊ＝１３．４、７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、７．９９（ｂｓ、３Ｈ）、７．６６（ｄｄ、Ｊ＝７．８、７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄｄ、Ｊ＝７．７、７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８１（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｄｄ、Ｊ＝１２．１、２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７（ｄｄ、Ｊ＝１２．１、６．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２－３．５５（ｍ、１Ｈ）、１．９１（ｂｓ、３Ｈ）、１．７０（ｓ、３Ｈ）、１．６２（ｄｄ、Ｊ＝１４．６、７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４８（ｄｄ、Ｊ＝１４．６、３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３８－１．２７（ｍ、１Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）、０．７６－０．６１（ｍ、３Ｈ）、０．６０－０．４８（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５５２．２４０６６、実測値５５３．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９４分；ＬＣ法Ｈ。

【０３５６】

実施例３５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：３－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）ベンズアルデヒド

【化２７５】



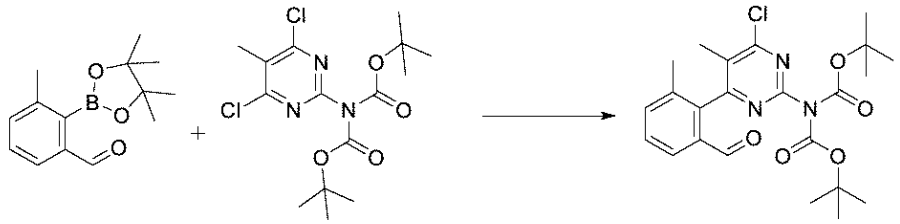
２－ブロモ－３－メチル－ベンズアルデヒド（２２．５ｇ、１１３．０４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（４３．１ｇ、１６９．７３ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（２２．２ｇ、２２６．２０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）溶液を調製した。結果として得られたスラリーを窒素流で５分間スパージし、その後、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８．３ｇ、１１．３４３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素下で２０時間還流し、その後、室温まで冷却し、ｐＨがおよそ３～４になるまで１Ｍ塩酸でクエンチした。その後、相を分離し、水相を廃棄し、有機相を真空中で濃縮し、２．５ｇの２－ブロモ－３－メチルベンズアルデヒドを使用した事前のバッチ実行からの粗生成物と合わせ、０～１０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の油として３－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）ベンズアルデヒド（２２．５ｇ、８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．９８（ｓ、１Ｈ）、７．６３（ｄｄ、Ｊ＝６．６、２．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、２Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、１．４９（ｓ、１２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４６．１４２７３、実測値２４７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６６分；ＬＣ法Ｄ。

【０３５７】

ステップ２：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－ホルミル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２７６】

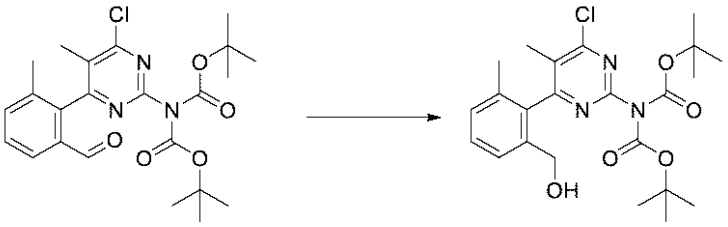


フラスコに、アルゴン下で３－メチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド（１９．２ｇ、５４．６１０ｍｍｏｌ）、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｇ、４９．７０２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４６ｇ、１４１．１８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（４．０６ｇ、４．９７１６ｍｍｏｌ）を充填した。予め脱気した（両方の溶媒とも、１時間アルゴンを通気（ｂｕｂｂｌｉｎｇ））ジメトキシエタン（１３０ｍＬ）及び水（４２ｍＬ）を反応混合物に添加した。次に、反応混合物をアルゴンで１０分間更に脱気した。その後、混合物を８５℃に２時間加熱した。次いで反応物を室温まで冷却させ、水（２００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。その後、有機層を合わせ、ブライン（２００ｍｌ）で洗浄し、無水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、フラッシュクロマトグラフィー（Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）、０～４０％ジエチルエーテル／ヘキサン（修飾剤として１％Et_3N）を溶離液として使用した２×３３０ｇカートリッジ内の乾燥シリカにロードした）によって精製し、溶媒を除去して、オフホワイトの固体としてＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－ホルミル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．２ｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．７９（ｓ、１Ｈ）、７．９４（ｄｄ，Ｊ＝７．５、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６－７．６６（ｍ、２Ｈ）、２．０２（ｓ、３Ｈ）、２．００（ｓ，３Ｈ）、１．３６（ｓ、１８Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４６１．１７１７５、実測値４６２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．１５分；ＬＣ法Ｈ。

【０３５８】

ステップ３：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（ヒドロキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２７７】

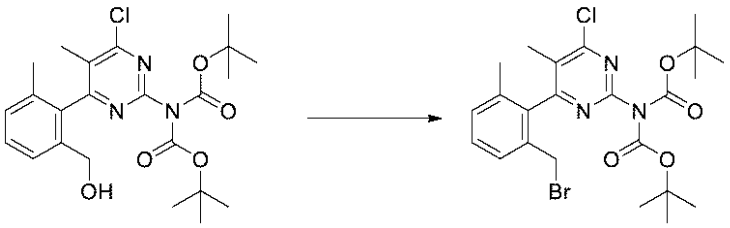


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－ホルミル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ、５．８４４９ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（２８．５ｍＬ）中に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。その後、水素化ホウ素ナトリウム（４２５ｍｇ、０．４４９７ｍＬ、１１．２３４ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けてそれに添加した。次いで、反応物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、反応物を室温まで加温し、水（５０ｍｌ）でクエンチし、飽和塩化アンモニウム溶液（５０ｍｌ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）をそれに添加した。その後、反応混合物を室温で１０分間撹拌した。水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機溶液をブライン（７０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）、０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（修飾剤として１％Et_3N）を溶離液として使用した８０ｇカートリッジ内の乾燥シリカにロードした）により精製して、無色の泡状固体としてＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（ヒドロキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．５１ｇ、８７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　４６３．１８７４、実測値４６４．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：６．１５分；ＬＣ法Ｄ。

【０３５９】

ステップ４：Ｎ－［４－［２－（ブロモメチル）－６－メチル－フェニル］－６－クロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２７８】



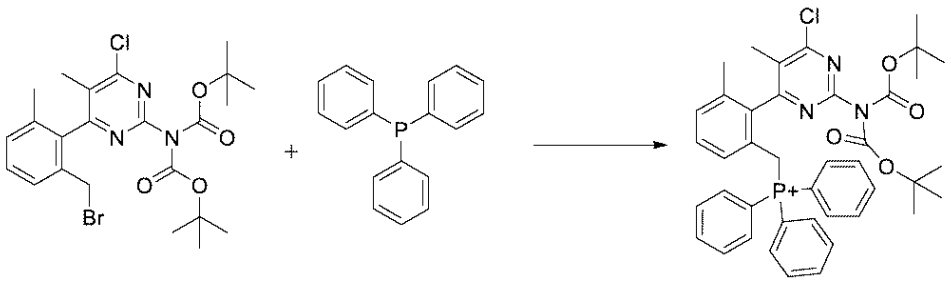
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（ヒドロキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．５ｇ、１５．０３４ｍｍｏｌ）及び四臭化炭素（７．５ｇ、２２．６１６ｍｍｏｌ）を無水ジクロロメタン（７５ｍＬ）中に溶解させ、溶液を０℃まで冷却した。トリフェニルホスフィン（６ｇ、２２．８７６ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（２３ｍＬ）溶液を、１０分かけて滴加した。次いで、反応混合物を同じ温度で４５分間撹拌した（注）。溶媒を回転蒸発によって除去した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）、０～３０％ジエチルエーテル／ヘキサン（修飾剤として１％Et_3N）を溶離液として使用した２２０ｇカートリッジ内の乾燥シリカにロード、により精製し、溶媒を除去して、白色の泡状固体としてＮ－［４－［２－（ブロモメチル）－６－メチル－フェニル］－６－クロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．３ｇ、

８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　５２５．１０２９７、実測値５２６．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：７．８８分；ＬＣ法Ｄ。

【０３６０】

ステップ５：［２－［２－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－６－クロロ－５－メチル－ピリミジン－４－イル］－３－メチル－フェニル］メチル－トリフェニル－ホスホニウム

【化２７９】

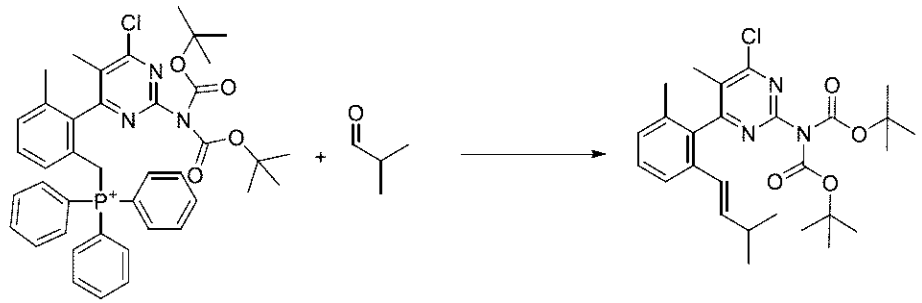


Ｎ－［４－［２－（ブロモメチル）－６－メチル－フェニル］－６－クロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．１５ｇ、５．３８１０ｍｍｏｌ）を室温で無水トルエン（２２ｍＬ）中に溶解させ、溶液を５分間脱気した（アルゴンを通気）。次いで、トリフェニルホスファン（１．６ｇ、１．４１３４ｍＬ、６．１００２ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、窒素下で室温で５分間撹拌した。次いで、反応混合物を８５℃で５時間加熱し（白色固体は、３０分の加熱後にクラッシュアウトし始め、ホスホニウム塩の形成を示唆した）、この時点で出発物質が完全に消費された。その後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで、形成された白色固体を焼結漏斗（ｓｉｎｔｅｒｅｄ　ｆｕｎｎｅｌ）に通して濾過し、冷トルエン（氷水浴中で冷却）で十分に洗浄して有機不純物の大部分（過剰なトリフェニルホスフィン、トリフェニルホスフィンオキシド）を除去し、固体を真空下で乾燥させて、白色固体として［２－［２－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－６－クロロ－５－メチル－ピリミジン－４－イル］－３－メチル－フェニル］メチル－トリフェニル－ホスホニウム（臭化物イオン（１））（３．８ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９０－７．８３（ｍ、３Ｈ）、７．７０－７．６２（ｍ、６Ｈ）、７．５５－７．４３（ｍ、６Ｈ）、７．３９－７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２３（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｄｄ，Ｊ＝７．９、２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９９（ｔ，Ｊ＝１５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８（ｔ，Ｊ＝１５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．８８（ｓ、３Ｈ）、１．７６（ｓ、３Ｈ）、１．３９（ｓ、１８Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０８．２７５８、実測値７０８．７（Ｍ＋　）＋；ヌル（ｎｕｌｌ）（Ｍ－）＋；保持時間：３．０２分；ＬＣ法Ｈ。

【０３６１】

ステップ６：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－［（Ｅ）－３－メチルブタ－１－エニル］フェニル］ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル；Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－［（Ｚ）－３－メチルブタ－１－エニル］フェニル］ピ　ｔｅｒｔ－ブチル

【化２８０】

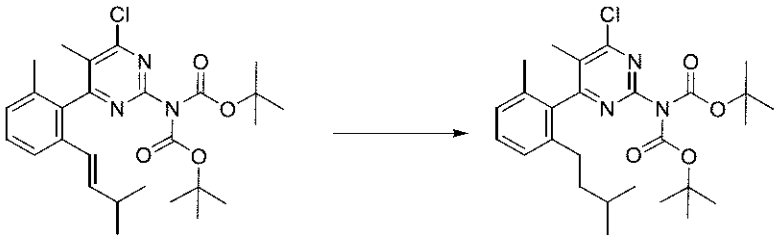


［２－［２－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－６－クロロ－５－メチル－ピリミジン－４－イル］－３－メチル－フェニル］メチル－トリフェニル－ホスホニウム（臭化物イオン（１））（５ｇ、６．３３６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（８８０ｍｇ、６．３６７３ｍｍｏｌ）及び１８－クラウン－６（３３５ｍｇ、１．２６７４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、結果として得られた橙色の溶液に２－メチルプロパナール（９２２．５０ｍｇ、０．７５０ｍＬ、１２．７９４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４５℃の油浴中で３．５時間加熱した。反応物を室温で７２時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、ＴＢＭＥ（５０ｍＬ）中で、５５℃で３０分間トリチュレーションし、室温まで冷却し、充填したセライトを通して濾過し、次いでフィルターをＴＢＭＥ（２×５０ｍＬ）ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、結果として得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）、［ヘキサン－Et_3N（０．５％）で予め平衡化した］２２０ｇ SiO_2カートリッジにベンゼンを用いてロードし、９０分間にわたる０～４％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した。溶出中にEt_3Nを使用しない）により精製して、無色の油として、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－［（Ｅ）－３－メチルブタ－１－エニル］フェニル］ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル；Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－［（Ｚ）－３－メチルブタ－１－エニル］フェニル］ピ ｔｅｒｔ－ブチル（２．５ｇ、７５％）（主要生成物Ｅ－異性体）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．４４－７．４０（ｍ、１Ｈ）、７．３２－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１７－７．１３（ｍ、１Ｈ）、６．０５（ｄｄ、Ｊ＝１５．６、７．５ Ｈｚ、１Ｈ）、５．８１（ｄ、Ｊ＝１５．５ Ｈｚ、１Ｈ）、２．３１－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．０８（ｓ、３Ｈ）、２．０１（ｓ、３Ｈ）、１．４４（ｓ，１８Ｈ）、０．９６（ｄｄ、Ｊ＝６．７、２．３ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値５０１．２３９４４、実測値５０２．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：８．７８分；ＬＣ法Ｄ。

【０３６２】

ステップ７：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２８１】



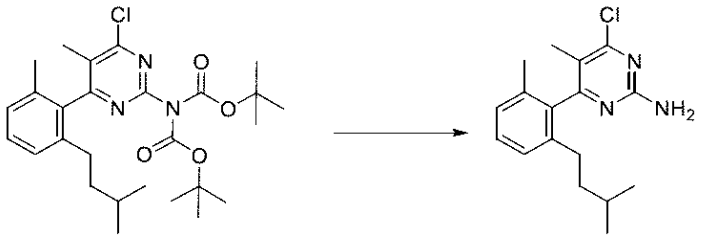
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－［（Ｅ）－３－メチルブタ－１－エニル］フェニル］ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．５ｇ、４．９７９６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（２００

ｍＬ）溶液に、Ｐｄ－Ｃ（４７５ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．４４６３ｍｍｏｌ）をN_2下で添加した。反応物を０℃まで冷却し、次いで反応物にH_2ガスを通気し、次いでH_2バルーン下に置き、室温で撹拌した。反応物を０℃で４時間撹拌した。反応物をN_2ガスでパージし、次いで充填したセライトを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４８ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３１－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１４（ｄｄ、Ｊ＝１９．６、７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、２．３１－２．２２（ｍ、２Ｈ）、２．１２（ｓ、３Ｈ）、１．９７（ｓ、３Ｈ）、１．４３（ｓ、１８Ｈ）、１．３１－１．２２（ｍ、２Ｈ）、０．９８－０．９３（ｍ、１Ｈ）、０．８１（ｄｄ、Ｊ＝６．４、１．３Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５０３．２５５１、実測値５０４．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：８．８２分；ＬＣ法Ｄ。

【０３６３】

ステップ８：４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化２８２】

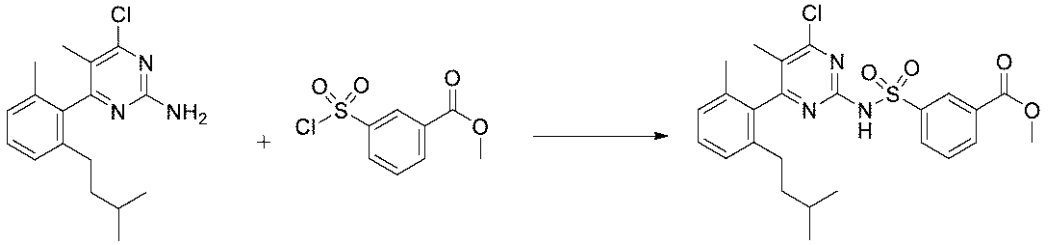


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４８ｇ、４．９２００ｍｍｏｌ）のＨＦＩＰ（４０ｍＬ）溶液を半分に分け、２つのマイクロ波バイアルに均等に分注し、各々をマイクロ波反応器内で１００℃で１時間加熱した。両方のバイアルの内容物を合わせ、反応物を真空中で濃縮した。結果として得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）、ベンゼンを用いて８０ｇのＳｉO_2カートリッジにロードし、４５分間にわたる０～５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）によって精製し、無色の油として４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（１．０６５９ｇ、７０％）（収率は２ステップ超である）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．２３（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４－７．０６（ｍ、２Ｈ）、５．１３－５．０１（ｍ、２Ｈ）、２．３４（ｄｄｄ、Ｊ＝１３．６、１０．６、５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２（ｄｄｄ、Ｊ＝１３．６、１０．９、５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、３Ｈ）、１．９３（ｄ、Ｊ＝０．５　Ｈｚ，３Ｈ）、１．４８－１．３５（ｍ、２Ｈ）、１．３３－１．２４（ｍ、１Ｈ）、０．８４－０．７３（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０３．１５０２４、実測値３０４．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．９９分；ＬＣ法Ｈ。

【０３６４】

ステップ９：３－［［４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２８３】

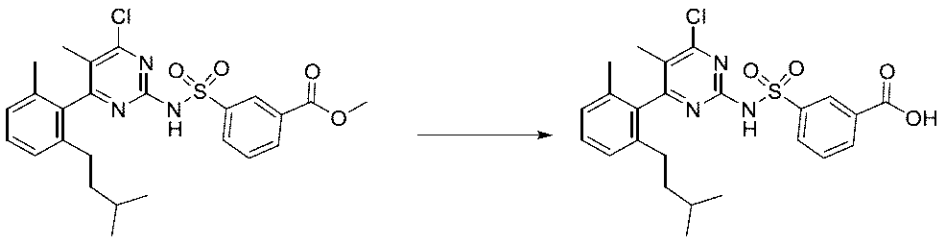


窒素下－７８℃で４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（７６８ｍｇ、２．４６７１ｍｍｏｌ）及び３－クロロスルホニル安息香酸メチル（１．４５１ｇ、６．１８３５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４１ｍＬ）溶液にＴＨＦ（７．６ｍＬ　１．３Ｍ、９．８８００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応物を、冷却したまま２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）でクエンチした。混合物を０℃まで加温させ、１０分間撹拌した後、室温まで加温させた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出）により精製して、無色の油として３－［［４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（１．０６７ｇ、８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５０１．１４８９、実測値５０２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．９９分；ＬＣ法Ｅ。

【０３６５】

ステップ１０：３－［［４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２８４】

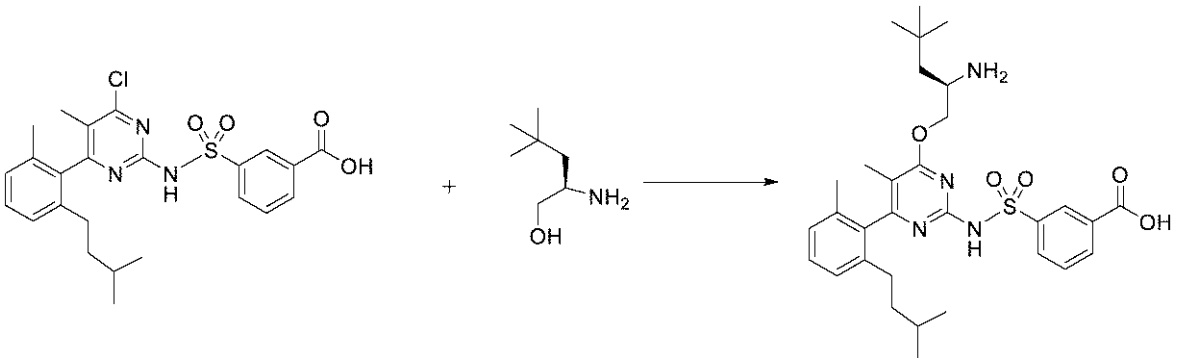


３－［［４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（１．０６７ｇ、２．０８２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液にＮａＯＨ水溶液（１７ｍＬ　１Ｍ、１７．０００ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３時間撹拌した。完了後、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１２ｍＬ）を添加して、溶液を酸性化した。２つの層を分離し、水層をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．０５１ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．３５（ｓ、１Ｈ）、１２．２０（ｓ、１Ｈ）、８．４３－８．３６（ｍ、１Ｈ）、８．１９－８．０１（ｍ、２Ｈ）、７．６８－７．５６（ｍ、１Ｈ）、７．３３－７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．１６－７．０３（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．８４（ｓ、３Ｈ）、１．７４（ｓ、３Ｈ）、１．２０－１．１３（ｍ、１Ｈ）、１．１１－１．０３（ｍ、１Ｈ）、１．０１－０．９４（ｍ、１Ｈ）、０．６０－０．４２（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４８７．１３３２４、実測値４８８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．９分；ＬＣ法Ｈ。

【０３６６】

ステップ１１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチルペントキシ］－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２８５】



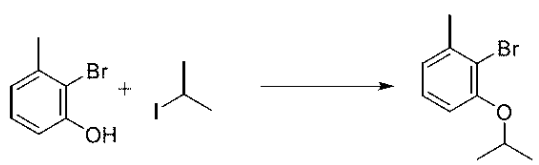
窒素下、０℃で３－［［４－クロロ－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル－］スルファモイル－］安息香酸（５１１ｍｇ、１．０３６７ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（５２７ｍｇ、３．１４３０ｍｍｏｌ）の、激しく撹拌している予め超音波処理した無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）懸濁液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（９４５ｍｇ、９．８３３２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温まで加温させ、４時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（９ｍＬ）で緩徐にクエンチした。反応混合物を室温まで加温させ、１０分間撹拌した。酢酸エチル（１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を１０分間激しく撹拌した。２つの層を分離し、水層を酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、オフホワイト色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５４７ｍｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５１－８．３９（ｍ、１Ｈ）、８．１８－７．９９（ｍ、２Ｈ）、７．７２－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．３８－７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．２１－７．０１（ｍ、２Ｈ）、４．４６－４．３０（ｍ、１Ｈ）、４．１９（ｄ、Ｊ＝５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０－３．９３（ｍ、１Ｈ）、３．６７－３．５０（ｍ、１Ｈ）、２．３０－２．１３（ｍ、１Ｈ）、２．１３－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８４（ｍ、３Ｈ）、１．７３－１．６５（ｍ、３Ｈ）、１．６４－１．４５（ｍ、２Ｈ）、１．３７－１．０３（ｍ、２Ｈ）、０．９３（ｓ、４Ｈ）、０．９０（ｓ、５Ｈ）、０．６９－０．４９（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５８２．２８７６、実測値５８３．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１４分；ＬＣ法Ｈ。

【０３６７】

実施例３６：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：２－ブロモ－１－イソプロポキシ－３－メチル－ベンゼン

【化２８６】



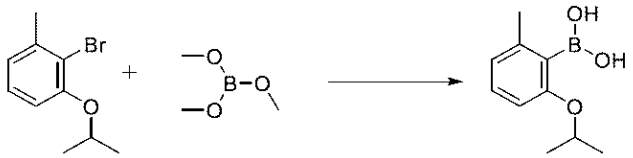
無水ＤＭＦ（７００ｍＬ）中の２－ブロモ－３－メチル－フェノール（８５．１ｇ、４

５５．００ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１２５．６ｇ、９０８．７９ｍｍｏｌ）及び２－ヨードプロパン（１５５ｇ、９１１．８１ｍｍｏｌ）を添加した。その後、混合物を１００℃に加熱し、１８時間撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、次いで水（２５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ロードＳｉＯ$_2$）（０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出）により精製して、黄色の油として２－ブロモ－１－イソプロポキシ－３－メチル－ベンゼン（８５．１ｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．１２（ｔ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８－６．８２（ｍ、１Ｈ）、６．７６（ｄｄ、Ｊ＝８．３、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４（ｈ、Ｊ＝６．０、Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、６Ｈ）．

【０３６８】

ステップ２：（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）ボロン酸

【化２８７】

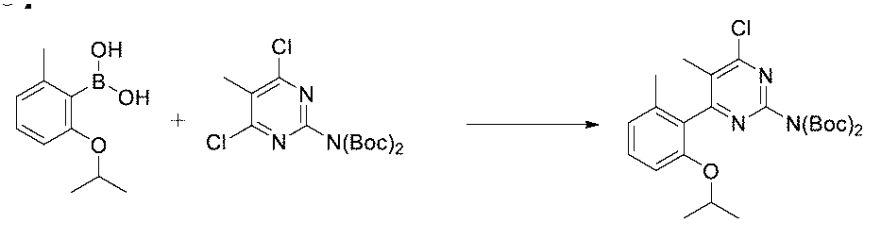


２－ブロモ－１－イソプロポキシ－３－メチル－ベンゼン（２１ｇ、９１．６５７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８５０ｍＬ）溶液に、ペンタン中のｔ－ＢｕＬｉ（１２０ｍＬの１．６Ｍ、１９２．００ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。溶液をこの温度で６０分間撹拌し、その後、同じ温度でホウ酸トリメチル（３９．１４４ｇ、４２ｍＬ、３７６．７０ｍｍｏｌ）を滴加した。溶液を－７８℃で１２０分間撹拌した。次いで、溶液を室温まで加温させ、その後、１Ｍ　ＨＣｌ（３００ｍＬ）を添加し、一晩撹拌した。その後、水層をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ロードＳｉＯ$_2$）（０～５０％ジエチルエーテル／ヘキサンで溶出）により精製して、白色の固体として（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）ボロン酸（１３．９ｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．８６（ｓ、２Ｈ）、７．０８（ｔ、Ｊ＝７．８、７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２－６．５４（ｍ、２Ｈ）、４．４６（ｐ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．２０（ｓ、３Ｈ）、１．２２（ｄ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９４．１１１４２、保持時間：１．６９分；ＬＣ法Ｈ。

【０３６９】

ステップ３：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２８８】



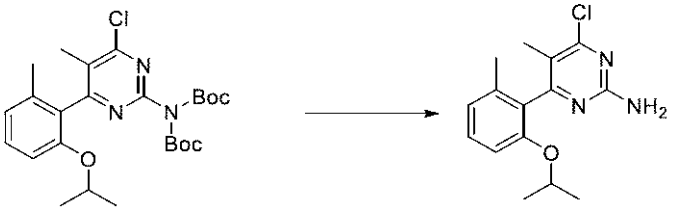
（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）ボロン酸（１６．１ｇ、７８．８２６ｍｍｏｌ）、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル

－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３８．５ｇ、９４．６５９ｍｍｏｌ）、及びＣｓ２ＣＯ３（５１．５ｇ、１５８．０６ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン（４４０ｍＬ）及び水（１５０ｍＬ）の溶媒混合物溶液を、窒素で２０分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５．８ｇ、７．９２６７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素で更に２０分間パージした後、密封し、８０℃に４時間加熱した。反応物を水（２５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ロードＳｉＯ$_2$）（０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出）により精製して、白色の固体としてＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９ｇ、４７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４９１．２１８７、実測値４９２．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．３２分；ＬＣ法Ｅ。

【０３７０】

ステップ４：４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化２８９】

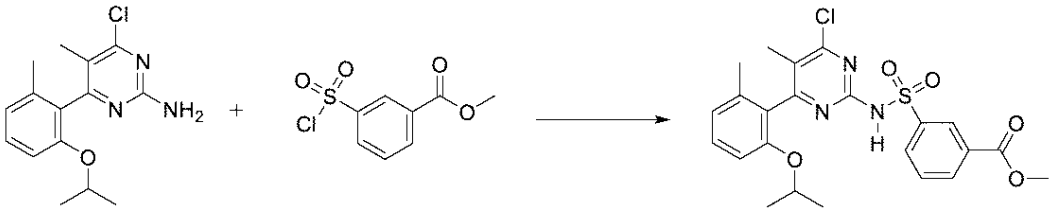


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２－イソプロピル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１．８ｇ、１９．１８７ｍｍｏｌ）を充填したＲＢＦに、ジオキサン中のＨＣｌ（６５ｍＬ　４Ｍ、２６０．００ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を週末にわたって撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して固体を得、次いでこれをヘキサン（７０ｍＬ）で１時間トリチュレーションした。次に、固体を濾過し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（７０ｍＬ）で中和した。その後、混合物をＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）で分配した。その後、水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。その後、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト色の固体として４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（５．９ｇ、１０２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．２８－７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．６、０．９、０．９　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｓ、２Ｈ）、４．５０（ｐ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９５（ｓ、３Ｈ）、１．８０（ｄ、Ｊ＝０．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．１３（ｄ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０９（ｄ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９１．１１３８３、実測値２９２．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．３分；ＬＣ法Ｈ。

【０３７１】

ステップ５：３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化２９０】

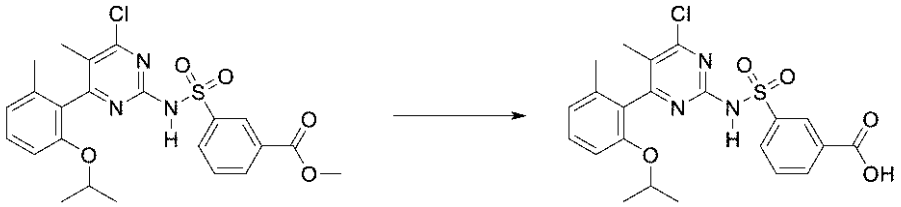


４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（２．２８ｇ、７．４２３５ｍｍｏｌ）及び３－クロロスルホニル安息香酸メチル（５．２ｇ、２２．１６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４５．６００ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ中のＬｉＨＭＤＳ（３２ｍＬ　１Ｍ、３２．０００ｍｍｏｌ）を、－７８℃で２０分間にわたって滴加した。反応混合物を２時間撹拌し、次いで１Ｍ塩酸（１００ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた黄色の油をＩＳＣＯ　Ｃｏｍｐａｎｉｏｎ（ＳｉＯ２、１２０ｇ、ＥｔＯＡｃ中でロード、１０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）により精製した。所望の生成物画分を合わせ、真空中で濃縮して、黄色の粘着性の固体として３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（３．５ｇ、９１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４８９．１１２５２、実測値４９０．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．１８分；ＬＣ法Ｄ。

【０３７２】

ステップ６：３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２９１】

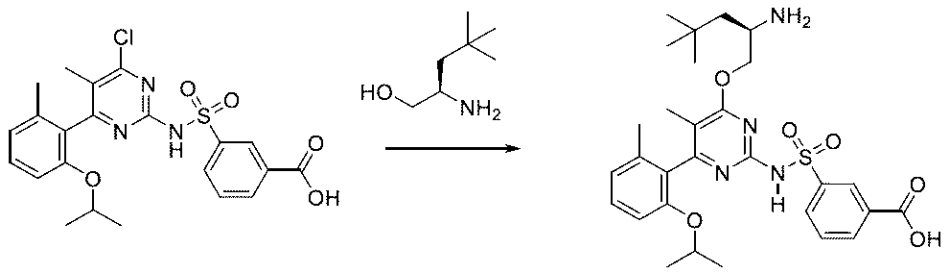


３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（３．５ｇ、６．７８６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（３０ｍＬ　１Ｍ、３０．０００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。水層を１Ｎ塩酸を使用してｐＨ＝１に酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３．２ｇ、９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４７５．０９６８６、実測値４７６．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．４３分；ＬＣ法Ｄ。

【０３７３】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化２９２】



３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３．２ｇ、６．３８７３ｍｍｏｌ）３－［［４－クロロ－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３．２ｇ、６．３８７３ｍｍｏｌ）、（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（２．０ｇ、１５．２４２ｍｍｏｌ）（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（２．０ｇ、１５．２４２ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔ－ブトキシド（３．５ｇ、３６．４１９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６４．０００ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（４０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（６×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡黄色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソプロポキシ－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３．６ｇ、８３％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．８５（ｓ、１Ｈ）、８．４４－８．４１（ｍ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、３Ｈ）、８．１１－８．０６（ｍ、２Ｈ）、７．６９－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．３４－７．２５（ｍ、１Ｈ）、６．９８－６．９２（ｍ、１Ｈ）、６．９０－６．８４（ｍ、１Ｈ）、４．５８－４．４５（ｍ、１Ｈ）、４．２９－４．１８（ｍ、１Ｈ）、４．０９－４．０３（ｍ、１Ｈ）、３．６１－３．５３（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８８（ｍ、５Ｈ）、１．６９（ｓ、３Ｈ）、１．１２－１．０６（ｍ、６Ｈ）、０．９２（ｓ、４Ｈ）、０．８９（ｓ、５Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値５７０．２５１２、実測値５７１．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８９分；ＬＣ法Ｈ。

【０３７４】

実施例３７：６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒドの調製

ステップ１：２－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］アセトニトリル

【化２９３】



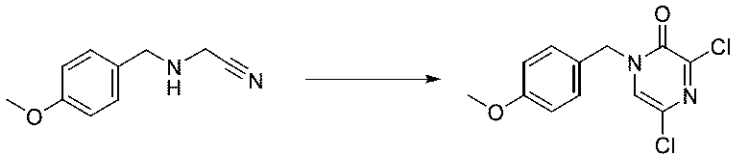
０℃で（４－メトキシフェニル）メタンアミン（１．０５００ｇ、１ｍＬ、７．６５４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（８７１．２０ｍｇ、１．２ｍＬ、８．６０９５ｍｍｏｌ）を添加した。ブロモアセトニトリル（１．０３２０ｇ、０．６ｍＬ、８．６０３７ｍｍｏｌ）を緩徐に添加し、１０分間撹拌した。反応混合物を室温まで緩徐に加温し、１６時間撹拌した。１６時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を６０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、透明な油を得た。透明な油のジエチルエーテル懸濁液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍの２．７ｍＬ、１０．８００ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをジエチルエーテルで洗浄して、淡黄色の固体と

して２－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］アセトニトリル（塩酸塩）（１．４５ｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ　１０．５１（ｓ、１Ｈ）、７．４８（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、２Ｈ）、６．９７（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、２Ｈ）、４．２４（ｓ，２Ｈ）、４．１２（ｓ、２Ｈ）、３．７６（ｓ、３Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値１７６．０９４９６、実測値１７７．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．２３分；ＬＣ法Ｅ。

【０３７５】

ステップ２：３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン

【化２９４】

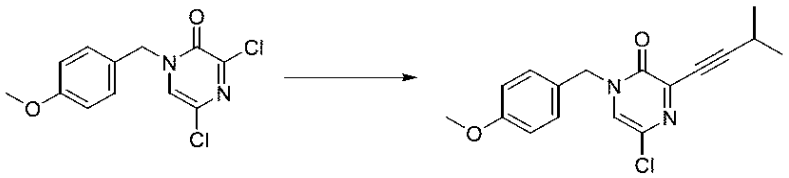


室温で２－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］アセトニトリル（塩酸塩）（１．４５ｇ、６．８１７９ｍｍｏｌ）のクロロベンゼン（１２ｍＬ）溶液に塩化オキサリル（２．６１９０ｇ、１．８ｍＬ、２０．６３４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間撹拌した。トリエチルアミン（塩酸塩）（４．６ｇ、６．３３６１ｍＬ、３３．４１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１６時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２×５０ｍＬ）で洗浄する。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を７０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の油として３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（１．２８ｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ　８．１２（ｓ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、２Ｈ）、６．８３（ｄ、２Ｈ）、４．９２（ｓ、２Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８４．０１１９３、実測値２８５．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．６９分；ＬＣ法Ｅ。

【０３７６】

ステップ３：５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－オン

【化２９５】



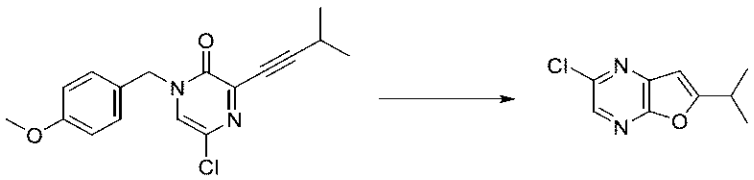
マイクロ波バイアルに、３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（１．０８ｇ、３．７８７８ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２８ｍｇ、０．０３９９ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２２ｍｇ、０．１１５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）及びEt_3N（６ｍＬ）溶液、イソプロピルアセチレン（３９６．００ｍｇ、０．６ｍＬ、５．８１３５ｍｍｏｌ）を添加し、密封した。マイクロ波バイアルを８０℃で１０分間照射した。反応混合物を冷却させ、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を５０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－オン（１．０２ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．２８（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、２Ｈ）、７．１０（ｓ、１Ｈ）、６．９

０（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、２Ｈ）、４．９９（ｓ、２Ｈ）、３．８１（ｓ、３Ｈ）、２．８９（ｄｔ、Ｊ＝１３．７、６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３０（ｄ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３１６．０９７８７、実測値３１７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．１２分；ＬＣ法Ｅ。

【０３７７】

ステップ４：２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化２９６】

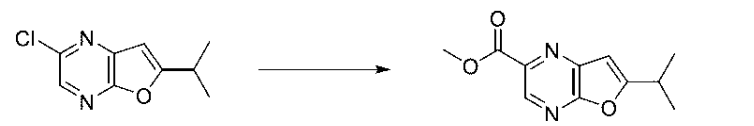


５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－オン（９７０ｍｇ、３．０６２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホネート（２０ｍｇ、０．０７７８ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．９６００ｇ、２ｍＬ、２５．９６０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で３０分間撹拌した。残渣を真空中で濃縮し、３０％酢酸エチル／ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（５１０ｍｇ、８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．１５（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、３．１７（ｄｔ、Ｊ＝１３．８、６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９６．０４０３４、実測値１９７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．１４分；ＬＣ法Ｅ。

【０３７８】

ステップ５：６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化２９７】



機械式撹拌器を備えた鋼製ボム（ｓｔｅｅｌ　ｂｏｍｂ）中で、２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２６０ｍｇ、１．３２２３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０５ｍｇ、０．１２８６ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（５８０．８０ｍｇ、０．８ｍＬ、５．７３９７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）混合物を一酸化炭素で３回パージした。反応混合物を１２０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃まで加熱し、１４時間撹拌した。反応混合物を１時間かけて室温まで冷却させた。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を５０％酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（２３６ｍｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．０２（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｄ、Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ、３Ｈ），３．２０（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、６Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２０．０８４８、実測値２２１．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．５４分；ＬＣ法Ｅ。

【０３７９】

ステップ６：６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化２９８】



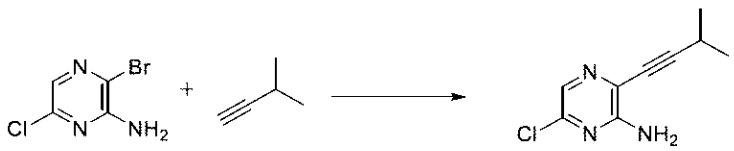
６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（４００ｍｇ、１．８１６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＢＡＬ／ＤＣＭ（３．２ｍＬ１Ｍ、３．２０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で２分かけて添加した。反応混合物を２時間撹拌し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）／水（１ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）を添加し、反応物を濾過した。濾過ケーキをＤＣＭで洗浄した。濾液から有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた黄色の油をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカ、１２ｇ、ＤＣＭを用いてロード、７０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）により精製した。所望の生成物画分を合わせ、真空中で濃縮して、淡黄色の固体として６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２５４ｍｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ　１０．１１（ｓ、１Ｈ）、８．８１（ｓ、１Ｈ）、７．１１（ｓ１Ｈ）、３．２２（ｄｔ、Ｊ＝１３．７、６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９０．０７４２３、実測値１９１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９２分；ＬＣ法Ｅ。

【０３８０】

実施例３８：６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒドの調製

ステップ１：６－クロロ－３－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン

【化２９９】

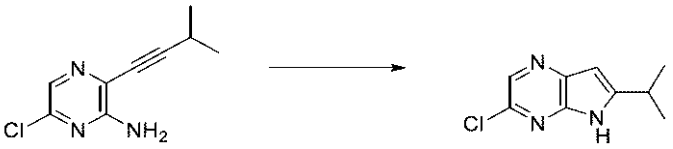


３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－アミン（５ｇ、２３．９８７ｍｍｏｌ）のトリエチルアミン（５０ｍＬ）撹拌溶液に３－メチルブタ－１－イン（２．６６４０ｇ、４ｍＬ、３９．１０９ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１０分間通気し、その後、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１．７ｇ、２．４２２０ｍｍｏｌ）、続いて、ＣｕＩ（４６０ｍｇ、２．４１５３ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に５分間通気した。混合物を室温で９０分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、セライトパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）ですすいだ。その後、水（１００ｍＬ）を添加し、有機相を水（３×２５０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出する１２０ｇカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後にベージュ色の固体として６－クロロ－３－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（４．５ｇ、９６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．８６（ｓ、１Ｈ）、５．１４（ｂｒ．ｓ、２Ｈ）、２．８８（ｓｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９５．０５６３２、実測値１９６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７分；ＬＣ法Ｉ。

【０３８１】

ステップ２：３－クロロ－６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化３００】



６－クロロ－３－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（４．５ｇ、２２．９７７ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（５０ｍＬ）溶液にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１１．５ｇ、１０２．４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１８時間撹拌し、その後、混合物を室温まで冷却した。粗混合物を真空中で蒸発乾固させた。その後、水（１００ｍＬ）を添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、懸濁液を濾過し、固体を水（１００ｍＬ）で洗浄し、その後、固体とＭｅＣＮ（２×５０ｍＬ）で共蒸発させて、ベージュ色の固体として３－クロロ－６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４．４５ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．２２（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｓ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、３．１０（ｓｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３２（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９５．０５６３２、実測値１９６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６４分；ＬＣ法Ｉ。

【０３８２】

ステップ３：３－クロロ－６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化３０１】

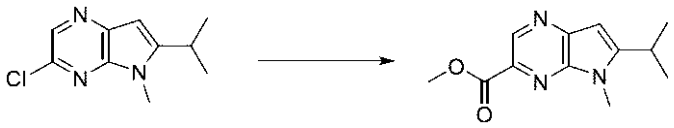


０℃で３－クロロ－６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４．４ｇ、２２．４６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液にＮａＨ（鉱物分散溶液）（２．５ｇ、６０％（ｗ／ｗ）、６２．５０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で５分間撹拌し、その後、硫酸ジメチル（５．９８５０ｇ、４．５ｍＬ、４７．４５０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で５分間、その後、室温で３時間撹拌した。その後、混合物を０℃まで冷却し、水（１００ｍＬ）を添加した。ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２５０ｍＬ）及びブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出するシリカゲルカートリッジ（１２０ｇ　Ｇｏｌｄ）でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に黄色の油として３－クロロ－６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３４（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、３．８１（ｓ、３Ｈ）、３．１５（ｓｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０９．０７１９８、実測値２１０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８１分；ＬＣ法Ｉ。

【０３８３】

ステップ４：６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化３０２】

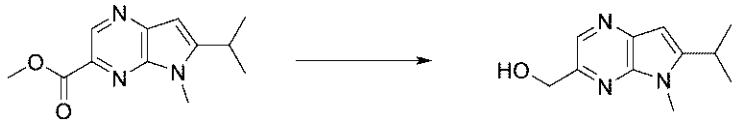


３－クロロ－６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４ｇ、１９．０５８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（３．９９３０ｇ、５．５ｍＬ、３９．４６０ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気し、その後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（７７５ｍｇ、０．９４９０ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に５分間通気した。その後、混合物を５０ｐｓｉの一酸化炭素圧下１００℃で１８時間撹拌した。その後、混合物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過し、真空中で濃縮した。その後、水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出する１２０ｇカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後にベージュ色の固体として６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（４．１１ｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．１７（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．２１（ｓｐｔ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、１Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝６．６ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２３３．１１６４２、実測値２３４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５９分；ＬＣ法Ｉ。

【０３８４】

ステップ５：（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール

【化３０３】

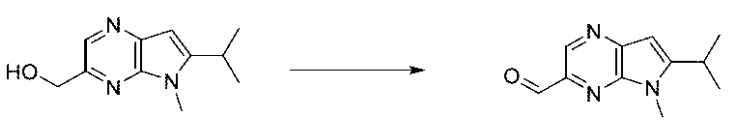


０℃でＬＡＨ（２００ｍｇ、５．２６９５ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１ｇ、４．２８２７ｍｍｏｌ）／乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。水（０．２ｍＬ）、続いて、ＮａＯＨ水溶液（１５％、０．２ｍＬ）、その後、水（０．６ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、その後、硫酸マグネシウム（５００ｍｇ）を添加した。混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。その後、濾液を真空中で濃縮して、黄色の固体として（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（７５０ｍｇ、８１％）を得た。

【０３８５】

ステップ６：６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化３０４】



０℃の（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）

メタノール（２．５ｇ、１０．５４８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７５ｍＬ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（７．３ｇ、１７．２１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で５分間撹拌し、その後、室温で２時間撹拌した。飽和１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）を添加し、反応混合物を３０分間撹拌した。その後、混合物をシリカパッドで濾過し、パッドをＤＣＭ（２５０ｍＬ）ですすいだ。水（２５０ｍＬ）を混合物に添加し、水相をＤＣＭ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出する４０ｇシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に濃オレンジ色の固体として６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．１７（ｓ、１Ｈ）、９．０４（ｓ、１Ｈ）、６．５９（ｓ、１Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．２４（ｓｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０３．１０５８７、実測値２０４．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．４４分；ＬＣ法Ｊ。

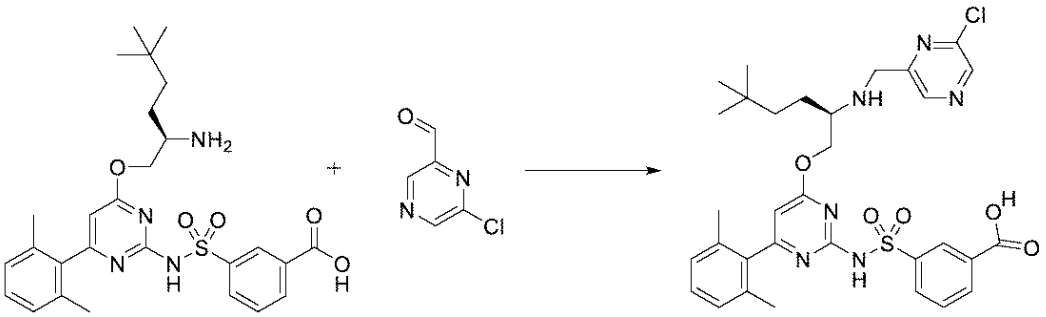
【０３８６】

Ｖ．化合物の例示的な合成

実施例３９：化合物ＩＩ－２の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－クロロピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５，５－ジメチル－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３０５】



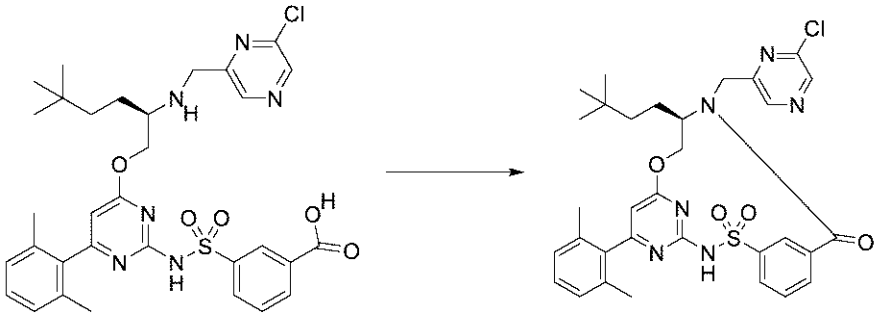
１００ｍＬのＲＢＦに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－５，５－ジメチルヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２ｇ、３．５５２ｍｍｏｌ）、６－クロロピラジン－２－カルバルデヒド（５７１ｍｇ、４．００６ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（１５ｍＬ）、及び酢酸（３３０μＬ、５．８０３ｍｍｏｌ）を充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（１．５ｍＬ、８．６１２ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４ｇ、１８．８７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で激しく撹拌した。１時間後、追加のＤＣＭ（５ｍＬ）を添加して撹拌を向上させた。反応時間３時間の時点で、追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１ｇ、４．７１８ｍｍｏｌ）を添加した。全反応時間４時間後、反応混合物を２Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、酢酸エチルで４回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－クロロピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５，５－ジメチル－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２．３８９ｇ、６２％）、ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６５２．２２３４５、実測値６５３．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５５分を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ法Ｂ。

【０３８７】

ステップ２：（１１Ｒ）－１２－［（６－クロロピラジン－２－イル）メチル］－１１－（３，３－ジメチルブチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．

１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化３０６】

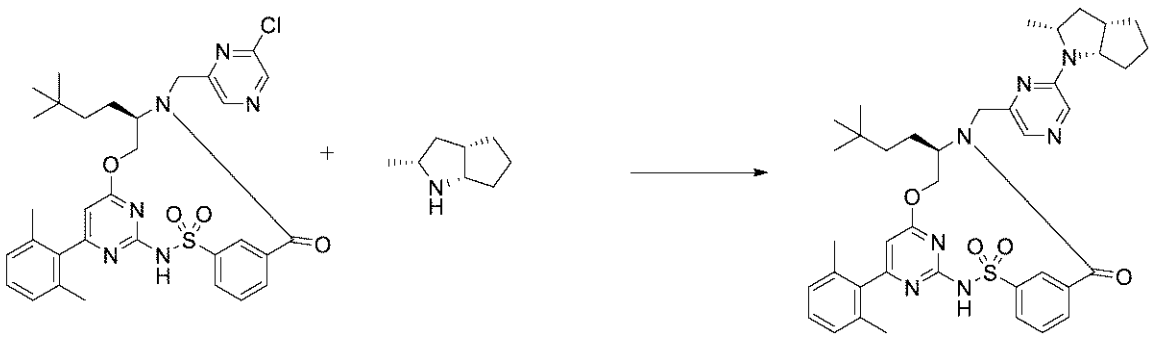


３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－クロロピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５，５－ジメチル－ヘキソキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２．３９ｇ、２．７７２ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（１８５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（７８０ｍｇ、４．４４３ｍｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を氷浴中で０℃に冷却し、Ｎ－メチルモルホリン（１．８ｍＬ、１６．３７ｍｍｏｌ）をシリンジで２分かけて滴加した。氷が溶融するにつれて反応物は緩徐に室温まで加温され、合計１８時間撹拌された。反応混合物を、回転蒸発（浴温度５０℃）によって１０ｍＬ未満の体積に濃縮した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌと酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。合わせた有機物を、水、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、結果として得られた粗物質を、０～１０％ＤＣＭ／メタノール勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製した。重複する画分は、同じ勾配下でシリカゲルで２回目に精製された。結果として得られた生成物の画分を合わせて、（１１Ｒ）－１２－［（６－クロロピラジン－２－イル）メチル］－１１－（３，３－ジメチルブチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（８４４．３ｍｇ、４８％）を得たＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６３４．２１２９、実測値６３５．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．７８分。ＬＣ法Ｂ。

【０３８８】

ステップ３：（１１Ｒ）－１２－［［６－［（２Ｒ，３ａＳ，６ａＳ）－２－メチル－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピロール－１－イル］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－（３，３－ジメチルブチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩ－２）

【化３０７】



４ｍＬバイアルに、（１１Ｒ）－１２－［（６－クロロピラジン－２－イル）メチル］

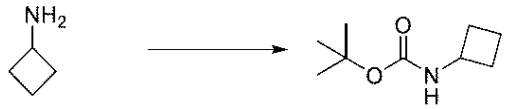
－１１－（３，３－ジメチルブチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２１．８ｍｇ、０．０３４３２ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，３ａＳ，６ａＳ）－２－メチル－１，２，３，３ａ，４，５，６，６ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール（塩酸塩）（２７．４ｍｇ、０．１３８３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６１．０ｍｇ、０．４４１４ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（０．３ｍＬ）、及びジオキサン（０．１ｍＬ）を充填した。バイアルを窒素でパージし、キャップし、１２０℃で１２時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応物をＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［［６－［（２Ｒ，３ａＳ，６ａＳ）－２－メチル－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピロール－１－イル］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－（３，３－ジメチルブチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（９．３ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｓ、１Ｈ）、７．８８－７．８４（ｍ、１Ｈ）、７．７８（ｓ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．４４－５．３９（ｍ、１Ｈ）、５．１３（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３－４．２４（ｍ、２Ｈ）、４．０９－４．００（ｍ、３Ｈ）、２．８６－２．７７（ｍ、１Ｈ）、２．５１－２．４１（ｍ、１Ｈ）、２．０４（ｓ、６Ｈ）、１．９２－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．８３－１．７４（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．６０（ｍ、５Ｈ）、１．４４（ｄ、Ｊ＝６．２　Ｈｚ、３Ｈ）、１．２０－１．１０（ｍ、２Ｈ）、０．８１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２３．３５６７、実測値７２４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０５分。ＬＣ法Ａ。

【０３８９】

実施例４０：化合物ＩＩ－７の調製

ステップ１：Ｎ－シクロブチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３０８】

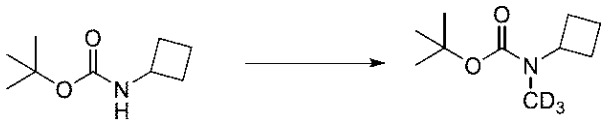


炭酸ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチル（３．３８ｇ、１５．４９ｍｍｏｌ）を、シクロブタンアミン（１ｇ、１４．０６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０．００ｍＬ）懸濁液に添加した。トリエチルアミン（２．３５ｍＬ、１６．８６ｍｍｏｌ）、続いて、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（２００ｍｇ、１．６３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で７２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、Ｎ－シクロブチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．１７９２ｇ、９１％）を得た。

【０３９０】

ステップ２：Ｎ－シクロブチル－Ｎ－（トリジュウテリオメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３０９】



Ｎ－シクロブチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、１．１６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を、０℃に冷却後、水素化ナトリウム（７０ｍｇ、１．７５０ｍｍｏｌ）（鉱油中６０重量％分散液）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、トリジュウテリオ（ヨード）メタン（３３８ｍｇ、２．３３２ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で３０分間撹拌し続け、その後、室温まで緩徐に加温させた。２時間の撹拌後、トリジュウテリオ（ヨード）メタン（８４５ｍｇ、５．８２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を一晩撹拌した。形成された乳白色反応混合物に、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を添加した。これをＨＣｌ水溶液（１Ｍ、１×５０ｍＬ）及びブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油としてＮ－シクロブチル－Ｎ－（トリジュウテリオメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１２ｍｇ、９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８８．１６０４２、実測値１８９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２４分。ＬＣ法Ａ。

【０３９１】

ステップ３：Ｎ－（トリジュウテリオメチル）シクロブタンアミン

【化３１０】

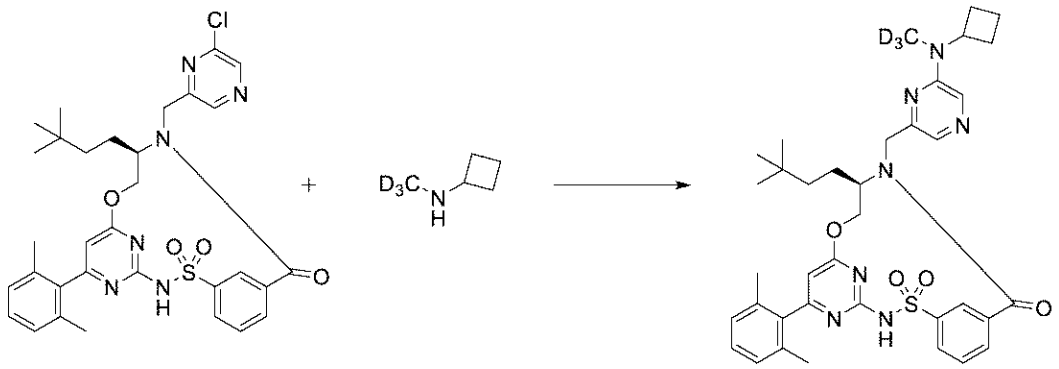


ＨＣｌのジオキサン溶液（４Ｍの３．８ｍＬ、１５．２０ｍｍｏｌ）を、Ｎ－シクロブチル－Ｎ－（トリジュウテリオメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１２ｍｇ、１．１２６ｍｍｏｌ）に添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。揮発物を減圧下で除去して、Ｎ－（トリジュウテリオメチル）シクロブタンアミン（塩酸塩）（１７７ｍｇ、１２６％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．６２（ｓ、２Ｈ）、３．６３－３．５１（ｍ、１Ｈ）、２．５３－２．４１（ｍ、２Ｈ）、２．３６－２．２９（ｍ、２Ｈ）、２．０９－１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．９３－１．７５（ｍ、１Ｈ）．

【０３９２】

ステップ４：（１１Ｒ）－１２－［［６－［シクロブチル（トリジュウテリオメチル）アミノ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－（３，３－ジメチルブチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４，６，８（１９），１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩ－７）

【化３１１】



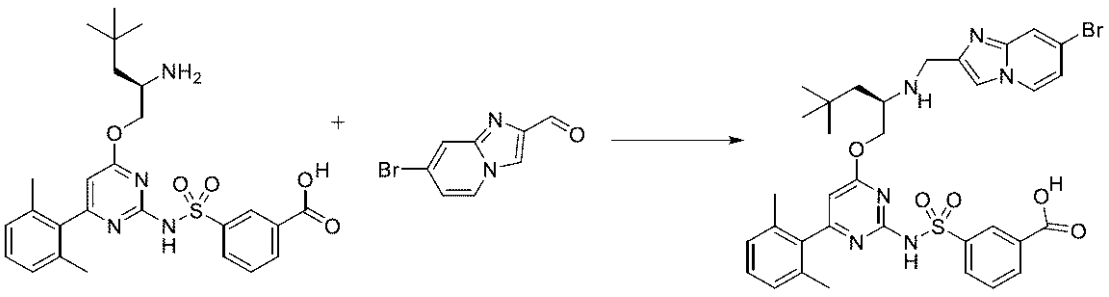
４ｍＬのバイアル中で、（１１Ｒ）－１２－［（６－クロロピラジン－２－イル）メチル］－１１－（３，３－ジメチルブチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ⁶－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３５ｍｇ、０．０５５１０ｍｍｏｌ）及びＮ－（トリジュウテリオメチル）シクロブタナミン（塩酸塩）（１４ｍｇ、０．１１２３ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（０．２５ｍＬ）中で合わせた。微粉砕した炭酸カリウム（２３ｍｇ、０．１６６４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１１０℃で３日間撹拌した。濾過後、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、黄色の固体として（１１Ｒ）－１２－［［６－［シクロブチル（トリジュウテリオメチル）アミノ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－（３，３－ジメチルブチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ⁶－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４，６，８（１９），１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１９．７ｍｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝９．２　Ｈｚ、２Ｈ）、７．８３（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、６．１６（ｓ、１Ｈ）、５．３７（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０（ｄ、Ｊ＝１５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０－４．４９（ｍ、１Ｈ）、４．０７－３．９４（ｍ、３Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、２Ｈ）、２．２５－２．１３（ｍ、３Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．７８－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．６９－１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．１６（ｔｄ、Ｊ＝１２．８、５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、０．８２（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８６．３４４２、実測値６８７．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７分。ＬＣ法Ａ。

【０３９３】

実施例４１：化合物ＩＩＩ－１の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３１２】



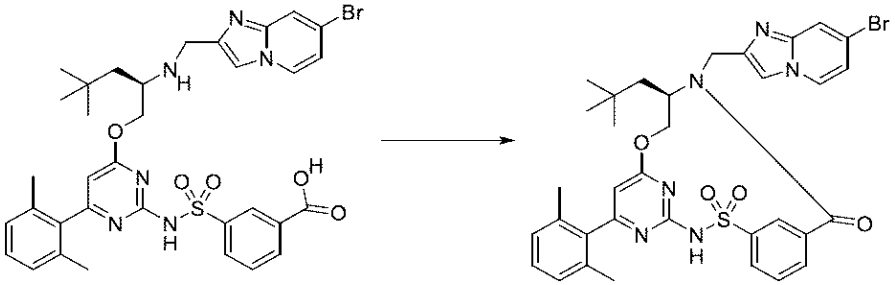
４ｍＬのバイアル中に、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３５０ｍｇ、０．６３７４ｍｍｏｌ）及び７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルバルデヒド（１４５ｍｇ、０．６４４３ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（２．５ｍＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（８０μＬ、１．４０７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３５０μＬ、２．００９ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２～３分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４７０ｍｇ、２．２１８ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル

／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、ピンク色がかった固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３６３ｍｇ、７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２０．１７３、実測値７２３．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５４分。ＬＣ法Ｂ。

【０３９４】

ステップ２：（１１Ｒ）－１２－［（７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化３１３】

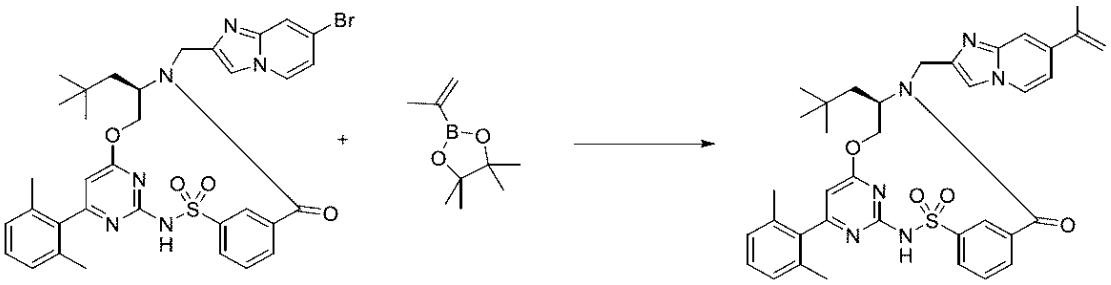


３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３６３ｍｇ、０．４７８８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１７ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１２０ｍｇ、０．６８３５ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（３００μＬ、２．７２９ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で３時間撹拌させた。揮発物を減圧下で除去し、残渣に水（２０ｍＬ）を添加し、５分間撹拌した。淡黄色の固体を濾過し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、オフホワイト色の固体として（１１Ｒ）－１２－［（７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３０３ｍｇ、９０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０２．１６２４、実測値７０５．０（Ｍ＋３）$^{+}$；保持時間：１．４分。ＬＣ法Ａ。

【０３９５】

ステップ３：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（７－イソプロペニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化３１４】

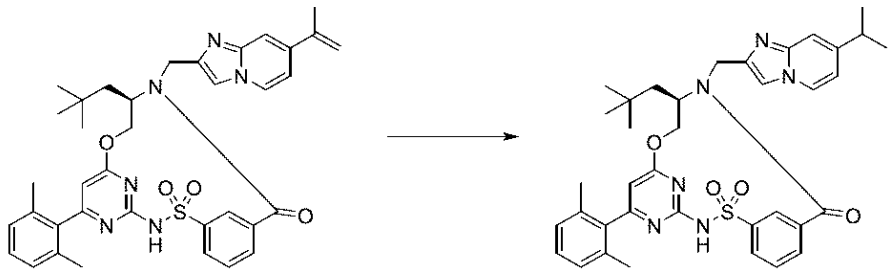


４ｍＬのバイアル内で、（１１Ｒ）－１２－［（７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５０ｍｇ、０．０７１０６ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．７ｍＬ）撹拌溶液に２－イソプロペニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３０ｍｇ、０．１７８５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６０ｍｇ、０．４３４１ｍｍｏｌ）、及び水（０．１０ｍＬ）を添加した。管を密封し、窒素で５分間スパージし、次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（５ｍｇ、０．００６８３３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、水（０．１０ｍＬ）を添加した。バイアルを窒素で更に２分間パージし、その後、窒素下でキャップし、８０℃で１４時間（一晩）撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却した。次いで、水（０．２ｍＬ）、酢酸（０．２ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）をこの順序で添加した。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（７－イソプロペニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（塩酸塩）（２２ｍｇ、４４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６４．２８３２、実測値６６５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４２分。ＬＣ法Ａ。

【０３９６】

ステップ４：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（７－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩＩ－１）

【化３１５】



（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（７－イソプロペニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（塩酸塩）（２２ｍｇ、０．０３１３７ｍｍｏｌ）のメタ

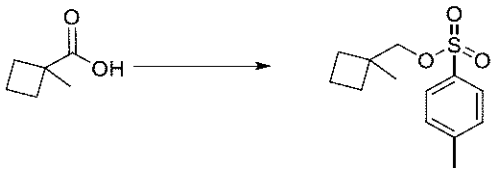
ノール（３ｍＬ）撹拌溶液にパラジウム（１０ｍｇの１０％（ｗ／ｗ）、０．００９３９７ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間スパージした。次いで、反応物を水素（バルーン）下、周囲温度で１時間撹拌した。混合物を、窒素で５分間スパージし、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液勾配を利用した逆相ＨＰＬＣにより精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（７－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１８ｍｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４７（ｄ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３６（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１－８．００（ｍ、２Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．６２－７．５２（ｍ、２Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、５．１９（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｔ、Ｊ＝１１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０１（ｄｄ、Ｊ＝１０．３、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２－４．０１（ｍ、１Ｈ）、３．１１（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０４－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９８（ｓ、６Ｈ）、１．６７（ｄ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）、０．６０（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６６．２９８８、実測値６６７．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５分。ＬＣ法Ａ。

【０３９７】

実施例４２：化合物Ｉ－１３の調製

ステップ１：４－メチルベンゼンスルホン酸（１－メチルシクロブチル）メチル

【化３１６】



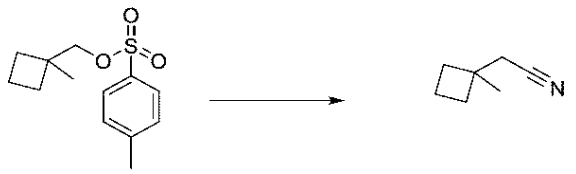
水素化アルミニウムリチウム（１１．５ｇ、３０３．００ｍｍｏｌ）のエーテル（５００ｍＬ）懸濁液に、１－メチルシクロブタンカルボン酸（２５．０００ｇ、２５ｍＬ、２１９．０３ｍｍｏｌ）を０℃で緩徐に添加した。次いで、混合物を３５℃で４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水（１２ｍＬ）、ＮａＯＨ　１５％（１２ｍＬ）、及び水（３６ｍＬ）を連続的に緩徐に添加した。結果として得られた混合物を濾過し、沈殿物をエーテルで洗浄した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、無色の液体として（１－メチルシクロブチル）メタノールを得た。（１－メチルシクロブチル）メタノールのＤＣＭ（５００ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（２１７．８０ｇ、３００ｍＬ、２．１５２４ｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（３ｇ、２４．５５６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。塩化トシル（９５ｇ、４９８．３０ｍｍｏｌ）を数回に分けて添加した。反応混合物を室温まで緩徐に加温し、２日間撹拌した。トリエチルアミン（１０８．９０ｇ、１５０ｍＬ、１．０７６２ｍｏｌ）及び塩化トシル（４５ｇ、２３６．０４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２日間撹拌した。反応物を１Ｎ　ＨＣｌ（水溶液）（５００ｍＬ）で処理し、ＤＣＭ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせたエーテル層を飽和重炭酸ナトリウム（３００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、２０％酢酸エチル／ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色の液体として４－メチルベンゼンスルホン酸（１－メチルシクロブチル）メチル（１６．５ｇ、２８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム）δ　７．８１（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝８．１

Ｈｚ、２Ｈ）、３．８６（ｓ、２Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、１．９０－１．８４（ｍ、Ｊ＝７．３、６．１、３．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．８４－１．７４（ｍ、１Ｈ）、１．７３－１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．１１（ｓ、３Ｈ）．

【０３９８】

ステップ２：２－（１－メチルシクロブチル）アセトニトリル

【化３１７】

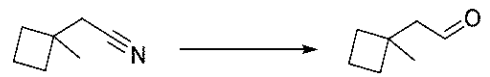


（１－メチルシクロブチル）メチル４－メチルベンゼンスルホネート（１６．９ｇ、６６．４４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７０ｍＬ）溶液に、ＫＣＮ（１３ｇ、１９９．６４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を、水（１００ｍＬ）で希釈し、次にエーテル（５×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として、２－（１－メチルシクロブチル）アセトニトリル（５．１ｇ、６３％）を得た。エーテル中の粗生成物を更に精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ　２．６２（ｓ、２Ｈ）、１．９０－１．８１（ｍ、４Ｈ）、１．７８－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．１９（ｓ、３Ｈ）．

【０３９９】

ステップ３：２－（１－メチルシクロブチル）アセトアルデヒド

【化３１８】

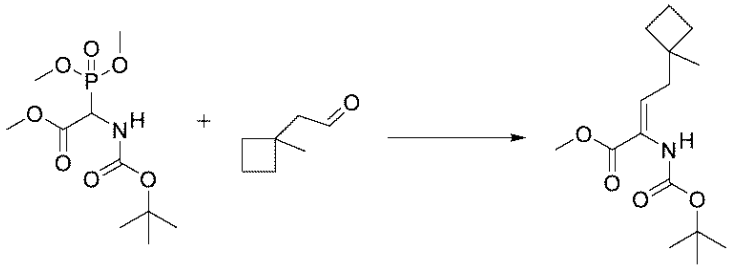


２－（１－メチルシクロブチル）アセトニトリル（４．５ｇ、４０．８０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＢＡＬ／ＤＣＭ溶液（７０ｍＬ　１Ｍ、７０．０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で２分かけて添加した。反応混合物を４時間撹拌し、－７８℃で２０％ＡｃＯＨ（５０ｍＬ）でクエンチした。混合物を室温に加温し、飽和塩化アンモニウム（５０ｍＬ）を添加し、反応物を１０分間撹拌した。有機層を分離し、重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカのパッドを通して濾過し、エーテルで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、ペンタンでのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、透明な液体として２－（１－メチルシクロブチル）アセトアルデヒド（１．６ｇ、２４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．６６（ｓ、１Ｈ）、２．２４（ｓ、２Ｈ）、２．００－１．７８（ｍ、４Ｈ）、１．７７－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．１６（ｓ、３Ｈ）

【０４００】

ステップ４：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチル）ブタ－２－エン酸メチル

【化３１９】

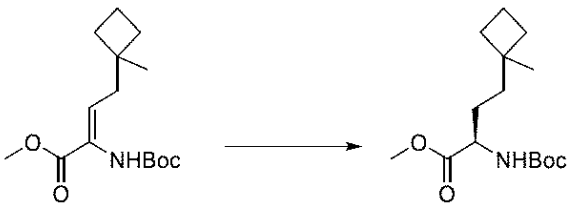


－７８℃の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（９．６ｇ、３１．３２８ｍｍｏｌ）及び２－（１－メチルシクロブチル）アセトアルデヒド（８．７ｇ、２５．５９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０５ｍＬ）溶液に、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（８．２６２０ｇ、９ｍＬ、７１．７３３ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を３時間かけて０℃まで緩徐に加温した。反応混合物を塩化アンモニウム（１５０ｍＬ）で、０℃で緩徐にクエンチし、水（１５０ｍＬ）で希釈した。２つの層を分離し、水層を酢酸エチル（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチル）ブタ－２－エン酸メチル（４．７２ｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８３．１７８３４、実測値２８４．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．３６分；ＬＣ法Ｅ。

【０４０１】

ステップ５：（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチル）ブタン酸メチル

【化３２０】

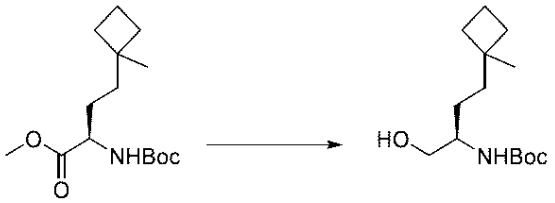


２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチル）ブタ－２－エン酸メチル（３．６５ｇ、１２．８８１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３７．５ｍＬ）及びジオキサン（１２．５ｍＬ）溶液を、アルゴンで１０分間パージした。１，２－ビス［（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジエチルホスホラノ］ベンゼン（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）トリフルオロメタンスルホネート［ＣＡＳ番号１３６７０５－７７－６］（１７５．８ｍｇ、０．２４３３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物を３．５バールの水素圧下室温で２４時間水素化した。反応混合物をシリカゲルを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）ですすいだ。濾液を真空中で濃縮した。残渣を、０～４０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接精製して、無色の油として（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチル）ブタン酸メチル（３．６０９ｇ、９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８５．１９４、実測値２８６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．５６分；ＬＣ法Ｅ。

【０４０２】

ステップ６：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロブチル）プロピル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３２１】

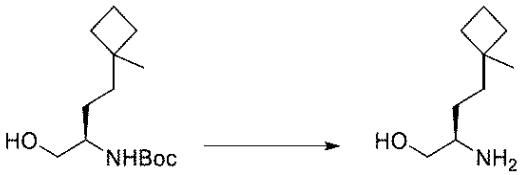


０℃で（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチル）ブタン酸メチル（３．６ｇ、１２．６１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ中のＬｉＢＨ$_4$（３１．９ｍＬ　２Ｍ、６３．８００ｍｍｏｌ）に滴加した。反応混合物を室温で３．５時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）でクエンチし、ガス発生が止まるまで激しく撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、無色のゲルとしてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロブチル）プロピル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．１８ｇ、９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５７．１９９１、実測値２５８．１（Ｍ＋１）$^+$；ＬＣ法Ｅ。

【０４０３】

ステップ７：（２Ｒ）－２－アミノ－４－（１－メチルシクロブチル）ブタン－１－オール

【化３２２】

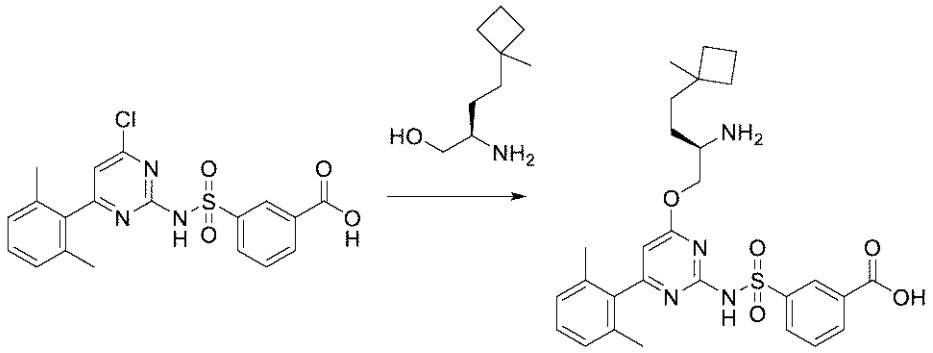


ＨＣｌ／ジオキサン溶液（５８ｍＬ　４Ｍ、２３２．００ｍｍｏｌ）をＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロブチル）プロピル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．１８ｇ、１１．１４３ｍｍｏｌ）に添加し、反応物を室温で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、真空下で乾燥させて、淡黄色の固体として粗（２Ｒ）－２－アミノ－４－（１－メチルシクロブチル）ブタン－１－オール（塩酸塩）（２．２５ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．８４（ｓ、１Ｈ）、５．２７（ｔ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９（ｄｔ、Ｊ＝８．４、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４３（ｄｔ、Ｊ＝１１．５、５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．００（ｓ、１Ｈ）、１．８９－１．８１（ｍ、１Ｈ）、１．７９－１．６９（ｍ、３Ｈ）、１．６５－１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．４６－１．３４（ｍ、４Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）．

【０４０４】

ステップ８：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－（１－メチルシクロブチル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３２３】

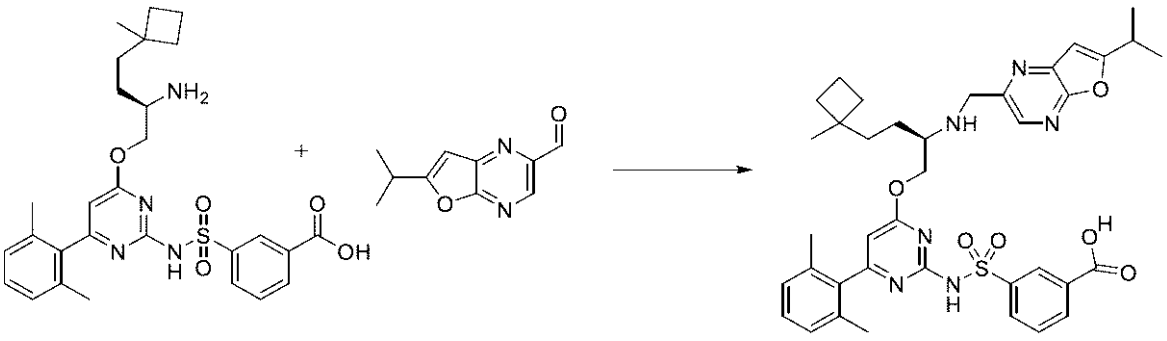


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．４ｇ、３．３５０４ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－４－（１－メチルシクロブチル）ブタン－１－オール（塩酸塩）（６２３．８ｍｇ、３．０５９２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液にｔＢｕＯＮａ（２．５ｇ、２６．０１４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を、１ＮＨＣｌ（４５ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（３×４５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（３０～８０％　Ｂ、Ａ＝水（０．１％　ＨＣｌ）、Ｂ＝アセトニトリル（０．１％　ＨＣｌ）、４０ｍ、６０ｍＬ／分）によって精製した。所望の生成物画分を凍結乾燥した。残渣を１：１酢酸エチル及びヘキサン（２０ｍＬ）でトリチュレーションして、白色粉末として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－（１－メチルシクロブチル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．４２０４ｇ、７８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．２３（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．０５（ｍ、５Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３２（ｓ、１Ｈ）、４．４１（ｄｄ、Ｊ＝１２．０、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０（ｄｄ、Ｊ＝１１．８、６．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５０（ｓ、１Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．８７－１．８１（ｍ、１Ｈ）、１．７６－１．６８（ｍ、３Ｈ）、１．６４－１．５９（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．４７（ｍ、３Ｈ）、１．４０－１．３３（ｍ、１Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５３８．２２５、実測値５３９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９１分；ＬＣ法Ｈ。

【０４０５】

ステップ９：３－｛［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－４－（１－メチルシクロブチル）－２－（｛［６－（プロパン－２－イル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル｝アミノ）ブトキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸

【化３２４】



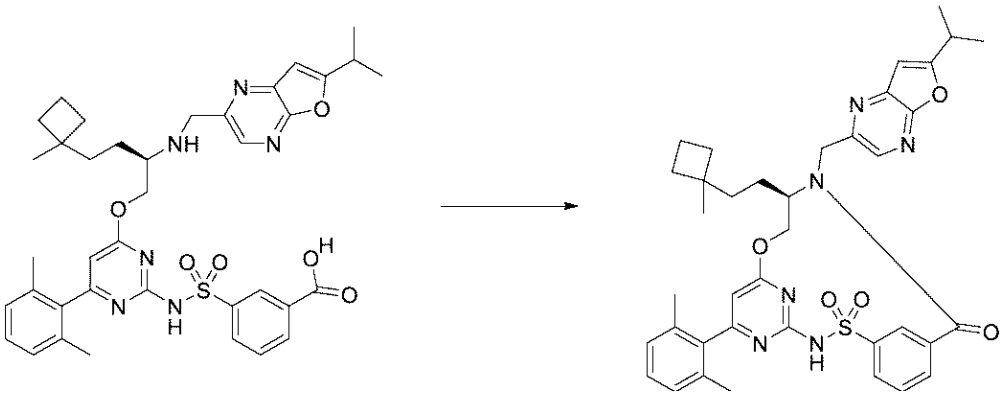
２０ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－（１－メチルシク

ロブチル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０１ｍｇ、０．５０７１ｍｍｏｌ）、６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（９７．５ｍｇ、０．５１０１ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（２．５ｍＬ）、及び酢酸（０．０３ｍＬ、０．５２７５ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（０．２ｍＬ、１．１４８ｍｍｏｌ）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（ナトリウム塩）（６５７．１ｍｇ、３．１００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として３－｛［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－４－（１－メチルシクロブチル）－２－（｛［６－（プロパン－２－イル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル｝アミノ）ブトキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（２２４．２ｍｇ、５３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１２．３０４３、実測値７１３．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６４分；ＬＣ法Ａ。

【０４０６】

ステップ１０：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［２－（１－メチルシクロブチル）エチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１３）

【化３２５】



３－｛［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－４－（１－メチルシクロブチル）－２－（｛［６－（プロパン－２－イル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル｝アミノ）ブトキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（２２４．２ｍｇ、０．２６９３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２０ｍＬ）中ＣＤＭＴ（６４．７ｍｇ、０．３６８５ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（０．２１ｍＬ、１．９１０ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）と酢酸エチル（１００ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を２×１００ｍＬブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）とＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［２－（１－メチルシクロブチル）エチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（７０．１ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４

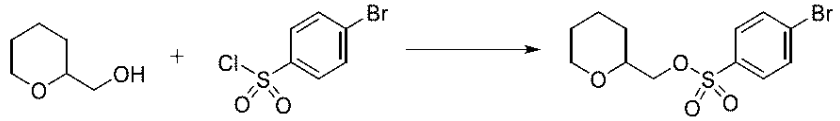
００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６３－８．６０（ｍ、１Ｈ）、８．４３（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｄ、Ｊ＝７．９ Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５－７．８０（ｍ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｔ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、６．６１（ｄ、Ｊ＝１．０ Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．３９－５．３２（ｍ、２Ｈ）、４．３３－４．２１（ｍ、２Ｈ）、４．０８－３．９９（ｍ、１Ｈ）、３．２１－３．１２（ｍ、１Ｈ）、２．０５－１．８１（ｍ、７Ｈ）、１．７８－１．６０（ｍ、７Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．９ Ｈｚ、６Ｈ）、１．３８－１．３０（ｍ、１Ｈ）、１．０４－０．９９（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値６９４．２９３７６、実測値６９５．９（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．３分；ＬＣ法Ａ。

【０４０７】

実施例４３：化合物Ｉ－１５の調製

ステップ１：４－ブロモベンゼンスルホン酸テトラヒドロピラン－２－イルメチル

【化３２６】

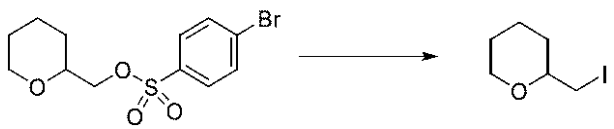


テトラヒドロピラン－２－イルメタノール（１０ｇ、８６．０９０ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（３００ｍＬ）撹拌溶液に、４－ブロモベンゼンスルホニルクロリド（２４．１ｇ、９４．３１９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を０℃まで冷却し、４－ジメチルアミノピリジン（１．１ｇ、９．００４０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１３．０６８ｇ、１８ｍＬ、１２９．１４ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、その後、室温で一晩撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、水（１５０ｍＬ）を加えてクエンチした。二相混合物を１５分間激しく撹拌し、その後、層を分離し、有機層を１Ｎ塩酸水溶液（２×１５０ｍＬ）で、次いで１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２×１５０ｍＬ）、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、次いで、高真空下で乾燥させて、粗４－ブロモベンゼンスルホン酸テトラヒドロピラン－２－イルメチル（２３．０９ｇ、８０％）を淡黄色の油として得て、これは静置時に結晶化し、更に精製することなく次のステップで直接使用することができた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．８３－７．７５（ｍ、２Ｈ）、７．７２－７．６６（ｍ、２Ｈ）、４．０４－３．９７（ｍ、２Ｈ）、３．９５－３．８７（ｍ、１Ｈ）、３．５８－３．４９（ｍ、１Ｈ）、３．４１－３．３０（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．５７－１．４３（ｍ、４Ｈ）、１．３４－１．２１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値３３３．９８７４６、実測値３３５．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．８８分；ＬＣ法Ｉ。

【０４０８】

ステップ２：２－（ヨードメチル）テトラヒドロピラン

【化３２７】



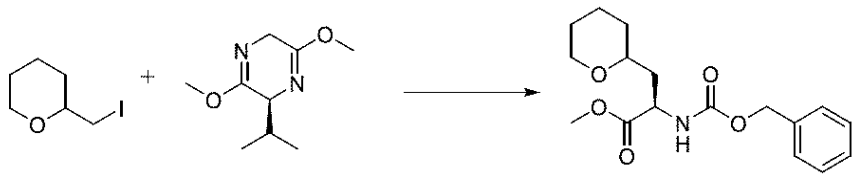
４－ブロモベンゼンスルホン酸テトラヒドロピラン－２－イルメチル（２３．０９ｇ、６８．８１２ｍｍｏｌ）のアセトン（３５０ｍＬ）撹拌溶液に、ヨウ化ナトリウム（１０３ｇ、６８７．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を４５℃で４８時間撹拌し、その後、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗黄色固体を水（５００ｍＬ）に溶解させ、水層をヘプタン（５×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色の油として粗２－（ヨー

ドメチル）テトラヒドロピラン（１２．３８３ｇ、７６％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．０９－３．９９（ｍ、１Ｈ）、３．５３－３．４３（ｍ、１Ｈ）、３．３６－３．２６（ｍ、１Ｈ）、３．２３－３．１２（ｍ、２Ｈ）、１．９０－１．７６（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．４４（ｍ、３Ｈ，水と重複）、１．３７－１．２４（ｍ、１Ｈ）．

【０４０９】

ステップ３：（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－２－イル－プロパン酸メチル

【化３２８】



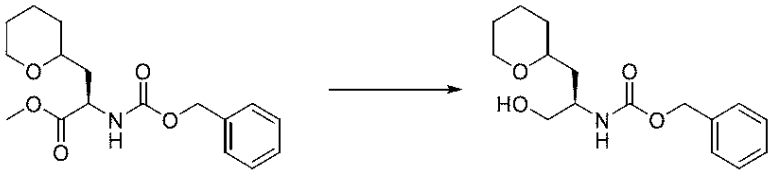
（２Ｓ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（９．２８２０ｇ、９．１ｍＬ、５０．３８１ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）撹拌溶液を窒素雰囲気下で－７８℃まで冷却した。次いで、ｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液（２１ｍＬ　２．５Ｍ、５２．５００ｍｍｏｌ）を添加し、鮮黄色の混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、その後、２－（ヨードメチル）テトラヒドロピラン（１２ｇ、５０．４３０ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液を反応混合物にカニューレ挿入した。次いで、暗赤色の溶液を－７８℃で３時間撹拌し、次いで、３日間かけて室温に到達させた。最後に塩化アンモニウム飽和水溶液（２５０ｍＬ）の添加により反応物をクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（５×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（２５０ｍＬ）及びブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、薄橙色の油を得た。次いで、油をアセトニトリル（１００ｍＬ）中に溶解させ、塩酸水溶液（３Ｍの５０ｍＬ、１５０．００ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、その後、溶媒を減圧下で除去した。次いで、残渣をテトラヒドロフラン（１２０ｍＬ）及び水（１２０ｍＬ）の混合物中に溶解させ、重炭酸ナトリウム（２２ｇ、２６１．８８ｍｍｏｌ）を混合物に２０分かけて少量ずつに分けて添加した。Ｎ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（３１．５ｇ、１２６．３９ｍｍｏｌ）を添加し、二相混合物を室温で一晩撹拌した。その後、層を分離し、水層を酢酸エチル（４×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５００ｍＬ）、ブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、明るい橙色の油を得た。次いで、粗物質を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（カラム：３３０ｇ、勾配：０～５５％酢酸エチル／ヘプタン、１４ＣＶ）によって精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、淡黄色の油を得た。油を、Ｃ$_{18}$での逆相クロマトグラフィー（カラム：４１５ｇ　Ｃ$_{18}$、勾配：５～１００％アセトニトリル／酸性水（０．１％ｖ／ｖのギ酸を含有）、１６ＣＶ）によって精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残りの水層を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（５０ｍＬ）を使用して中和した。その後、水層を酢酸エチル（４×２５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、薄黄色の油として（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－２－イル－プロパン酸メチルの（１：１）ジアステレオマー混合物（８．７７ｇ、５４％）を得、これは静置時に結晶化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５１－７．２９（ｍ，５Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，０．５Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，０．５Ｈ），５．２０－５．０６（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．４９（ｍ，０．５Ｈ），４．４４－４．３４（ｍ，０．５Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，０．５Ｈ），３．９０－３．８３（ｍ，０．５Ｈ），３．７８－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．４２－３．２６（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，２Ｈ

），１．８５－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２１（ｍ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　３２１．１５７６２、実測値３２２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８分；ＬＣ法Ｉ。

【０４１０】

ステップ４：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロピラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル

【化３２９】

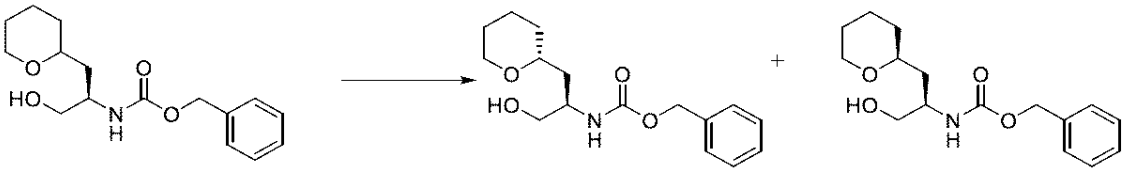


（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－２－イル－プロパン酸メチル（８．７７ｇ、２７．２６２ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）撹拌溶液を窒素雰囲気下で０℃まで冷却し、水素化ホウ素リチウム（１．６５ｇ、６８．１７０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で２時間撹拌し、その後、追加の水素化ホウ素リチウム（７５０ｍｇ、３０．９８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を更に２時間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００ｍＬ）の滴加により反応物をクエンチした。次いで、酢酸エチル（１５０ｍＬ）を添加し、二相混合物を０℃で３０分間撹拌した。その後、層を分離し、水層を酢酸エチル（５×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロピラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジルの粗ジアステレオマー混合物（７．２３１ｇ、８９％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４１－７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．６２－５．４６（ｍ、１Ｈ）、５．１７－５．０５（ｍ、２Ｈ）、４．０１－３．９２（ｍ、１Ｈ）、３．９０－３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．７７－３．５９（ｍ、２．５Ｈ）、３．４８－３．３３（ｍ、２Ｈ）、２．９０－２．７１（ｍ、０．５Ｈ）、１．９１－１．４２（ｍ、７Ｈ、水と重複）、１．４０－１．２４（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９３．１６２７２、実測値２９４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．４３分；ＬＣ法Ｊ。

【０４１１】

ステップ５：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］カルバミン酸ベンジル及びＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］カルバミン酸ベンジル

【化３３０】



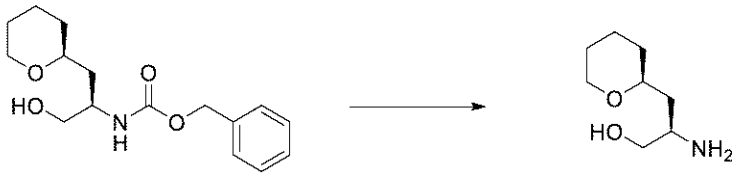
Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロピラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル（７．２３１ｇ、２４．２０５ｍｍｏｌ）のジアステレオマー混合物を、以下の条件を使用したＳＦＣ分離に供した：ｉ－アミロース３カラム（２５０×２１．２ｍｍ）、５μＭカラム　４０℃、溶離液：１０％メタノール及び９０％CO_2、流量：７５ｍＬ／分、濃度：メタノール中６２．３ｍｇ／ｍＬ（修飾剤なし）、注入量：４００μＬ、圧力：１００バール、波長：２１０ｎｍ。溶媒の蒸発により、以下のよ

うに２つの主要なジアステレオ異性体を得た。ＳＦＣピーク２：淡黄色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］カルバミン酸ベンジル（２．９９ｇ、４２％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値２９３．１６２７、実測値２９４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６２分、及びＳＦＣピーク４：淡黄色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］カルバミン酸ベンジル（２．１９ｇ、３１％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９３．１６２７、実測値２９４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６２分，ＬＣ法Ｉ。

【０４１２】

ステップ６：（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール

【化３３１】

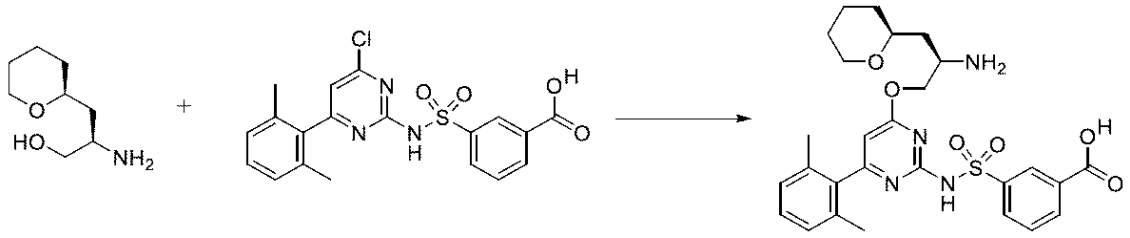


窒素をＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］カルバミン酸ベンジル（２．１９ｇ、７．４５７８ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）撹拌溶液に通気させた。次いで、水酸化パラジウム炭素（８００ｍｇ、２０％（ｗ／ｗ）、１．１３９３ｍｍｏｌ）及び窒素通気を更に１０分間継続した。水素を混合物に１０分間通気し、反応物を水素雰囲気下で一晩撹拌した。次いで、反応物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、白色結晶として、粗（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール（１．１４ｇ、９１％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ４．４４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、３．８５－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．１９（ｍ，３Ｈ、水と重複），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．３４（ｍ，６Ｈ），１．２１－１．０５（ｍ，２Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．１２５９３、実測値１６０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．３７分；ＬＣ法Ｉ。

【０４１３】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３３２】



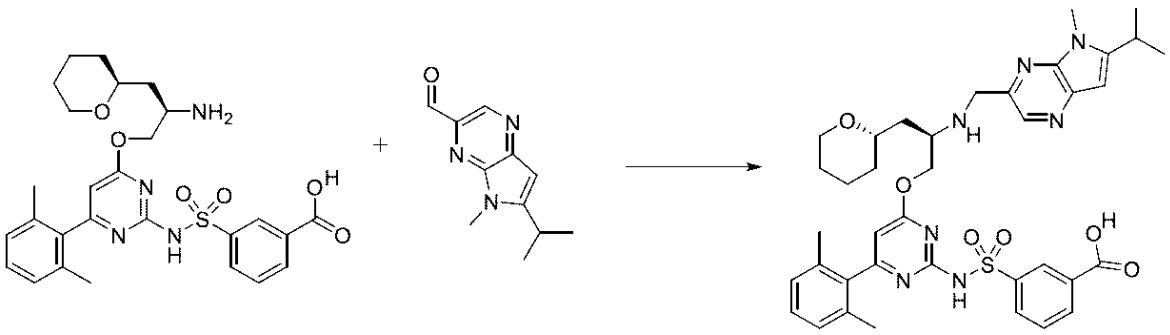
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（４３０ｍｇ、１．０２９０ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）撹拌溶液に（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール（２００ｍｇ、１．１９３３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液を添加した。次いで、混合物を１０～１５℃まで冷却し、その後

ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５００ｍｇ、５．２０２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を４５分間撹拌し、その後、追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２５０ｍｇ、２．６０１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を更に１時間撹拌し、その後、追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２５０ｍｇ、２．６０１４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を１．５時間撹拌し、その後０℃まで冷却し、その後１Ｎ塩酸水溶液（２５ｍＬ）を添加してクエンチした。混合物を３０分間激しく撹拌し、その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（７５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、淡黄色の油を得て、これをC_{18}での逆相クロマトグラフィー（カラム：５０ｇ、勾配：５～１００％メタノール／水（０．１％（ｖ／ｖ）塩酸含有）、１５ＣＶ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール（５×５ｍＬ）と共蒸発させ、次に凍結乾燥させて、白色の粉末として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２３８ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．３７（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｔ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４－８．０３（ｍ、５Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６－７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．３０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．４０（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２（ｄｄ、Ｊ＝１１．６、６．７　Ｈｚ、１Ｈ，水と重複）、３．８７－３．７９（ｍ、１Ｈ，水と重複）、３．６９－３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．５２－３．４２（ｍ、１Ｈ）、３．４１－３．３２（ｍ、１Ｈ）、２．００（ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．８３－１．６６（ｍ、３Ｈ）、１．５６（ｄ、Ｊ＝１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０－１．３６（ｍ、３Ｈ）、１．３０－１．１６（ｍ、１Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４０．２０４３、実測値５４１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４分；ＬＣ法Ｊ。

【０４１４】

ステップ８：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３３３】



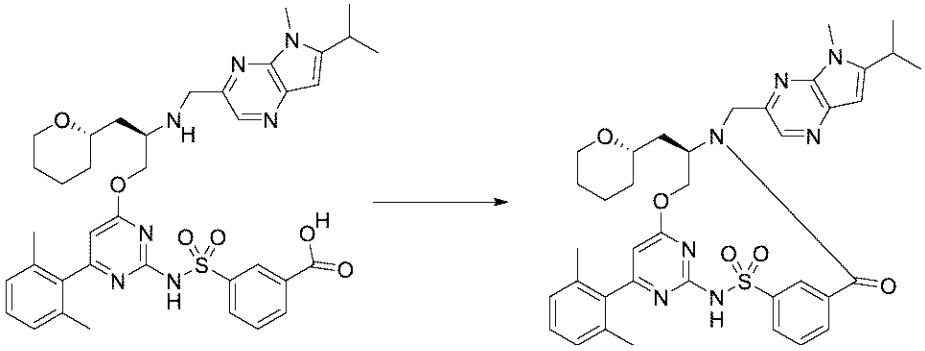
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３５ｍｇ、０．０６０６５ｍｍｏｌ）及び６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１２．４ｍｇ、０．０６１０１ｍｍｏｌ）の無水ｄｃｍ（２５０μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３５μＬ、０．２００９ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５０ｍｇ、０．２３５９ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬ

Ｃ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、黄色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３３ｍｇ、７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２７．３１５２、実測値７２８．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４５分；ＬＣ法Ａ。

【０４１５】

ステップ９：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－［［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］メチル］－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１５）

【化３３４】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３３ｍｇ、０．０４３１７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．６ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１２ｍｇ、０．０６８３５ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（３０μＬ、０．２７２９ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により反応混合物を精製して、黄色の固体として生成物を得た。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－［［（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］メチル］－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２０．５０ｍｇ、６６％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８９（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄｔ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ、２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），５．６３－５．５７（ｍ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

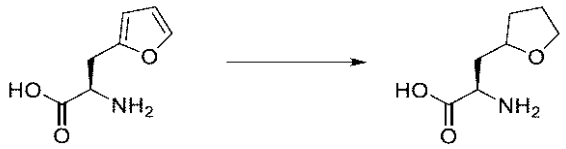
，１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２９－１．１９（ｍ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０９．３０４６、実測値７１０．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７２分；ＬＣ法Ａ。

【０４１６】

実施例４４：化合物Ｉ－１８の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イルプロパン酸

【化３３５】

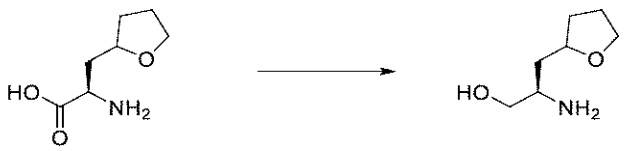


６００ｍＬのステンレス鋼容器に、（２Ｒ）－２－アミノ－３－（２－フリル）プロパン酸（４．５ｇ、２８．４２４ｍｍｏｌ）、パラジウム１０重量％炭素（４７７ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．４４８２ｍｍｏｌ）、及び水（１１２．５ｍＬ）を添加した。容器を窒素でパージし、３００ｐｓｉで水素で膨張させた。反応混合物を室温で機械的撹拌により３６時間撹拌した。追加のパラジウム１０重量％炭素（１５０ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．１４１０ｍｍｏｌ）を反応物に添加し、反応物を更に２１時間撹拌した。次いで、反応溶液をセライトパッドで２回濾過し、水（２×２２５ｍＬ）ですすいだ。濾液を合わせ、減圧下で蒸発させて、オフホワイトの残渣を得て、これを凍結乾燥させて、オフホワイトのふわふわした粉末として（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロピオン酸の粗ジアステレオマー混合物（４．６０１ｇ、９９％）を得た。生成物を更に精製することなく次のステップで使用することができた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，酸化重水素）δ　４．１６－４．０８（ｍ、０．５Ｈ）、４．０４－３．９４（ｍ、０．５Ｈ）、３．８９－３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．７９－３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．５６（ｔ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２１（ｄｄ、Ｊ＝１８．６、４．２　Ｈｚ、０．５Ｈ）、３．１４（ｄｄ、Ｊ＝１８．８、７．３　Ｈｚ、０．５Ｈ）、２．６２（ｔｄ、Ｊ＝７．３、２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１９－１．９８（ｍ、１．５Ｈ）、１．９５－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．５１（ｍ、０．５Ｈ）．（３Ｈ欠落、不安定Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．０８９５４、実測値１６０．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．２６分；ＬＣ法Ｉ。

【０４１７】

ステップ２：（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール

【化３３６】



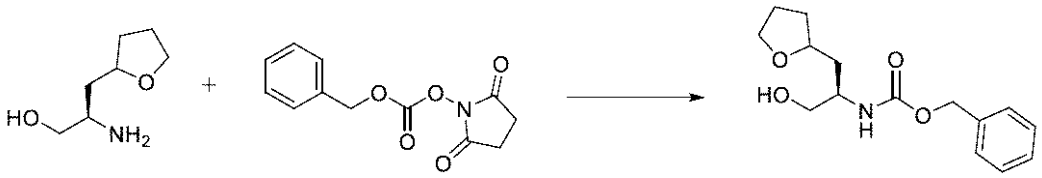
５０ｍＬの火力乾燥フラスコに、（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン酸（１ｇ、６．０９３６ｍｍｏｌ）及びＭｅ－ＴＨＦ（１０．０００ｍＬ）を添加した。ボラン－ＴＨＦ錯体のＴＨＦ溶液（１３ｍＬ　１Ｍ、１３．０００ｍｍｏｌ）を、０℃で１５分かけて滴加した。反応物を０℃で０．５時間保持し、室温で２１時間実行した。次いで、ボラン－ＴＨＦ錯体のＴＨＦ溶液の別の部分（６．５ｍＬ　１Ｍ、６．５０００ｍｍｏｌ）を０℃で注入した。反応を一晩実行した。ＨＣｌ水溶液（１Ｍ）（３０ｍＬ　１Ｍ、３０．０００ｍｍｏｌ）を使用して、反応物を０℃でクエンチした。結果として得られた溶液を６０分間撹拌した。過剰なＴＨＦを蒸発させた。次いで、２－メチルテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）及び１Ｎ　ＮａＯＨ（４０ｍＬ）溶液を添加した。水相を、２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン

（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させて、（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（１．１０７ｇ、１００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４５．１１０２８、実測値１４６．０２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．２５分；ＬＣ法Ｉ。

【０４１８】

ステップ３：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル

【化３３７】

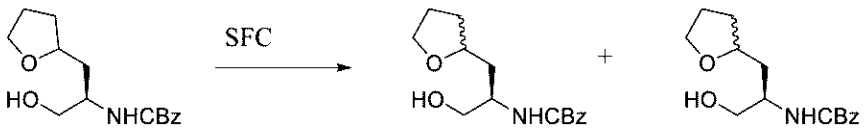


（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（１．０８ｇ、５．９４５２ｍｍｏｌ）の粗生成物を含む２５０ｍＬフラスコに、炭酸ベンジル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）（１．６３ｇ、６．５４０４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．７ｇ、１９．５３６ｍｍｏｌ）、水（２０ｍＬ）、及びＴＨＦ（２０ｍＬ）を添加した。反応物を室温で５時間撹拌し、層を分離した。水相を、CH_2Cl_2で抽出した（３×１５ｍＬ）。合わせた有機相を、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物（１．８９ｇ）を逆相クロマトグラフィー（カラム：C_{18}　８０ｇ、勾配：５～１００％アセトニトリル／水（０．１％（ｖ／ｖ）のギ酸含有）、２１ＣＶ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、アセトニトリルを蒸発させた。水溶液を重炭酸ナトリウムで中和し、ｐＨ値は８～９であった。水溶液を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機相を分離し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色の固体としてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル（１．２０４ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．３９－７．２７（ｍ、５Ｈ）、５．６７（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、５．１７－５．０４（ｍ、２Ｈ）、３．９９－３．８２（ｍ、３Ｈ）、３．８２－３．６２（ｍ、３Ｈ）、２．１１－１．９７（ｍ、２Ｈ）、１．９７－１．８１（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．５７（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．４０（ｍ、１Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定Ｈ）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７９．１４７０６、実測値２８０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５３分；ＬＣ法Ｉ。

【０４１９】

ステップ４：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル、異性体１、及びＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル、異性体２

【化３３８】



異性体１　　異性体２

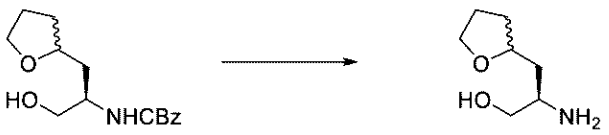
Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル（１．２ｇ、４．２９１７ｍｍｏｌ）のジアステレオマー混合物を、以下の条件を使用したＳＦＣ分離に供した：ｉ－アミロース３カラム（２５０×

２１．２ｍｍ）、５μＭカラム　４０℃、溶離液：１０％メタノール及び９０％CO_2、流量：４ｍＬ／分、濃度：メタノール中３５ｍｇ／ｍＬ（修飾剤なし）、注入量：４００μＬ、圧力：１００バール、波長：２１０ｎｍ。溶媒の蒸発により、以下の２つのジアステレオ異性体を得た：異性体１、ＳＦＣピーク１：無色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル（７２７ｍｇ、９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．３８－７．２７（ｍ、５Ｈ）、５．６７（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、５．１８－５．０４（ｍ、２Ｈ）、３．９８－３．８３（ｍ、４Ｈ）、３．８０－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．７２－３．６３（ｍ、２Ｈ）、２．０９－１．９８（ｍ、Ｊ＝１３．２、４．４　Ｈｚ、２Ｈ）、１．９８－１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５７（ｍ、２Ｈ）、１．５７－１．４３（ｍ、Ｊ＝１１．８、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２７９．１４７１、実測値２８０．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．１８３分；異性体２、ＳＦＣピーク２：無色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル（３５０ｍｇ、８６％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．３８－７．２７（ｍ、５Ｈ）、５．５４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、５．１０（ｓ、２Ｈ）、３．９６－３．７１（ｍ、５Ｈ）、３．６９－３．６３（ｍ、１Ｈ）、２．９９－２．７８（ｍ、１Ｈ）、２．０６－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８０（ｍ、３Ｈ）、１．７２－１．６３（ｍ、１Ｈ）、１．５９－１．４１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７９．１４７１、実測値２８０．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．１９２分；ＬＣ法Ｊ。

【０４２０】

ステップ５：（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール、異性体１

【化３３９】



異性体１　　異性体１

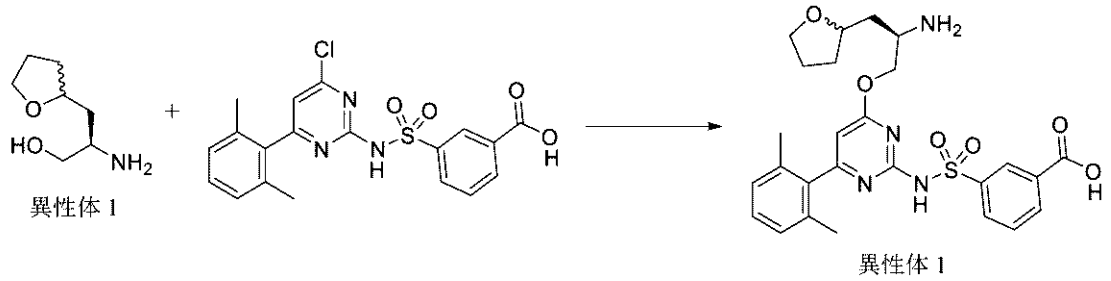
窒素を、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル異性体１（７２０ｍｇ、２．５７７６ｍｍｏｌ）の無水メタノール（８ｍＬ）撹拌溶液に１５分間通気させ、その後、パラジウム炭素（２７５ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．２５８４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、窒素を１５分間通気し、続いて、水素を１０分間通気した。反応物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応物をセライトパッドで濾過し、メタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、１Ｎ　ＨＣｌ（３ｍＬ）水溶液を添加した。その後、溶液をメタノール（５×５ｍＬ）と共蒸発させ、残渣を凍結乾燥させて、淡黄色の油として（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール（塩酸塩）異性体１（４５７ｍｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$DMSO-d_6$）δ　７．９６（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．３７－５．２２（ｍ、１Ｈ）、３．９０－３．８３（ｍ、１Ｈ）、３．８０－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．６４－３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．５２－３．４６（ｍ、１Ｈ）、３．１５（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．０３－１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．８５－１．７１（ｍ、３Ｈ）、１．６８－１．６１（ｍ、１Ｈ）、１．４４－１．３７（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４５．１１０２８、実測値１４６．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．２３分；ＬＣ法Ｉ。

【０４２１】

ステップ６：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イルプロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイ

ル］安息香酸、異性体１

【化３４０】

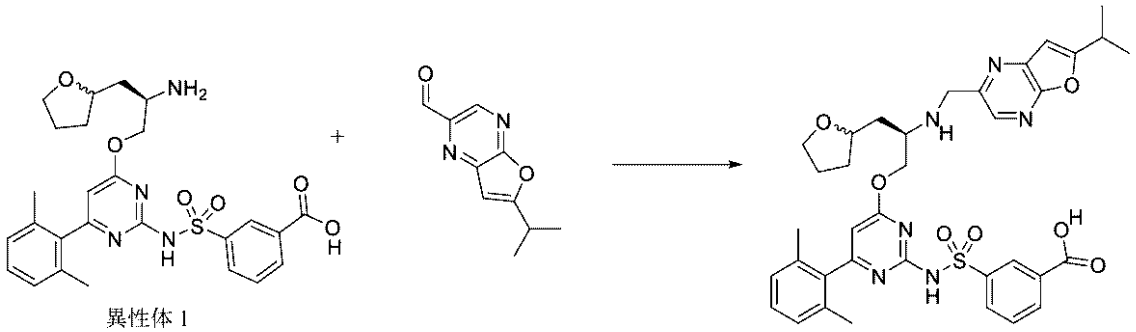


（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（４５７ｍｇ、２．３８９９ｍｍｏｌ）（ＳＦＣピーク１からの異性体１）の無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．０５ｇ、２．５１２８ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（１４ｍＬ）溶液に添加した。結果として得られた溶液を室温で１５分間撹拌し、その後、１０～１５℃まで冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（９２０ｍｇ、９．５７３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１０～１５℃で１時間撹拌した。追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５７５ｍｇ、５．９８３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を更に１時間撹拌した。再び、追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２３０ｍｇ、２．３９３３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１．５時間撹拌した。次いで、反応物を０℃まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌの水溶液（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした。二相混合物を２０分間撹拌した。次いで、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（７×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の泡状物として粗生成物を得て、これをC_{18}での逆相クロマトグラフィー（カラム：５０ｇ　C_{18}、勾配：５～１００％メタノール／水（０．１％（ｖ／ｖ）塩酸含有）、１８ＣＶ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残りの水をメタノール（５×２０ｍＬ）、次いでアセトニトリル（４×１０ｍＬ）と共蒸発させ、凍結乾燥させて、白色の粉末として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９８５ｍｇ、７０％）（ＳＦＣピーク１からの異性体１の生成物）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１４．０２－１２．３８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｔ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４－８．１５（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、８．１５－８．１１（ｍ、２Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、４．３７－４．３０（ｍ、１Ｈ）、４．２４（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３－３．８５（ｍ、１Ｈ）、３．８４－３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．６７－３．５８（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．９３（ｍ、７Ｈ）、１．９１－１．７１（ｍ、４Ｈ）、１．５１－１．４１（ｍ、１Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２６．１８８６、実測値５２７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１４分；ＬＣ法Ｋ。

【０４２２】

ステップ７：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロフラン－２－イルプロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体１

【化３４１】



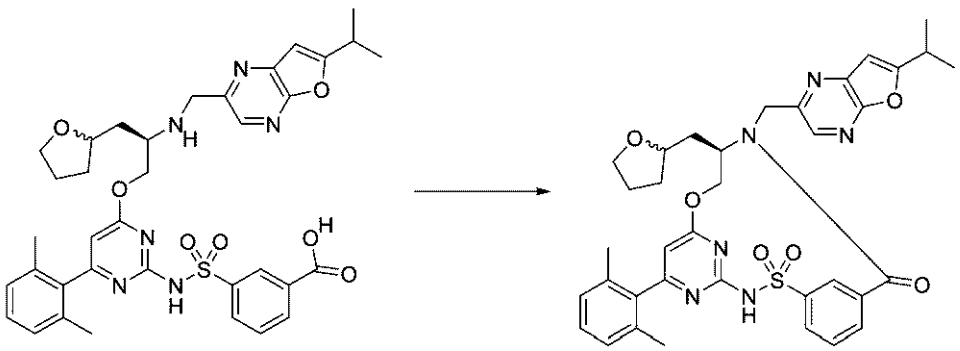
異性体１ 異性体１

４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３５ｍｇ、０．０６２１６ｍｍｏｌ）（異性体１、ＳＦＣピーク－１）及び６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１１．９ｍｇ、０．０６２５７ｍｍｏｌ）の無水ｄｃｍ（２５０μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３５μＬ、０．２００９ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５０ｍｇ、０．２３５９ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体１（塩酸塩）（３２ｍｇ、７０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７００．２６７９４、実測値７０１．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４３分；ＬＣ法Ａ。

【０４２３】

ステップ８：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体１（化合物Ｉ－１８）

【化３４２】



異性体１ 異性体１

３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロフラン

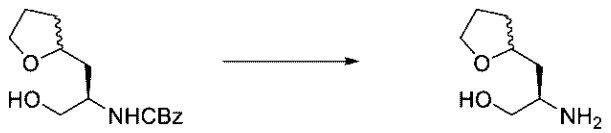
－２－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３２ｍｇ、０．０４３４０ｍｍｏｌ）（異性体１、ＳＦＣピーク－１由来）の無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１３ｍｇ、０．０７４０４ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（３５μＬ、０．３１８３ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により反応混合物を精製して、白色の固体として生成物を得た。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１６．５０ｍｇ、５５％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６６（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｄ、Ｊ＝１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９（ｓ、１Ｈ）、５．４３－５．３７（ｍ、１Ｈ）、５．３５（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６－４．１８（ｍ、１Ｈ）、３．８０－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．６５－３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．２３－３．１０（ｍ、１Ｈ）、２．１２－２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．９９（ｓ、６Ｈ）、１．８６－１．７８（ｍ、１Ｈ）、１．７７－１．６９（ｍ、３Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）、１．１９－１．０７（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８２．２５７３、実測値６８３．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８９分；ＬＣ法Ａ。

【０４２４】

実施例４５：化合物Ｉ－２２の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール、異性体２

【化３４３】



異性体２　　異性体２

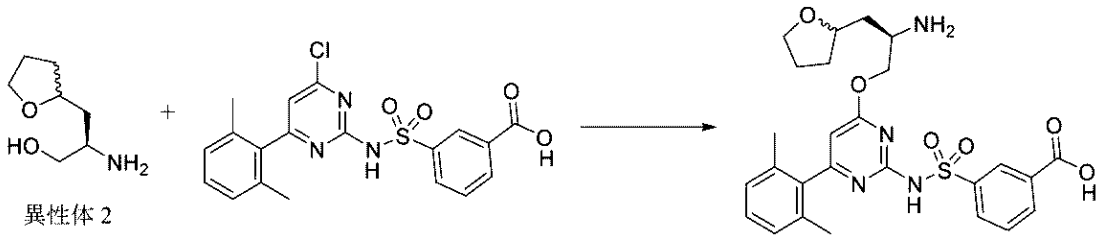
窒素を、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル　異性体２（３５０ｍｇ、１．２５３０ｍｍｏｌ）の無水メタノール（８ｍＬ）撹拌溶液に１５分間通気させ、その後、パラジウム炭素（１３５ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．１２６９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、窒素を更に１０分間通気させ、続いて、水素を１０分間通気させた。反応物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応物をセライトパッドで濾過し、メタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）水溶液を添加した。次いで、溶液をメタノール（３×５ｍＬ）と共蒸発させ、残渣を凍結乾燥させて、黄色の油として（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール異性体２（塩酸塩）（２３３ｍｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９１（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．２８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．９３－３．８４（ｍ、１Ｈ）、３．７９－３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．６８－３．５４（ｍ、２Ｈ）、３．５２－３．３７（ｍ、１Ｈ）、３．１４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．０１－１．９１

（ｍ、１Ｈ）、１．８７－１．７４（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６１（ｍ、２Ｈ）、１．５１－１．３３（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４５．１１０２８、実測値１４６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．２４分；ＬＣ法Ｉ。

【０４２５】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イルプロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体２

【化３４４】



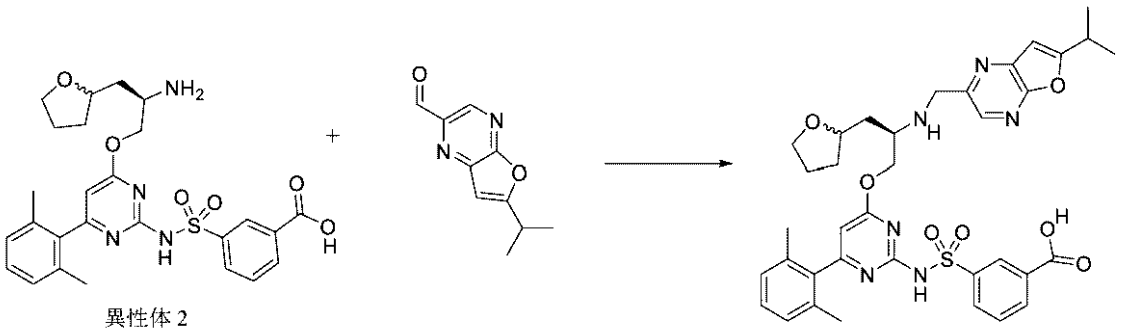
（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロパン－１－オール異性体２（塩酸塩）（２３０ｍｇ、１．２０２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．７ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（５２７ｍｇ、１．２６１２ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（７ｍＬ）溶液に添加した。結果として得られた溶液を室温で１５分間撹拌し、次いで１０～１５℃に冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４６３ｍｇ、４．８１７７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１０～１５℃で４５分間撹拌した。追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１１６ｍｇ、１．２０７０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を更に４５分間撹拌した。再び、追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１７４ｍｇ、１．８１０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間撹拌した。次いで、反応物を０℃まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌの水溶液（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。二相混合物を３０分間撹拌した。その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸　異性体２（塩酸塩）（４７３ｍｇ、６９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４４（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２４－８．０９（ｍ，５Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．３０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．４６－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ）、３．９７－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９１（ｍ，７Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．４３（ｍ，１Ｈ）．（２Ｈ欠落、不安定プロトン）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　５２６．１８８６、実測値５２７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２９分、黄色の泡状物として得て、これをＣ$_{18}$での逆相クロマトグラフィー（カラム：５０ｇ　Ｃ$_{18}$、勾配：５～１００％メタノール／水（０．１％ｖ／ｖの塩酸含有）、１５ＣＶ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残りの水をメタノール（５×２０ｍＬ）、次いでアセトニトリル（４×１０ｍＬ）と共蒸発させ、凍結乾燥させて、白色の粉末として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４７３ｍｇ、６９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４４（ｔ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４－８．０９（ｍ、５Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９－７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．

４６－４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．２４（ｄｄ、Ｊ＝１２．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７－３．８７（ｍ、１Ｈ）、３．８２－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．６８－３．５６（ｍ、２Ｈ）、２．０９－１．９１（ｍ、７Ｈ）、１．９０－１．７１（ｍ、４Ｈ）、１．５３－１．４３（ｍ、１Ｈ）．（２Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２６．１８８６、実測値５２７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２９分；ＬＣ法Ｊ。

【０４２６】

ステップ３：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロフラン－２－イルプロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体２

【化３４５】

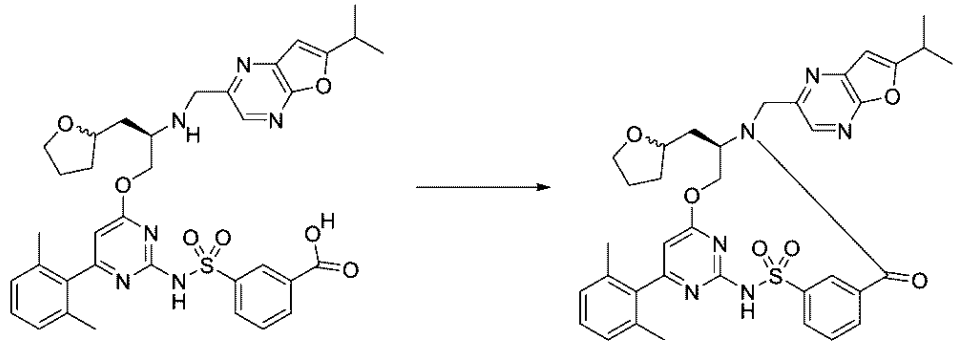


４ｍＬのバイアル中で、３－［［６－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロポキシ］－２－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－４－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３５ｍｇ、０．０６２１６ｍｍｏｌ）（異性体２、ＳＦＣピーク－２）及び６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１１．９ｍｇ、０．０６２５７ｍｍｏｌ）の無水ｄｃｍ（２５０μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３５μＬ、０．２００９ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５０ｍｇ、０．２３５９ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体２（塩酸塩）（３１ｍｇ、６８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７００．２６７９４、実測値７０１．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４２分；ＬＣ法Ａ。

【０４２７】

ステップ４：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体２（化合物Ｉ－２２）

【化３４６】



異性体２ 異性体２

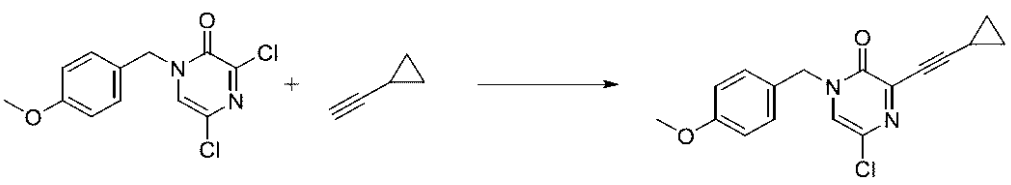
３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロフラン－２－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３１ｍｇ、０．０４２０５ｍｍｏｌ）（異性体２、ＳＦＣピーク－２由来）の無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１２ｍｇ、０．０６８３５ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（３５μＬ、０．３１８３ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により反応混合物を精製して、白色の固体として生成物を得た。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン異性体２（１８．５ｍｇ、６３％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．５２（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），５．４８－５．４１（ｍ，１Ｈ），５．３９（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．１９（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，３Ｈ）、１．４０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３９－１．３２（ｍ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８２．２５７３、実測値６８３．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９１分；ＬＣ法Ａ。

【０４２８】

実施例４６：化合物Ｉ－２３の調製

ステップ１：５－クロロ－３－（２－シクロプロピルエチニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン

【化３４７】



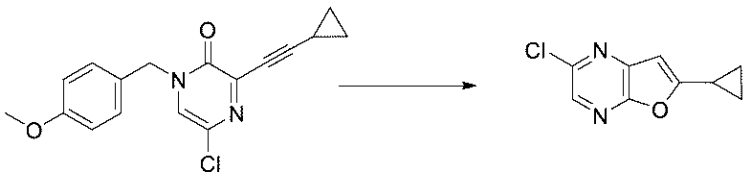
マイクロ波バイアルに、ＤＭＦ（２０ｍＬ）及びＴＥＡ（２０ｍＬ）中の３，５－ジク

ロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（２．９５ｇ、１０．３４６ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１５９．８ｍｇ、０．２２７７ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（９８．８ｍｇ、０．５１８８ｍｍｏｌ）を充填した。次いで、エチニルシクロプロパン（１．０３０９ｇ、１．３２ｍＬ、１５．５９６ｍｍｏｌ）を添加し、密封した。マイクロ波バイアルを８０℃で１０分間照射した。反応混合物を冷却させ、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、褐色のゲルとして５－クロロ－３－（２－シクロプロピルエチニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（３．１８ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１３（ｓ、１Ｈ）、７．３３（ｄ、Ｊ＝８．８　Ｈｚ、２Ｈ）、６．９１（ｄ、Ｊ＝８．７　Ｈｚ、２Ｈ）、４．９６（ｓ、２Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）、１．６７－１．６０（ｍ、１Ｈ）、１．００－０．９３（ｍ、２Ｈ）、０．８２－０．７７（ｍ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３１４．０８２２、実測値３１５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．６６分；ＬＣ法Ｅ。

【０４２９】

ステップ２：２－クロロ－６－シクロプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化３４８】

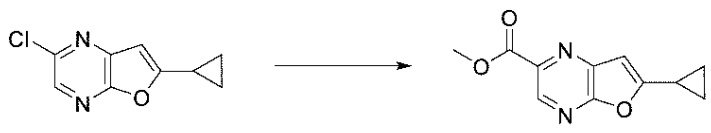


５－クロロ－３－（２－シクロプロピルエチニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（２０．７３ｇ、６５．８５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４４０ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホン酸銀（４５６．８ｍｇ、１．７７７９ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（６２．１６０ｇ、４２ｍＬ、５４５．１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４０分間撹拌した。残渣を真空中で濃縮し、０～３０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として２－クロロ－６－シクロプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１１．９２ｇ、８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９４．０２４６９、実測値１９５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．８４分；ＬＣ法Ｅ。

【０４３０】

ステップ３：６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化３４９】



鋼製ボム中の２－クロロ－６－シクロプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１１．９ｇ、５８．０８８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（３．３ｇ、４．０４１０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（６８．９７０ｇ、９５ｍＬ、６８１．５９ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（１７０ｍＬ）の混合物を、一酸化炭素で３回パージした。反応混合物を１２０ｐｓｉの一酸化炭素下で８０℃まで加熱し、１０時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として６－シクロプロピル

フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（７．８ｇ、６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２１８．０６９１４、実測値２１９．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２５分；ＬＣ法Ｅ。

【０４３１】

ステップ４：６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化３５０】

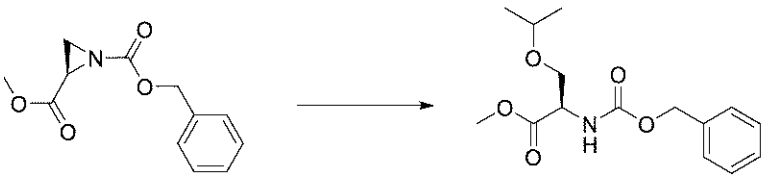


６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（７．８ｇ、３５．７４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２７５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（６０ｍＬ　１Ｍ、６０．０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を８０分間撹拌し、－７８℃でＭｅＯＨ（１０ｍＬ）／水（１０ｍＬ）でクエンチし、温度を室温まで上昇させた。ＤＣＭ（４００ｍＬ）を添加し、固体塊を濾過した。ケーキをＤＣＭ（１００ｍＬ）ですすいだ。濾液を分離し、ブライン（２×２００ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（５．４６２４ｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．１８（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、２．２２－２．１６（ｍ、１Ｈ）、１．２６－１．１９（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８８．０５８５８、実測値１８９．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７４分；ＬＣ法Ｈ。

【０４３２】

ステップ５：（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－イソプロポキシプロパン酸メチル

【化３５１】

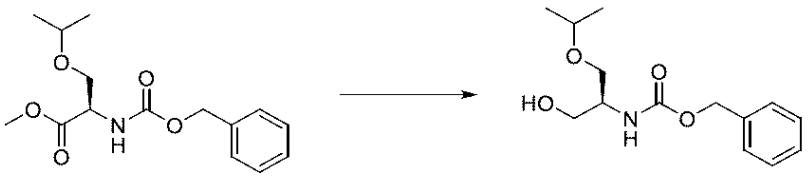


三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（７７０．５０ｍｇ、０．６７ｍＬ、５．４２８８ｍｍｏｌ）を、（２Ｒ）－アジリジン－１，２－ジカルボン酸Ｏ１－ベンジルＯ２－メチル（７．７４８ｇ、２９．１４９ｍｍｏｌ）のｉＰｒＯＨ（２００ｍＬ）及びＤＣＭ（１００ｍＬ）混合物に添加した。反応物を室温で２４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（カラム：１２０ｇ、Ｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈ（登録商標）　Ｉｓｃｏ、０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、無色の油として（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－イソプロポキシプロパン酸メチル（７．４３８ｇ、５９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９５．１４１９７、実測値２９６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７９分；ＬＣ法Ｉ。

【０４３３】

ステップ６：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－イソプロポキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル

【化３５２】

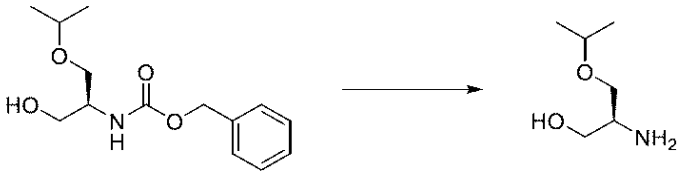


ＴＨＦ中の水素化ホウ素リチウム（５０ｍＬ　２Ｍ、１００．００ｍｍｏｌ）を、（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－イソプロポキシ－プロパン酸メチル（７．４３８ｇ、１７．１２６ｍｍｏｌ）のメタノール（２００ｍＬ）溶液に０℃で添加した。反応物を０℃で５分間、次いで室温で１６時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）を添加し、ＭｅＯＨを減圧下で除去した。混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー（カラム：C_{18}、勾配：５～１００％メタノール／水）により精製して、無色の油としてＮ－［（１Ｓ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－イソプロポキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル（２．７０８ｇ、５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６７．１４７０６、実測値２６８．２（Ｍ＋１）$^+$　；保持時間：１．６１分；ＬＣ法Ｉ。

【０４３４】

ステップ７：（２Ｓ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロパン－１－オール

【化３５３】

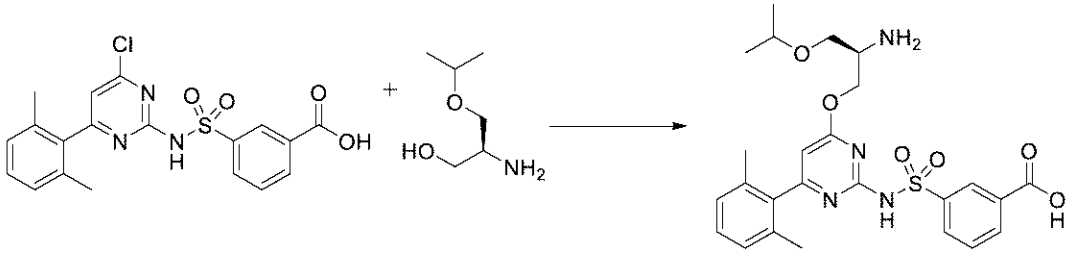


ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）をＮ－［（１Ｓ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－イソプロポキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル（２．７０８ｇ、８．９０４４ｍｍｏｌ）に添加した。溶液を窒素で１０分間脱気し、パラジウム炭素（８７０ｍｇ、１０　％（ｗ／ｗ）、０．８１７５ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を水素で５分間スパージし、その後、水素雰囲気下で１６時間撹拌した。懸濁液を窒素で１０分間スパージし、その後、短いセライトパッドに通して濾過し、これをＭｅＯＨ（２×５０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、無色の油として粗（２Ｓ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロパン－１－オール（１．３６５ｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ３．６８－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．３８（ｍ，４Ｈ），３．０７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１３３．１１０２８、実測値１３４．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．２７分；ＬＣ法Ｋ。

【０４３５】

ステップ８：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３５４】

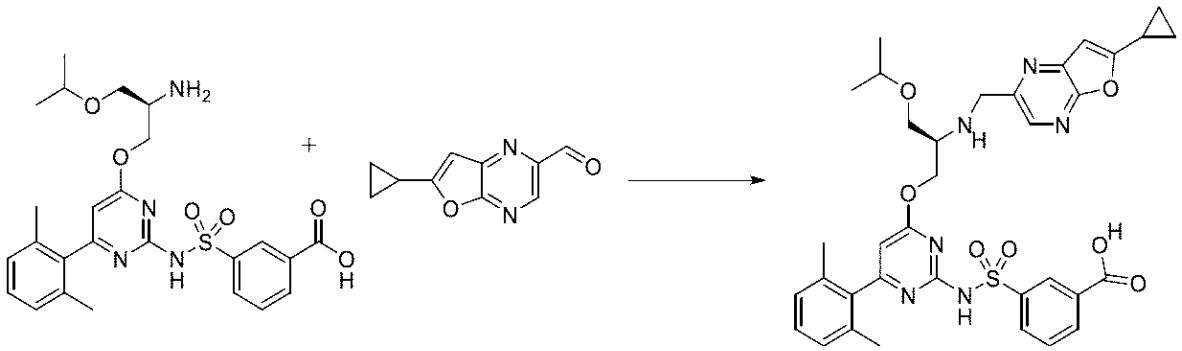


ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．６５ｇ、１７．１６９ｍｍｏｌ）を（２Ｓ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロパン－１－オール（５３６ｍｇ、３．３８４５ｍｍｏｌ）及び３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．１７ｇ、２．７９９９ｍｍｏｌ）のＭｅＴＨＦ（３０ｍＬ）及びＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に１５℃で一度に添加した。反応物を１５℃で２時間撹拌した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２５ｍＬ）で酸性化し、相を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、逆相クロマトグラフィー（Ｃ$_{18}$、勾配：５％～１００％アセトニトリル／酸性水（０．１％（ｗ／ｗ）ＨＣｌ）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、蒸発乾固させ、凍結乾燥させて、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．１１６ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．８１－１２．７５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），８．４４（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．１９（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．２６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．３２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．３６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．５４（ｍ，４Ｈ），２．００（ｂｒ．ｓ．，６Ｈ），１．１３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１．３Ｈｚ，６Ｈ），（２Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１４．１８８６、実測値５１５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３６分；ＬＣ法Ｊ。

【０４３６】

ステップ９：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３５５】



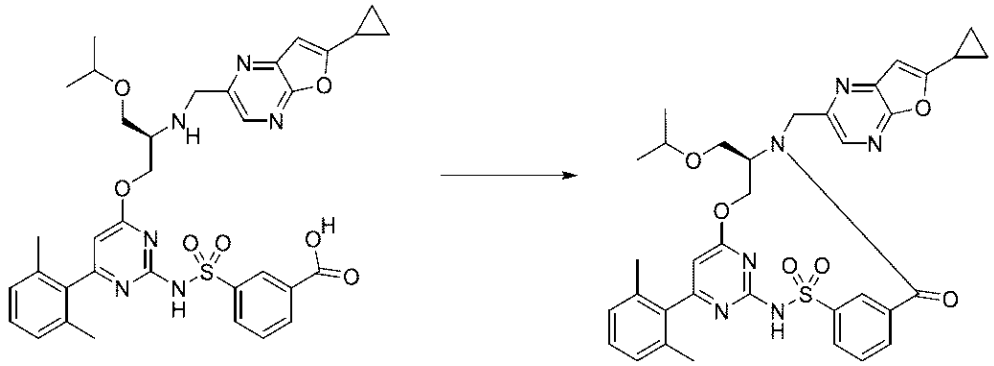
４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４８．０ｍｇ、０．０８６４１ｍｍｏｌ）、６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１７．５ｍｇ、０．０９２９０ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（３５０μＬ）、酢酸（１１μＬ、０．１９３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５３μＬ、０．３０４３ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６４ｍｇ、０．３０２０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１．５時間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４４．８ｍｇ、７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８６．２５２２６、実測

値６８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４２分；ＬＣ法Ａ。

【０４３７】

ステップ１０：（１１Ｒ）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（イソプロポキシメチル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２３）

【化３５６】



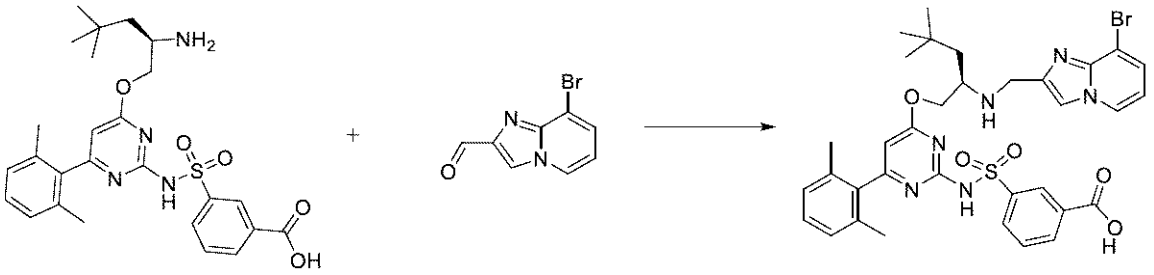
３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４４．０ｍｇ、０．０６０８４ｍｍｏｌ）をＣＤＭＴ（２９ｍｇ、０．１６５２ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１．５ｍＬ）と窒素下で合わせた。溶液を０℃で撹拌した。４－メチルモルホリン（４２μＬ、０．３８２０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で撹拌し、室温まで加温させた。１４時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（イソプロポキシメチル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２１．５ｍｇ、５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．５２（ｓ、１Ｈ）、８．６７（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３１（ｓ、１Ｈ）、７．８９－７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．５９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．２２（ｓ、１Ｈ）、５．４１－５．２８（ｍ、２Ｈ）、４．５７（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５（ｔ、Ｊ＝１１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８－４．２７（ｍ、１Ｈ）、３．６５（ｄｄ、Ｊ＝１０．７、７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５８（ｄｄ、Ｊ＝１０．７、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５２－３．３８（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．０７（ｍ、１Ｈ）、２．０４（ｓ、６Ｈ）、１．２１－１．１２（ｍ、４Ｈ）、１．０８（ｄｄ、Ｊ＝２０．９、６．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６８．２４１７、実測値６６９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０分；ＬＣ法Ａ。

【０４３８】

実施例４７：化合物ＩＩＩ－２及び化合物ＩＩＩ－３及び化合物ＩＩＩ－５の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（８－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３５７】

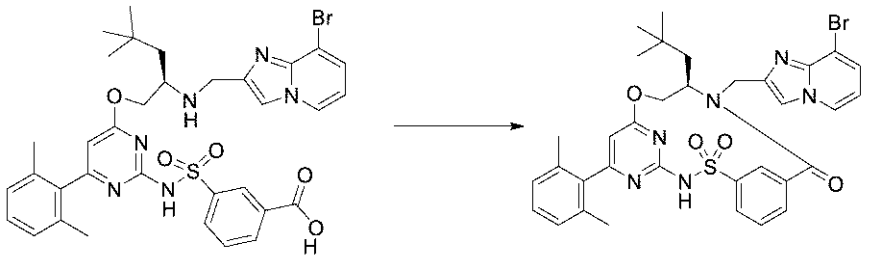


０℃の３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２．５ｇ、４．４０２８ｍｍｏｌ）及び８－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルバルデヒド（９３７．５ｍｇ、３．９９９３ｍｍｏｌ）の乾燥ジクロロメタン（２５０ｍＬ）溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３．７５ｇ、１７．６９４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、反応物を０℃で１Ｎ塩酸水溶液（１００ｍＬ）を添加することによってクエンチし、混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮した。粗混合物を、５～１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％塩酸水溶液）勾配で溶出する２７５ｇ　C_{18}　ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製して、ＭｅＣＮ（３×２５ｍＬ）との共蒸発後に黄色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（８－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３．５ｇ、６７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２０．１７３、実測値７２１．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４７分；ＬＣ法Ｉ。

【０４３９】

ステップ２：（１１Ｒ）－１２－［（８－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩＩ－２）

【化３５８】



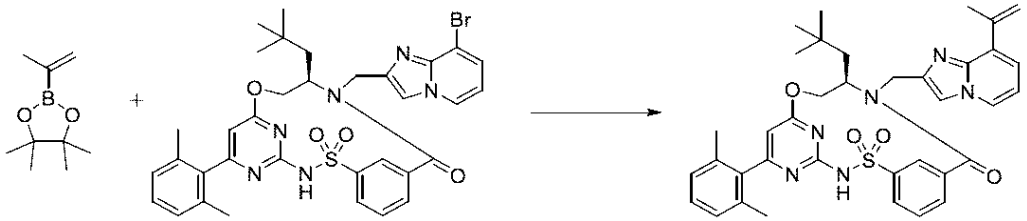
０℃で３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（８－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３．５ｇ、３．０９４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３５０ｍＬ）溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（４．０４８０ｇ、４．４ｍＬ、４０．０２１ｍｍｏｌ）、続いて２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１．１ｇ、６．２６５２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１５分間撹拌し、その後室温で１８時間撹拌した。水（５００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５００ｍＬ）及びブライン（５×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、５～１００％ＭｅＣＮ／塩基性水（重炭酸アンモニウム／水酸化アンモニウム緩衝液ｐＨ＝１０）勾配で溶出し、次いで、２０～

１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸／水）勾配で溶出する、２７５ｇC_{18} ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより２回精製して、水（２×５０ｍＬ）との共蒸発及び凍結乾燥後に淡黄色の固体として（１１Ｒ）－１２－［（８－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１．３ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．６１（ｔ、Ｊ＝１．５ Ｈｚ、１Ｈ）、８．１２－８．０７（ｍ、２Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．８７－７．８３（ｍ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｄｄ、Ｊ＝７．３、１．０ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、６．７０（ｔ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．２５（ｄ、Ｊ＝１４．９ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．４ Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６－４．４２（ｍ、２Ｈ）、４．２０－４．１０（ｍ、１Ｈ）、２．０３－１．９３（ｍ、７Ｈ）、１．５４（ｄ、Ｊ＝１４．２ Ｈｚ、１Ｈ，水と重複）、０．５８（ｓ、９Ｈ）．１つの欠落している不安定プロトン。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値７０２．１６２４、実測値７０３．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．１３分；ＬＣ法Ｊ。

【０４４０】

ステップ３：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（８－イソプロペニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩＩ－３）

【化３５９】



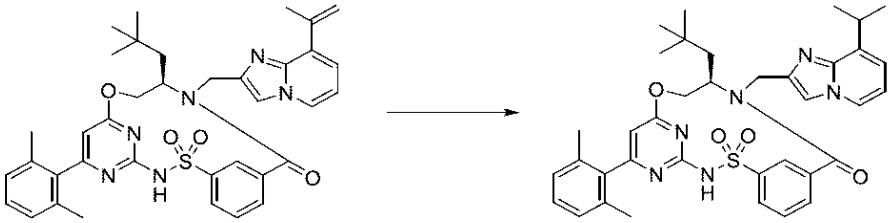
（１１Ｒ）－１２－［（８－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５５０ｍｇ、０．７８０９ｍｍｏｌ）の乾燥ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に２－イソプロペニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２７５ｍｇ、１．６３６５ｍｍｏｌ）、続いて炭酸カリウム（３２５ｍｇ、２．３５１６ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気させ、次にＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_{2}を添加した（１３０ｍｇ、０．１５９２ｍｍｏｌ）。窒素を混合物に１０分間通気させ、混合物を１００℃で１８時間撹拌した。その後、混合物を室温まで冷却し、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。混合物をセライトパッドで濾過し、真空中で濃縮した。水（５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出するシリカゲルカートリッジ（４０ｇ Ｇｏｌｄ）でのフラッシュクロマトグラフィーにより２回精製し、その後、５０～１００％ＭｅＯＨ／塩基性水（重炭酸アンモニウム／水酸化アンモニウム緩衝液ｐＨ＝１０）勾配で溶出する１００ｇ C_{18} ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物

を含む画分を合わせ、有機溶媒を蒸発させた。その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（８－イソプロペニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２０５ｍｇ、３７％）を得た。粗（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（８－イソプロペニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２００ｍｇ、０．２８１０ｍｍｏｌ）を、５０～１００％ＭｅＯＨ／塩基性水（重炭酸アンモニウム／水酸化アンモニウム緩衝液ｐＨ＝１０）勾配で溶出する５０ｇ　Ｃ$_{18}$　ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーによって更に精製し、水（３×１０ｍＬ）との共蒸発及び凍結乾燥後に、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（８－イソプロペニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１６９．５ｍｇ、８８％）をベージュ色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７５（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．６１（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．７９（ｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．５２（ｓ、１Ｈ）、５．２４（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４（ｔ、Ｊ＝１１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４３（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２１－４．１２（ｍ、１Ｈ）、２．３３（ｓ、３Ｈ）、２．０４－１．８９（ｍ、７Ｈ）、１．５４（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ，水と重複）、０．５９（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６４．２８３２、実測値６６５．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．４８分；ＬＣ法Ｊ。

【０４４１】

ステップ４：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（８－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩＩ－５）

【化３６０】



パラジウム（炭素）（６８ｍｇ、０．０３１９ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのフラスコに添加し、これを窒素で２分間パージした。その後、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（８－イソプロペニルイミダゾ

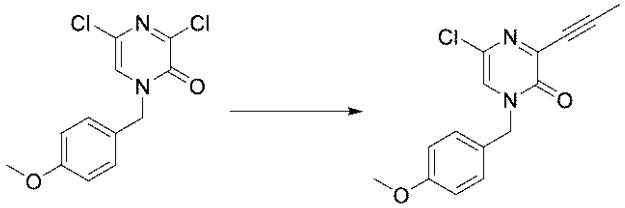
［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１４０ｍｇ、０．２０３４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３．５ｍＬ）溶液をフラスコに添加した。水素を懸濁液に２分間通気し、その後、反応混合物を水素（１気圧）下で６０分間撹拌した。その後、窒素を混合物に５分間通気した。反応混合物をセライトで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）ですすぎ、次いで濾液を真空中で濃縮した。粗混合物を、５０～１００％ＭｅＯＨ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸／水）勾配で溶出する、３０ｇ　Ｃ$_{18}$　ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより２回精製して、水（２×５ｍＬ）との共蒸発及び凍結乾燥後に白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（８－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４８ｍｇ、３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０－７．６９（ｍ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０３－６．９６（ｍ、１Ｈ）、６．７６（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１８－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．６７－４．３０（ｍ、２Ｈ）、４．２３－４．０９（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．０４－１．９１（ｍ、７Ｈ）、１．５５（ｄ、Ｊ＝１０．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４７－１．３７（ｍ、６Ｈ）、０．５９（ｓ、９Ｈ）．１つの欠落している不安定プロトン。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６６．２９８８、実測値６６７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．１７分；ＬＣ法Ｊ。

【０４４２】

実施例４８：化合物Ｉ－２６の調製

ステップ１：５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－プロパ－１－イニル－ピラジン－２－オン

【化３６１】



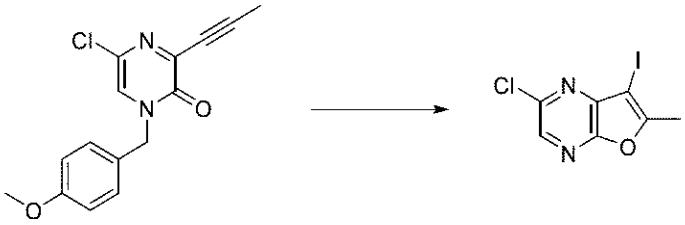
１－ブロモプロペン（６．４ｇ、５２．９０３ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（５０ｍＬ　１．５Ｍ、７５．０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、混合物を－７８℃で２０分間撹拌した。次いで、混合物を０℃に加温し、水（２．００ｇ、２ｍＬ、１１１．０２ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、混合物をこの温度で５分間撹拌した。次いで、３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－ピラジン－２－オン（５ｇ、１７．５３６ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ＰＰｈ３）$_{2}$（１．５ｇ、２．１３７１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４００ｍｇ、２．１００３ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３０ｍＬ）を添加し、混合物を室温まで緩徐に加温し、一晩保持した。暗色の混合物を３００ｍｌの酢酸エチルで希釈し、シリカゲルの薄層を通して濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン１０－４０％）により精製して、褐色の固体として５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－プロパ－１－イニル－ピラジン－２－オン（３．８ｇ、７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ

／ｚ　計算値２８８．０６６５６、実測値２８９．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．４分；ＬＣ法Ｄ。

【０４４３】

ステップ２：２－クロロ－７－ヨード－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化３６２】

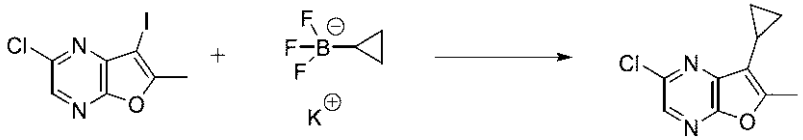


５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－プロパ－１－イニル－ピラジン－２－オン（３．８ｇ、１３．１６１ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液に、ヨウ素（３．５１ｇ、０．７１２０ｍＬ、１３．８２９ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液を室温で３０分かけて添加し、結果として得られた混合物を室温で更に３０分間撹拌した。反応が完了した後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％～１０％酢酸エチル／ヘキサン）に供した。目的物質を含有する回収された画分を合わせ、蒸発させた。残渣をヘキサン（２５ｍｌ）で２時間トリチュレーションした。沈殿物を濾過し、ヘキサン（２５ｍｌ）で洗浄して、２－クロロ－７－ヨード－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．９１ｇ、７５％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．１８（ｓ、１Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９３．９０５６７、実測値２９５．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３４分；ＬＣ法Ｈ。

【０４４４】

ステップ３：２－クロロ－７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化３６３】

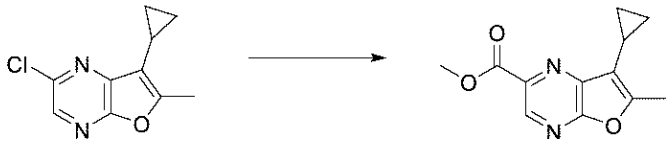


マイクロ波バイアルに、２－クロロ－７－ヨード－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１ｇ、３．３９５９ｍｍｏｌ）、カリウムシクロプロピルトリフルオロボラート（５００ｍｇ、３．３７８９ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３．４ｇ、１０．４３５ｍｍｏｌ）、キサントホス（１４０ｍｇ、０．２４２０ｍｍｏｌ）、ＰｄＯＡｃ$_{2}$（４０ｍｇ、０．１７８２ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（２４ｍＬ）を添加した。反応混合物を１５分間脱気し、反応混合物を１６０℃で３０分間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル（１００ｍｌ）で希釈し、有機相を水（１００ｍｌ）、ブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、次いで乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、真空中で蒸発させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（５－２０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、淡黄色固体として２－クロロ－７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（５１０ｍｇ、５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０８．０４０３４、実測値２０９．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．６２分；ＬＣ法Ｄ。

【０４４５】

ステップ４：７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化３６４】

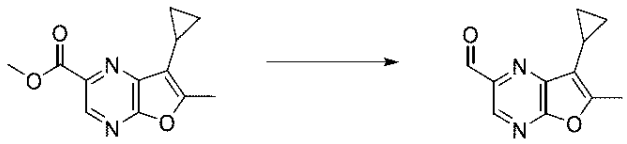


機械式撹拌器を備えた鋼製ボム中で、２－クロロ－７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（７１０ｍｇ、３．４０２９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ（２７０ｍｇ、０．３３０６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．６６９８ｇ、２．３ｍＬ、１６．５０２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４０ｍＬ）混合物を一酸化炭素で３回パージした。反応混合物を１２０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃まで加熱し、一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、５０％酢酸エチル／ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色固体として７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（６１０ｍｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．９２（ｓ、１Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、２．６０（ｓ、３Ｈ）、１．９２－１．７８（ｍ、１Ｈ）、１．２２－１．１３（ｍ、２Ｈ）、１．０９－０．９７（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２３２．０８４８、実測値２３３．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．６３分；ＬＣ法Ｄ。

【０４４６】

ステップ５：７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化３６５】

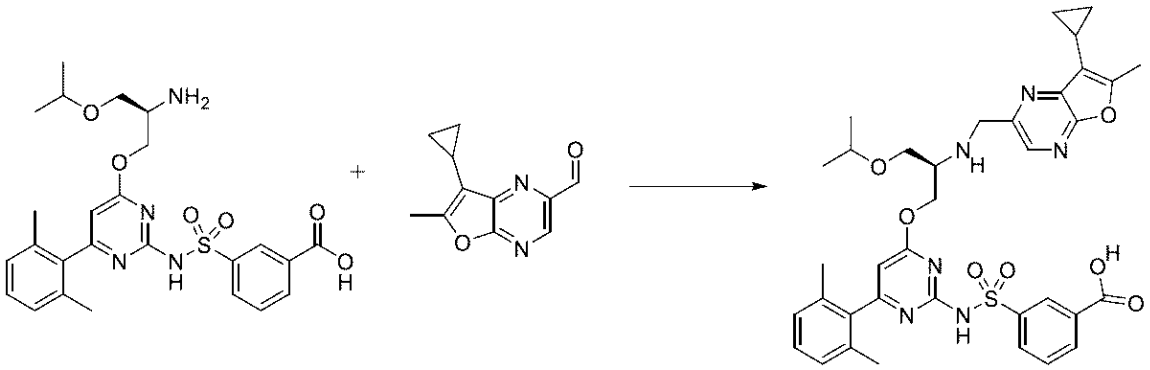


７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（６００ｍｇ、２．５８３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（４．４ｍＬ １Ｍ、４．４０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を２時間撹拌し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。次いで、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を残渣に添加し、塊をゼオライトを通して濾過した。ケーキをＤＣＭ（２０ｍｌ）で洗浄した。濾液から有機層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた黄色の油をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカ、２０ｇ、ＤＣＭを用いてロード、７０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）により精製した。所望の生成物画分を合わせ、真空中で濃縮して、淡黄色の固体として７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（４９０ｍｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．１７（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、２．６２（ｓ、３Ｈ）、１．８８－１．８０（ｍ、１Ｈ）、１．３１－１．２５（ｍ、２Ｈ）、１．０７－１．００（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２０２．０７４２３、実測値２０３．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．０５分；ＬＣ法Ｈ。

【０４４７】

ステップ６：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－シクロプロピル－６－メチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３６６】

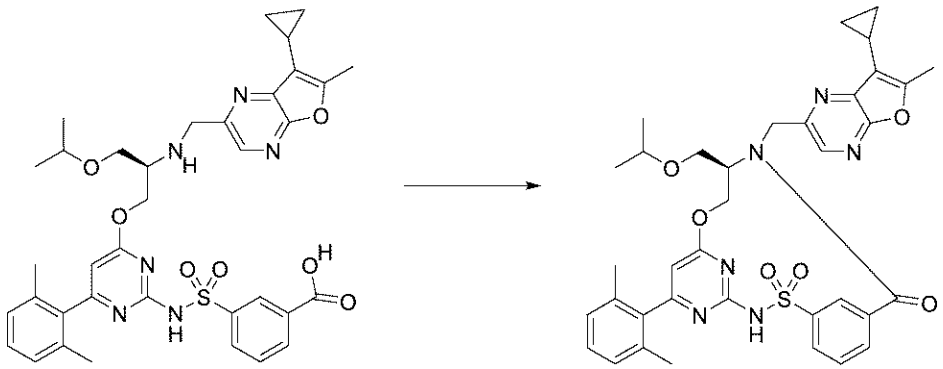


４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０９０７４ｍｍｏｌ）、７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１９．３ｍｇ、０．０９５４５ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．６５ｍＬ）、及び酢酸（０．００６ｍＬ、０．１０５５ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（０．０３ｍＬ、０．１７２２ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（ナトリウム塩）（１８３．５ｍｇ、０．８６５８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製した。純粋な画分を収集し、ＥｔＯＡｃで抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４１．１ｍｇ、５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７００．２６７９４、実測値７０１．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４９分。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７００．２６７９４、実測値７０１．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４９分；ＬＣ法Ａ。

【０４４８】

ステップ７：（１１Ｒ）－１２－［（７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（イソプロポキシメチル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２６）

【化３６７】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩

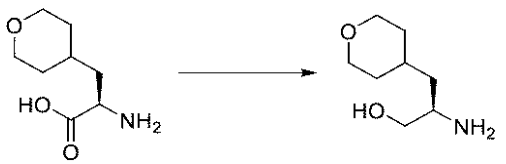
）（４１．１ｍｇ、０．０５２４０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４．１ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１７．４ｍｇ、０．０９９１０ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（０．０２ｍＬ、０．１８１９ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－１２－［（７－シクロプロピル－６－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（イソプロポキシメチル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２２．０ｍｇ、６１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６７－８．６４（ｍ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、７．８３－７．７９（ｍ、１Ｈ）、７．５６－７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．２９－７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２５（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４４（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８－４．２９（ｍ、１Ｈ）、３．６５－３．５６（ｍ、２Ｈ）、３．４４（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、２．０９（ｓ、６Ｈ）、２．０１（ｓ、１Ｈ）、１．８７－１．７８（ｍ、１Ｈ）、１．３３－１．１８（ｍ、３Ｈ）、１．１１（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４－１．０２（ｍ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８２．２５７３、実測値６８３．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０２分；ＬＣ法Ａ。

【０４４９】

実施例４９：化合物Ｉ－３０の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロパン－１－オール

【化３６８】

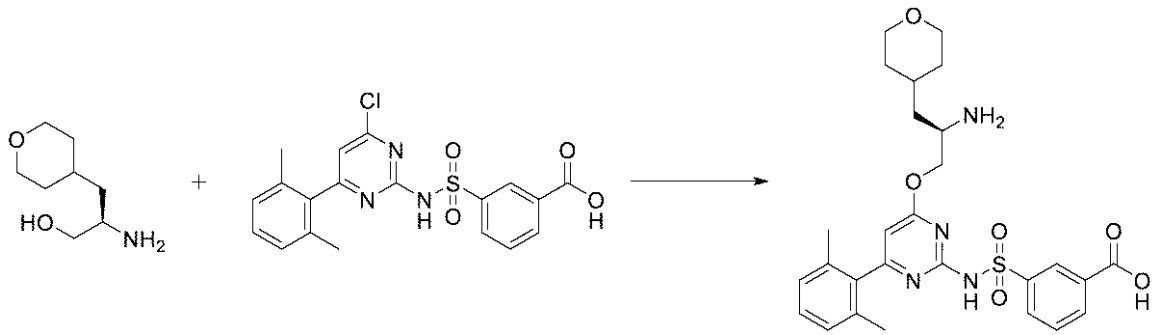


（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－４－イルプロパン酸（塩酸塩）（３ｇ、１４．３０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液にBH_3．ＤＭＳのＴＨＦ（２４ｍＬ　２Ｍ、４８．０００ｍｍｏｌ）溶液を０℃で滴加し、反応物を２０分間撹拌した。氷浴を除去し、反応混合物を室温まで加温させ、一晩撹拌した。ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）を添加して反応物をクエンチした。揮発物を除去し、粗残渣を１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）中に取り込み、ジエチルエーテル（３×５０ｍＬ）で洗浄した。水層を濃縮し、ＩＰＡ（１０ｍＬ）と混合した。混合物を再び濃縮し、ＩＰＡ（１０ｍＬ）と更に２回混合して、白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（２．３ｇ、８１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．１２５９３、実測値１５９．６（Ｍ＋０）$^{+}$；保持時間：０．７６分；ＬＣ法Ｅ。

【０４５０】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３６９】

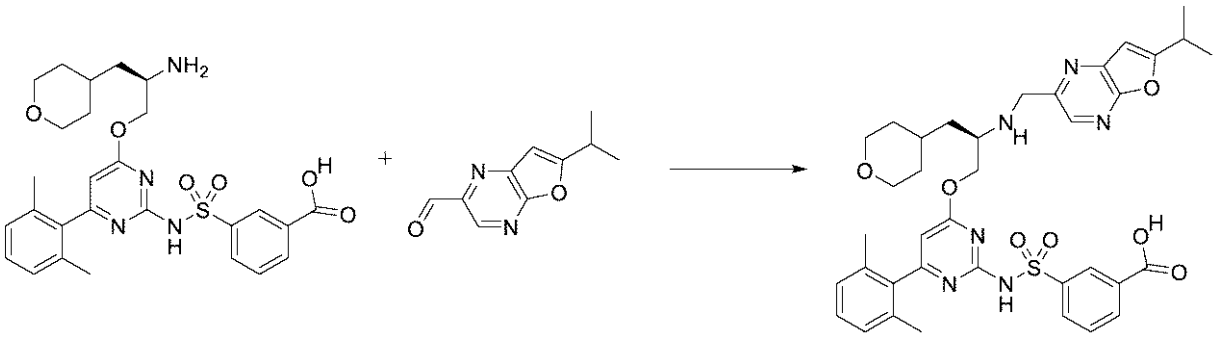


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．６ｇ、６．２２２１ｍｍｏｌ）及び（（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（１．５ｇ、７．２８２１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液にｔＢｕＯＮａ（２．７ｇ、２８．０９５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）でクエンチした。生成物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を１：１酢酸エチル及びヘキサン（２０ｍＬ）でトリチュレーションして、オフホワイト色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロブトキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７２９ｍｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ　８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）、８．１２（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、７．８　Ｈｚ、２Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、４．３４（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、６．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６－３．７９（ｍ、２Ｈ）、３．６０（ｓ、１Ｈ）、３．２６（ｄ、Ｊ＝１２．９　Ｈｚ、２Ｈ）、１．９７（ｓ、６Ｈ）、１．６６－１．５７（ｍ、３Ｈ）、１．５７－１．４５（ｍ、２Ｈ）、１．１８－１．１３（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４０．２０４３、実測値５４１．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４８分；ＬＣ法Ｈ。

【０４５１】

ステップ３：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３７０】



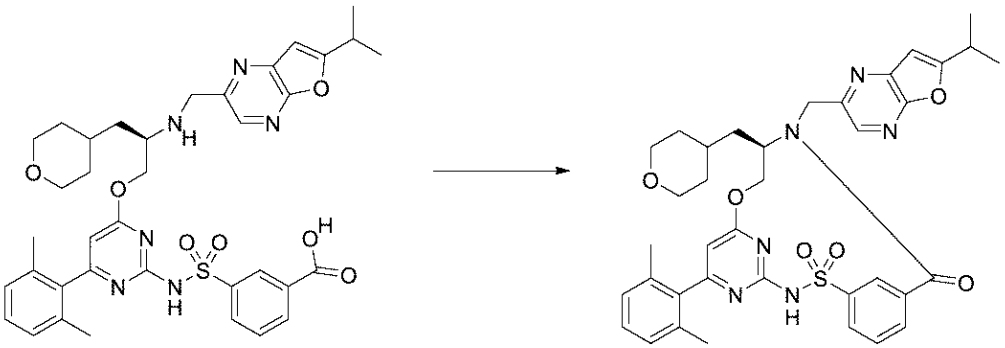
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４０ｍｇ、０．０６９３１ｍｍｏｌ）及び６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１３．２ｍｇ、０．０

６９４０ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（３００μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５２ｍｇ、０．２４５４ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、白色の固体として生成物３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３３ｍｇ、６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１４．２８３５７、実測値７１５．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３４分；ＬＣ法Ａ。

【０４５２】

ステップ４：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロピラン－４－イルメチル）－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－３０）

【化３７１】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３３ｍｇ、０．０４３９２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．６ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１３ｍｇ、０．０７４０４ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（３５μＬ、０．３１８３ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により反応混合物を精製して、白色の固体として生成物を得た。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロピラン－４－イルメチル）－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２０ｍｇ、６３％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝１１

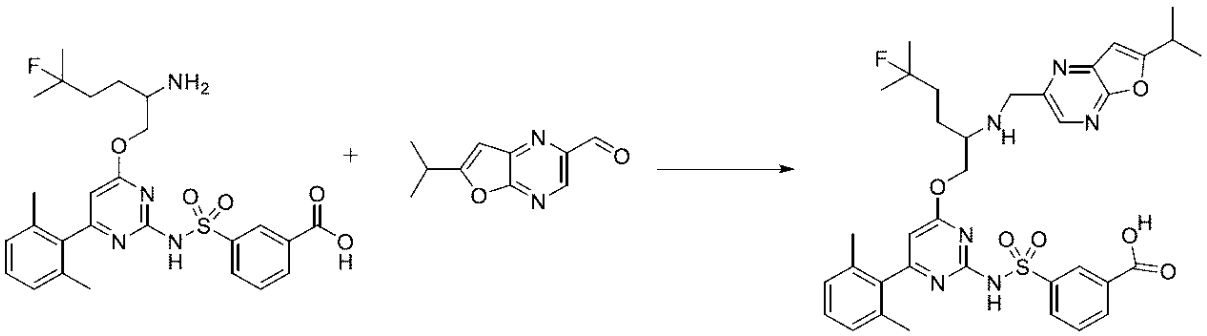
．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１０（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｓ，６Ｈ），１．８３（ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．７５（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９６．２７３、実測値６９７．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８６分；ＬＣ法Ａ。

【０４５３】

実施例５０：化合物Ｉ－３６及び化合物Ｉ－３７の調製

ステップ１：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［５－フルオロ－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５－メチル－ヘキソキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３７２】

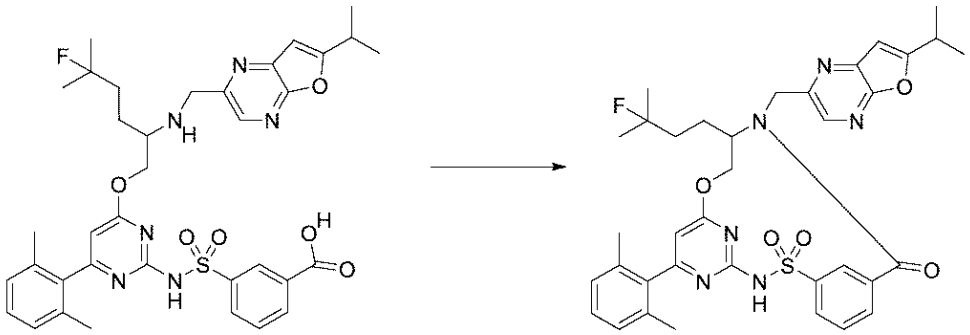


４ｍＬのバイアルに、３－［［４－（２－アミノ－５－フルオロ－５－メチル－ヘキソキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８４．８ｍｇ、０．１３８８ｍｍｏｌ）、６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２７．６ｍｇ、０．１４４４ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（１０００μＬ）、酢酸（２０μＬ、０．３５１７ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９０μＬ、０．５１６７ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。反応混合物を氷浴中で冷却し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０５ｍｇ、０．４９５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１．５時間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～５０％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［５－フルオロ－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５－メチル－ヘキソキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５２．０ｍｇ、５１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０４．２７９２４、実測値７０５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４８分；ＬＣ法Ａ。

【０４５４】

ステップ２：６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（３－フルオロ－３－メチルブチル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化３７３】

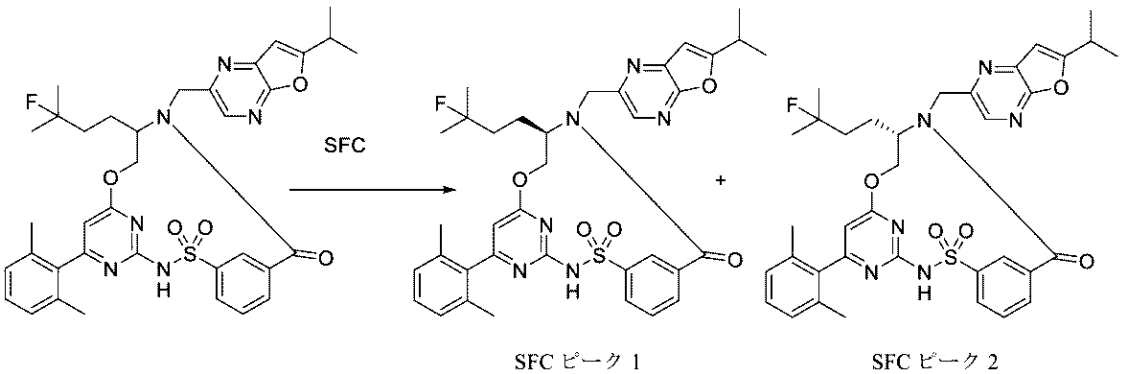


３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［５－フルオロ－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５－メチル－ヘキソキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５２．０ｍｇ、０．０７０１５ｍｍｏｌ）をＣＤＭＴ（３３ｍｇ、０．１８８０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２．０ｍＬ）と窒素下で合わせた。溶液を０℃で撹拌した。４－メチル－モルホリン（５２μＬ、０．４７３０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で撹拌し、室温まで加温させた。１６時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（３－フルオロ－３－メチル－ブチル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３１．３ｍｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８６．２６８７、実測値６８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０９分；ＬＣ法Ａ。

【０４５５】

ステップ３：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（３－フルオロ－３－メチル－ブチル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、ＳＦＣピーク１、化合物Ｉ－３６、及び（１１Ｓ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（３－フルオロ－３－メチル－ブチル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、ＳＦＣピーク２、化合物Ｉ－３７

【化３７４】



６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（３－フルオロ－３－メチル－ブチル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２

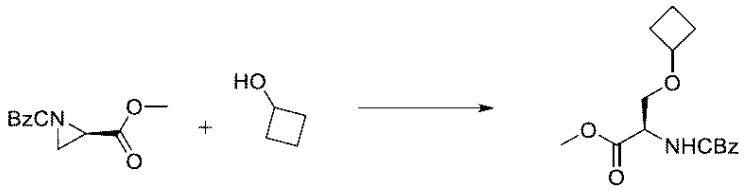
－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン ラセミ（３１．３ｍｇ、０．０４５５７ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣ分離に供した（ＣｈｉｒａｌＣｅｌ ＯＤ（２１．２×２５０ｍｍ、５μＭ）カラム、４０℃、移動相２７％ＭｅＯＨ（＋２０ｍＭ ＮＨ$_{3}$）、アイソクラティックモード、流量７０ｍＬ／分、メタノール中の試料濃度３０ｍｇ／ｍＬ、注入量３２５μＬ、圧力１９７バール）。収集された画分は、キラルカラム分析によって２つのピークを提供した。ＯＤカラムで溶出する第１のピークにより物質が生成し、次いでこれを濃縮して逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（ＳＦＣピーク１）（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（３－フルオロ－３－メチル－ブチル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（６．０ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １０．１１（ｓ、１Ｈ）、８．６３（ｔ、Ｊ＝１．８ Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝７．９ Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｄ、Ｊ＝１．０ Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９（ｓ、１Ｈ）、５．４３－５．２８（ｍ、２Ｈ）、４．３６－４．２２（ｍ、２Ｈ）、４．１４－４．０４（ｍ、１Ｈ）、３．２２－３．０９（ｍ、１Ｈ）、１．９９（ｓ、６Ｈ）、１．９１－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．５０（ｍ、２Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．９ Ｈｚ、６Ｈ）、１．２９（ｄｄ、Ｊ＝２１．３、４．１ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値６８６．２６８７、実測値６８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０６分。ＯＤカラムで溶出する第２のピークにより物質が生成し、次いでこれを濃縮して逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（ＳＦＣピーク２）（１１Ｓ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（３－フルオロ－３－メチル－ブチル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５．７ｍｇ、３６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １０．３０（ｓ、１Ｈ）、８．６３（ｔ、Ｊ＝１．８ Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝７．９ Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．３ Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｄ、Ｊ＝１．０ Ｈｚ、１Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、５．４２－５．３１（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．２２（ｍ、２Ｈ）、４．１３－４．０２（ｍ、１Ｈ）、３．２４－３．０９（ｍ、１Ｈ）、１．９８（ｓ、６Ｈ）、１．９１－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．６２－１．５３（ｍ、２Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．９ Ｈｚ、６Ｈ）、１．３２（ｄ、Ｊ＝４．３ Ｈｚ、３Ｈ）、１．２７（ｄ、Ｊ＝４．４ Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値６８６．２６８７、実測値６８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０９分。ＬＣ法Ａ。

【０４５６】

実施例５１：化合物Ｉ－４９及び化合物Ｉ－５０の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロブトキシ）プロパン酸メチル

【化３７５】

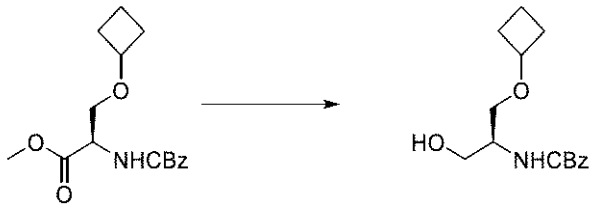


（２Ｒ）－アジリジン－１，２－ジカルボン酸Ｏ１－ベンジルＯ２－メチル（２ｇ、８．５０２１ｍｍｏｌ）及びシクロブタノール（２．２９２５ｇ、２．５ｍＬ、３１．７９４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（１１５．００ｍｇ、０．１ｍＬ、０．８１０３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）及びＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。２つの層を分離し、水層をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、０～４０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロブトキシ）プロパン酸メチル（１．８３ｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４４－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｄｔ，Ｊ＝８．６，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，１Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４０（ｍ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０７．１４１９７、実測値３０８．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．９８分；ＬＣ法Ｅ。

【０４５７】

ステップ２：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（シクロブトキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル

【化３７６】

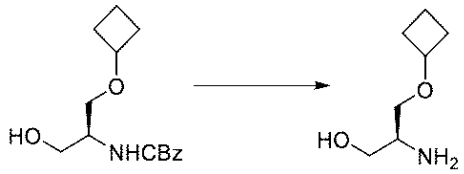


（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロブトキシ）プロパン酸メチル（１．８３ｇ、５．９５４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１８ｍＬ）及びメタノール（７ｍＬ）溶媒混合物溶液に水素化ホウ素ナトリウム（５９２ｍｇ、１５．６４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、０～３０％アセトン／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体としてＮ－［（１Ｓ）－１－（シクロブトキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル（１．３４ｇ、６９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム）δ　７．４１－７．３２（ｍ、５Ｈ）、５．１３（ｓ、２Ｈ）、３．９７－３．６４（ｍ、４Ｈ）、３．６２－３．４４（ｍ、２Ｈ）、１．８７（ｍ、２Ｈ）、１．７０（ｍ、１Ｈ）、１．５５－１．４３（ｍ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７９．１４７０６、実測値２８０．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４１分；ＬＣ法Ｅ。

【０４５８】

ステップ３：（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロブトキシ）プロパン－１－オール

【化３７７】

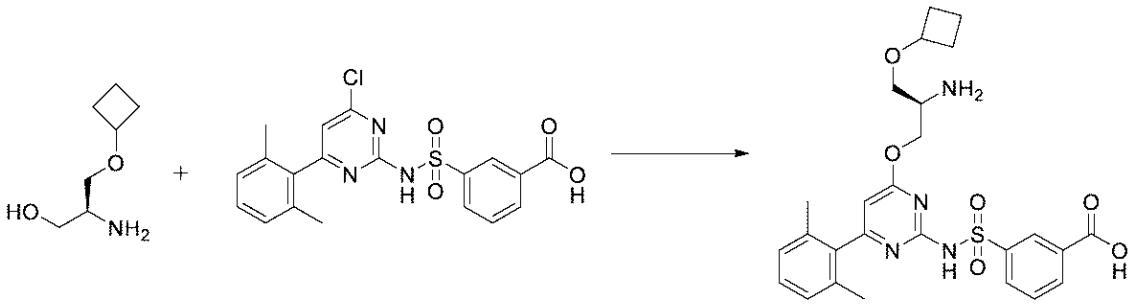


Ｎ－［（１Ｓ）－１－（シクロブトキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル（１００ｍｇ、０．３７６９ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２ｍＬ）溶液に１０％Ｐｄ／Ｃ（４１ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．０３８５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を水素ガス（１気圧）下で３時間水素化した。触媒をセライトパッドに通して濾過して除去した。濾液を真空下で濃縮して、透明なゲルとして（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロブトキシ）プロパン－１－オール（８０ｍｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ３．９８－３．８８（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、４．６ Ｈｚ、１Ｈ）、３．５２（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、５．７ Ｈｚ、１Ｈ）、３．３５（ｄｄｄ、Ｊ＝１５．６、９．４、５．５ Ｈｚ、２Ｈ）、３．１１－３．０１（ｍ、１Ｈ）、２．２６－２．１３（ｍ、２Ｈ）、１．９７－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．５９－１．３５（ｍ、１Ｈ）、１．３５－１．３０（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値１４５．１１０２８、実測値１４５．１（Ｍ＋０）$^{+}$；保持時間：０．９５分；ＬＣ法Ｅ。

【０４５９】

ステップ４：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロブトキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３７８】



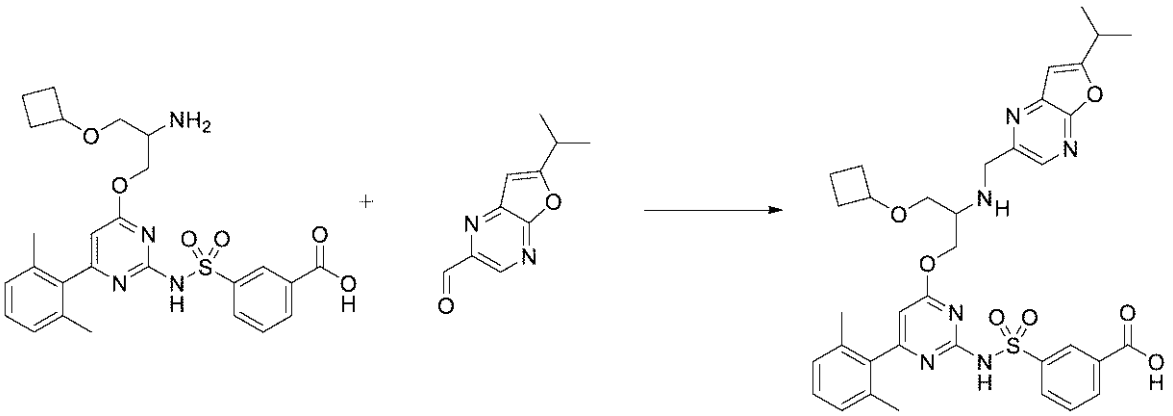
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．０６ｇ、２．５３６７ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロブトキシ）プロパン－１－オール（３００ｍｇ、１．９６２８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（７．５ｍＬ）溶液にｔＢｕＯＮａ（１．４ｇ、１４．５６８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を１Ｎ ＨＣｌ（３０ｍＬ）でクエンチした。生成物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を１：１酢酸エチル及びヘキサン（２０ｍＬ）でトリチュレーションし、残渣を逆相ＨＰＬＣ（緩衝液Ａ：５ｍＭ ＨＣｌで緩衝された水、緩衝液Ｂ：１００％ＡＣＮ、４０分かけて２０～６５％で溶出）により精製して、約２０％の逆側のエナンチオマーを含有する、オフホワイト色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロブトキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７２９ｍｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ ８．４３（ｓ、１Ｈ）、８．１２（ｔ、Ｊ＝７．４ Ｈｚ、２Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７－７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、４．４９－４．２０（ｍ、

２Ｈ）、４．０３－３．８８（ｍ、１Ｈ）、３．７６－３．６０（ｍ，１Ｈ）、３．５７－３．４９（ｍ、１Ｈ）、３．４８－３．３８（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．０７（ｍ、２Ｈ）、１．９８（ｓ、６Ｈ）、１．９１－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．６７－１．５７（ｍ、１Ｈ）、１．５７－１．３５（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２６．１８８６、実測値５２７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６５分；ＬＣ法Ｈ。

【０４６０】

ステップ５：３－［［４－［３－（シクロブトキシ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３７９】

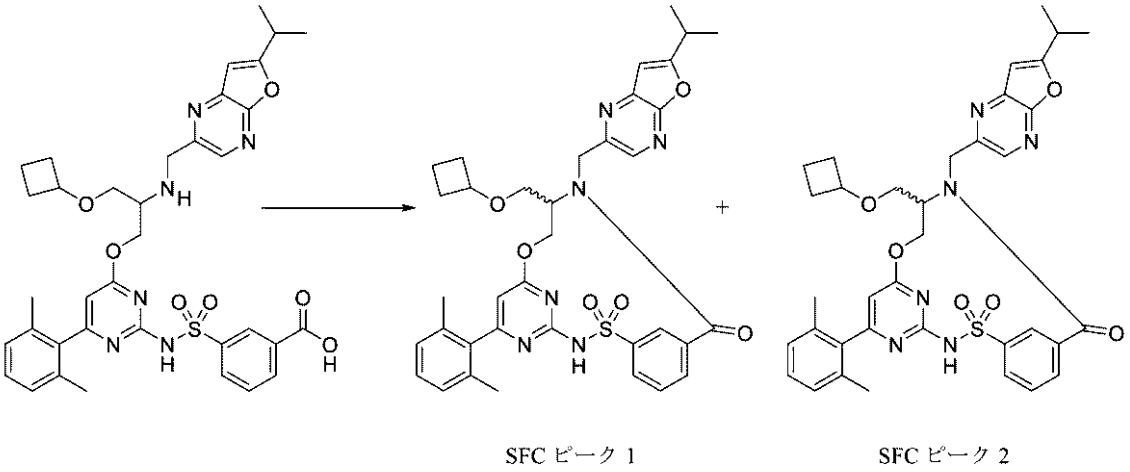


４ｍＬバイアル中で、３－［［４－［２－アミノ－３－（シクロブトキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９０ｍｇ、０．１５９８ｍｍｏｌ、約８０：２０のエナンチオマー混合物）及び６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３３ｍｇ、０．１７３５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）中で合わせた。氷酢酸（１４μＬ、０．２４６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃に冷却した後、ＤＩＥＡ（７０μＬ、０．４０１９ｍｍｏｌ）を添加した。１５分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０２ｍｇ、０．４８１３ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で３０分間続けた。メタノール及び１Ｍ　ＨＣｌ水溶液の添加して反応物をクエンチした。濾過後、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、わずかにベージュ色の固体として３－［［４－［３－（シクロブトキシ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８７ｍｇ、７４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７００．２６７９４、実測値７０１．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１８分；ＬＣ法Ａ。

【０４６１】

ステップ６：１１－（シクロブトキシメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、ＳＦＣピーク１、化合物Ｉ－４９、及び１１－（シクロブトキシメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、ＳＦＣピーク２、化合物Ｉ－５０

【化３８０】



４ｍＬバイアル中で、３－［［４－［３－（シクロブトキシ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８７ｍｇ、０．１１８０ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（３１ｍｇ、０．１７６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（９００μＬ）中で合わせた。溶液を冷却した後、４－メチルモルホリン（６５μＬ、０．５９１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで緩徐に加温させ、一晩撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、わずかに黄色の固体（６５ｍｇ）を得た。エナンチオマーを、ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＤカラム（２１．２×２５０ｍｍ、５μｍ）を５０℃で使用したキラルＳＦＣによって分離した。移動相は、流量７０ｍＬ／分で、２０％ＭｅＯＨ（２０ｍＭ　NH_3）、８０％CO_2であった。試料の濃度はメタノール中２６ｍｇ／ｍＬであり、注入量５００μＬ、１５４バールの出口圧力、２１０ｎｍの検出波長であった。これにより以下を得た。ピーク１として１１－（シクロブトキシメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^6－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３２．０ｍｇ、７８％）、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．０９（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．６，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），５．４２－５．３０（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｐ，１Ｈ），３．６１－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．９，１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，６Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　６８２．２５７３、実測値６８３．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．６６分、ピーク２として１１－（シクロブトキシメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^6－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４．８ｍｇ、１２％）、ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８２．２５７３、実測値６８３．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．６５分。ＬＣ

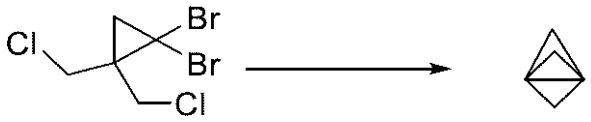
法Ａ。

【０４６２】

実施例５２：化合物Ｉ－５２の調製

ステップ１：トリシクロ［１．１．１．０１，３］ペンタン

【化３８１】

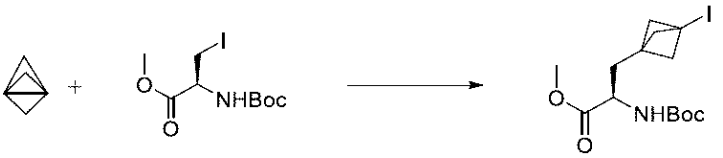


ＭｅＬｉ（ジエチルエーテル中の溶液）（４８ｍＬの１．６Ｍ、７６．８００ｍｍｏｌ）を、内部反応温度を－５０～－６０℃に維持しながら、１，１－ジブロモ－２，２－ビス（クロロメチル）シクロプロパン（１０ｇ、３３．６９１ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（２５ｍＬ）溶液に１時間かけて緩徐に添加した。次いで、反応混合物を０℃まで加温し、この温度で３０分間撹拌した。反応フラスコを、真空アダプタ及び受入フラスコを備えた曲げ管に取り付けた。系を、水真空吸引器を使用して真空下に置き、反応混合物を、水氷浴で蒸留フラスコを約０℃に維持しながら液体窒素で冷却した受入フラスコに蒸留して、透明な溶液として、約３．５％のトリシクロ［１．１．１．０１，３］ペンタン（５３ｇ、８３％）を含有する蒸留溶液を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．９６（ｓ，６Ｈ）。ジエチルエーテル中。この溶液を更に精製することなく次の反応で直接使用した。

【０４６３】

ステップ２：（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－ヨード－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン酸メチル

【化３８２】



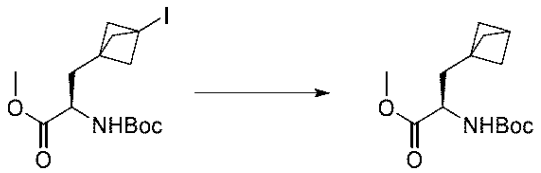
（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－ヨード－プロパン酸メチル（３ｇ、９．１１４９ｍｍｏｌ）を、前の実験からのトリシクロ［１．１．１．０１，３］ペンタン（ＤＣＭ中）（５３ｇ、２８．０６３ｍｍｏｌ）の溶液中に溶解させ、その後、トリエチルボラン（ヘキサン中）（１．１ｍＬ　１Ｍ、１．１０００ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、５～１００％アセトニトリル勾配／純水を使用した５０ｇ　Ｃ$_{18}$　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　ｇｏｌｄカラムでの逆相クロマトグラフィーにより精製して、（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－ヨード－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン酸メチル（１．６４ｇ、４５％）の透明の油を得て、これは静置時に結晶化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．９８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，６Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値３９５．０５９４、実測値２９６．０（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．９５分、併せて低純度の（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－ヨード－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン酸メチル（１．６３ｇ、３５％）の黄色の油の試料を伴い、これは静置時に結晶化した^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．９８（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６－４．２５（ｍ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、２．３１－２．１９（ｍ、６Ｈ）、２．１６－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．８８（ｄｄ、Ｊ＝１４．４、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３９５．０５９４、実測値２９６．０（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．９６分；ＬＣ法Ｉ。

【０４６４】

ステップ３：（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸メチル

【化３８３】

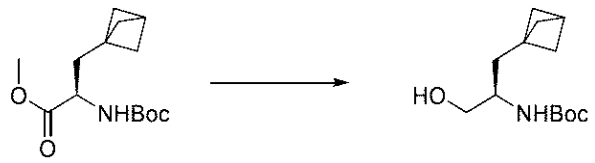


トリエチルボラン（ヘキサン中）（０．５ｍＬ　１Ｍ、０．５０００ｍｍｏｌ）を、（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－ヨード－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン酸メチル（１．６４ｇ、４．１２８７ｍｍｏｌ）、２，６－ルチジン（１．２８８ｇ、１．４ｍＬ、１２．０２０ｍｍｏｌ）及びトリス（トリメチルシリル）シラン（３．０６２８ｇ、３．８ｍＬ、１２．３１７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（９ｍＬ）溶液に滴加し、室温で週末にかけて撹拌したまま放置した。反応混合物を減圧下で濃縮し、結果として得られた残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘプタン勾配を使用した４０ｇカラムでのシリカゲルで精製して、淡黄色の粉末として、（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸メチル（７６６ｍｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　４．９４（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５－４．２５（ｍ、１Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、１Ｈ）、２．０４－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．８３－１．６９（ｍ、７Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６９．１６２７２、実測値１７０．２（Ｍ－９９）＋；保持時間：１．９１分；ＬＣ法Ｌ。

【０４６５】

ステップ４：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３８４】



$LiBH_4$（３５０ｍｇ、１６．０６７ｍｍｏｌ）を、氷水浴で０℃に維持した（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸メチル（１．４６ｇ、５．１４９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に添加した。反応混合物をこの温度で３０分間維持し、その後、室温まで加温し、室温で２時間撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）を添加してクエンチした。二相混合物を０℃で２０分間撹拌し、その後層を分離し、水層を酢酸エチル（４×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製で部分的にクエンチした物質を得た。この物質Ｎ－［（１Ｒ）－１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの試料（１００ｍｇ、７％）（白色粉末）を保持し、取っておいた。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４１．１６７８、実測値２６４．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：１．７３分。粗物質の残りをＤＣＭ（５０ｍＬ）中に再溶解し、水素ガスが発生しなくなるまで０．２Ｍ

ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。水相を分離し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体としてＮ－［（１Ｒ）－１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１５ｇ、８８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ４．５５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．７５－３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．５６－３．４７（ｍ、１Ｈ）、２．５９－２．３４（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．７０（ｍ、６Ｈ）、１．６５（ｄｄ、Ｊ＝１４．７、４．９ Ｈｚ、１Ｈ）、１．５３（ｄｄ、Ｊ＝１４．７、８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２４１．１６７８、実測値２６４．２（Ｍ＋２３）＋；ヌル（Ｍ－）＋；保持時間：１．７３分；ＬＣ法Ｊ。

【０４６６】

ステップ５：（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン－１－オール

【化３８５】

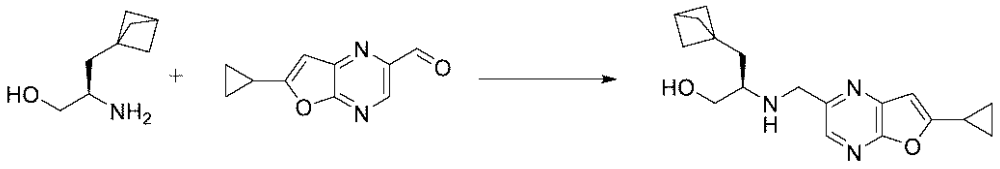


Ｎ－［（１Ｒ）－１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１５ｇ、４．４７９４ｍｍｏｌ）を、室温で撹拌しているＨＣｌの（ジオキサン）溶液（４０ｍＬ ４Ｍ、１６０．００ｍｍｏｌ）に少量ずつに分けて添加し、その後、この温度で１時間放置した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中でトリチュレーションし、濾過し、追加のＴＨＦ（２×５ｍＬ）で洗浄した。結果として得られた固体を高真空下で１時間乾燥させて、白色の粉末として（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（７３０ｍｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９１（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ），５．３１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，１Ｈ），１．７８－１．６１（ｍ，８Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値１４１．１１５３７、実測値１４２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５７分；ＬＣ法Ｉ。

【０４６７】

ステップ６：（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロパン－１－オール

【化３８６】



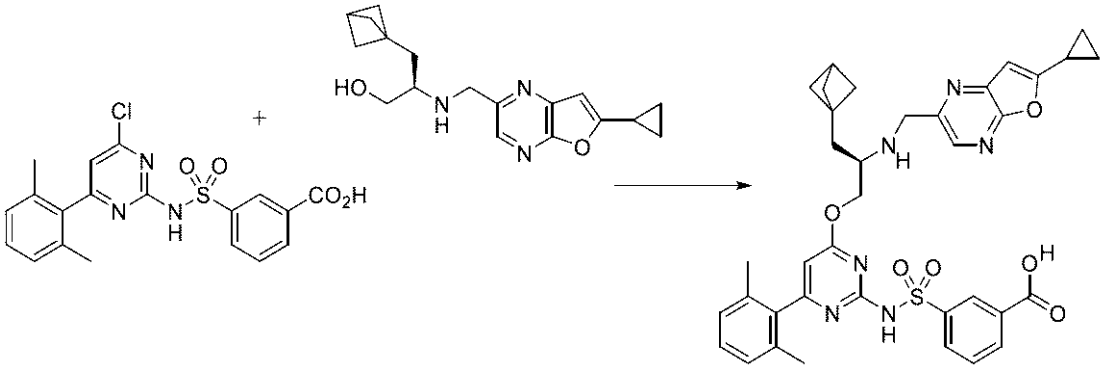
ＤＩＥＡ（２００μＬ、１．１４８ｍｍｏｌ）を（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１８２ｍｇ、１．０２４ｍｍｏｌ）及び６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１９３ｍｇ、１．０２６ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（２．７ｍＬ）懸濁液に添加し、全ての固体が溶解するまで混合物を１０分間撹拌した。酢酸（７０μＬ、１．２３１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素

化ホウ素ナトリウム（４００ｍｇ、１．８８７ｍｍｏｌ）を３等分に分けて添加した。５分後に冷却浴を除去し、反応物を室温で３時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（３．４ｍＬ　１Ｍ、３．４００ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を室温で１０分間撹拌した後、氷水浴中で冷却した。ＮａＯＨ水溶液（７５０ｍｇの５０％（ｗ／ｗ）、９．３７６ｍｍｏｌ）を緩徐に滴加した。混合物を分液漏斗に注ぎ、層を分離した。水層をＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、橙色の油を得た。この物質をＤＣＭ（５０ｍＬ）中に溶解させ、セライトパッドで濾過した。この物質を８ｍＬの熱（９０℃）ヘプタン中で１０分間トリチュレーションした。懸濁液を室温まで冷却させ、更にトリチュレーションし、３０分間撹拌した。固体を濾過によって収集し、少量のヘプタンで洗浄した。真空下で乾燥させることにより、（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロパン－１－オール（２１５ｍｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０８（ｓ、１Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、４．１２－３．９４（ｍ、２Ｈ）、３．６９（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３８（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．８４－２．７２（ｍ、１Ｈ）、２．４７（ｓ、１Ｈ）、２．１５－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．０１（ｓ、２Ｈ）、１．７２（ｓ、６Ｈ）、１．６８（ｄｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９（ｄｄ、Ｊ＝１４．６、６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．１９－１．１１（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３１３．１７９０２、実測値３１４．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４２分；ＬＣ法Ｂ。

【０４６８】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３８７】



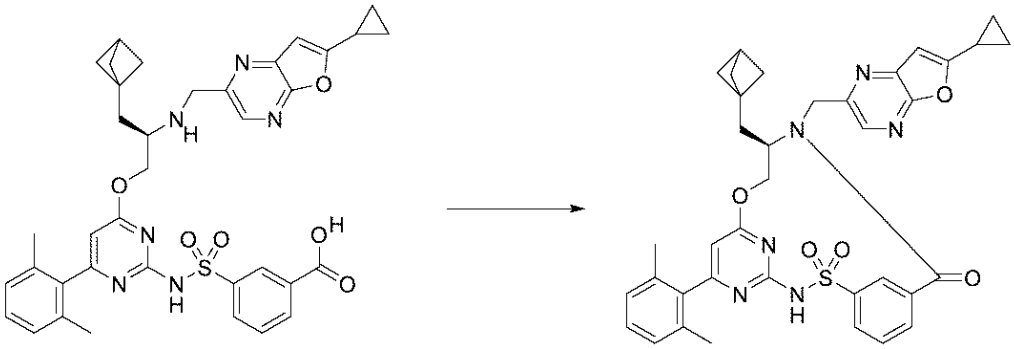
（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロパン－１－オール（２１２ｍｇ、０．６７６５ｍｍｏｌ）、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２８７ｍｇ、０．６８６８ｍｍｏｌ）を窒素パージしたバイアル中の無水ＴＨＦ（２ｍＬ）で合わせた。混合物を室温で撹拌し、均質になった（１０分間）。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３３５ｍｇ、３．４８６ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応物は温かい感触になった。外部加熱なしで１時間撹拌を続けた。反応混合物を氷水浴中で冷却し、その後、ＨＣｌ水溶液（８ｍＬ　１Ｍ、８．０００ｍｍｏｌ）を滴加してクエンチした。ブライン（５ｍＬ）及び酢酸エチル（１５ｍＬ）を添加した。層を分離し、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で更に２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体が形成され始めるまで、溶液を真空下（５０℃の水浴）で濃縮した。結果として得られたスラリーを

酢酸エチルでわずかに希釈し、氷浴中で０℃に冷却した。４０分間撹拌した後、固体を濾過により収集し、冷酢酸エチルで洗浄して、乾燥後に３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３６２ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．３２（ｓ、２Ｈ）、９．４９（ｓ、２Ｈ）、８．４７（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３５（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、２Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．９５（ｓ、１Ｈ）、６．３３（ｓ、１Ｈ）、４．６０－４．４２（ｍ、３Ｈ）、４．３０（ｄ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４（ｓ、１Ｈ）、２．３３－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．０７－１．９１（ｍ、９Ｈ）、１．７５－１．６３（ｍ、６Ｈ）、１．２２－１．１８（ｍ、２Ｈ）、１．１１－１．０６（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９４．２５７３、実測値６９５．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５７分；ＬＣ法Ｂ。

【０４６９】

ステップ８：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－５２）

【化３８８】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３６２ｍｇ、０．４９５０ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（４０ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１０８ｍｇ、０．６１５１ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（３３０μＬ、３．００２ｍｍｏｌ）を添加し、氷が溶融するにつれて室温まで緩徐に反応混合物を加温させ、合計１８時間撹拌した。次いで、揮発物を減圧下で除去し、結果として得られた残渣をＤＭＳＯ／メタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製した。生成物を含む画分を合わせ、ブラインでわずかに希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させて、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２３３．３ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．７１（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４

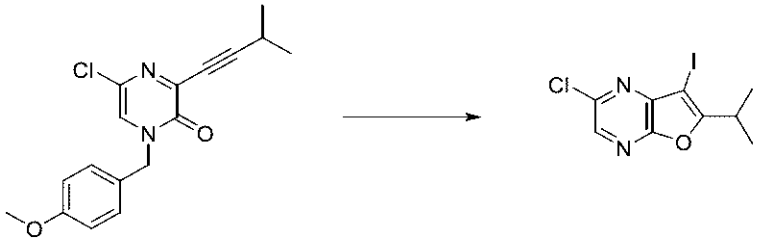
Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．１６（ｓ、１Ｈ）、５．３９（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３２（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５－４．１３（ｍ、２Ｈ）、４．０１（ｔｔ、Ｊ＝１１．３、３．６　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４４（ｓ、１Ｈ）、２．１３（ｔｔ、Ｊ＝８．１、５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９８（ｓ、６Ｈ）、１．８０（ｄｄ、Ｊ＝１５．６、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２－１．５４（ｍ、７Ｈ）、１．２０－１．１２（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７６．２４６７７、実測値６７７．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１３分；ＬＣ法Ａ。

【０４７０】

実施例５３：化合物Ｉ－５３の調製

ステップ１：２－クロロ－７－ヨード－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化３８９】

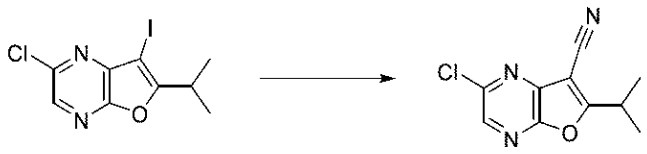


５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－オン（１．３９ｇ、４．３８７９ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（２８ｍＬ）溶液に、ＤＣＭ（２８ｍＬ）中のヨウ素（１．４ｇ、５．５１６０ｍｍｏｌ）を３０分間緩徐に添加し、結果として得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を０％～１０％酢酸エチル／ヘキサンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。収集された画分を合わせ、濃縮した。残渣をヘキサン（１０ｍＬ）で３０分間トリチュレーションした。沈殿物を濾過し、ヘキサンで洗浄して、淡黄色の固体として２－クロロ－７－ヨード－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．１ｇ、７４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．１５（ｓ、１Ｈ）、３．４３（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３２１．９３６９８、実測値３２３．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．１４分；ＬＣ法Ｅ。

【０４７１】

ステップ２：２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル

【化３９０】



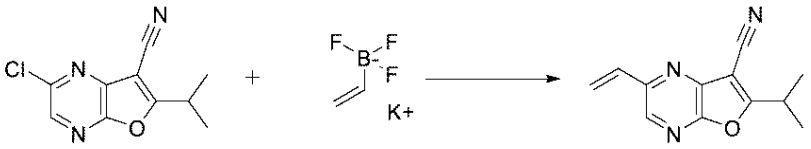
アルゴン下で、２－クロロ－７－ヨード－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．３１００ｍｍｏｌ）及びＣｕＣＮ（５５ｍｇ、０．６１４１ｍｍｏｌ）を含有するマイクロ波バイアルに、乾燥ＤＭＦ（０．４００ｍＬ）を添加し、混合物を１３０℃で１時間加熱した。反応混合物を更に１３０℃で２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、１Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を添加した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（２×６５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて１２ｇシリカカートリッジにロードし、３０分間にわたる０～７％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、無色の固体として２－クロロ－６－イソプロ

ピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル（２０ｍｇ、２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．３２（ｓ、１Ｈ）、３．５１（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１７８．２１、１５２．６７、１４７．０６、１３８．５６、１３７．８６、１１０．０３、９０．２３、２９．８１、２０．２６．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２１．０３５５８、実測値２２２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．６８分；ＬＣ法Ｄ。

【０４７２】

ステップ３：６－イソプロピル－２－ビニル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル

【化３９１】

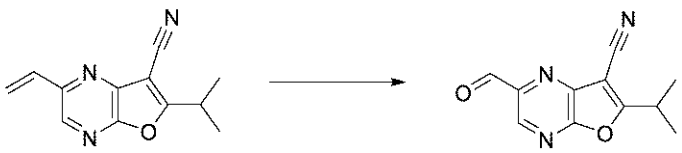


アルゴン下で、２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル（５５ｍｇ、０．２４８１ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（６６．５ｍｇ、０．４９６５ｍｍｏｌ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（２８．６ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ）及びＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１５８ｍｇ、０．７４４３ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアルに添加し、続いて脱気ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を添加した。混合物をアルゴンスパージで５分間更に脱気し、次いでアルゴン下で密封し、マイクロ波反応器内で１２０℃で４５分間加熱した。反応物を室温まで冷却した。水及びブライン（１：１、１５ｍＬ）を添加し、反応物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機相を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて１２ｇシリカカートリッジにロードし、４０分間にわたる０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、無色の固体として６－イソプロピル－２－ビニル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル（１５．５ｍｇ、２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．３０（ｓ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝１７．４、１０．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．４６（ｄｄ、Ｊ＝１７．４、１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４９（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５１（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１３．０９０２１、実測値２１４．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．７５分；ＬＣ法Ｄ。

【０４７３】

ステップ４：２－ホルミル－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル

【化３９２】



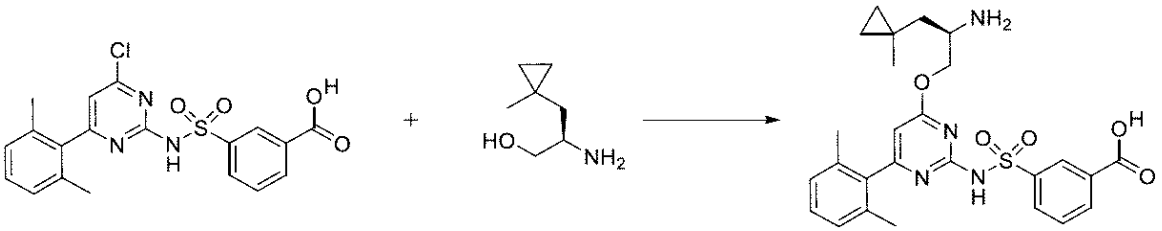
６－イソプロピル－２－ビニル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル（４５ｍｇ、０．２１１０ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．４５０ｍＬ）及び水（０．１５３ｍＬ）の溶液に、ピリジン（３３．２５２ｍｇ、０．０３４ｍＬ、０．４２０４ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＯＨ中のＯｓＯ$_{4}$（０．０８５ｍＬ　２．５％（ｗ／ｖ）、０．００８４ｍｍｏｌ）、次いでＮａＩＯ$_{4}$（１８０ｍｇ、０．８４１５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１．５時間撹拌し、その後、追加のｔＢｕＯＨ中のＯｓＯ$_{4}$（０．５４０ｍＬ　２．５％（ｗ／ｖ）、０．０５３１ｍｍｏｌ）、ピリジン（６６．５０４ｍｇ、０．

０６８ｍＬ、０．８４０８ｍｍｏｌ）、ジオキサン（１ｍＬ）及びＨ２Ｏ（０．３ｍＬ）を濃厚なペーストに添加した。反応物を４．５時間撹拌し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、重炭酸ナトリウム（２０ｍＬ）で洗浄し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて１２ｇシリカカートリッジにロードし、４５分間にわたって０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、無色の油として２－ホルミル－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル（１８ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．２４（ｓ、１Ｈ）、８．９９（ｓ、１Ｈ）、３．５６（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５５（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１５．０６９４７、実測値２１６．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９分；ＬＣ法Ｈ。

【０４７４】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３９３】

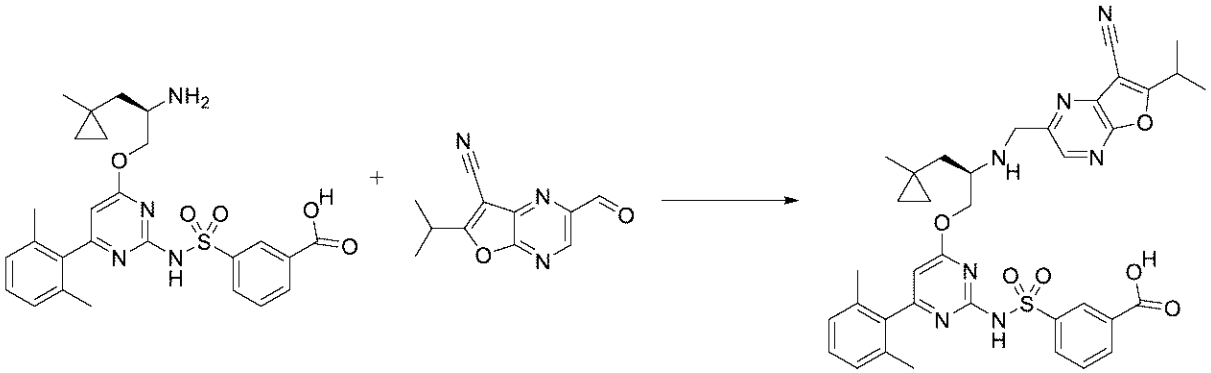


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．６０ｇ、６．２２２ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１．０５ｇ、６．３３８ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（２５ｍＬ）撹拌混合物に窒素を５分間パージした。その後、固体ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．５０ｇ、２６．０１ｍｍｏｌ）を一度に添加した（穏やかな発熱が観察された）。不均一混合物を周囲温度で２０時間撹拌した。冷塩酸（３５ｍＬ　１．０Ｍ、３５．００ｍｍｏｌ）を添加して反応物をクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄しようとしたところ、その時点でいくらかの固体が有機層中に浮き始めた。水層を除去した後、不均一な有機層を減圧下で濃縮して、無色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３．４０ｇ、９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１０．１９３７、実測値５１１．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．０５分；ＬＣ法Ａ。

【０４７５】

ステップ６：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－シアノ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３９４】

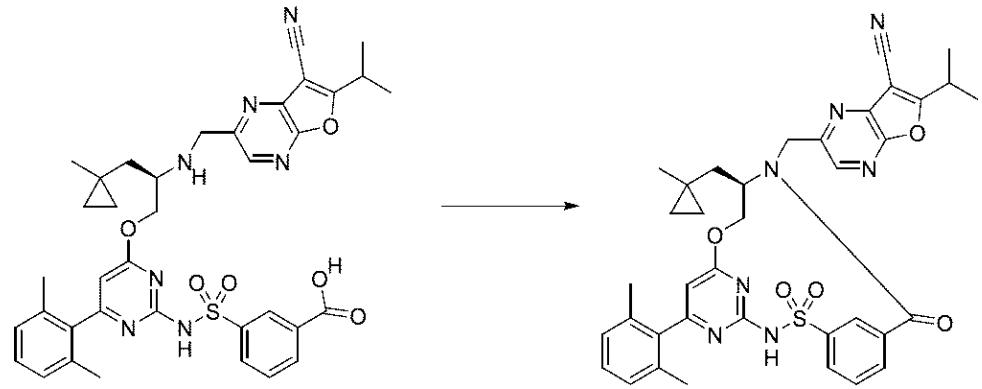


４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４５ｍｇ、０．０８２２６ｍｍｏｌ）及び２－ホルミル－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル（１８ｍｇ、０．０８３６４ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（３００μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４５μＬ、０．２５８４ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６０ｍｇ、０．２８３１ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、黄色の固体として生成物を得た。３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－シアノ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３８ｍｇ、６２％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０９．２６８２５、実測値７１０．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４３分；ＬＣ法Ａ。

【０４７６】

ステップ７：２－［［（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２，１３－トリオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１２－イル］メチル］－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル（化合物Ｉ－５３）

【化３９５】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－シアノ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香

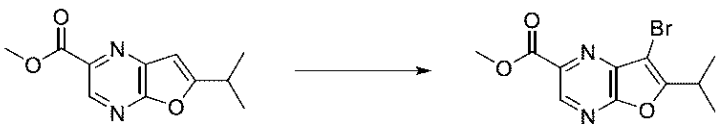
酸（塩酸塩）（３８ｍｇ、０．０５０９２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．７ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１４ｍｇ、０．０７９７４ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（４０μＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）による反応混合物の精製により、白色の固体として下記を得た。２－［［（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２，１３－トリオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１２－イル］メチル］－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル（２１ｍｇ、５９％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．５７（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｔ，Ｊ＝８．３，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｈｅｐｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｓ，６Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．４７（ｓ，３Ｈ），０．３７－０．２９（ｍ，１Ｈ），０．２９－０．２０（ｍ，１Ｈ），０．１９－０．０９（ｍ，１Ｈ），０．０７－０．０１（ｍ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９１．２５７７、実測値６９２．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０分；ＬＣ法Ａ。

【０４７７】

実施例５４：化合物Ｉ－６２の調製

ステップ１：７－ブロモ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化３９６】

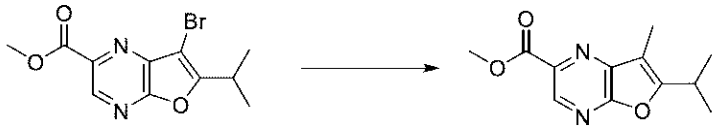


０℃で６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（２．９８ｇ、１３．５３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（７．３ｇ、４１．０１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム（４０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、重硫酸ナトリウム溶液（８０ｍＬ）、水（３×８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０－４０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として７－ブロモ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（３．３１２ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．０５（ｓ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、３．４９（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４３（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９７．９９５３、実測値２９９．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．７３分；ＬＣ法Ｅ。

【０４７８】

ステップ２：６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化３９７】



アルゴン下で、７－ブロモ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．００２９ｍｍｏｌ）を含有するバイアルに、K_3PO_4（６３８ｍｇ、３．００５７ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１１５ｍｇ、０．０９９５ｍｍｏｌ）、及びトリメチルボロキシン（２５７．４０ｍｇ、０．３００ｍＬ、２．０５０４ｍｍｏｌ）を添加し、脱気ＤＭＦ（１２ｍＬ）、続いて脱気水（３ｍＬ）を添加した。混合物をアルゴン下で密封し、マイクロ波反応器内で１８０℃で３０分間加熱した。反応物に１Ｍ　ＮａＯＨ（１５ｍＬ、ｐＨ＝１０になるまで）を添加し、水相をジエチルエーテル（２５ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で洗浄した。水相を３Ｍ　ＨＣｌで酸性化し（ｐＨ＝３になるまで）、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出し、酸性ブライン（１５０ｍＬ、ｐＨ＝３）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、琥珀色の油として６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（２６０ｍｇ）を得た。^1H　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．０７（ｓ、１Ｈ）、３．３４（ｍ、１Ｈ）、２．３０（ｓ、３Ｈ）、１．４１（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．残渣をＤＭＦ（４ｍＬ）中に溶解させ、炭酸カリウム（４１６ｍｇ、３．０１００ｍｍｏｌ）、次いでＭｅＩ（４２６．３６ｍｇ、０．１８７ｍＬ、３．００３８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４５分間撹拌した。追加の炭酸カリウム（１４０ｍｇ、１．０１３０ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（１５９．６０ｍｇ、０．０７０ｍＬ、１．１２４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ、添加後ｐＨ＝７）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を塩化アンモニウム（１５ｍＬ）、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣（１６０ｍｇ）を、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて１２ｇのシリカカートリッジにロードし、３０分間にわたって０～４０％ジエチルエーテル／ヘキサン勾配で溶出した）によって精製して、白色の固体として６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１２０ｍｇ、５１％）を得た。^1H　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．９７（ｓ、１Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、３．３１（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．３１（ｓ、３Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３４．１００４５、実測値２３５．２（Ｍ＋１）$^+$　；保持時間：４．３分；ＬＣ法Ｄ。

【０４７９】

ステップ３：６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化３９８】



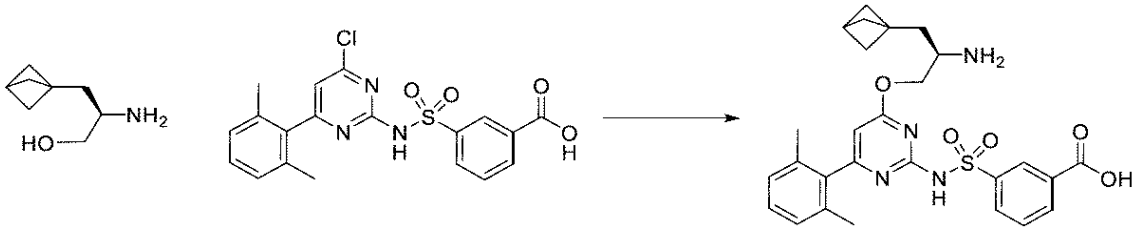
６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（３８４ｍｇ、１．６３９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．８ｍＬ）溶液を－７８℃浴中で冷却し、次いで、ＤＩＢＡＬのＤＣＭ溶液（３ｍＬ　１Ｍ、３．０００００ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を－７８℃で２時間撹拌した。反応物を、－７８℃のＭｅＯＨ－H_2O溶液（１：１、１０ｍＬ）でクエンチし、室温まで加温し、次いで、１時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）及び１Ｍ　ＨＣｌ（３５ｍＬ）で希釈し

、水相をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（７５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡黄色の固体として６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２９３ｍｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．２２（ｓ、１Ｈ）、８．８４（ｓ、１Ｈ）、３．３３（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．３２（ｓ、３Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０４．０８９８７、実測値２０５．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．１５分；ＬＣ法Ｈ。

【０４８０】

ステップ３：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化３９９】

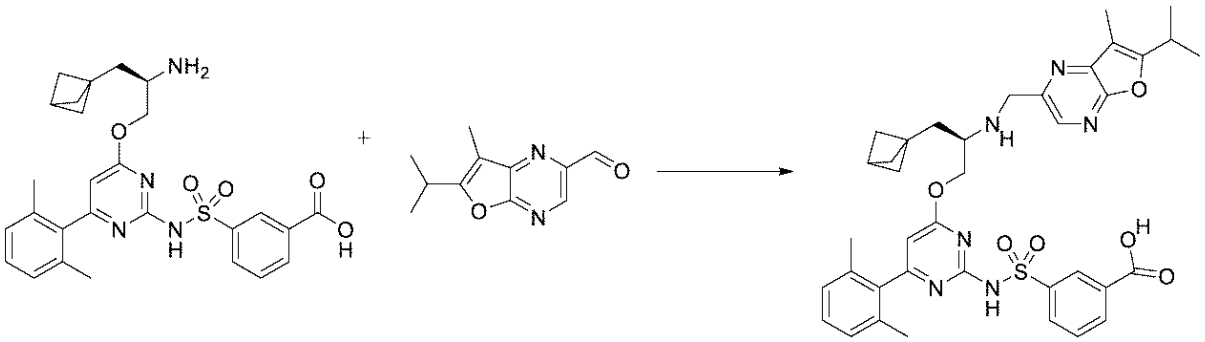


火力乾燥させたフラスコに、窒素雰囲気下で（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（５０５ｍｇ、２．７００２ｍｍｏｌ）、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．３ｇ、３．１１１０ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５．８ｍＬ）及びＭｅＴＨＦ（５８ｍＬ）を充填した。この懸濁液を０℃まで冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．５ｇ、１５．６０８ｍｍｏｌ）を添加し、この温度で５分間撹拌させた。その後、反応物を室温まで加温させ、３０分間撹拌した。次いで、混合物を０℃まで冷却し、激しく撹拌しながらＭｅＴＨＦ（５０ｍＬ）で希釈し、氷冷１ＮＨＣｌ（１００ｍＬ）でクエンチした。水相を分離し、ＭｅＴＨＦ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた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。結果として得られた残渣を、５～１００％アセトニトリル／酸性水（０．１％ＨＣｌ含有量）勾配を使用した１００ｇ　C_{18}ａｑ．ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　ｇｏｌｄカラムでの逆相クロマトグラフィーによって精製して、白色の粉末として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１．２５４ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．０７（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｔ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、８．１４（ｄｄ、Ｊ＝１４．１、７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、７．７１（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１８－７．０７（ｍ、２Ｈ）、６．３０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．３５（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｄｄ、Ｊ＝１２．０、６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４９－３．４５（ｍ、１Ｈ、水と重複）、２．４６（ｓ、１Ｈ）、２．０７（ｓ、１Ｈ）、２．０１（ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、２Ｈ）、１．７５、１．７０（ＡＢｑ．ＪＡＢ＝９．５　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２２．１９３６６、実測値５２３．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．４８分；ＬＣ法Ｊ。

【０４８１】

ステップ４：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－イソプロピル－７－メチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４００】

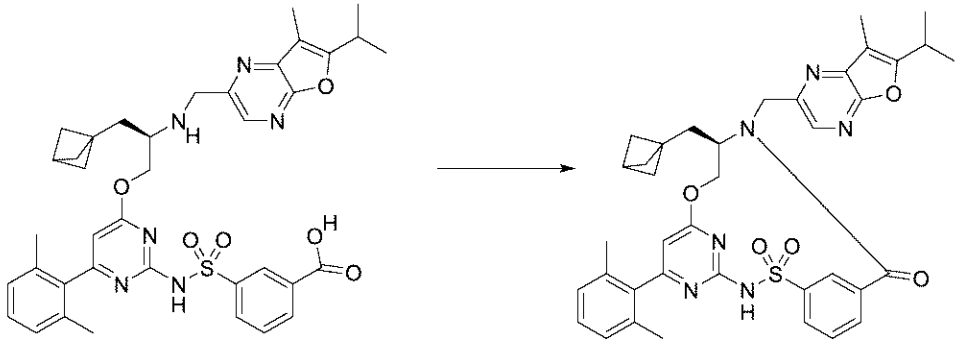


４ｍＬバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６２ｍｇ、０．１１０２ｍｍｏｌ）、６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２４．０ｍｇ、０．１１３９ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（５００μＬ）、酢酸（１６μＬ、０．２８１４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（６８μＬ、０．３９０４ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８２ｍｇ、０．３８６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１．５時間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、逆相ＨＰＬＣ（３０分間にわたって１～７０％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－イソプロピル－７－メチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５９．８ｍｇ、７３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１０．２８８６４、実測値７１１．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６２分。ＬＣ法Ａ。

【０４８２】

ステップ５：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－６２）

【化４０１】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－イソプロピル－７－メチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５９ｍｇ、０．０７８９５ｍｍｏｌ）をＣＤＭＴ（３７ｍｇ、０．２１０７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２．０ｍＬ）と窒素下で合わせた。溶液を０℃で撹

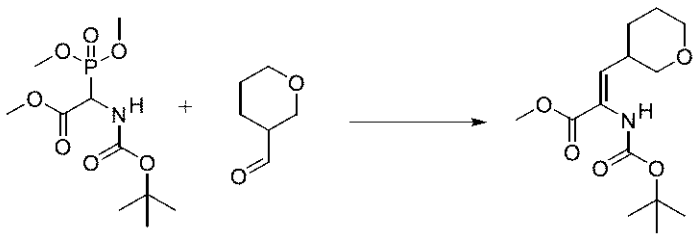
拌した。４－メチル－モルホリン（５５μＬ、０．５００３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で撹拌し、室温まで加温させた。１４時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて３０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－７－メチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３８．５ｍｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．０９（ｓ、１Ｈ）、８．８１（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、５．４６（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０－３．９９（ｍ、１Ｈ）、３．３３－３．２０（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、１Ｈ）、２．３０（ｓ、３Ｈ）、２．０３（ｓ、６Ｈ）、１．８１（ｄｄ、Ｊ＝１５．５、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５６（ｄ、Ｊ＝９．１　Ｈｚ、６Ｈ）、１．３７（ｄｄ、Ｊ＝６．９、５．１　Ｈｚ、６Ｈ）、０．８９－０．７６（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９２．２７８１、実測値６９３．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３分。ＬＣ法Ａ。

【０４８３】

実施例５５：化合物Ｉ－６６及び化合物Ｉ－６７の調製

ステップ１：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパ－２－エン酸メチル

【化４０２】



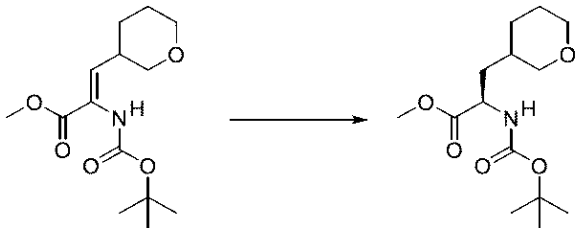
テトラヒドロピラン－３－カルバルデヒド（８．０８ｇ、７０．７８９ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（２０ｇ、６７．２８５ｍｍｏｌ）、次いでＴＨＦ（６６ｍＬ）を添加し、混合物を－８４℃に冷却した（液体$Ｎ_{2}$－ＥｔＯＡｃ）。次いで、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（１５．５１４ｇ、１６．９ｍＬ、１３４．７０ｍｍｏｌ）を１分かけて滴加し、混合物を２．５時間かけて０℃まで加温し、次いでテトラヒドロピラン－３－カルバルデヒド（４００ｍｇ、３．５０４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で飽和塩化アンモニウム（１００ｍＬ）でクエンチし、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。有機相を、水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを含む２２０ｇのシリカカートリッジにロードし、３０分間にわたって０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）によって精製して、無色結晶として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパ－２－エン酸メチル（１９．２ｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　６．３３（ｄ、Ｊ＝１０．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．０５－５．９０（ｍ、１Ｈ）、３．８８－３．８０（ｍ、２Ｈ）、３．７７（ｓ、３Ｈ）、３

．５０－３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．２８（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、９．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．７７－２．６７（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．８７（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．６１（ｍ、２Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）、１．４４－１．３８（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８５．１５７６２、実測値２８６．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．７分；ＬＣ法Ｄ。

【０４８４】

ステップ２：（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパン酸メチル

【化４０３】

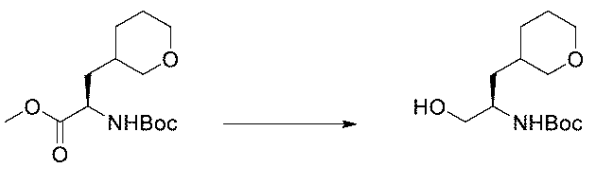


（Ｚ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパ－２－エン酸メチル（１３．８１ｇ、４８．３９９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１６６ｍＬ）及びジオキサン（５５ｍＬ）溶液を窒素で３０分間スパージし、次いで、１，２－ビス［（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジエチルホスホラノ］ベンゼン（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）トリフルオロメタンスルホネート［ＣＡＳ＃１３６７０５－７７－６］（４３４ｍｇ、０．６００６ｍｍｏｌ）をグローブボックス内で計量して２０ｍＬのシンチレーションバイアルに入れ、次いで窒素下で容器に移し、水素ガス（３．５　バール、６０　ｐｓｉ）で素早く加圧して３回排気し、その後水素ガス（６０　ｐｓｉ）で再度加圧し、室温で６２時間、圧力シェーカーで反応させた。反応混合物をシリカ（２．５×９ｃｍ）に通して濾過し、フィルターをＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて２２０ｇのシリカカートリッジにロードし、６０分かけて０～２０％アセトン／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、無色の油として、（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパン酸メチル（１３．２１ｇ、９５％）を得て、それは静置時に結晶化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　５．００－４．８６（ｍ、１Ｈ）、４．３９－４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．８９－３．７８（ｍ、２Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、３．４１－３．３４（ｍ、１Ｈ）、３．１４－３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．０１－１．８２（ｍ、１Ｈ）、１．７４－１．６７（ｍ、１Ｈ）、１．６４－１．５５（ｍ、３Ｈ）、１．４４（ｓ、１０Ｈ）、１．２２－１．１５（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８７．１７３２８、実測値２８８．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．７６分；ＬＣ法Ｄ。

【０４８５】

ステップ３：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロピラン－３－イルエチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４０４】



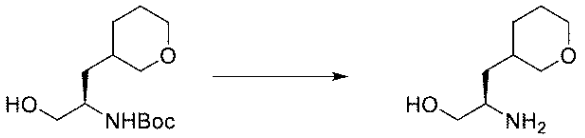
（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパン酸メチル（１３．２１ｇ、４５．９７１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１３０

ｍＬ）溶液を０℃まで冷却し、その後、ＬｉＢＨ４（ＴＨＦ中２Ｍ）（４６ｍＬ　２Ｍ、９２．０ｍｍｏｌ）の溶液を５分かけて滴加した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、室温まで加温し、３．５時間撹拌した。反応物を０℃で冷却し、次いで冷飽和塩化アンモニウム水溶液（３５０ｍＬ）に注いで、ガス発生が止まるまで激しく撹拌した。有機物をＥｔＯＡｃ（３×３５０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて２２０ｇのシリカカートリッジにロードし、４５分間にわたって０～６０％アセトン／ヘキサン勾配で溶出した）によって精製し、ジアステレオマーの混合物として濃厚な無色のゲルとしてＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロピラン－３－イル－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１．３５ｇ、９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５９．１７８４、実測値２６０．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．８５分及び２．９２分。ＬＣ法Ｄ。

【０４８６】

ステップ４：（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパン－１－オール

【化４０５】

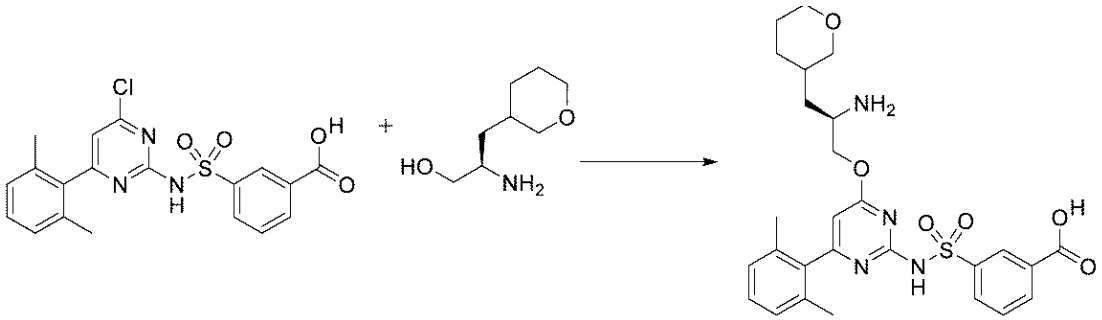


Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－テトラヒドロピラン－３－イル－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．１３ｇ、２７．４９３ｍｍｏｌ）の溶液にジオキサン／水中の４Ｍ　ＨＣｌ（６２ｍＬ　４Ｍ、２４８．００ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応物を室温で１３時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮して（６５℃）、粘着性の白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（５．３８ｇ、９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．１２５９３、実測値１６０．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．９分；ＬＣ法Ｄ。

【０４８７】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－３－イルプロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４０６】



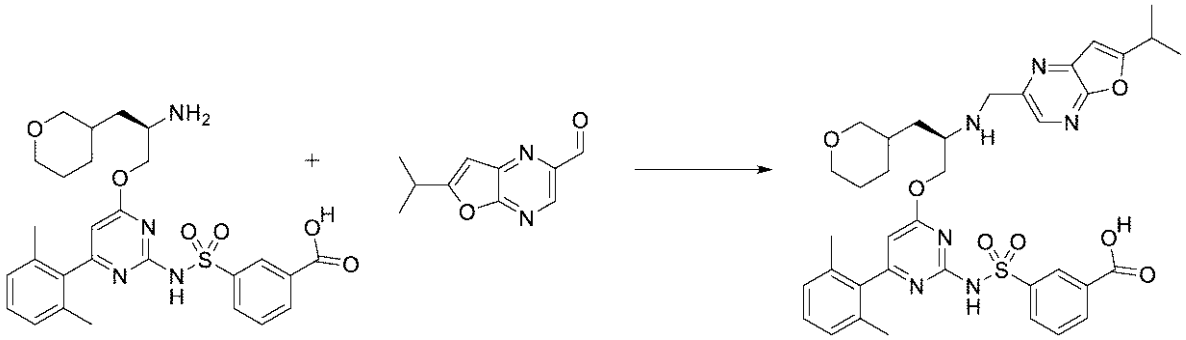
（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（２．５ｇ、１２．７７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６５ｍＬ）懸濁液にＮａＯｔＢｕ（７．３６ｇ、７６．５８４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応物を１５分間撹拌し、次いで反応物を０℃に冷却し、更に１５分間撹拌した。その後、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（５．４７ｇ、１３．０９０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応物を３０分間撹拌し、その後室温まで加温した。反応物を室温で３時間撹拌し、その後、追加のＮａＯｔＢｕ（１．２ｇ、１２．４８７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間撹拌し、その後、０℃まで冷却し、

３Ｍ　ＨＣｌ（４２ｍＬ、ｐＨ＝１になるまで）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（４×１５０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（３５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で低体積まで濃縮し、形成された沈殿物を真空濾過により収集して、薄ピンク色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５．２１ｇ、６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４０．２０４３、実測値５４１．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．５１分及び１．５２分。ＬＣ法Ｈ。

【０４８８】

ステップ６：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４０７】



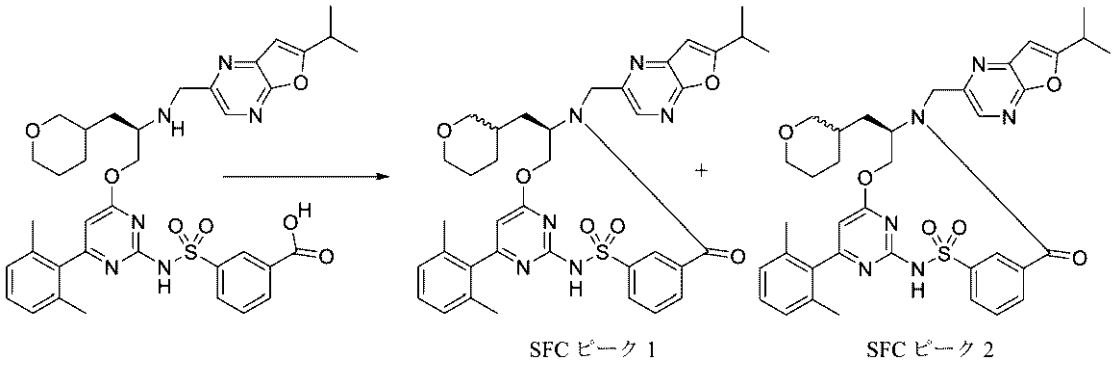
４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１００ｍｇ、０．１７３３ｍｍｏｌ）、６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３３．６ｍｇ、０．１７６７ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（１．３ｍＬ）、及び酢酸（０．０１ｍＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（ナトリウム塩）（１７７．８ｍｇ、０．８３８９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製した。純粋な画分を収集し、ＥｔＯＡｃで抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１００．６ｍｇ、７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１４．２８３５７、実測値７１５．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．３９分。ＬＣ法Ａ。

【０４８９】

ステップ７：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロピラン－３－イルメチル）－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、ＳＦＣピーク１、化合物Ｉ－６６、及び（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロピラン－３－イルメチル）－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４

，１６－ヘキサエン－１３－オン、ＳＦＣピーク２、化合物Ｉ－６７

【化４０８】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－テトラヒドロピラン－３－イル－プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１００．６ｍｇ、０．１２９９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１１．０ｍＬ）中ＣＤＭＴ（７０．１ｍｇ、０．３９９３ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（０．０７ｍＬ、０．６３６７ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に７２時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで２×５０ｍＬ洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、６２．５ｍｇの白色固体を得て、これをＳＦＣ分離のために供した。この物質を、４０℃でＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＤ（４．６×２５０ｍｍ、５μｍ）を使用したキラルＳＦＣ分離に供した。移動相は、アイソクラティックモード、７０ｍＬ／分の流量で、２６％ＭｅＯＨ（２０ｍＭ　NH_3）であった。試料の濃度はＭｅＯＨ：ＤＭＳＯ（５：１）中２５ｍｇ／ｍＬであった。注入量は５００μＬであり、出口圧力は１６０バールであり、検出波長は２１０ｎｍであった。各異性体について、溶媒を蒸発させた。生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（２０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として下記を得た。異性体１、ＳＦＣピーク１（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロピラン－３－イルメチル）－９－オキサ－２λ^6－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１８．５ｍｇ、２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．６３（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、７．８４－７．７７（ｍ、２Ｈ）、７．５９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｄ、Ｊ＝１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．２０（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、４．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３２（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３－４．１９（ｍ、２Ｈ）、４．１１－４．０１（ｍ、１Ｈ）、３．７８－３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．３０－３．２１（ｍ、２Ｈ）、３．２１－３．１１（ｍ、１Ｈ）、２．６７（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、８．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．７４－１．５８（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．４３（ｍ、２Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、６Ｈ）、１．２７－１．１０（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　６９６．２７３、実測値６９７．４（Ｍ＋１）$^+$、保持時間：１．９６分、異性体２、ＳＦＣピーク２（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－１１－（テトラヒドロピラン－３－イルメチル）－９－オキサ－２λ^6－チア－３，５，１２，１９－テトラ

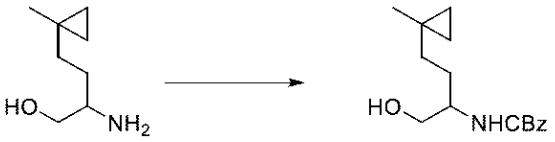
ザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１５．０ｍｇ、１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６８（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．２１－８．１６（ｍ、１Ｈ）、７．８０（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｄ、Ｊ＝１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７（ｓ、１Ｈ）、５．４１（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３１（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２－４．２３（ｍ、２Ｈ）、４．２１－４．１１（ｍ、１Ｈ）、３．８１－３．６９（ｍ、２Ｈ）、３．３２－３．２３（ｍ、１Ｈ）、３．２１－３．１２（ｍ、１Ｈ）、３．０５（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、８．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６（ｓ、６Ｈ）、１．７０（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、２Ｈ）、１．４６－１．４２（ｍ、１Ｈ）、１．４２－１．３５（ｍ、８Ｈ）、１．２６－１．１８（ｍ、１Ｈ）、０．７４－０．６２（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９６．２７３、実測値６９７．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９２分。ＬＣ法Ａ。

【０４９０】

実施例５６：化合物Ｉ－７１の調製

ステップ１：Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ベンジル

【化４０９】

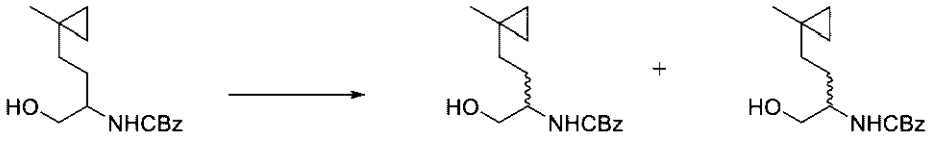


２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン－１－オール（塩酸塩）（２．２３５ｇ、１１．８１６ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン－１－オール（塩酸塩）（１．２９１ｇ、６．８２５５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）の１：１混合物の撹拌溶液に、重炭酸ナトリウム（５ｇ、５９．５１９ｍｍｏｌ）及びＮ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（５．９ｇ、２３．６７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）を添加して反応物を停止した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５×１００ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機層をブライン（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油（静置時に結晶化した）を得た。粗物質を、逆相によって精製した。Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ベンジル（４．３ｇ、７８％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４４－７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．１１（ｓ、２Ｈ）、４．９１－４．７６（ｍ、１Ｈ）、３．７７－３．５１（ｍ、３Ｈ）、２．１４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．７２－１．５５（ｍ、１Ｈ、水と重複）、１．５４－１．４３（ｍ、１Ｈ）、１．３６－１．２４（ｍ、２Ｈ）、１．００（ｓ、３Ｈ）、０．２４（ｓ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７７．１６７８、実測値２７８．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．９２分；ＬＣ法Ｊ。

【０４９１】

ステップ２：Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ベンジル、異性体１、及びＮ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ベンジル、異性体２

【化４１０】



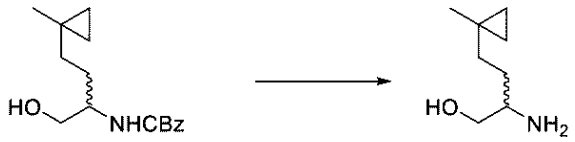
異性体１　　異性体２

Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ベンジル（４．３ｇ、１４．６３５ｍｍｏｌ）のバッチを、以下の条件を使用したＳＦＣ分離に供した：セルロース４カラム（２５０×２１．２ｍｍ）、５μＭカラム４０℃、溶離液：７％メタノール及び９３％CO_2、流量：７５ｍＬ／分、濃度：メタノール中８９．４ｍｇ／ｍＬ（４４．７ｍｇ／注入、修飾剤なし）、注入量：５００μＬ、圧力：１００バール、波長：２１０ｎｍ。溶媒の蒸発により、以下の２つのエナンチオマーを得た：最初に溶出した異性体１、無色の油としてＮ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ベンジル（１．８９９ｇ、９２％）（静置時に結晶化した）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．４４－７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．１１（ｓ、２Ｈ）、４．９１－４．７６（ｍ、１Ｈ）、３．７７－３．５１（ｍ、３Ｈ）、２．１４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．７２－１．４７（ｍ、２Ｈ，水と重複）、１．３６－１．２４（ｍ、２Ｈ）、１．００（ｓ、３Ｈ）、０．２４（ｓ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２７７．１６７８、実測値２７８．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．９１分；異性体２、第２に溶出した白色の固体としてＮ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ベンジル（１．８７３ｇ、９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．４４－７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．１１（ｓ、２Ｈ）、４．９１－４．７６（ｍ、１Ｈ）、３．７７－３．５１（ｍ、３Ｈ）、２．１４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．７２－１．４７（ｍ、２Ｈ，水と重複）、１．３６－１．２４（ｍ、２Ｈ）、１．００（ｓ、３Ｈ）、０．２４（ｓ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７７．１６７８、実測値２７８．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．９２分。ＬＣ法Ｊ。

【０４９２】

ステップ３：２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン－１－オール、異性体１

【化４１１】



異性体１　　異性体１

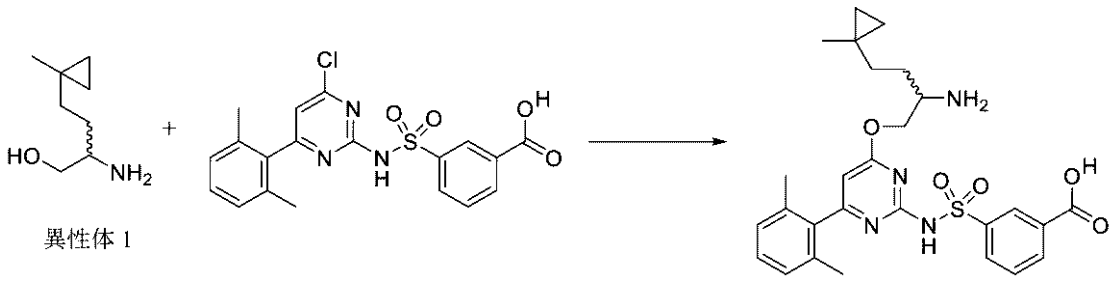
窒素をＮ－［１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピル］カルバミン酸ベンジル（１．８８５ｇ、６．６５３５ｍｍｏｌ、異性体１）のメタノール（７５ｍＬ）撹拌溶液に通気させた。次いで、ラネーニッケルのスラリー（５０ｍｇ、０．７５８２ｍｍｏｌ）を添加し、窒素通気を５分間続けた。次いで、水素を溶液に５分間通気させ、その後、ニードルを除去し、反応物を水素雰囲気下で撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、メタノール（２×１５ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質を無水メタノール（７５ｍＬ）中に溶解させ、窒素を混合物に１５分間通気させ、ラネーニッケル（２５０ｍｇ、３．７９０９ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を再び１５分間通気させ、その後、水素を１５分間通気させ、反応物を水素雰囲気下で室温で一晩撹拌した。次いで、反応物をセライトパッドで濾過し、メタノール（２×３０ｍＬ）で洗浄し、次いで減圧下で濃縮して、黄色の油として粗２－アミノ－４－（１－メチルシクロ

プロピル）ブタン－１－オール（１．０３４ｇ、８８％、異性体１）を得、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　３．５９（ｄｄ、Ｊ＝１０．３、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２６（ｄｄ、Ｊ＝１０．５、７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．８５－２．７４（ｍ、１Ｈ）、１．５７－１．４６（ｍ、１Ｈ，水と重複）、１．３９－１．１７（ｍ、４Ｈ）、１．０２（ｓ、３Ｈ）、０．３２－０．１８（ｍ、４Ｈ）．（２Ｈ欠落、不安定Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４３．１３１０１、実測値１４４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．９分；ＬＣ法Ｉ。

【０４９３】

ステップ４：３－［［４－［２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体１

【化４１２】



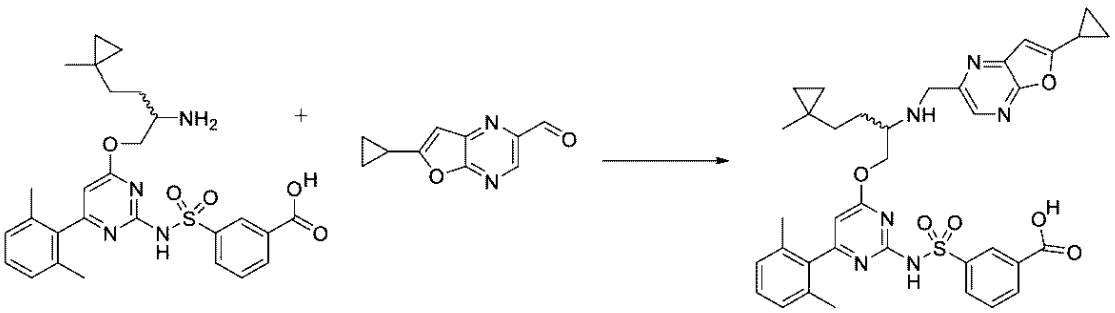
異性体１　　異性体１

２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブタン－１－オール、異性体１（１．０３４ｇ、５．９０５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体１（２．４５ｇ、５．８６３１ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）撹拌溶液に添加した。次いで、結果として得られた混合物を１０～１５℃まで冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．４ｇ、２４．９７３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をこの温度で１時間撹拌し、その後、１Ｎ塩酸水溶液（５０ｍＬ）を添加した。混合物を１５分間激しく撹拌し、その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色の泡状物を得た。粗泡状物を、Ｃ$_{18}$での逆相クロマトグラフィー（カラム：２７５ｇ、勾配：５～１００％メタノール／水（０．１％ｖ／ｖの塩酸含有）、１５ＣＶ）によって精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残渣をアセトニトリル（６×１０ｍＬ）と共蒸発させ、凍結乾燥させて、淡黄色の粉末として３－［［４－［２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸　異性体１（塩酸塩）（２．１７７ｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．２９（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．４４（ｔ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、８．１７－８．１０（ｍ、２Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９－７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１５－７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．３２（ｓ、１Ｈ）、４．３８（ｄｄ、Ｊ＝１２．０、２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｄｄ、Ｊ＝１２．０、６．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５３－３．４５（ｍ、１Ｈ，水と重複）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．７８－１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．３８－１．１９（ｍ、２Ｈ）、０．９９（ｓ、３Ｈ）、０．２８－０．１９（ｍ、４Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２４．２０９３５、実測値５２５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．５３分；ＬＣ法Ｊ。

【０４９４】

ステップ５：３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－

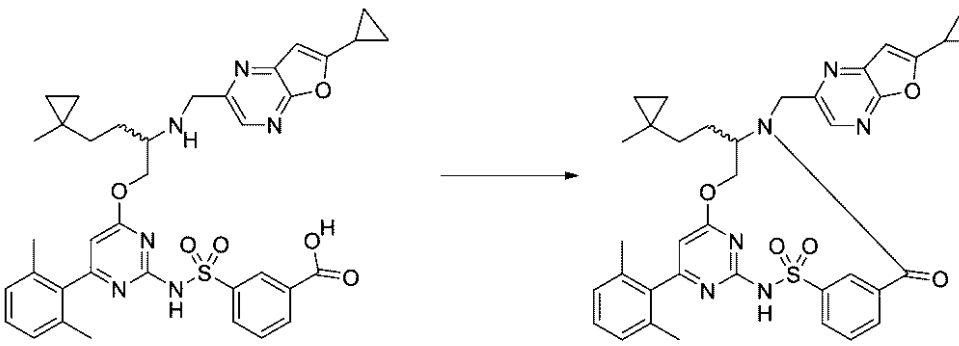
２－イル）メチルアミノ］－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体１
【化４１３】



異性体１ 異性体１

４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［２－アミノ－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸異性体１（塩酸塩）（７０ｍｇ、０．１２４８ｍｍｏｌ）（異性体１）、６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２３．７ｍｇ、０．１２５９ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．９ｍＬ）、及び酢酸（０．００８ｍＬ、０．１４０７ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（０．０３ｍＬ、０．１７２２ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（ナトリウム塩）（１３７．１ｍｇ、０．６４６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体１（塩酸塩）（７６．３ｍｇ、７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９６．２７３、実測値６９７．８（Ｍ＋１）＋；保持時間：１．４８分；ＬＣ法Ａ。

【０４９５】
ステップ６：１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体１（化合物Ｉ－７１）
【化４１４】



異性体１ 異性体１

３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４－（１－メチルシクロプロピル）ブトキシ］－６－（２，６－ジメチ

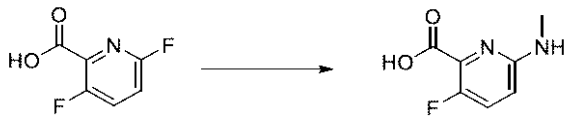
ルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体１（塩酸塩）（７６．３ｍｇ、０．０８９４９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（７ｍＬ）中ＣＤＭＴ（５３．３ｍｇ、０．３０３６ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（０．０５ｍＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に２４時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１ＭＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体１（２９．４ｍｇ、４８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６２（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３６（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６１（ｓ、１Ｈ）、６．１６（ｓ、１Ｈ）、５．３８－５．２７（ｍ、２Ｈ）、４．３１－４．２０（ｍ、２Ｈ）、４．０８－３．９７（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．０９（ｍ、１Ｈ）、１．９６（ｓ、６Ｈ）、１．８６－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．２３－１．０９（ｍ、５Ｈ）、０．９４－０．８３（ｍ、４Ｈ）、０．２１－０．０９（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７８．２６２４５、実測値６７９．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１５分；ＬＣ法Ａ。

【０４９６】

実施例５７：化合物Ｉ－８７の調製

ステップ１：３－フルオロ－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボン酸

【化４１５】

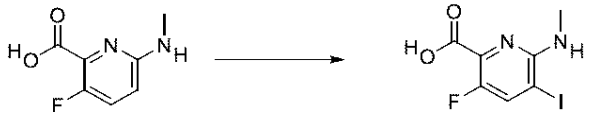


３，６－ジフルオロピリジン－２－カルボン酸（５ｇ、３１．４２９ｍｍｏｌ）（２．５ｇ／バイアル）を含有する２つの別個のマイクロ波バイアルに、ＭｅＮＨ$_{2}$の水溶液（４０ｍＬ　４０％（ｗ／ｖ）、５１５．１８ｍｍｏｌ）（２０ｍＬ／バイアル）を添加し、反応物をマイクロ波反応器内で１００℃で１１．５時間加熱した。反応物を真空中で濃縮して黄色の油にし、これにＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ　１Ｍ、４０．０００ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{2}$Ｏ（２０ｍＬ）を添加し、結果として得られた沈殿物を真空濾過により収集した。濾液をＥｔ$_{2}$Ｏ（２×２０ｍＬ）ですすぎ、その後、高真空下で乾燥させて、３－フルオロ－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボン酸（塩酸塩）（５ｇ、７３％）をカナリアイエローの固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１７０．０４９１５、実測値１７１．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．７８分；ＬＣ法Ｄ。

【０４９７】

ステップ２：３－フルオロ－５－ヨード－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボン酸

【化４１６】

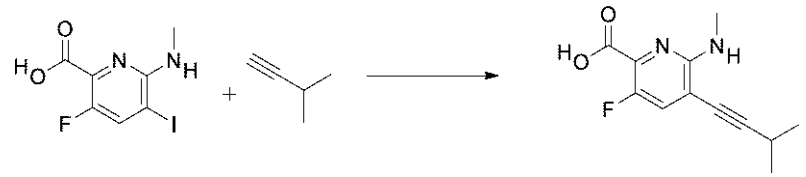


３－フルオロ－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、０．５８７７ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（２．５ｍＬ）懸濁液に、ＮＩＳ（１４５ｍｇ、０．６４４５ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応物を２時間撹拌した。その後ＤＭＳＯ（０．８ｍＬ）を添加し、反応物を５５℃で１６時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）、２０％（ｗ／ｖ）のメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで、有機物を２ＭのＮａＯＨ（２×３ｍＬ）で抽出し、次いで、水相を６ＭのＨＣｌでｐＨ＝３に酸性化した。得られた固体を濾過により収集して、灰色の固体として３－フルオロ－５－ヨード－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、４６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０８（ｄ、Ｊ＝９．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．２０（ｑ、Ｊ＝４．５、４．５、４．５　Ｈｚ、１Ｈ）、２．８１（ｄ、Ｊ＝４．６　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９５．９４５８、実測値２９７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．６分；ＬＣ法Ｄ。

【０４９８】

ステップ３：３－フルオロ－６－（メチルアミノ）－５－（３－メチルブタ－１－イニル）ピリジン－２－カルボン酸

【化４１７】

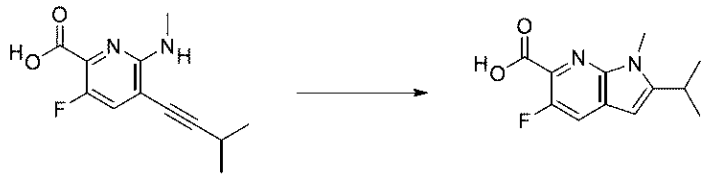


アルゴン下で、３－フルオロ－５－ヨード－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボン酸（４０ｍｇ、０．１３５１ｍｍｏｌ）の脱気ＴＥＡ（１．４０ｍＬ）及び脱気ＴＨＦ（０．２５０ｍＬ）溶液を０℃まで冷却し、３－メチルブタ－１－イン（６６．０００ｍｇ、０．１００ｍＬ、０．９６８９ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＣｕＩ（１．０８５６ｍｇ、０．００５７ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（６．８ｍｇ、０．００９７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を４時間かけて室温まで緩徐に加温した。追加の３－メチルブタ－１－イン（６６．０００ｍｇ、０．１００ｍＬ、０．９６８９ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５３ｍｍｏｌ）をアルゴン下で添加し、反応物を１２時間撹拌した。３Ｍ　ＨＣｌを（ｐＨ＝４になるまで）添加し、水相をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を２Ｍ　ＮａＯＨと混合した。水相を分離し、次いで３Ｍ　ＨＣｌで酸性化し（ｐＨ＝４になるまで）、結果として得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡橙色の固体として３－フルオロ－６－（メチルアミノ）－５－（３－メチルブタ－１－イニル）ピリジン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３８（ｄ、Ｊ＝８．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３０（ｓ、１Ｈ）、３．０３（ｓ、３Ｈ）、２．９２－２．８１（ｍ、１Ｈ）、１．３５－１．２７（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３６．０９６１、実測値２３７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．９９分；ＬＣ法Ｄ。

【０４９９】

ステップ４：５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸

【化４１８】

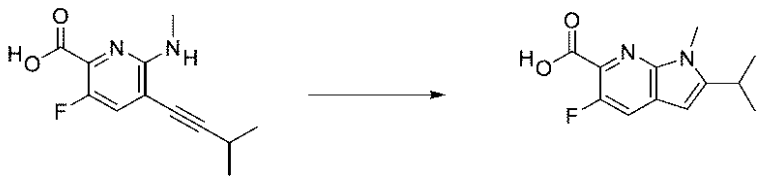


ｔ－ＢｕＯＫ（４０．６ｍｇ、０．３６１８ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（０．３００ｍＬ）溶液に、ＮＭＰ（０．５００ｍＬ）中の３－フルオロ－６－（メチルアミノ）－５－（３－メチルブタ－１－イニル）ピリジン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１２０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３時間撹拌し、次いで８０℃に加熱した。混合物を、１ＭのＨＣｌ（２ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ブライン（１５ｍＬ）を添加し、水相をEt_2O－ヘキサンの５：１混合物（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機物を合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイト色の固体として５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸（１１ｍｇ、３８％）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １１．０６－１０．３３（ｍ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝１０．７ Ｈｚ、１Ｈ）、６．３３（ｄ、Ｊ＝０．９ Ｈｚ、１Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．１９－３．０９（ｍ、１Ｈ）、１．４１－１．３７（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２３６．０９６１、実測値２３７．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．０１分；ＬＣ法Ｄ。

【０５００】

ステップ５：５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸

【化４１９】



ｔＢｕＯＫ（４０．６ｍｇ、０．３６１８ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（０．３００ｍＬ）溶液に、ＮＭＰ（０．５００ｍＬ）中の３－フルオロ－６－（メチルアミノ）－５－（３－メチルブタ－１－イニル）ピリジン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１２０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３時間撹拌し、次いで８０℃に加熱した。完了後、混合物を１ＭのＨＣｌ（２ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ブライン（１５ｍＬ）を添加し、水相をジエチルエーテル－ヘキサンの５：１混合物（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイト色の固体として５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸（１１ｍｇ、３８％）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １１．０６－１０．３３（ｍ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝１０．７ Ｈｚ、１Ｈ）、６．３３（ｄ、Ｊ＝０．９ Ｈｚ、１Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．１９－３．０９（ｍ、１Ｈ）、１．４１－１．３７（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２３６．０９６１、実測値２３７．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．０１分；ＬＣ法Ｄ。

【０５０１】

ステップ６：５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸メチル

【化４２０】

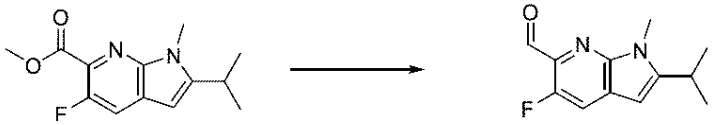


５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸（１７０ｍｇ、０．７１２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．６５ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（２３１ｍｇ、１．６７１４ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（２４１．６８ｍｇ、０．１０６ｍＬ、１．７０２７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物を４時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水相をＥｔＯＡｃ（４×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡緑色の油として５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸メチル（１７７ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．５５（ｄ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、４．０１（ｓ、３Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．１８－３．０８（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５０．１１１７６、実測値２５１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．７分；ＬＣ法Ｄ。

【０５０２】

ステップ７：５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルバルデヒド

【化４２１】

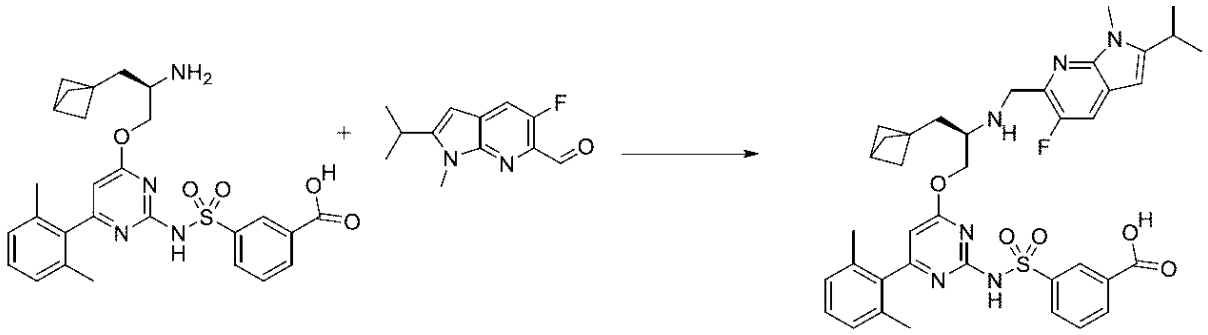


５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸メチル（１７７ｍｇ、０．７０７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液を、－７８℃の浴中で１５分間冷却し、次いで、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（１．１０ｍＬ　１Ｍ、１．１０００ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を－７８℃で４０分間撹拌した。ＤＣＭ中の追加のＤＩＢＡＬ（０．２００ｍＬ　１Ｍ、０．２０００ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、－７８℃で、ＭｅＯＨ－Ｈ$_{2}$Ｏ（１：１、３ｍＬ）でクエンチし、室温まで加温し、次いで、室温で１時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、ＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（１５ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて１２ｇシリカカートリッジにロードし、３０分間にわたって０～２０％ジエチルエーテル／ヘキサン勾配で溶出した）によって精製し、淡黄色固体として５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルバルデヒド（９６．４ｍｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．２７（ｓ、１Ｈ）、７．５４（ｄ、Ｊ＝１１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．３０（ｄ、Ｊ＝０．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．２２－３．１０（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２０．１０１２、実測値２２１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３分；ＬＣ法Ｈ。

【０５０３】

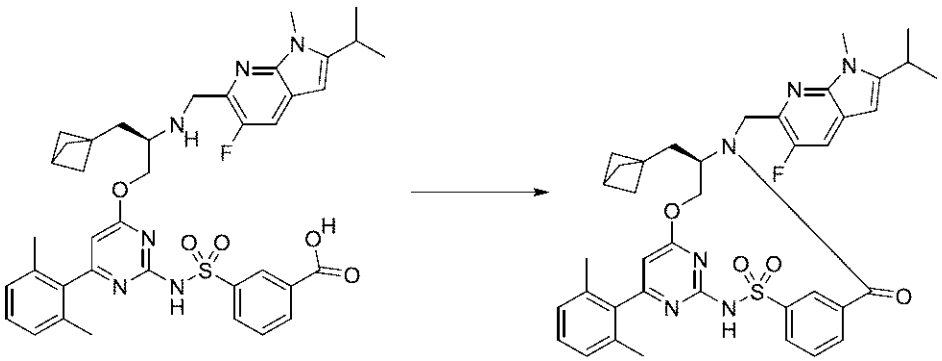
ステップ８：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジ

ン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化４２２】



４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０８９４３ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルバルデヒド（１９．８ｍｇ、０．０８９９０ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．７ｍＬ）、及び酢酸（０．００６ｍＬ、０．１０５５ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１９４．１ｍｇ、０．９１５８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で２時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分間にわたって１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４７．１ｍｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２６．３、実測値７２７．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７１分。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２６．３、実測値７２７．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７１分；ＬＣ法Ａ。

【０５０４】
ステップ９：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－８７）
【化４２３】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イ

ル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４７．１ｍｇ、０．０５８００ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．４ｍＬ）中ＣＤＭＴ（３１．４ｍｇ、０．１７８８ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（０．０４ｍＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に２４時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（５－フルオロ－２－イソプロピル－１－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１６．２ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１８（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９３（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝１０．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．１４（ｓ、２Ｈ）、５．６２－５．５１（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．２８（ｍ、１Ｈ）、４．１１－４．０３（ｍ、１Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．６８（ｔ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．０８（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４６（ｓ、１Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．９８－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．７８（ｄｄ、Ｊ＝１５．４、３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６６－１．５９（ｍ、６Ｈ）、１．３４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－１４０．５１．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－１４０．５１．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０８．２８９４、実測値７０９．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４９分；ＬＣ法Ａ。

【０５０５】

実施例５８：化合物Ｉ－８８の調製

ステップ１：５－ブロモ－Ｎ３－メチル－ピラジン－２，３－ジアミン

【化４２４】

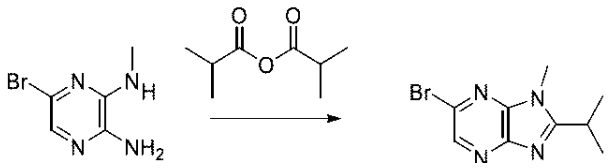


３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１ｇ、３．９５４２ｍｍｏｌ）のＭｅＮＨ$_{2}$水（１０ｍＬ　４０％（ｗ／ｖ）、１２８．８０ｍｍｏｌ）懸濁液を、マイクロ波反応器内で１３０℃で１時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄褐色の固体として５－ブロモ－Ｎ３－メチル－ピラジン－２，３－ジアミン（８０２ｍｇ、１００％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．４３（ｓ、１Ｈ）、４．４８（ｓ、１Ｈ）、４．２４（ｓ、２Ｈ）、２．９９（ｄ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０１．９８５４１、実測値２０３．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４分；ＬＣ法Ｄ。

【０５０６】

ステップ２：５－ブロモ－２－イソプロピル－３－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン

【化４２５】

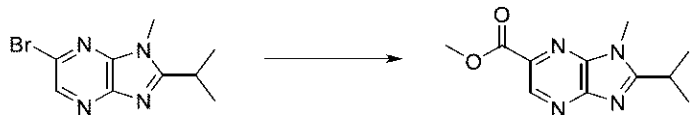


２－メチルプロパノイル２－メチルプロパノエート（２４８．０４ｍｇ、０．２６０ｍＬ、１．５６７９ｍｍｏｌ）のイソ酪酸（２ｍＬ）溶液に、５－ブロモ－Ｎ３－メチル－ピラジン－２，３－ジアミン（３００ｍｇ、１．４７７５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１０分間撹拌し、次いで、マイクロ波反応器内で１３０℃で５時間２０分間加熱した。反応物に、２－メチルプロパノイル２－メチルプロパノエート（４７７．００ｍｇ、０．５００ｍＬ、３．０１５３ｍｍｏｌ）を添加し、１３０℃で２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、有機相を１Ｍ　ＮａＯＨ（３０ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で逆抽出し、ろ紙を通して濾過して、乳濁物を除去した。有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて１２ｇシリカカートリッジにロードし、３０分間にわたって０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、オフホワイト色の固体として５－ブロモ－２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２７０ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．５０（ｓ、１Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）、３．２５（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　１６５．３８、１４７．５６、１４１．０９、１３２．６０、２８．７０、２７．５８、２０．７７．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５４．０１６７１、実測値２５５．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．８７分；ＬＣ法Ｄ。

【０５０７】

ステップ３：２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸メチル

【化４２６】

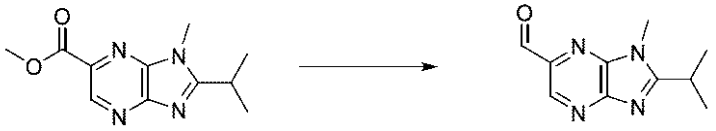


５－ブロモ－２－イソプロピル－１－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（４．０３ｇ、１５．７９７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－ＤＣＭ錯体（１．２５ｇ、１．５３０７ｍｍｏｌ）を添加し、次いでＴＥＡ（３２．６７０ｇ、４５ｍＬ、３２２．８６ｍｍｏｌ）を添加した。容器を密封し、ＣＯガス（１００ｐｓｉ）で加圧し、３回排気し、次いで１００ｐｓｉで再加圧し、８０℃で３０分間加熱した。反応物を室温まで冷却し、１００ｐｓｉで１２時間撹拌した。次いで、圧力を放出し、混合物を真空中で濃縮した。反応物をトルエンで希釈し、ＴＥＡ塩をセライトパッドに通して濾過した。上清を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１％ＴＥＡ／ヘキサンで予め平衡化された１２０ｇのシリカカートリッジにトルエンを用いてロードし、６０分間にわたって０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出し、４７％ＥｔＯＡｃで１５分間保持した）によって精製して、無色固体として２－イソプロピル－１－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸メチル（２．８ｇ、７６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３４．１１１６８、実測値２３５．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．１８分；ＬＣ法Ｄ。

【０５０８】

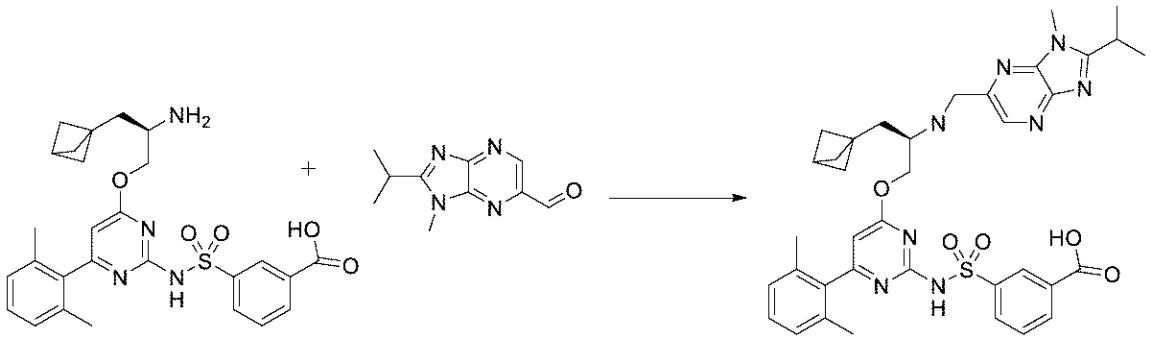
ステップ４：２－イソプロピル－３－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カル

バルデヒド
【化４２７】



２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸メチル（２．７ｇ、１１．５２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液を、－７８℃の浴中で１５分間冷却し、次いで、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（１７．５５１ｍＬ　１Ｍ、１７．５５１ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を、この温度で－７８℃で２５分間撹拌した。反応物を、－７８℃でＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（１：１、２０ｍＬ）でクエンチし、１０分間撹拌し、次いで、室温まで加温し、更に３０分間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）及び１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）を添加した。相を分離し、水層をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭを用いて５０ｇシリカにドライロードし、８０ｇシリカカートリッジに取り付け、３０分間にわたって０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、白色結晶性固体として２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド（９７２ｍｇ、４１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．１９（ｓ、１Ｈ）、９．１４（ｓ、１Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３５（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０４．１０１１、実測値２０５．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．１１分；ＬＣ法Ｈ。

【０５０９】
ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化４２８】



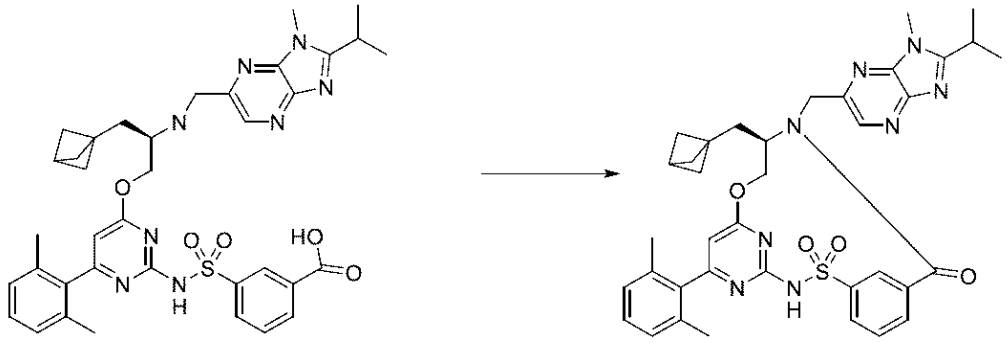
４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７０ｍｇ、０．１２５２ｍｍｏｌ）、２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド（２５．７ｍｇ、０．１２５８ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（１．０ｍＬ）、及び酢酸（０．００８ｍＬ、０．１４０７ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（０．０６ｍＬ、０．３４４５ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２７８．５ｍｇ、１．３１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分間にわたって１～９９％

アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７０．５ｍｇ、７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１０．２９９８７、実測値７１１．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３１分；ＬＣ法Ａ。

【０５１０】

ステップ６：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピル－３－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－８８）

【化４２９】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７０．５ｍｇ、０．０９４３４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８．６ｍＬ）中ＣＤＭＴ（５３．５ｍｇ、０．３０４７ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（０．０６２ｍＬ、０．５６３９ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４３．４ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．９９（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．６０（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．１７（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４７（ｄ、Ｊ＝１６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３４（ｄ、Ｊ＝１６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８－３．９９（ｍ、１Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、３．８９（ｔ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３３（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４７（ｓ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、６Ｈ）、２．００－１．９０（ｍ、１Ｈ）、１．８２（

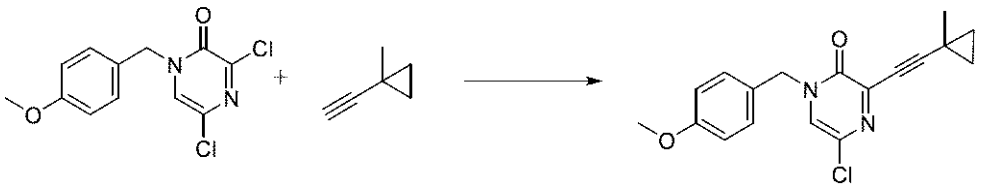
ｄｄ、Ｊ＝１５．５、３．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６７－１．５８（ｍ、６Ｈ）、１．５３（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．５０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９２．２８９３、実測値６９３．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７８分；ＬＣ法Ａ。

【０５１１】

実施例５９：化合物Ｉ－９６の調製

ステップ１：５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］ピラジン－２－オン

【化４３０】

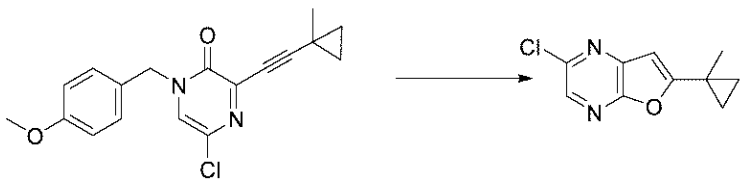


２０ｍＬのマイクロ波バイアルに、ＤＭＦ（２．５ｍＬ）及びＴＥＡ（１．０ｍＬ、７．１７５ｍｍｏｌ）中の３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（３５０ｍｇ、１．２２８ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１６ｍｇ、０．０２２８０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１０ｍｇ、０．０５２５１ｍｍｏｌ）を充填した。次いで、１－エチニル－１－メチル－シクロプロパン（１００ｍｇ、１．２４８ｍｍｏｌ）を添加し、容器を密封した。混合物を８０℃μＷで１０分間照射した。反応混合物を冷却させ、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた物質を、１００％ヘキサンから８０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのシリカ）によって精製し、黄色の油として、５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］ピラジン－２－オン（２８７ｍｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．８７（ｍ，２Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．０４－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．８８－０．８０（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３２８．０９７８７、実測値３２９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８３分；ＬＣ法Ａ。

【０５１２】

ステップ２：２－クロロ－６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化４３１】



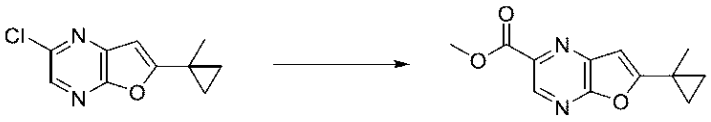
５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］ピラジン－２－オン（２８３ｍｇ、０．８６０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホネート（６ｍｇ、０．０２３３５ｍｍｏｌ）（銀塩）及びＴＦＡ（６００μＬ、７．７８８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で９０分間撹拌した。残渣を真空中で濃縮し、１００％ヘキサンから３０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカ）によって精製し、淡黄色の固体として、２－クロロ－６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１４８．０ｍｇ、８２％）、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、メタノー

ル－d_4）δ　８．１４（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、１．５５（ｓ、３Ｈ）、１．４１－１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．０７－０．９９（ｍ、２Ｈ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０８．０４０３４、実測値２０９．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．７６分；ＬＣ法Ａ。

【０５１３】

ステップ３：６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化４３２】



搅拌棒を備えた鋼製ボム中で、２－クロロ－６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１４４ｍｇ、０．６９０２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（５８ｍｇ、０．０７１０２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（４５０μＬ、３．２２９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６ｍＬ）混合物を一酸化炭素（２ｇ、６８．９２ｍｍｏｌ）で３回パージした。反応混合物を１５０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃まで加熱し、１４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、１００％ヘキサンから５０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇのシリカ）によって精製し、白色の固体として、６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（７７ｍｇ、４８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．９４（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ），１．４７－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．０３－０．９９（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３２．０８４８、実測値２３３．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４４分；ＬＣ法Ａ。

【０５１４】

ステップ４：６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化４３３】



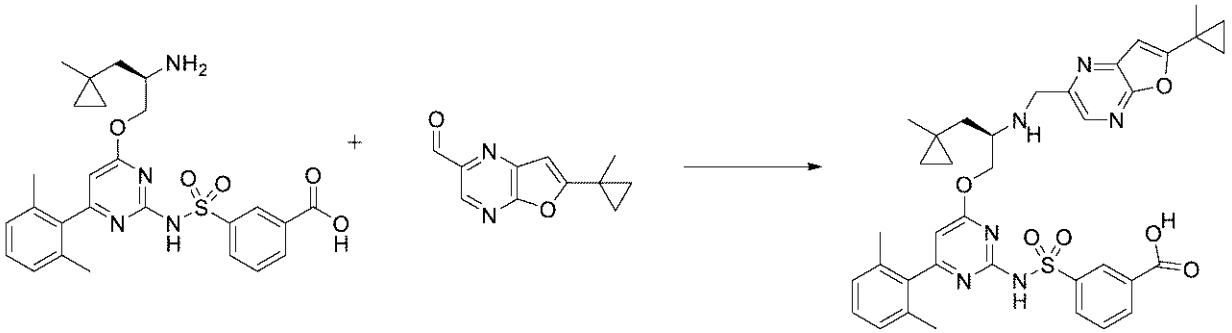
６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（７７ｍｇ、０．３３１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＩＢＡＬ（ヘキサン中）（６６５μＬ　１Ｍ、０．６６５０ｍｍｏｌ）を－７８℃で２分かけて添加した。反応混合物を４時間撹拌し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）／水（１ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。ＤＣＭ（３ｍＬ）を添加し、濾過した。ケーキをＤＣＭですすいだ。濾液の有機層を分離し、ブライン（２ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇのシリカ）により精製して、６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（４３ｍｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１０．１９（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、１．５８（ｓ、３Ｈ）、１．５０－１．４３（ｍ、２Ｈ）、１．０７－０．９９（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０２．０７４２３、実測値２０３．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．３７分；ＬＣ法Ａ。

【０５１５】

ステップ５：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－３－（１－

メチルシクロプロピル）－２－［［６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４３４】

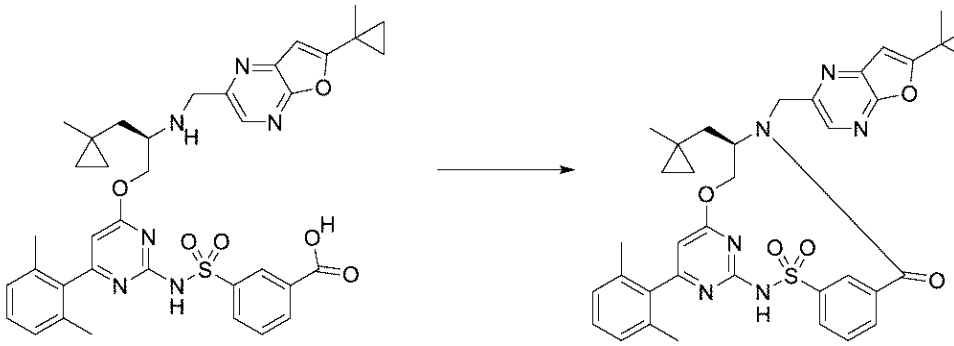


２０ｍＬバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６２ｍｇ、０．１１３０ｍｍｏｌ）、６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２４．０ｍｇ、０．１１７５ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（７５０μＬ）、酢酸（１５μＬ、０．２６３８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（７０μＬ、０．４０１９ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８３ｍｇ、０．３９１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分間にわたり１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５８．６ｍｇ、７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９６．２７３、実測値６９７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５分。ＬＣ法Ａ。

【０５１６】

ステップ６：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－９６）

【化４３５】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－２－［［６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息

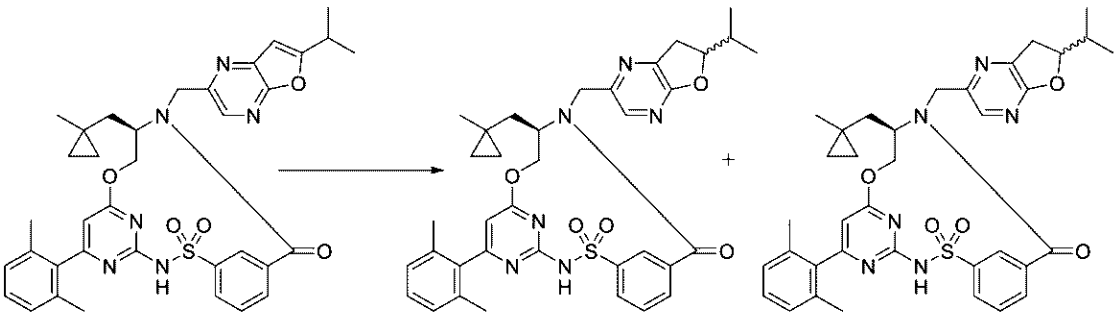
香酸（塩酸塩）（５８．６０ｍｇ、０．０７９９２ｍｍｏｌ）をＣＤＭＴ（３８ｍｇ、０．２１６４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１．６ｍＬ）と窒素下で合わせた。溶液を０℃で撹拌した。４－メチル－モルホリン（５５μＬ、０．５００３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で撹拌し、室温まで加温させた。６時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（１－メチルシクロプロピル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３４．４ｍｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．７３（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄｔ、Ｊ＝８．１、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、５．３９（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２７（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．２８（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０１（ｓ、６Ｈ）、１．８１（ｄ、Ｊ＝１５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５４（ｓ、３Ｈ）、１．４８（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、９．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４２－１．３８（ｍ、２Ｈ）、０．９８－０．９１（ｍ、２Ｈ）、０．４８（ｓ、３Ｈ）、０．３８－０．３１（ｍ、１Ｈ）、０．２８－０．２０（ｍ、１Ｈ）、０．１６－０．０８（ｍ、１Ｈ）、０．０５－０．００（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７８．２６２４５、実測値６７９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１７分。ＬＣ法Ａ。

【０５１７】

実施例６０：化合物ＩＩＩ－１３及び化合物ＩＩＩ－１４の調製

ステップ１：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－６，７－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体１、化合物ＩＩＩ－１３、及び（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－６，７－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体２、化合物ＩＩＩ－１４

【化４３６】



メタノール（２ｍＬ）中の２５％Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［

（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３５ｍｇ、０．０５１４４ｍｍｏｌ）を、パラジウム炭素（１３ｍｇの１０％（ｗ／ｗ）、０．０１２２２ｍｍｏｌ）（ＤｅｇｕｓｓａタイプＥ１０１　ＮＥ／Ｗ）を窒素下で添加した。キャップしたバイアルを、水素雰囲気（バルーン）下で、６０℃で一晩（２０時間）撹拌した。反応物を周囲温度まで冷却させ、窒素でパージした。不均一混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。分取逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）による粗物質の精製により、白色の固体として部分的に分離した２つのジアステレオマーが得られた。異性体１（より極性が高い）：白色固体。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－６，７－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５．５ｍｇ、１６％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．０４（ｓ、１Ｈ）、８．６９（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１２（ｔ、Ｊ＝１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｄｔ、Ｊ＝８．２、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２３（ｓ、１Ｈ）、５．３４（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６７（ｄｄｄ、Ｊ＝９．１、８．０、７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２－４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．２３（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３５（ｄｄｄ、Ｊ＝１７．６、９．１、１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．１４（ｄｄｄ、Ｊ＝１７．８、８．１、１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１１－２．０２（ｍ、１Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．７８（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４３（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、１０．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．０９（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、０．４７（ｓ、３Ｈ）、０．３５－０．２８（ｍ、１Ｈ）、０．２６－０．１９（ｍ、１Ｈ）、０．１５－０．０７（ｍ、１Ｈ）、－０．００－－０．０５（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６８．２７８１、実測値６６９．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９２分。異性体２（より極性が低い）：白色固体。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－６，７－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２．９ｍｇ、８％）^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．９０－８．４５（ｂｒ、１Ｈ）、８．６８（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１２（ｔ、Ｊ＝１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄｔ、Ｊ＝８．２、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、４．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｄ、Ｊ＝１４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７１（ｄｄｄ、Ｊ＝９．１、８．０、６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２－４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．２７（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３９（ｄｄｄ、Ｊ＝１７．７、９．１、１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．１０（ｄｄｄ、Ｊ＝１７．８、８．０、１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１０－２．０３（ｍ、１Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．７９（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４２（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、９．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．０８（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、０．４６（ｓ、３Ｈ）、

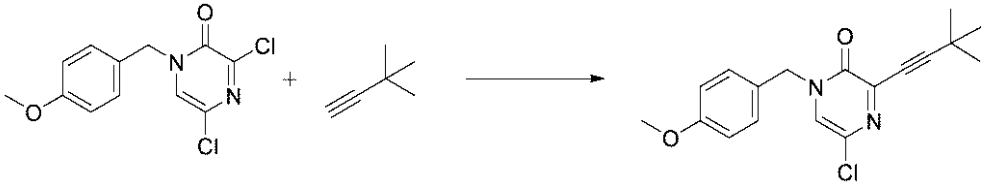
０．３５－０．２８（ｍ、１Ｈ）、０．２６－０．１９（ｍ、１Ｈ）、０．１６－０．０８（ｍ、１Ｈ）、－０．００－－０．０５（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６８．２７８１、実測値６６９．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９５分。ＬＣ法Ａ。

【０５１８】

実施例６１：化合物Ｉ－９８の調製

ステップ１：５－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン

【化４３７】

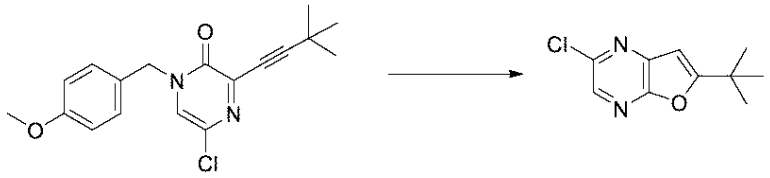


２０ｍＬのマイクロ波バイアルに、ＤＭＦ（３．５ｍＬ）及びＴＥＡ（１．３ｍＬ、９．３２７ｍｍｏｌ）中の３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（４５７ｍｇ、１．６０３ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２１ｍｇ、０．０２９９２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１４ｍｇ、０．０７３５１ｍｍｏｌ）を充填した。次いで、３，３－ジメチルブタ－１－イン（２９０μＬ、２．４２９ｍｍｏｌ）を添加し、容器を密封した。混合物を８０℃μＷで１０分間照射した。反応混合物を冷却させ、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた物質を、１００％ヘキサン～８０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離剤を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（２４ｇのシリカ）によって精製し、黄色の油として、５－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（４５７ｍｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ　７．７７（ｓ、１Ｈ）、７．３８－７．２９（ｍ、２Ｈ）、６．９６－６．８８（ｍ、２Ｈ）、５．０５（ｓ、２Ｈ）、３．７８（ｓ、３Ｈ）、１．３４（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３３０．１１３５、実測値３３１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９２分；ＬＣ法Ａ。

【０５１９】

ステップ２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化４３８】



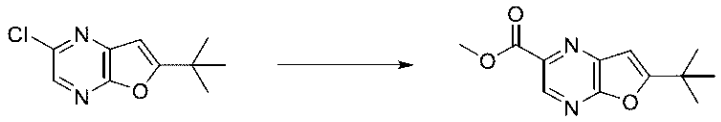
５－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（４５３ｍｇ、１．３６９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９．０ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホネート（１８ｍｇ、０．０７００６ｍｍｏｌ）（銀塩）及びＴＦＡ（９５０μＬ、１２．３３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で９０分間撹拌した。残渣を真空中で濃縮し、１００％ヘキサンから３０％酢酸エチル／ヘキサンへの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカ）によって精製し、オフホワイトの固体として、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２５８．０ｍｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、メタノール－$ｄ_{4}$）δ　８．２１（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、１．４３（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１０．０５５９８、実測値２１１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時

間：１．９分。ＬＣ法Ａ。

【０５２０】

ステップ３：６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化４３９】



撹拌棒を備えた鋼製圧力容器中で、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２９５ｍｇ、１．４００ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（１１５ｍｇ、０．１４０８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（９００μＬ、６．４５７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の混合物を、一酸化炭素（４ｇ、１３７．８ｍｍｏｌ）で３回パージした。反応混合物を１２０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃まで加熱し、１４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、１００％ヘキサン～５０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離剤を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのシリカ）によって精製し、白色の固体として、６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（２３８ｍｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．０１（ｓ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３４．１００４５、実測値２３５．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．５３分。ＬＣ法Ａ。

【０５２１】

ステップ４：６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化４４０】

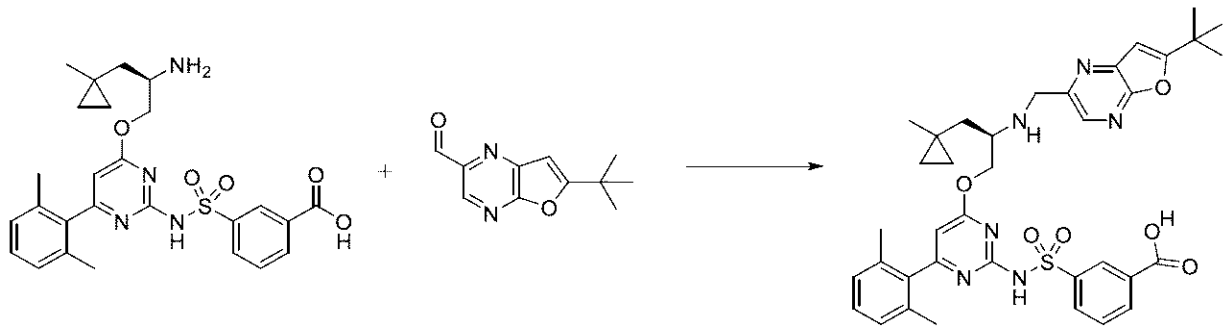


６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（２３５ｍｇ、１．００３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＢＡＬ（ヘキサン中）（２．００ｍＬ　１Ｍ、２．０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で２分かけて添加した。反応混合物を２．５時間撹拌し、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）／水（３ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）を添加し、濾過した。ケーキをＤＣＭですすいだ。濾液の有機層を分離し、ブライン（２ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィー（２４ｇのシリカ）により精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１５６．２ｍｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１０．２０（ｓ、１Ｈ）、８．８６（ｓ、１Ｈ）、６．７２（ｓ、１Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０４．０８９８７、実測値２０５．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．５５分。ＬＣ法Ａ。

【０５２２】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４４１】

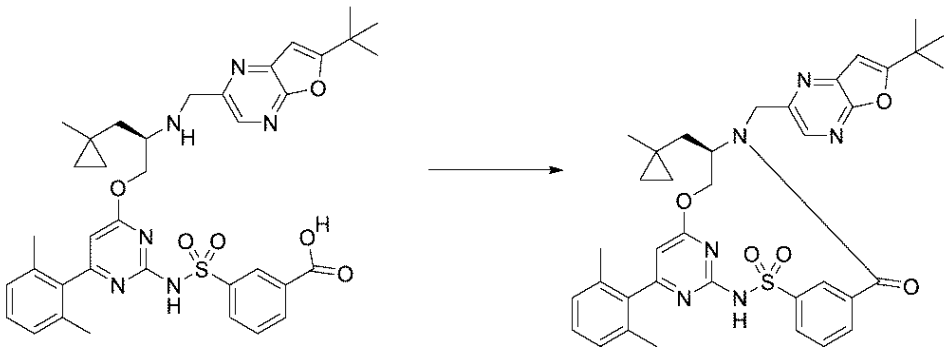


２０ｍＬバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８０ｍｇ、０．１４５８ｍｍｏｌ）、６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３１．３ｍｇ、０．１５３３ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（３．０ｍＬ）、酢酸（２０μＬ、０．３５１７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（９５μＬ、０．５４５４ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０８ｍｇ、０．５０９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３時間撹拌し、室温まで加温させた。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６５．４ｍｇ、６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９８．２８８６４、実測値６９９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５４分。ＬＣ法Ａ。

【０５２３】

ステップ６：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－９８）

【化４４２】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６５．４ｍｇ、０．０８８９４ｍｍｏｌ）を窒素下でＣＤＭＴ（４３ｍｇ、０．２４４９ｍｍｏｌ）及び無水ＤＭＦ（２．０ｍＬ）と合わせた。溶液を０℃で撹拌した。４－メチル－モルホリン（６５μＬ、０．５９１２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で

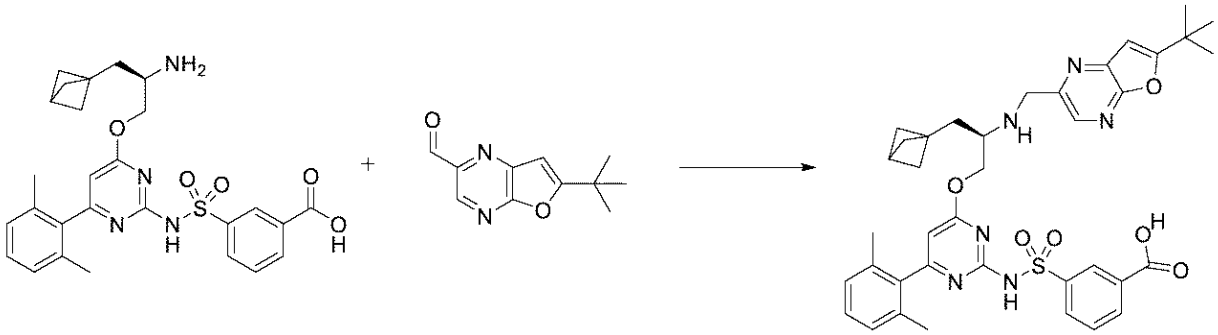
撹拌し、室温まで加温させた。１６時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３３．４ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．７３（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．３３（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄｔ、Ｊ＝８．２、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４－７．１７（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．２６（ｓ、１Ｈ）、５．４０（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３１－５．２４（ｍ、１Ｈ）、４．４７－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３１（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．８２（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５１－１．４５（ｍ、１Ｈ）、１．４３（ｓ、９Ｈ）、０．４８（ｓ、３Ｈ）、０．４１－０．３３（ｍ、１Ｈ）、０．２８－０．２０（ｍ、１Ｈ）、０．１６－０．０８（ｍ、１Ｈ）、０．０４－０．０１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８０．２７８１、実測値６８１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２１分。ＬＣ法Ａ。

【０５２４】

実施例６２：化合物Ｉ－９９の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４４３】



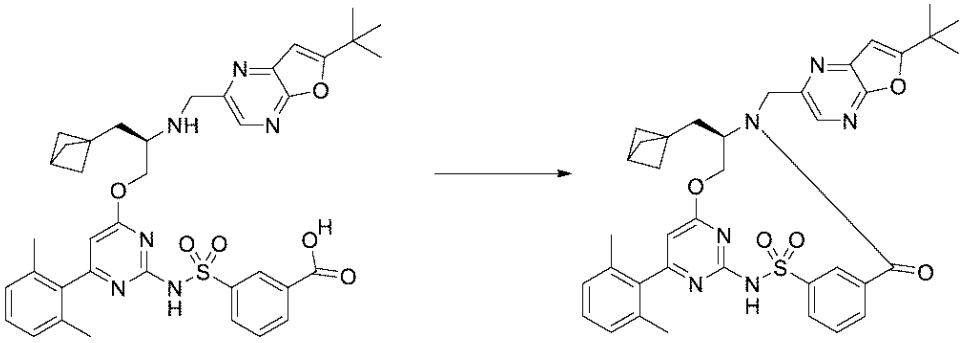
２０ｍＬバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８３ｍｇ、０．１４７６ｍｍｏｌ）、６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３１．６ｍｇ、０．１５４７ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（３．０ｍＬ）、酢酸（２０μＬ、０．３５１７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（９５μＬ、０．５４５４ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１０ｍｇ、０．５１９０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４時間撹拌し、室温まで加温させた。反応物を１ＭＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分間にわたって１～９９％アセトニトリル／５ｍＭＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６８．３ｍｇ、６２％

）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１０．２８８６４、実測値７１１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６１分。ＬＣ法Ａ。

【０５２５】

ステップ２：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－９９）

【化４４４】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６７ｍｇ、０．０８９６６ｍｍｏｌ）を窒素下でＣＤＭＴ（４３ｍｇ、０．２４４９ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（３．０ｍＬ）と合わせた。溶液を０℃で撹拌した。４－メチル－モルホリン（６５μＬ、０．５９１２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で撹拌し、室温まで加温させた。１６時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３３．６ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．０６（ｓ、１Ｈ）、８．７２（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６１（ｓ、１Ｈ）、６．２０（ｓ、１Ｈ）、５．４０（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３６－５．２９（ｍ、１Ｈ）、４．２９－４．１８（ｍ、２Ｈ）、４．０９－４．００（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、１Ｈ）、２．０９－１．９６（ｍ、７Ｈ）、１．８１（ｄｄ、Ｊ＝１５．５、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２－１．５６（ｍ、６Ｈ）、１．４２（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９２．２７８１、実測値６９３．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３分。ＬＣ法Ａ。

【０５２６】

実施例６３：化合物Ｉ－１０４の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロブチルプロパン－１－オール

【化４４５】

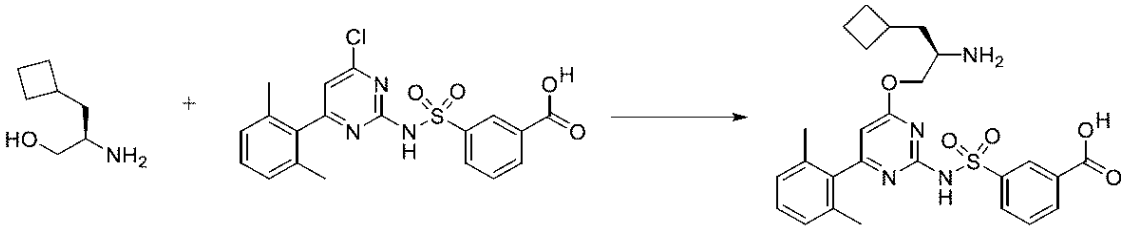


ボランＴＨＦ錯体（３６７ｍＬ　１Ｍ、３６７．００ｍｍｏｌ）を（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロブチル－プロパン酸（２５ｇ、１７４．６０ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）懸濁液に室温で緩徐に添加した。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。次いで、温度を２５℃未満に保ちながら、ＨＣｌ水溶液（１７６ｍＬ　３Ｍ、５２８．００ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を４５分間撹拌した。過剰なＴＨＦ（約３５０ｍＬ）を蒸発させた。次いで、２－メチルテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）を添加した。溶液を２５％ＮａＯＨ水溶液（約１２５ｍＬ）でｐＨ約９に塩基性化した。有機相を分離した。水相を、ＭｅＴＨＦ（２×１２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１２５ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を高真空で乾燥させて、無色の油として（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロブチル－プロパン－１－オール（２５．０３ｇ、１１１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１２９．１１５３７、実測値１３０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７１分；ＬＣ法Ｋ。

【０５２７】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロブチルプロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４４６】



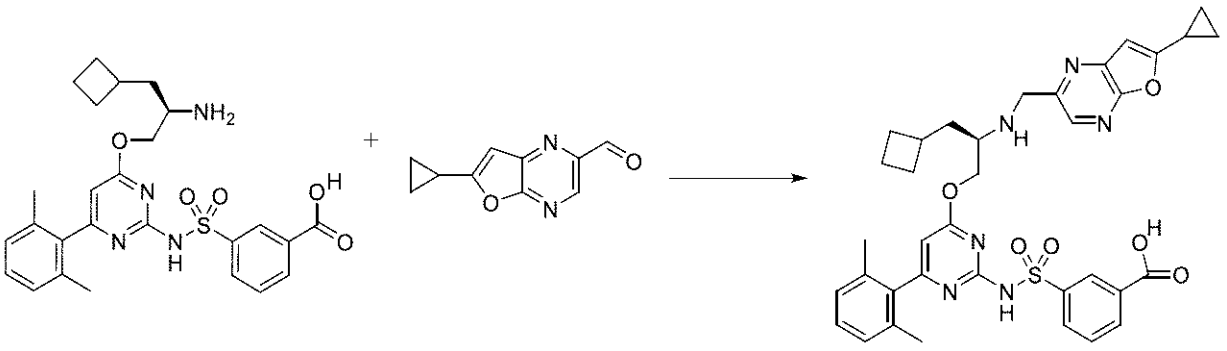
（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロブチル－プロパン－１－オール（塩酸塩）（４．０ｇ、２９．４１２ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１２ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１２．９ｇ、３０．８７１ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（１１０ｍＬ）溶液に添加した。その後、混合物を１０～１５℃まで冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１７ｇ、１７６．８９ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応物を１０～１５℃で２時間撹拌し、その後、０℃まで冷却し、１Ｎ塩酸水溶液（３００ｍＬ）を添加してクエンチした。二相混合物を１５分間撹拌した。その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ベージュ色泡状物を得て、これを酢酸エチル（３００ｍＬ）で一晩トリチュレーションした。固体を濾過し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３×５０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、白色の粉末として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロブチル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１２．１１ｇ、７１％）を得て、これを更に精製することなく使用することができる。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．３２（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｔ、Ｊ＝１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９－７．９０（ｍ、４Ｈ）、７．７１（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１９－７．０６（ｍ、２Ｈ）、６．３０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．３１（ｄｄ、Ｊ＝１２．２、２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０（ｄｄ、Ｊ＝１１．

９、６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４６－３．２７（ｍ、１Ｈ，水と重複）、２．３６（ｑｕｉｎ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ，ＤＭＳＯと重複）、２．１９－１．５０（ｍ、１４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１０．１９３７、実測値５１１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３６分；ＬＣ法Ｊ。

【０５２８】

ステップ３：３－［［４－［（２Ｒ）－３－シクロブチル－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４４７】

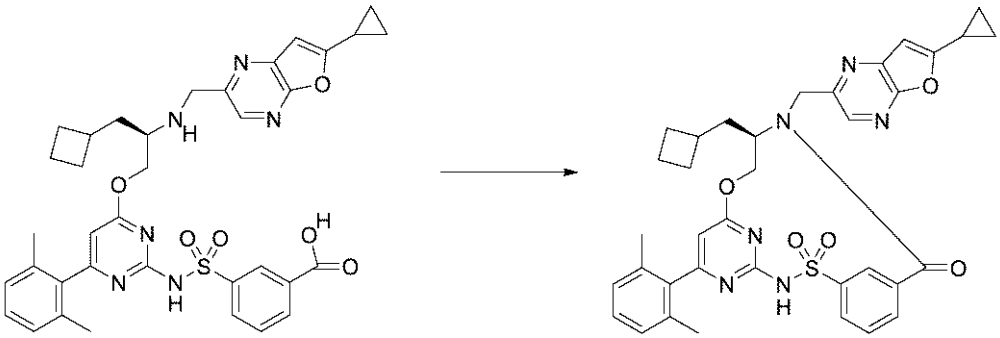


４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－シクロブチル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４５ｍｇ、０．０８２２６ｍｍｏｌ）及び６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１５．５ｍｇ、０．０８２３７ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（３００μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６０ｍｇ、０．２８３１ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、白色の固体として生成物を得た。３－［［４－［（２Ｒ）－３－シクロブチル－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４１ｍｇ、６９％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８２．２５７３、実測値６８３．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４分、ＬＣ法Ａ。

【０５２９】

ステップ４：（１１Ｒ）－１１－（シクロブチルメチル）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１０４）

【化４４８】



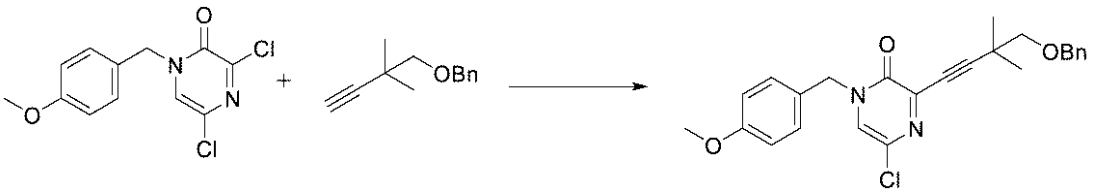
３－［［４－［（２Ｒ）－３－シクロブチル－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４１ｍｇ、０．０５７００ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．９ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１６ｍｇ、０．０９１１３ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（４０μＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭのＨＣｌ）による精製により、生成物を白色固体として得た。（１１Ｒ）－１１－（シクロブチルメチル）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２８．２ｍｇ、７４％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．６２（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝７．９ Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、Ｊ＝７．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．２０（ｓ、１Ｈ）、５．４０－５．３５（ｍ、１Ｈ）、５．３３（ｄ、Ｊ＝１５．０ Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０－４．１８（ｍ、２Ｈ）、４．００（ｔｔ、Ｊ＝１１．１、３．９ Ｈｚ、１Ｈ）、２．１９－２．０９（ｍ、２Ｈ）、２．０５－２．０１（ｍ、１Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．９４－１．８５（ｍ、１Ｈ）、１．８５－１．７４（ｍ、１Ｈ）、１．７３－１．６３（ｍ、３Ｈ）、１．６４－１．５３（ｍ、１Ｈ）、１．２０－１．０８（ｍ、５Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値６６４．２４６７７、実測値６６５．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０分。ＬＣ法Ａ。

【０５３０】

実施例６４：化合物Ｉ－１１３の調製

ステップ１：３－（４－ベンジルオキシ－３，３－ジメチル－ブト－１－イニル）－５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン

【化４４９】



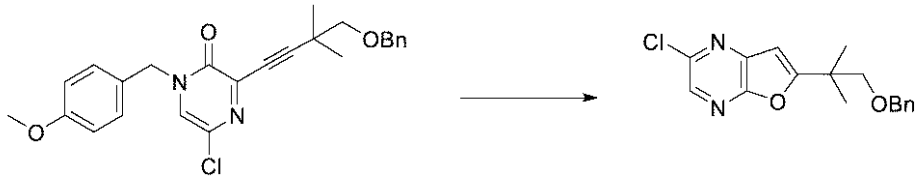
２０ｍＬのマイクロ波バイアルに、ＤＭＦ（４．５ｍＬ）及びＴＥＡ（２．２ｍＬ、１５．７８ｍｍｏｌ）中の３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（７５０ｍｇ、２．６３０ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン

）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３５ｍｇ、０．０４９８６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２２ｍｇ、０．１１５５ｍｍｏｌ）を充填した。次いで、２，２－ジメチルブタ－３－イノキシメチルベンゼン（７４５ｍｇ、３．９５７ｍｍｏｌ）を添加し、容器を密封した。混合物を８０℃μＷで１０分間照射した。反応混合物を冷却させ、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた物質を、１００％ヘキサンから１００％酢酸エチルの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（２４ｇシリカ）によって精製し、黄色の油として、３－（４－ベンジルオキシ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）－５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（９３０ｍｇ、８１％）を得たＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　４３６．１５５３６、実測値４３７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１３分。ＬＣ法Ａ。

【０５３１】

ステップ２：６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）－２－クロロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化４５０】

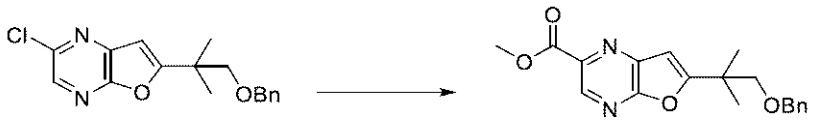


３－（４－ベンジルオキシ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）－５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（９３０ｍｇ、２．１２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホネート（１５ｍｇ、０．０５８３８ｍｍｏｌ）（銀塩）及びＴＦＡ（１．５ｍＬ、１９．４７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で９０分間撹拌した。残渣を真空中で濃縮し、１００％ヘキサンから３０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカ）によって精製し、オフホワイトの油を得て、これを高真空下で固化させて、６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）－２－クロロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（６０３ｍｇ、８９％）として白色の固体を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ　８．２０（ｓ、１Ｈ）、７．２８－７．１６（ｍ、５Ｈ）、６．７６（ｓ、１Ｈ）、４．４８（ｓ、２Ｈ）、３．６４（ｓ、２Ｈ）、１．４２（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３１６．０９７８７、実測値３１７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１７分。ＬＣ法Ａ。

【０５３２】

ステップ３：６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化４５１】



撹拌棒を備えた鋼製圧力容器中で、６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）－２－クロロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（６０３ｍｇ、１．９０４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（１６０ｍｇ、０．１９５９ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．２５ｍＬ、８．９６８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の混合物を、一酸化炭素（５．５ｇ、１８９．５ｍｍｏｌ）で３回パージした。反応混合物を１２０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃まで加熱し、１４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、１００％ヘキサン～５０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離剤を使用し

たシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇのシリカ）によって精製し、淡黄色の固体として、６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（５３９．０ｍｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．０１（ｓ、１Ｈ）、７．３０－７．１９（ｍ、５Ｈ）、６．８０（ｓ、１Ｈ）、４．５０（ｓ、２Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、３．６３（ｓ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３４０．１４２３、実測値３４１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９分。ＬＣ法Ａ。

【０５３３】

ステップ４：６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化４５２】

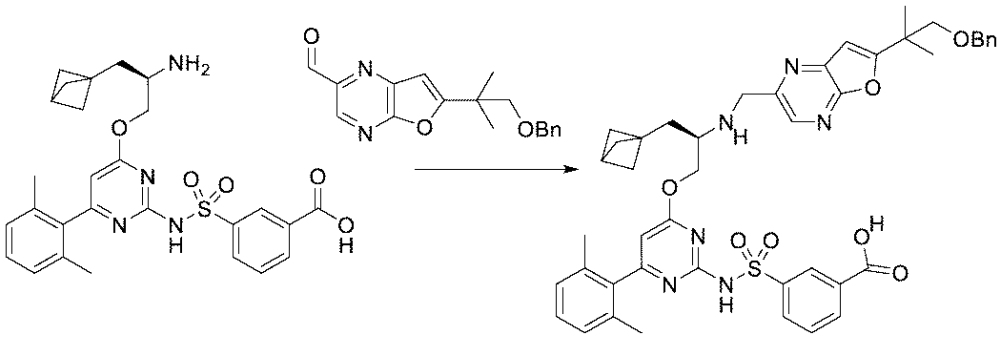


６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（５３３ｍｇ、１．５６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＢＡＬ（ヘキサン中）（３．１ｍＬ　１Ｍ、３．１００ｍｍｏｌ）を－７８℃で２分かけて添加した。反応混合物を４時間撹拌し、その後、追加のＤＩＢＡＬ（ヘキサン中）（１．２ｍＬ　１Ｍ、１．２００ｍｍｏｌ）を添加し、更に３０分間撹拌させた。混合物をＭｅＯＨ（６ｍＬ）／水（６ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。ＤＣＭ（３０ｍＬ）を添加し、濾過した。ケーキをＤＣＭですすいだ。濾液の有機層を分離し、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用することによるシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのシリカ）によって精製し、油として、６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３２９ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１０．２０（ｓ、１Ｈ）、８．８６（ｓ、１Ｈ）、７．３０－７．２１（ｍ、５Ｈ）ｏｖｅｒｌａｐｐｅｄ　ｗｉｔｈ　ｐｒｏｔｏｎ　ｆｒｏｍ　ＣＨＣｌ３、６．８２（ｓ、１Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、３．６４（ｓ、２Ｈ）、１．４６（ｓ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３１０．１３１７４、実測値３１１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８９分。ＬＣ法Ａ。

【０５３４】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４５３】



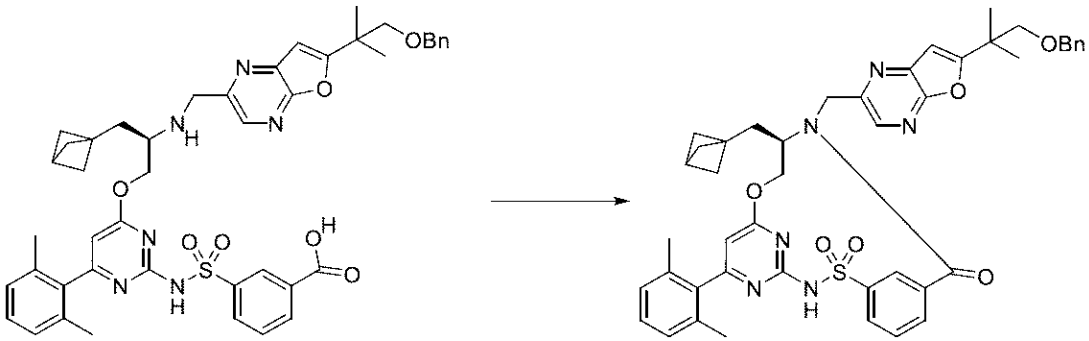
２０ｍＬバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－

２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６５ｍｇ、０．１１５６ｍｍｏｌ）、６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチルエチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３８ｍｇ、０．１２２４ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（３．５ｍＬ）、酢酸（２０μＬ、０．３５１７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（８０μＬ、０．４５９３ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８９ｍｇ、０．４１９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３時間撹拌し、室温まで加温させた。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６６．８ｍｇ、６８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値８１６．３３０５、実測値８１７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８分。ＬＣ法Ａ。

【０５３５】

ステップ６：（１１Ｒ）－１２－［［６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチルエチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化４５４】



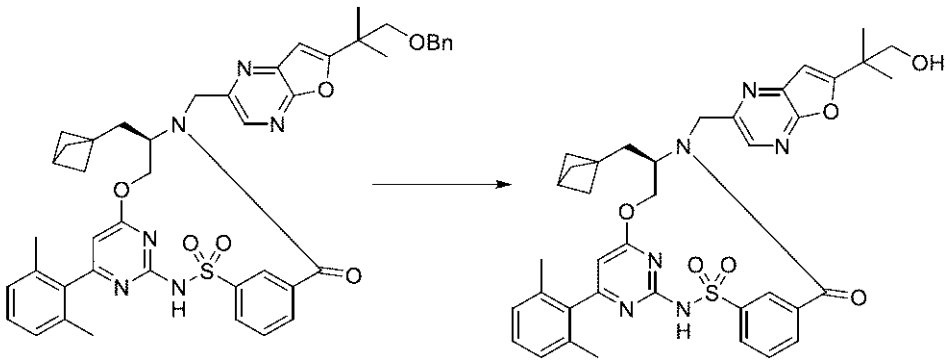
３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６６．８ｍｇ、０．０７８２７ｍｍｏｌ）を窒素下でＣＤＭＴ（３７．５ｍｇ、０．２１３６ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２．５ｍＬ）と合わせた。溶液を０℃で撹拌した。４－メチル－モルホリン（６０μＬ、０．５４５７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で撹拌し、室温まで加温させた。１６時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて３０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－１２－［［６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４３．３ｍｇ、６９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．２２－８．７０（ｍ、２Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７

．２６（ｍ、３Ｈ）、７．２６－７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．２２－７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、５．３９（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、４．２８－４．１８（ｍ、２Ｈ）、４．１１－４．００（ｍ、１Ｈ）、３．６４（ｄ、Ｊ＝８．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９（ｄ、Ｊ＝８．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４４（ｓ、１Ｈ）、２．０８－１．９４（ｍ、７Ｈ）、１．８１（ｄｄ、Ｊ＝１５．６、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９－１．５４（ｍ、６Ｈ）、１．４３（ｄ、Ｊ＝５．４　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７９８．３１９９５、実測値７９９．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０２分。ＬＣ法Ｃ。

【０５３６】

ステップ７：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１１３）

【化４５５】



（１１Ｒ）－１２－［［６－（２－ベンジルオキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２２．３ｍｇ、０．０２７６３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５００μＬ）窒素フラッシュ溶液を室温で撹拌した。混合物は懸濁液であり、ＥｔＯＡｃ（５００μＬ）を添加し、続いてＰｄ／Ｃ（２．５ｍｇ　１０％（ｗ／ｗ）、０．００２３４９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を排出し、次いで、水素充填バルーンを使用した水素雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。その後粗物質を濾過し、濃縮した。次いで、固体をＤＭＳＯ中に溶解させ、逆相ＨＰＬＣ分取クロマトグラフィー（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）フロ［２、３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１７．５ｍｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．７０（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４３（ｓ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．７５（ｓ、１Ｈ）、６．３０（ｓ、１Ｈ）、５．４５（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、４．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３－５．３０（ｍ、１Ｈ）、４．３３（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３（ｄ

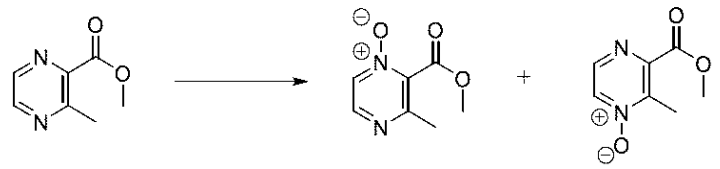
、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０－３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．８５－３．７５（ｍ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、１Ｈ）、２．０９（ｓ、６Ｈ）、２．０４－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．８０（ｄｄ、Ｊ＝１５．６、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２－１．５２（ｍ、６Ｈ）、１．４３（ｄ、Ｊ＝３．０　Ｈｚ、６Ｈ）加えてＣＤＣｌ$_3$^{1}Ｈ　ＮＭＲで観察されなかった２つの交換可能なプロトン、おそらく、スルホンアミドＮＨ及びＯＨ。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０８．２７３、実測値７０９．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．９８分。ＬＣ法Ａ。

【０５３７】

実施例６５：化合物ＩＩＩ－１６の調製

ステップ１：３－メチル－１－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル及び３－メチル－４－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化４５６】

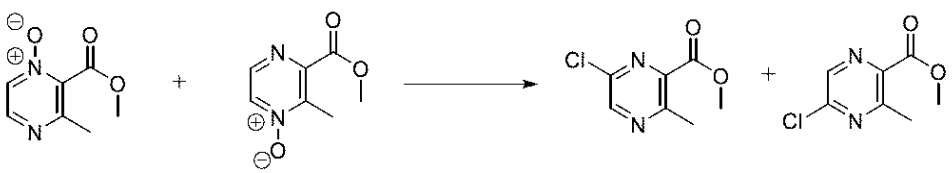


３－メチルピラジン－２－カルボン酸メチル（９．１ｇ、５９．８０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液を０℃まで冷却し、過酸化尿素水素付加物（７．８ｇ、８２．９１７ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、トリフルオロ酢酸無水物（ｔｒｉｆｌｕｏｒａｃｅｔｉｃ　ａｃｉｄ　ａｎｈｙｄｒｉｄｅ）（１６．３１９ｇ、１０．８ｍＬ、７７．６９８ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として得られた混合物を、０℃で１時間、室温で１８時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。水層をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。精製（２０～８０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により、２つの画分を得た：３－メチル－１－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（２．９ｇ、２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３８（ｄ、Ｊ＝３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、２．７０（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　１６８．０５３５、実測値１６９．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．６７分、及び３－メチル－４－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（１．７ｇ、８％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　１６８．０５３５、実測値１６９．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．６９分（以前の異性体と混合、１：１の比率）、ＬＣ法Ｄ。３－（メトキシカルボニル）－２－メチルピラジン１－オキシド及び２－（メトキシカルボニル）－３－メチルピラジン１－オキシドを含有する２つの位置異性体（１．７ｇ画分）の混合物を、更に精製することなく次のステップに進めた。

【０５３８】

ステップ２：６－クロロ－３－メチル－ピラジン－２－カルボン酸メチル及び５－クロロ－３－メチル－ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化４５７】



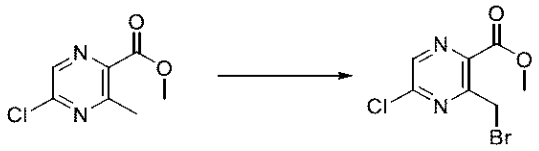
３－メチル－１－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（８５０ｍｇ、５．０５５０ｍｍｏｌ）及び３－メチル－４－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（８５０ｍｇ、５．０５５０ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）中の混合物を０℃まで冷却し、オキシ塩化リン（１ｍＬ、３０．３ｍｍｏｌ）を窒素下で添加し、続いてＤＭＦ（９４．４０

０ｍｇ、０．１ｍＬ、１．２９１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、その後６５℃で６時間加熱した。トルエンを蒸発させ、残渣をオキシ塩化リン（８．２２５０ｇ、５ｍＬ、５３．６４２ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１８８．８０ｍｇ、０．２ｍＬ、２．５８３０ｍｍｏｌ）で処理した。結果として得られた混合物を、室温で１２時間撹拌し、その後変換が完了するまで６５℃で６時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、１０ｍｌのトルエンで再蒸発させ、室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２００ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（８０ｇシリカゲルカラム、０－２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、２つの分離した異性体を得た。６－クロロ－３－メチル－ピラジン－２－カルボン酸メチル（７３０ｍｇ、７７％）（第１に溶出した生成物）、ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　１８６．０１９６、実測値１８７．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．２９分；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．８８（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，５Ｈ），２．７１（ｓ，５Ｈ）、及び５－クロロ－３－メチル－ピラジン－２－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、３２％）（第２に溶出した生成物）、ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８６．０１９６、実測値１８７．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．３３分；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．７３（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，５Ｈ），２．７０（ｓ，５Ｈ）。ＬＣ法Ｄ。

【０５３９】

ステップ３：３－（ブロモメチル）－５－クロロ－ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化４５８】

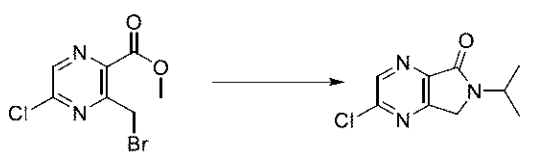


トリフルオロトルエン（１０ｍＬ）中の５－クロロ－３－メチル－ピラジン－２－カルボン酸メチル（１ｇ、５．３５９２ｍｍｏｌ）、ＮＢＳ（１．２４ｇ、６．９６６９ｍｍｏｌ）、及び２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（１３０ｍｇ、０．７９１７ｍｍｏｌ）の混合物を、３時間還流した。追加の量のＮＢＳ（９９０ｍｇ、５．５６２３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を更に２時間還流した。反応物を室温に冷却し、ゼオライトを通して濾過し、沈殿物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、３－（ブロモメチル）－５－クロロ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（１．４８ｇ、４２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．９３０１、実測値２６７．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．２６分；ＬＣ法Ｄ。

【０５４０】

ステップ４：３－クロロ－６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－７－オン

【化４５９】



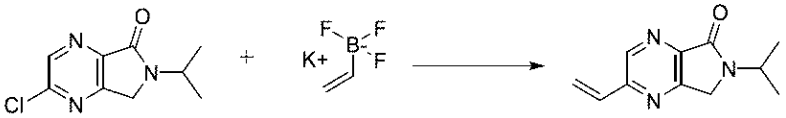
３－（ブロモメチル）－５－クロロ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（４．６ｇ、１７．３２６ｍｍｏｌ）及びイソプロピルアミン（１．１５ｇ、１９．４５５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$（３ｇ、３５．７１１ｍｍｏｌ）を添加し、懸濁液を室温で１２時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２００ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。

有機抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、薄黄色の固体として３－クロロ－６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－７－オン（１．６ｇ、３９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１１．０５１２４、実測値２１２．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．０３分；ＬＣ法Ｄ。

【０５４１】

ステップ５：６－イソプロピル－３－ビニル－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－７－オン

【化４６０】

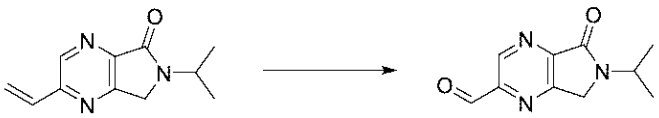


３－クロロ－６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－７－オン（１．５ｇ、７．０８７２ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（２．４ｇ、１７．９１７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４１０ｍｇ、０．５０２１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３．２６７０ｇ、４．５ｍＬ、３２．２８６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）中混合物を脱気し、密封バイアル中で９０℃で２時間加熱した。反応混合物を蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、６－イソプロピル－３－ビニル－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－７－オン（１２３０ｍｇ、６８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０３．１０５８７、実測値２０４．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．５７分；ＬＣ法Ｅ。

【０５４２】

ステップ６：６－イソプロピル－７－オキソ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化４６１】



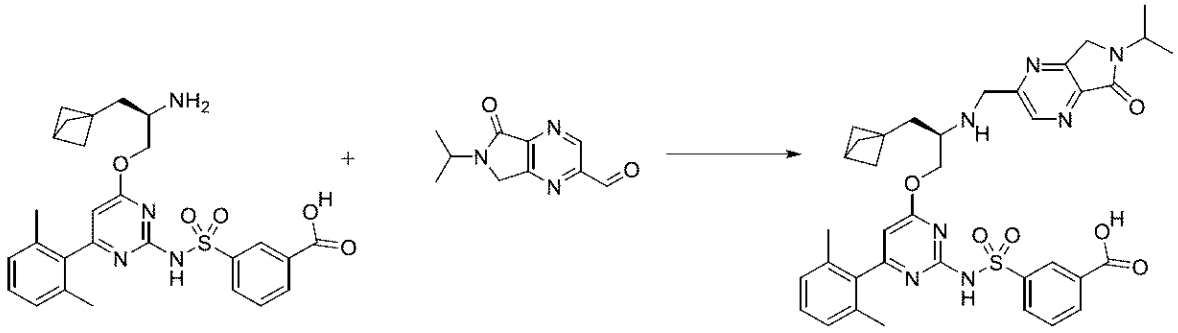
６－イソプロピル－３－ビニル－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－７－オン（１．２３ｇ、６．０５２０ｍｍｏｌ）のジオキサン（６０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）の溶液に、ピリジン（１．９５６０ｇ、２ｍＬ、２４．７２８ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＯＨ中のＯｓＯ$_4$（５ｍＬの２．５％ｗ／ｖ、０．４９１７ｍｍｏｌ）、次いでＮａＩＯ$_4$（５ｇ、２３．３７６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）で洗浄し、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭを用いて１２ｇシリカカートリッジにロードし、１５分間にわたって５０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、無色の固体として６－イソプロピル－７－オキソ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２８９ｍｇ、２３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　１０．２１（ｓ、１Ｈ）、９．３２（ｓ、１Ｈ）、４．８９－４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．５３（ｓ、２Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝３．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０５．０８５１３、実測値２０５．９（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．６７分；ＬＣ法Ｈ。

【０５４３】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－イソプロピル－７－オキソ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－

イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４６２】

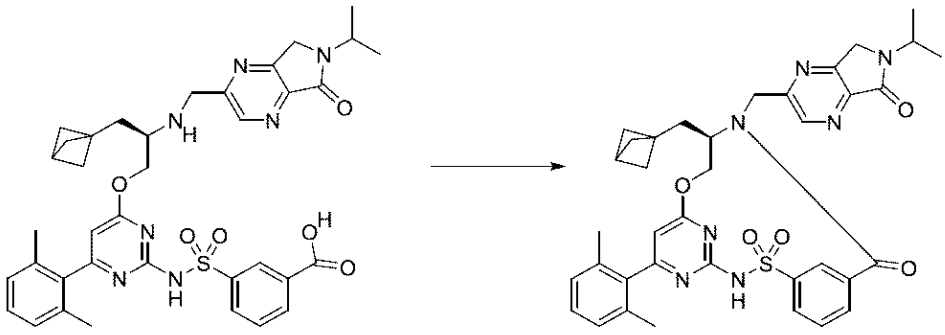


４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８０ｍｇ、０．１４３１ｍｍｏｌ）、６－イソプロピル－７－オキソ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２９．７ｍｇ、０．１４４７ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．６５ｍＬ）、及び酢酸（０．００８４ｍＬ、０．１４７７ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（０．０６ｍＬ、０．３４４５ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８８．６ｍｇ、０．８８９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で６時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分間にわたって１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－イソプロピル－７－オキソ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０．０ｍｇ、４５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１１．２８３９、実測値７１２．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３１分。ＬＣ法Ａ。

【０５４４】

ステップ８：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－７－オキソ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩＩ－１６）

【化４６３】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－イソプロピル－７－オキソ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチ

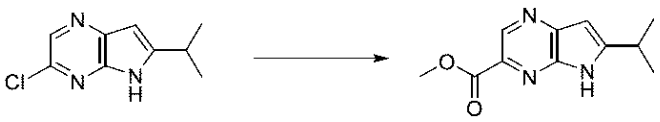
ルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０．０ｍｇ、０．０６４８１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１７．０ｍｇ、０．０９６８３ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（２１．４μＬ、０．１９４６ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－７－オキソ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１７．８ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．９４（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．１９（ｓ、１Ｈ）、５．６１－５．５２（ｍ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝１５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｄ、Ｊ＝１５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１－４．０２（ｍ、２Ｈ）、２．４７（ｓ、１Ｈ）、２．０１（ｓ、６Ｈ）、１．９５－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５４（ｍ、６Ｈ）、１．３４（ｄ、Ｊ＝４．５　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３３（ｄ、Ｊ＝４．５　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９３．２７３３、実測値６９４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７６分。ＬＣ法Ａ。

【０５４５】

実施例６６：化合物Ｉ－１１７の調製

ステップ１：６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化４６４】



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－ジクロロメタン錯体（３００ｍｇ、０．３６７４ｍｍｏｌ）を、３－クロロ－６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．３８ｇ、７．０４６４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２．９０４０ｇ、４ｍＬ、２８．６９８ｍｍｏｌ）の無水メタノール（１６ｍＬ）懸濁液に添加した。窒素ガスを懸濁液に１分間注入した。その後混合物を、５０ｐｓｉの一酸化炭素圧下で、１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させ、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）を添加した。混合物をセライトで濾過し、パッドをＤＣＭ（２×７５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、０～８０％酢酸エチル／ヘプタンを使用したシリカゲルで精製し、黄色のふわふわ粉末として、６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１８０ｍｇ、１２％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１９．１００８、実測値２２０．２（Ｍ＋１）＋；保持時間：１．５分、及び淡黄色の粉末として別の画分の純粋な６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１．１４６ｇ、７４％

）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２１９．１００７８、実測値２２０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５分；ＬＣ法Ｉ、を得た。

【０５４６】

ステップ２：（６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール

【化４６５】

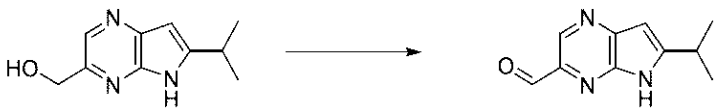


６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１．１４ｇ、５．１９４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液を０℃まで冷却し、次いで、０℃に維持されたＬＡＨ（５００ｍｇ、１３．１７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）懸濁液に緩徐に添加した。結果として得られた懸濁液をこの温度で１時間撹拌させた。水（１．２ｍＬ）を添加し、続いて１５％ＮａＯＨ水溶液（１．２ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１５分間撹拌した。硫酸マグネシウム（３ｇ）及び固体塩化アンモニウム（３ｇ）を添加し、反応混合物を１時間撹拌させ、その後、セライトで濾過した。ケーキをＭｅ－ＴＨＦ（２×５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体として（６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（１．０１ｇ、９８％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　１９１．１０５９、実測値１９２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２１分を得て、これは更に精製することなく次の反応で直接使用するのに十分に純粋であった。ＬＣ法Ｉ。

【０５４７】

ステップ３：６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化４６６】

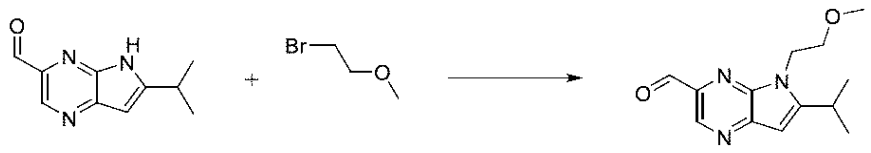


二酸化マンガン（活性化）（４．２ｇ、４８．３１１ｍｍｏｌ）を（６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（５００ｍｇ、２．４３１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に添加し、室温で１時間撹拌させた。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをＭｅ－ＴＨＦ（１００ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、結果として得られた残渣をヘプタン中でトリチュレーションし、濾過し、ヘプタンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、黄色の粉末として６－イソプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（３１１ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．４９（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１０．０３（ｓ、１Ｈ）、８．８８（ｓ、１Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、３．１９（ｓｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８９．０９０２１、実測値１９０．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．９８分；ＬＣ法Ｊ。

【０５４８】

ステップ４：６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化４６７】

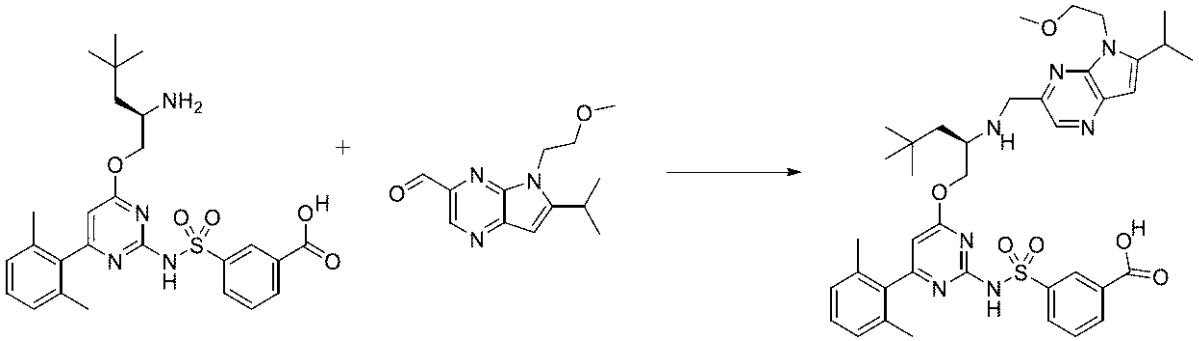


６－イソプロピルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（３８ｍｇ、０．２００８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）撹拌溶液に、炭酸セシウム（１３５ｍｇ、０．４１４３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。不均一黄色混合物を、窒素下で周囲温度で１０分間撹拌した。その後、１－ブロモ－２－メトキシ－エタン（３０ｍｇ、０．２１５８ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を一晩（１８時間）続けた。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１．０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により粗混合物を精製して、茶色のゴムとして生成物を得た。６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２７ｍｇ、５４％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．１９（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４７．１３２０８、実測値２４８．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３分。ＬＣ法Ａ。

【０５４９】

ステップ５：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４６８】



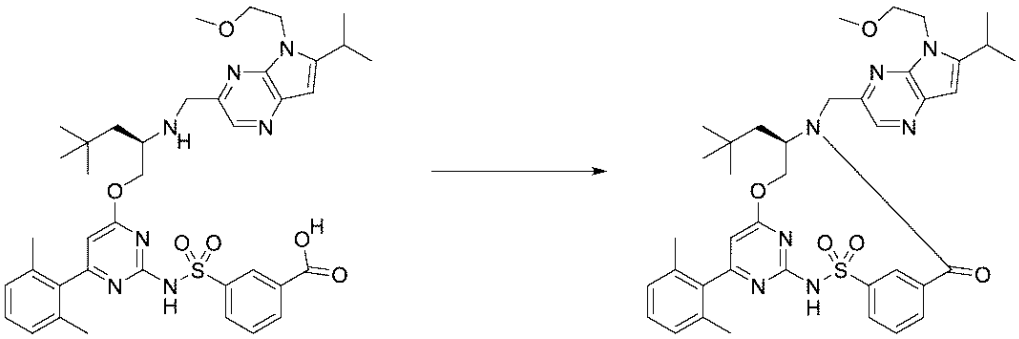
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチルペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５９ｍｇ、０．１０７５ｍｍｏｌ）及び６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２７ｍｇ、０．１０９２ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（４００μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５５μＬ、０．３１５８ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ、０．３７７５ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、黄色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル

アミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５３ｍｇ、６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７４３．３４６５、実測値７４５．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５３分。ＬＣ法Ａ。

【０５５０】

ステップ６：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［［６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１１７）

【化４６９】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５３ｍｇ、０．０６７９２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２．４ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１８ｍｇ、０．１０２５ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（５０μＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）による反応混合物の精製により、どちらも黄色の固体として、生成物を２つの画分で得た。第１の画分（１１Ｒ）－６－（２、６－ジメチルフェニル）－１１－（２、２－ジメチルプロピル）－１２－［［６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２７ｍｇ、５４％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．９４（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４９（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄｔ、Ｊ＝８．１、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、５．５５（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３６（ｄ、Ｊ＝１５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５９（ｄｔ、Ｊ＝１４．８、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０（ｄｄｄ、Ｊ＝１４．８、７．０、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９（ｄ、Ｊ＝１５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１－４．２１（ｍ、１Ｈ）、４．０８（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８１－３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．７１－３．６４（ｍ、１Ｈ）、３．３０（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．７７（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９（ｄｄ、Ｊ＝１５．２、１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、０．６５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７２５．３３５９４、実測値７２６．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１

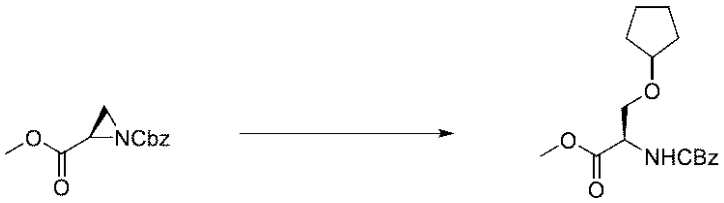
．９分。及び第２の画分（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［［６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（８ｍｇ、１５％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７２５．３３５９４、実測値７２６．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８７分。ＬＣ法Ａ。

【０５５１】

実施例６７：化合物Ｉ－１２１の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロペントキシ）プロパン酸メチル

【化４７０】



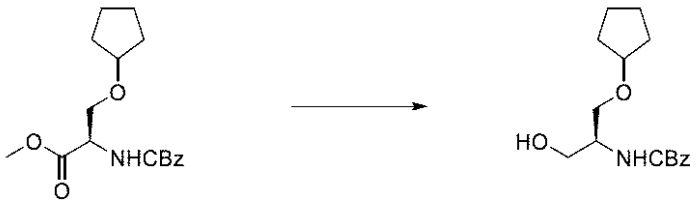
（２Ｒ）－アジリジン－１，２－ジカルボン酸Ｏ１－ベンジルＯ２－メチル（２５．１ｇ、９６．０３１ｍｍｏｌ）及びシクロペンタノール（１８．９８０ｇ、２０ｍＬ、２２０．３６ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ３（２００ｍＬ）溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（２．７６００ｇ、２．４０００ｍＬ、１９．４４６ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、その後、室温で２時間撹拌した。反応混合物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を添加し、溶媒を減圧下で除去した。水溶液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、相を分離した。有機層をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗溶液を最初に逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ$_{18}$、溶離液：５～１００％メタノール／水）により精製した。生成物を含む画分を合わせ、メタノールの大部分を減圧下で除去した。水溶液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、淡黄色の油として（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロペントキシ）プロパン酸メチル（１２．９ｇ、４２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４３－７．３０（ｍ、５Ｈ）、５．５９（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０－５．０８（ｍ、２Ｈ）、４．４７（ｄｔ、Ｊ＝８．８、３．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８９－３．７９（ｍ、２Ｈ）、３．７６（ｓ、３Ｈ）、３．６１（ｄｄ、Ｊ＝９．３、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７３－１．５４（ｍ、６Ｈ，水と重複）、１．５３－１．４３（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３２１．１５７６、実測値３２２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８９分。混合画分を合わせ、逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ$_{18}$。勾配：２０～７０％メタノール／水）により精製して、淡黄色の油として（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロペントキシ）プロパン酸メチル（１１ｇ、３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４２－７．３０（ｍ、５Ｈ）、５．５９（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０－５．０８（ｍ、２Ｈ）、４．４７（ｄｔ、Ｊ＝８．７、３．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８９－３．８０（ｍ、２Ｈ）、３．７６（ｓ、３Ｈ）、３．６１（ｄｄ、Ｊ＝９．３、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７０－１．５５（ｍ、６Ｈ，水と重複）、１．５３－１．４４（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３２１．１５７６、実測値３２２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８９分。精製によりまた、淡黄色の油として（２Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（シクロペントキシ）プロパン酸メチル（３．１４ｇ

、１０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４２－７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．１９－５．０５（ｍ、３Ｈ）、４．０８－３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、３．６７－３．５４（ｍ、１Ｈ）、３．４４－３．３３（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．４６（ｍ、８Ｈ，水と重複）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３２１．１５７６、実測値３２２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８３分。ＬＣ法Ｉ。

【０５５２】

ステップ２：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（シクロペントキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル

【化４７１】

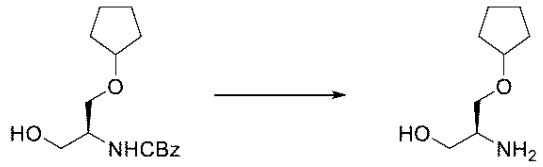


（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（シクロペントキシ）プロパン酸メチル（１．００３ｇ、３．１１７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）及びメタノール（５０μＬ）溶液に水素化ホウ素リチウム（２０８ｍｇ、９．５４８４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を４時間撹拌し、次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。温度を１０℃未満に維持するために、二相性溶液に重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を緩徐に添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色の油としてＮ－［（１Ｓ）－１－（シクロペントキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル（９０２ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４１－７．３０（ｍ、５Ｈ）、５．５２－５．４１（ｍ、１Ｈ）、５．１２（ｓ、２Ｈ）、３．９３－３．７８（ｍ、３Ｈ）、３．７７－３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．６６－３．５３（ｍ、２Ｈ）、２．７０（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７９－１．４８（ｍ、８Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９３．１６２７２、実測値２９４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７３分；ＬＣ法Ｉ。

【０５５３】

ステップ３：（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロペントキシ）プロパン－１－オール

【化４７２】



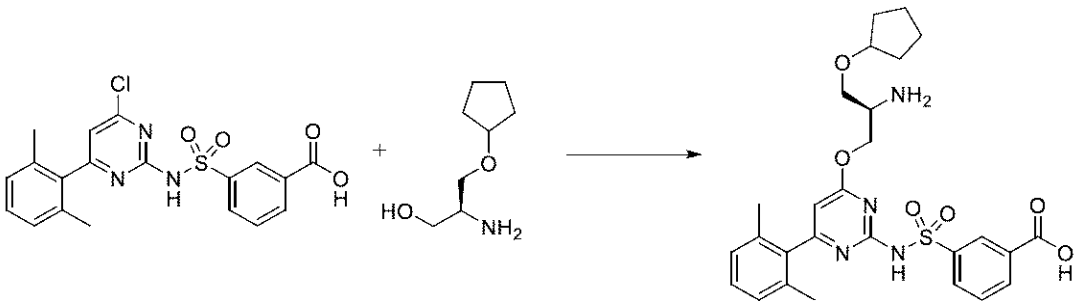
Ｎ－［（１Ｓ）－１－（シクロペントキシメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ベンジル（２．２０７ｇ、７．２１４８ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）溶液を窒素で１０分間スパージし、その後、パラジウム炭素（７７２ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．７２５４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、懸濁液を水素で５分間スパージし、その後、水素雰囲気下で２５時間撹拌した。懸濁液を窒素で１０分間スパージし、その後、セライトに通して濾過し、ＭｅＯＨ（２×１００ｍＬ）で洗浄した。溶液を真空中で濃縮し、残渣をジエチルエーテル（２０ｍＬ）で希釈した。０℃の溶液に塩化水素のジエチルエーテル溶液（７．５ｍＬ　２Ｍ、１５．０００ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物にヘプタン（２０ｍＬ）を加え、懸濁液を０℃で１５分間撹拌した。固体を濾過し、ヘプタン（２×２０ｍＬ）で洗浄して、淡灰色の固体として（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロペントキシ）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１．２７ｇ、８５％）を得て、これを更に

精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．９７（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．３２－５．２１（ｍ、１Ｈ）、３．９４－３．８６（ｍ、１Ｈ）、３．６３－３．５４（ｍ、１Ｈ）、３．５４－３．４６（ｍ、２Ｈ）、３．４６－３．３９（ｍ、１Ｈ）、３．２２－３．１２（ｍ、１Ｈ）、１．７２－１．５５（ｍ、６Ｈ）、１．５３－１．４１（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．１２５９３、実測値１６０．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．６８分；ＬＣ法Ｉ。

【０５５４】

ステップ４：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロペントキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４７３】

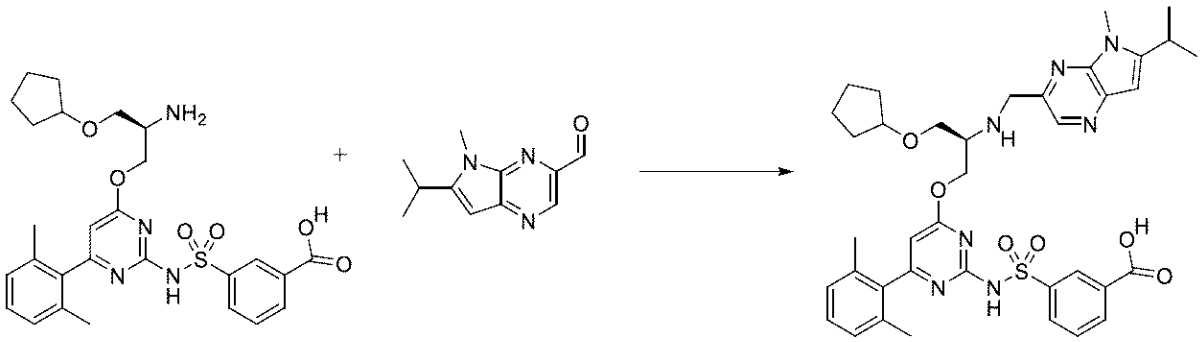


（２Ｓ）－２－アミノ－３－（シクロペントキシ）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１．００９ｇ、４．８９８４ｍｍｏｌ）及び３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２．０１２ｇ、４．８１４９ｍｍｏｌ）のＭｅＴＨＦ（５０ｍＬ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．８４５ｇ、２９．６０４ｍｍｏｌ）を１０℃で少量ずつに分けて添加した。反応物を１５℃で３時間撹拌した。混合物を氷冷浴で５℃まで冷却し、その後、ＨＣｌ　１Ｎ水溶液（１００ｍＬ）で緩徐に酸性化した。相を分離し、水層をＭｅ－ＴＨＦ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ$_{18}$。勾配：５～３０％アセトニトリル／酸性水（０．１％ｗ／ｗ　ＨＣｌ））による精製により、ベージュ色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロペントキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２．５９ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$　ｗｉｔｈ　ＴＦＡ）δ　８．４４（ｔ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｂｒ．ｄ、Ｊ＝３．４　Ｈｚ、３Ｈ）、８．１７－８．１２（ｍ、２Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｔ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３１（ｓ、１Ｈ）、４．３６（ｄ、Ｊ＝５．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９８－３．９１（ｍ、１Ｈ）、３．７４－３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６４－３．５８（ｍ、１Ｈ）、３．５７－３．５１（ｍ、１Ｈ）、２．００（ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．７３－１．５３（ｍ、６Ｈ）、１．５２－１．４１（ｍ、２Ｈ）、２Ｈ欠落、交換可能なプロトン。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４０．２０４３、実測値５４１．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４分；ＬＣ法Ｉ。

【０５５５】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（シクロペントキシ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４７４】

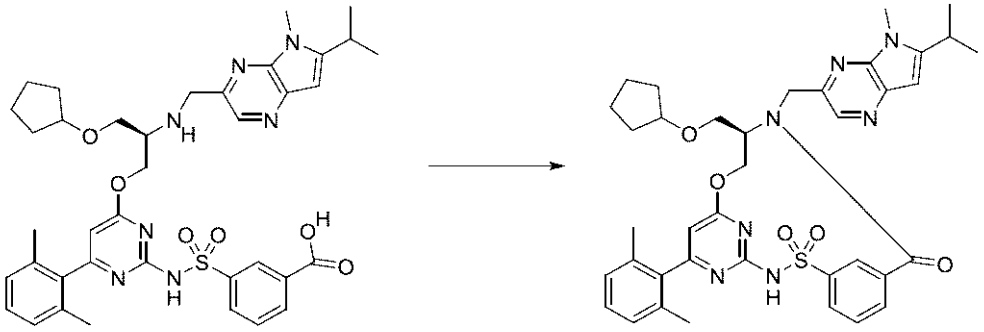


４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（シクロペントキシ）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、塩酸塩（４５ｍｇ、０．０７７９８ｍｍｏｌ）及び６－イソプロピル－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１５．９ｍｇ、０．０７８２３ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（３００μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５５ｍｇ、０．２５９５ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、薄茶色の固体として生成物を得た。３－［［４－［（２Ｒ）－３－（シクロペントキシ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４１ｍｇ、６９％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７２７．３１５２、実測値７２８．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５６分。ＬＣ法Ａ。

【０５５６】

ステップ６：（１１Ｒ）－１１－（シクロペントキシメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１２１）

【化４７５】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（シクロペントキシ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４１ｍｇ、０．０５３６４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．９ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１５ｍｇ、０．０８５４３ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて４－メチルモルホリン（４０μＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ

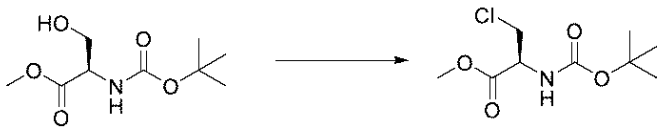
、その後、室温で２時間撹拌させた。反応混合物の分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）による精製により、黄色の固体として以下を得た。（１１Ｒ）－１１－（シクロペントキシメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２４ｍｇ、６２％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８５（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、７．８０（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、５．５３－５．４１（ｍ、２Ｈ）、４．６９（ｄ、Ｊ＝１５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９－４．２４（ｍ、２Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．８６－３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．６７－３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．１７（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０８（ｓ、６Ｈ）、１．７３－１．６１（ｍ、５Ｈ）、１．６１－１．４７（ｍ、３Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０９．３０４６、実測値　７１０．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９８分。ＬＣ法Ａ。

【０５５７】

実施例６８：化合物Ｉ－１２３　及び化合物Ｉ－１５４の調製

ステップ１：（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－クロロ－プロパン酸メチル

【化４７６】

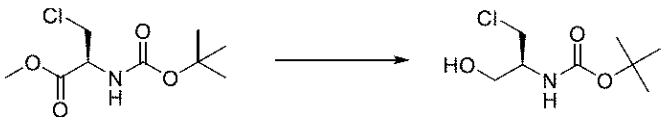


トリフェニルホスフィン（６．５８ｇ、２５．０８７ｍｍｏｌ）及びヘキサクロロエタン（５．９４ｇ、２５．０９１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８５ｍＬ）溶液を、アルゴン雰囲気下で（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－ヒドロキシ－プロパン酸メチル（５ｇ、２２．８０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１７ｍＬ）溶液に一度に添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチした。生成物をジクロロメタン（２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮し、次いでジエチルエーテル（５０ｍＬ）でトリチュレーションした。溶媒の濾過及び蒸発後、粗生成物を、０％～２０％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出する８０ｇのシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－クロロ－プロパン酸メチル（３．９３ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．５５－５．３４（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０２－３．８３（ｍ、２Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３７．０７６７８、実測値ヌル（Ｍ＋）＋；１３８．２（Ｍ－９９）＋；保持時間：１．７分；ＬＣ法Ｉ。

【０５５８】

ステップ２：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（クロロメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４７７】

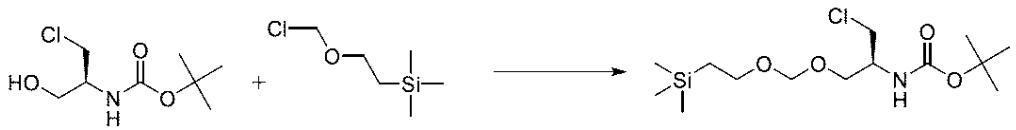


（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－クロロ－プロパン酸メチル（３．９３ｇ、１６．５３５ｍｍｏｌ）のエタノール（４７ｍＬ）及びＴＨＦ（９ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素リチウム（４４１ｍｇ、１８．２２０ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。反応混合物を室温まで緩徐に加温させ、更に一晩撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）でクエンチした。その後、揮発物を蒸発させ、残渣を水（６０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）との間に分配した。分離した後、水相をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空で濃縮して、淡黄色の油としてＮ－［（１Ｓ）－１－（クロロメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．５３ｇ、９４％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ５．０１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０８－３．９０（ｍ、１Ｈ）、３．８９－３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．８０－３．５８（ｍ、３Ｈ）、２．１３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２０９．０８１８８、実測値１１０．２（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．５分；ＬＣ法Ｉ。

【０５５９】

ステップ３：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（クロロメチル）－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４７８】

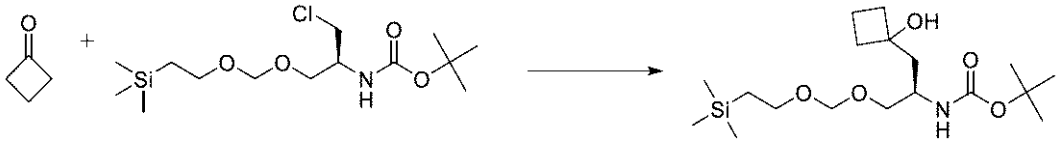


Ｎ－［（１Ｓ）－１－（クロロメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．５３ｇ、１６．８３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７０ｍＬ）溶液にジイソプロピルエチルアミン（４．６００４ｇ、６．２ｍＬ、３５．５９５ｍｍｏｌ）、続いて２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（５．２７５２ｇ、５．６ｍＬ、３１．６４１ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。冷却浴を除去し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、次いで水（５０ｍＬ）を添加し、有機相を分離した。生成物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、０％～１５％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出する８０ｇのシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－［（１Ｓ）－１－（クロロメチル）－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．１７５ｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ５．１１－４．９６（ｍ、１Ｈ）、４．６９（ｓ、２Ｈ）、４．０２（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．８１（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、３．９ Ｈｚ、１Ｈ）、３．７６－３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．６７－３．５３（ｍ、４Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）、１．０２－０．９２（ｍ、２Ｈ）、０．０４（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値３３９．１６３２７、実測値０．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１１分；ＬＣ法Ｉ。

【０５６０】

ステップ４：Ｎ－［（１Ｒ）－１－［（１－ヒドロキシシクロブチル）メチル］－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４７９】

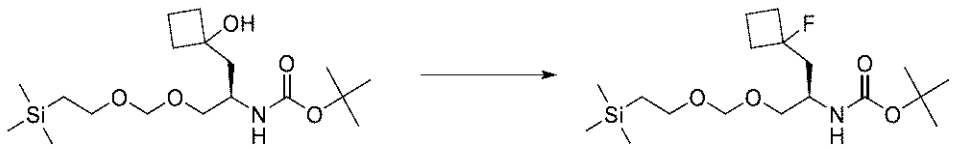


Ｎ$_2$雰囲気下、－７８℃で冷却したＮ－［（１Ｓ）－１－（クロロメチル）－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８９ｇ、８．５０１７ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１１５ｍＬ）撹拌溶液にｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン（１３．９ｍＬ　１．６Ｍ、２２．２４０ｍｍｏｌ）を滴加した。１５分間撹拌し続け、その後、ＴＨＦ中のリチウム２Ｈ－ナフタレン－２－イド（５２ｍＬ　１Ｍ、５２．０００ｍｍｏｌ）を５分かけて滴加した。溶液を－７８℃で１時間撹拌し、次いで、シクロブタノン（１．５９４６ｇ、１．７ｍＬ、２２．７５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を（分子篩上で一晩）滴加した。反応混合物を－７８℃で１６時間撹拌し、その後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）を滴加してクエンチし、室温に到達させた。反応物をＭＴＢＥ（１５０ｍＬ）及び飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＭＴＢＥ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わ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。残渣を、０％～２０％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出する１２０ｇのシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製して、無色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－［（１－ヒドロキシシクロブチル）メチル］－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８５ｇ、８９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３７５．２４４１、実測値３９８．２（Ｍ＋２３）＋；ヌル（Ｍ－）＋；保持時間：２．０５分；ＬＣ法Ｉ。

【０５６１】

ステップ５：Ｎ－［（１Ｒ）－１－［（１－フルオロシクロブチル）メチル］－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４８０】



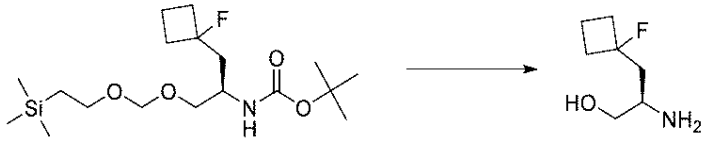
Ｎ－［（１Ｒ）－１－［（１－ヒドロキシシクロブチル）メチル］－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、３．１９５１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）中に溶解させた。この溶液に、ピリジン（５０８．５６ｍｇ、０．５２ｍＬ、６．４２９３ｍｍｏｌ）、続いて、ＴＨＦ中のデオキソフルオル（ｄｅｏｘｏｆｌｕｏｒ）（８８２．３０ｍｇ、１．７３ｍＬの５０％（ｗ／ｗ）、１．９９４０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じた混合物を、室温で一晩撹拌した。反応は完了しなかった。ピリジン（２５４．２８ｍｇ、０．２６ｍＬ、３．２１４７ｍｍｏｌ）を更にもう１回添加し、続いてＴＨＦ中のデオキソフルオル（３５１．９０ｍｇ、０．６９ｍＬの５０％（ｗ／ｗ）、０．７９５３ｍｍｏｌ）を添加して、反応を完了した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。反応混合物を、１０％クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム（水溶液）（３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、０％～３０％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出する４０ｇのシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製して、無色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－［（１－フルオロシクロブチル）メチル］－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６６ｍｇ、２２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．９５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．６８（ｓ、２Ｈ

）、３．９４（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．６７－３．５９（ｍ、３Ｈ）、３．５９－３．５０（ｍ、１Ｈ）、２．４０－２．２２（ｍ、３Ｈ）、２．２０－２．０８（ｍ、１Ｈ）、２．０７－１．７９（ｍ、４Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．０１－０．９３（ｍ、２Ｈ）、０．０３（ｓ、９Ｈ）．１９Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ－１３０．１３～－１３１．６７（ｍ，１Ｆ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３７７．２３９７８、実測値４００．２（Ｍ＋２３）$^+$；保持時間：２．１８分；ＬＣ法Ｉ。

【０５６２】

ステップ６：（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－フルオロシクロブチル）プロパン－１－オール

【化４８１】

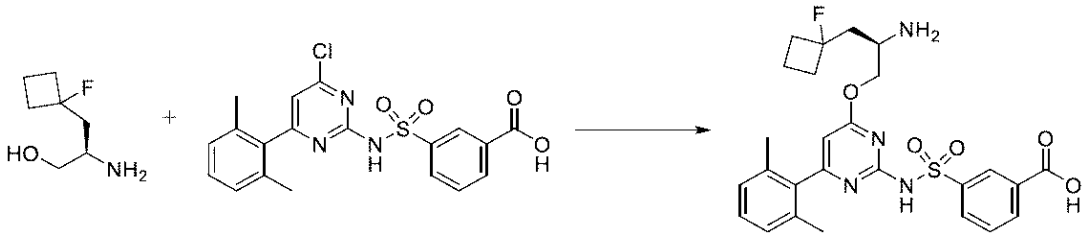


ＤＣＭ（６ｍＬ）中に溶解したＮ－［（１Ｒ）－１－［（１－フルオロシクロブチル）メチル］－２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６６ｍｇ、０．７０４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１．４８００ｇ、１ｍＬ、１２．９８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮乾固して、（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－フルオロシクロブチル）プロパン－１－オール（トリフルオロ酢酸塩）（１８４ｍｇ、１００％）を粗褐色油として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４７．１０５９４、実測値１４８．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．３４分；ＬＣ法Ｉ。

【０５６３】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－フルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４８２】



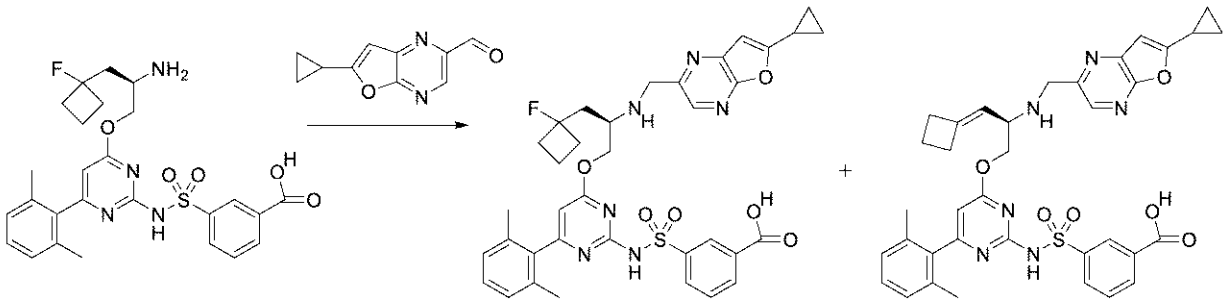
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（８８ｍｇ、０．２１０６ｍｍｏｌ）及び（（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－フルオロシクロブチル）プロパン－１－オール（トリフルオロ酢酸塩）（４５ｍｇ、０．１７２３ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（１１．３ｍＬ）及びＤＭＦ（１．１ｍＬ）溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１００ｍｇ、１．０４０５ｍｍｏｌ）を０　℃で一度に添加し、混合物を室温で０．５時間撹拌した。第２の量のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５０ｍｇ、０．５２０３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。混合物を０℃で１Ｎ塩酸（５ｍＬ）で酸性化し、相を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固した。残渣を、ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％（ｗ／ｗ）ＨＣｌ含有）（１ＣＶでは５％、次いで２５ＣＶにわたって１００％）を使用した１５．５ｇ　Ｃ$_{18}$　Ｇｏｌｄカートリッジでの逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物を最小量のアセトニトリル及び水中に溶解させ、一晩凍結乾燥させて、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－フルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモ

イル］安息香酸（塩酸塩）（２２ｍｇ、１５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２８．１８４２７、実測値５２９．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３６分；ＬＣ法Ｊ。

【０５６４】

ステップ８：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－フルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、及び３－［［４－［（２Ｒ）－３－シクロブチリデン－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４８３】



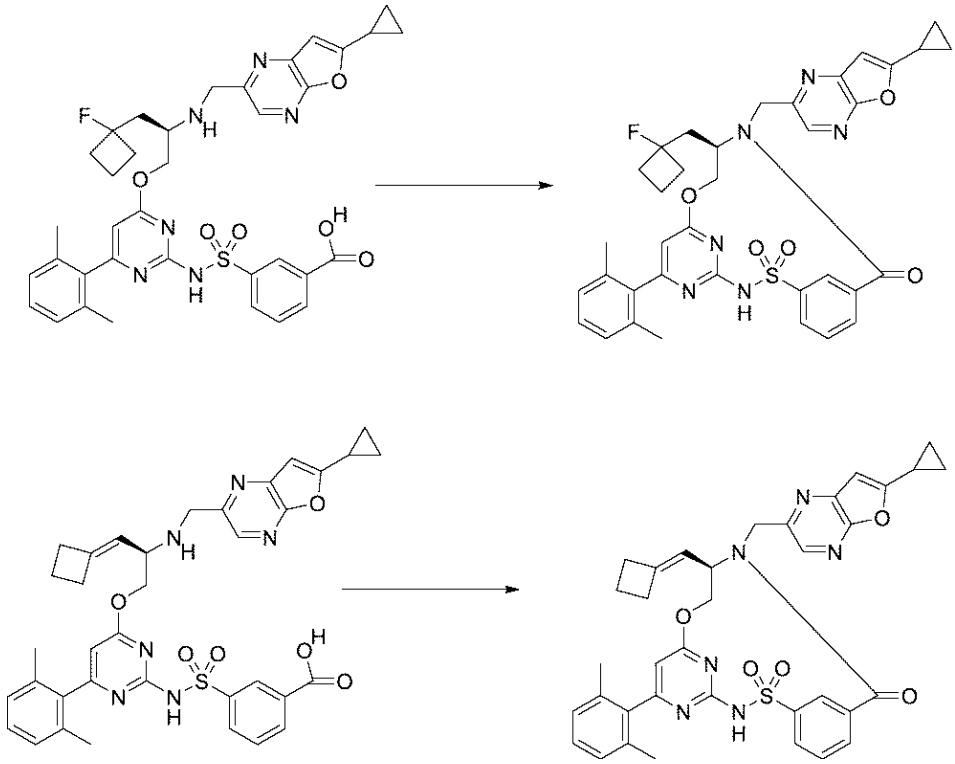
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－フルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、塩酸塩（４０ｍｇ、０．０７０７９ｍｍｏｌ）及び６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１３．４ｍｇ、０．０７１２１ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（３００μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５５ｍｇ、０．２５９５ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、どちらも白色の固体の２つの画分を得た。３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－フルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２０ｍｇ、３８％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７００．２４７９、実測値７０１．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５３分。及び３－［［４－［（２Ｒ）－３－シクロブチリデン－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９ｍｇ、１８％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８０．２４１７、実測値６８１．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４４分。ＬＣ法Ａ。

【０５６５】

ステップ９：（１１Ｒ）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－フルオロシクロブチル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、化合物Ｉ－１２３、及び（１１Ｒ）－１１－（シクロブチリデンメチル）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１

．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、化合物Ｉ－１５４

【化４８４】



２つの別個の反応を実施した。反応１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－フルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２０ｍｇ、０．０２７１３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（８ｍｇ、０．０４５５７ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（２０μＬ、０．１８１９ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。反応２：３－［［４－［（２Ｒ）－３－シクロブチリデン－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９ｍｇ、０．０１２５５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（０．５ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（４ｍｇ、０．０２２７８ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（１０μＬ、０．０９０９６ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。両方の反応物がかなりの量の他の成分を有していたため、２つの反応物を合わせ、分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により精製して、白色固体として２つの生成物を得た。第１に溶出した化合物（１１Ｒ）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－フルオロシクロブチル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１０ｍｇ、５３％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．００（ｓ、１Ｈ）、８．６５（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３５（ｓ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６

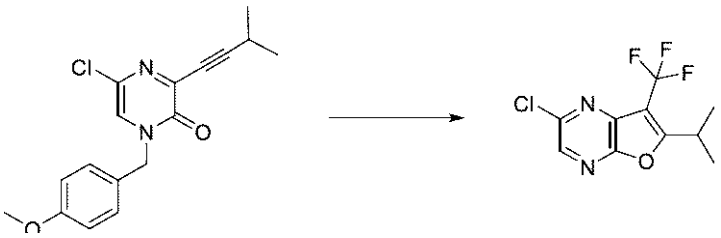
Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３２（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６－４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．３１（ｔ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．３２－２．１６（ｍ、２Ｈ）、２．１６－２．０４（ｍ、２Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、２．００－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．８４－１．７１（ｍ、１Ｈ）、１．５０－１．４０（ｍ、１Ｈ）、１．３９－１．３１（ｍ、１Ｈ）、１．２０－１．１０（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　６８２．２３７３７、実測値６８３．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０３分。及び第２に溶出した化合物は、（１１Ｒ）－１１－（シクロブチリデンメチル）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２．５ｍｇ、１４％）を溶出した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６５（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３２（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６１（ｓ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、５．３８－５．２８（ｍ、２Ｈ）、５．２５（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７１－４．６０（ｍ、１Ｈ）、４．４６－４．３５（ｍ、２Ｈ）、２．７２－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．３５－２．２１（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．０９（ｍ、１Ｈ）、２．０１（ｓ、６Ｈ）、１．９６－１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．８２－１．７０（ｍ、１Ｈ）、１．２２－１．１０（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６２．２３１１４、実測値６６３．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９６分。ＬＣ法Ａ。

【０５６６】

実施例６９：化合物１２６の調製

ステップ１：２－クロロ－６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化４８５】



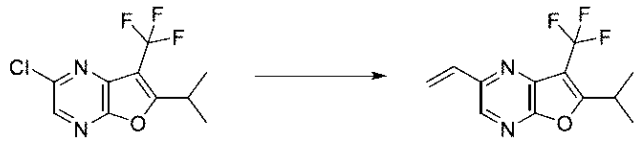
オーブン乾燥マイクロ波バイアルに、５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－オン（５ｇ、１５．７８４ｍｍｏｌ）、梅本試薬（９．５７ｇ、２３．６６８ｍｍｏｌ）、ＣｕＢｒ（２．２８ｇ、１５．８９４ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。次いで、無水ＤＭＡ（１３．３ｍＬ）を添加し、混合物を５０℃で３０分間加熱し、次いで、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応物に１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）を添加し、ジエチルエーテル（３×１００ｍＬ）で抽出し、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（トルエンを用いて３３０ｇシリカカートリッジにロードし、２０分間にわたって０～１％ジエチルエーテル／ヘキサン勾配で溶出し、次いで１％ジエチルエーテル／ヘキサンで４０分間保持した）によって精製し、無色の固体として２－クロロ－６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１４５ｇ、４１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２８（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５１（ｍ，１Ｈ），１．４４（

ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６４．０２７７、実測値２６５．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．６１分；ＬＣ法Ｄ。

【０５６７】

ステップ２：６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）－２－ビニル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化４８６】

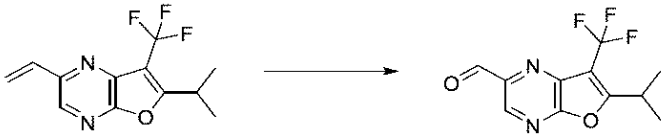


アルゴン雰囲気下で、２－クロロ－６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．９５ｇ、６．２６３４ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（２．４７ｇ、１８．４４０ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４１９．０ｍｇ、０．５１３１ｍｍｏｌ）をバイアルに添加した。混合物に、脱気したＥｔＯＨ（５８ｍＬ）及びＴＥＡ（３．３６１４ｇ、４．６３ｍＬ、３３．２１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を更に５分間脱気し、アルゴン下で密封し、９０℃の油浴中で３０分間加熱した。反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（トルエンを用いて２２０ｇシリカカートリッジにロードし、５０分間にわたって０～３．５％ジエチルエーテル／ヘキサン勾配で溶出した）によって精製し、白色固体として６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）－２－ビニル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１ｇ、６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５６．０８２３４、実測値２５７．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．７６分；ＬＣ法Ｄ。

【０５６８】

ステップ３：６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化４８７】



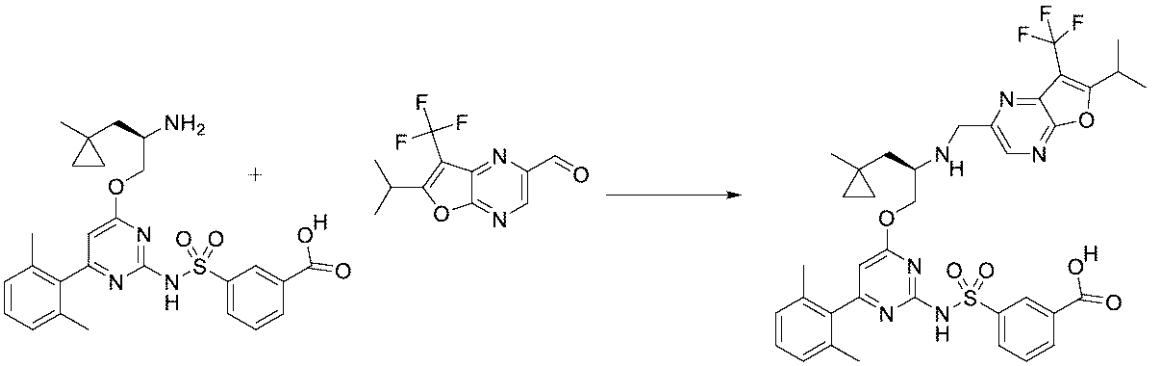
６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）－２－ビニル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（１２０ｍｇ、０．４６８３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．２０ｍＬ）Ｈ２Ｏ（０．４０８ｍＬ）の溶液に、ピリジン（７４．３２８ｍｇ、０．０７６ｍＬ、０．９３９７ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＯＨ中のOsO_4（０．２４０ｍＬ　２．５％（ｗ／ｖ）、０．０２３６ｍｍｏｌ）、次いで$NaIO_4$（４００ｍｇ、１．８７０１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。次いで、ｔＢｕＯＨ中のOsO_4（１．２ｍＬの２．５％（ｗ／ｖ）、０．１１８０ｍｍｏｌ）及びピリジン（１４６．７０ｍｇ、０．１５０ｍＬ、１．８５４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（トルエンを用いて１２ｇシリカカートリッジロードし、３０分間にわたって０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、無色の油として６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（６４．６ｍｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１０．２４（ｓ、１Ｈ）、８．９７（ｓ、１Ｈ）、３．６３（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４７０　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－５６．９２．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５８．０６１６、実測値２

５９．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４５分；ＬＣ法Ｈ。

【０５６９】

ステップ４：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４８８】

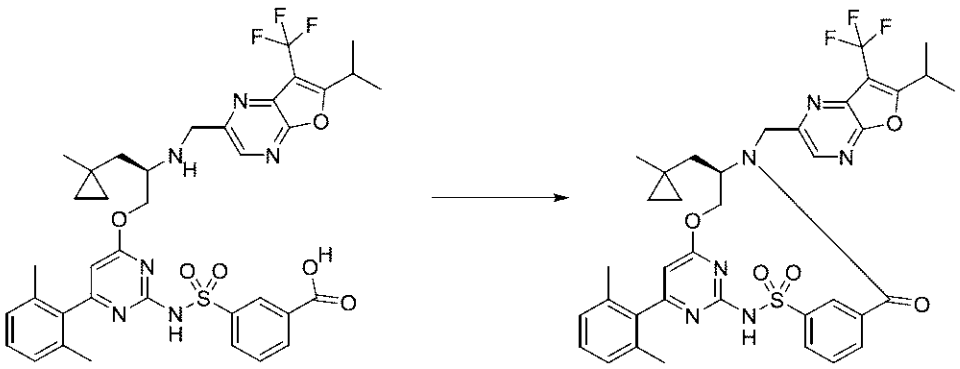


４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９０ｍｇ、０．１６４５ｍｍｏｌ）、６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（４３．０ｍｇ、０．１６６５ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．７５ｍＬ）、及び酢酸（１３．２μＬ、０．２３２１ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（６０．２μＬ、０．３４５６ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２１０．７ｍｇ、０．９９４１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で２時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９９．１ｍｇ、７３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７５２．２６０４、実測値７５３．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６３分；ＬＣ法Ａ。

【０５７０】

ステップ５：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１２６）

【化４８９】



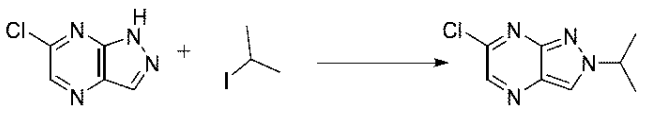
３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９９．１ｍｇ、０．１２０５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中ＣＤＭＴ（２１．９ｍｇ、０．１２４７ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（６０．３μＬ、０．５４８５ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ及びＭｅＯＨで希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－イソプロピル－７－（トリフルオロメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３２．５ｍｇ、３６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１７－８．７５（ｍ、０Ｈ）、８．６３－８．５８（ｍ、２Ｈ）、７．９９（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、５．３８－５．３０（ｍ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝１４．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０－４．４０（ｍ、２Ｈ）、４．２０（ｄ、Ｊ＝１４．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６（ｈ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．８４（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４７－１．４２（ｍ、７Ｈ）、０．４４（ｓ、３Ｈ）、０．３６－０．２９（ｍ、１Ｈ）、０．２７－０．１９（ｍ、１Ｈ）、０．１５－０．０８（ｍ、１Ｈ）、０．０３－０．００（ｍ、１Ｈ）．^{19}ＦＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－５６．６８．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７３４．２４９８、実測値７３５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０８分；ＬＣ法Ａ。

【０５７１】

実施例７０：化合物Ｉ－１２８の調製

ステップ１：６－クロロ－２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン

【化４９０】



０℃の６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５ｇ、３１．３８０ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、ＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ）（５０ｍＬ　１Ｍ、５０．０００ｍｍｏｌ）、続いて、２－ヨードプロパン（１７．０３０ｇ、１０ｍＬ、１００．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で５分間、その後、７０℃で１８時間撹拌した。その後、混合物を室温まで冷却し、混合物をセライトパッドで濾過した。セライトパッドをＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で洗浄し、混合物を真空中で濃縮した。水（２５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）を添加し、有機層を水（２×２５０ｍＬ）及びブライン（１×２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、５～１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸水溶液）勾配で溶出する、１００ｇ　C_{18}ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、有機溶媒を蒸発させた。その後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の固体として６－クロロ－２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１．１５ｇ、１９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．４６（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、４．８４（ｓｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６９（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９６．０５１５７、実測値１９７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５４分；ＬＣ法Ｉ。

【０５７２】

ステップ２：２－イソプロピル－６－ビニル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン

【化４９１】



６－クロロ－２－イソプロピル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１．１５ｇ、５．８４２５ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液に、トリブチル（ビニル）スタンナン（３．７ｇ、１１．６６８ｍｍｏｌ）、続いて塩化リチウム（７４５ｍｇ、１７．５７３ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（２２５ｍｇ、１．１８１４ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気させ、次に$Pd(PPh_3)_4$（６７５ｍｇ、０．５８４１ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１０分間通気した。混合物を８０℃で４時間撹拌し、その後、室温まで冷却した。ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を添加し、混合物をセライトパッドで濾過した。パッドをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）ですすぎ、混合物を真空中で濃縮した。粗混合物を、５～１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸水溶液）勾配で溶出する、２７５ｇ　C_{18}ＧＯＬＤカートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、有機溶媒を蒸発させた。その後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黒色の油として２－イソプロピル－６－ビニル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９７０ｍｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．６６（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、６．９８（ｄｄ、Ｊ＝１７．６、１１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５２（ｄ、Ｊ＝１７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．７３（ｄ、Ｊ＝１１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４（ｓｐｔ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ），１．７１（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８８．１０６２、実測値１８９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４５分；ＬＣ法Ｉ。

【０５７３】

ステップ３：２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－カルバルデヒド

【化４９２】

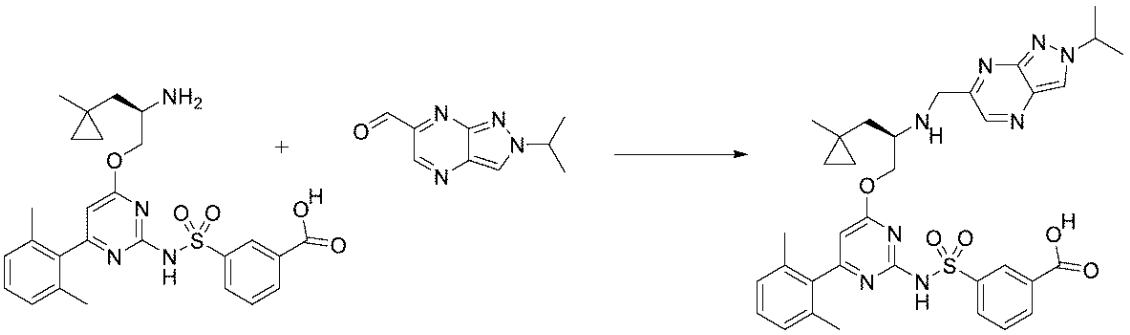


０℃の２－イソプロピル－６－ビニル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９５０ｍｇ、４．９４１１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の混合物撹拌溶液に、ＮＭＯ（１．１６ｇ、９．９０２２ｍｍｏｌ）、続いてＯｓＯ$_4$（ｔＢｕＯＨ溶液中）（２．５ｇ、２．５％（ｗ／ｗ）、０．２４５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で５分間撹拌し、その後、過ヨウ素酸ナトリウム（４．２５ｇ、１９．８７０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１５分間、その後、室温で２時間撹拌した。水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出するシリカゲルカートリッジ（４０ｇ　Ｇｏｌｄ）でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に黄色の油として２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－カルバルデヒド（５００ｍｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　１０．２１（ｓ、１Ｈ）、９．１８（ｓ、１Ｈ）、８．３７（ｓ、１Ｈ）、４．９５（ｓｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９０．０８５４６、実測値１９１．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．０８分；ＬＣ法Ｋ。

【０５７４】

ステップ４：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化４９３】



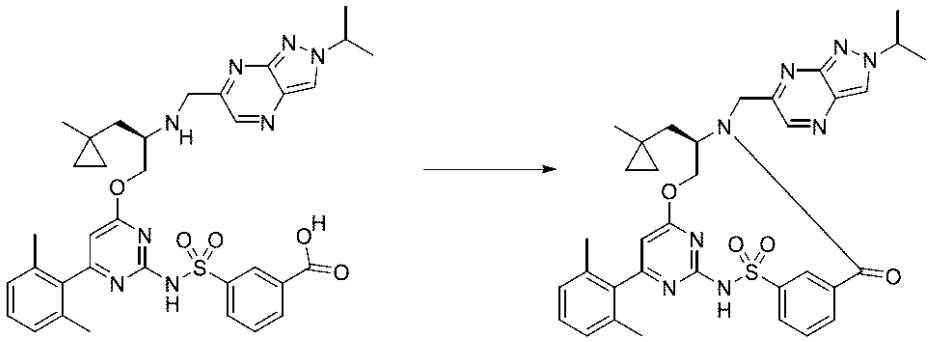
４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８９．５ｍｇ、０．１６３６ｍｍｏｌ）、２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－カルバルデヒド（３１．５ｍｇ、０．１６５６ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．７５ｍＬ）、及び酢酸（１３．９μＬ、０．２４４４ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（５９．９μＬ、０．３４３９ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２１０．５ｍｇ、０．９９３２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、赤白色（ｒｅｄ－ｗｈｉｔｅ）の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピ

ル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８３．９ｍｇ、７０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８４．２８４２４、実測値６８５．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２１分。ＬＣ法Ａ。

【０５７５】

ステップ５：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物　Ｉ－１２８－）

【化４９４】

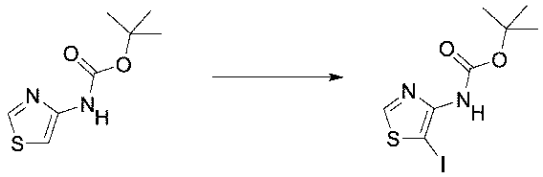


３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８３．９ｍｇ、０．１１４０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（９．５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（２１．９ｍｇ、０．１２４７ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（６２．７μＬ、０．５７０３ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に２２時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２８．９ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．６２－８．５８（ｍ、１Ｈ）、８．３３（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２０（ｓ、１Ｈ）、５．３５（ｄ、Ｊ＝１４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３２－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．８６（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４－４．３９（ｍ、２Ｈ）、４．１６（ｄ、Ｊ＝１４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９９（ｓ、６Ｈ）、１．８４－１．７７（ｍ、１Ｈ）、１．７１（ｄ、６Ｈ）、１．５９－１．４９（ｍ、１Ｈ）、０．４８（ｓ、３Ｈ）、０．３７－０．３０（ｍ、１Ｈ）、０．２９－０．２０（ｍ、１Ｈ）、０．１７－０．１０（ｍ、１Ｈ）、０．０５－０．０１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６６．２７３７、実測値６６７．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６７分。ＬＣ法Ａ。

【０５７６】

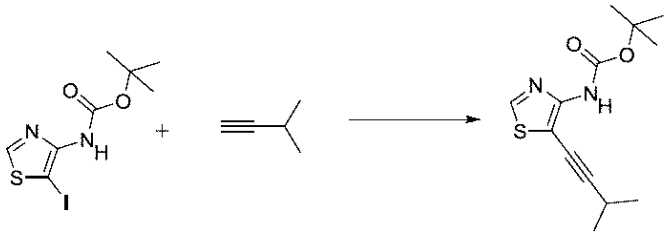
実施例７１：化合物ＩＩＩ－２０の調製

ステップ１：Ｎ－（５－ヨードチアゾール－４－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化４９５】



火力乾燥フラスコ（１０００ｍＬ）に、Ｎ－チアゾール－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．５ｇ、３１．８０９ｍｍｏｌ）、ＮＩＳ（８．４ｇ、３６．５８９ｍｍｏｌ）、及びＤＣＥ（３１９ｍＬ）を添加した。溶液をN_2下、室温で１７時間撹拌した。次いで、溶液をH_2O（２×５０ｍＬ）及び飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（カラム：３００グラムＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：５％～３０％酢酸エチル／ヘプタン、８ＣＶ）によって精製して、白色の結晶としてＮ－（５－ヨードチアゾール－４－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．４５５３ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．８８（ｓ、１Ｈ）、６．６３－６．４４（ｍ、１Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３２５．９５８６、実測値ヌル（Ｍ＋）＋；２７１．０（Ｍ－５５）＋；保持時間：１．６４分；ＬＣ法Ｉ。

【０５７７】
ステップ２：Ｎ－［５－（３－メチルブタ－１－イニル）チアゾール－４－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化４９６】

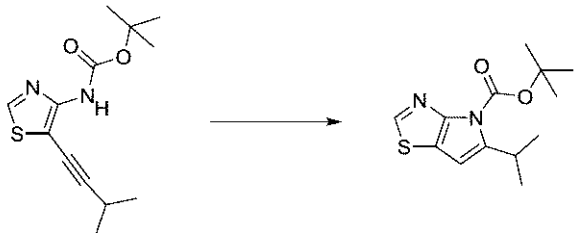


火力乾燥フラスコ（２５０ｍＬ）にＴＨＦ（６６ｍＬ）を添加した。その後、N_2を溶液中に１５分間通気した。その後、ＣｕＩ（３６７ｍｇ、１．９２７０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５５０ｍｇ、０．６７３５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１ｇ、３３．７６１ｍｍｏｌ）、及びＮ－（５－ヨードチアゾール－４－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．６３ｇ、２０．３２８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。混合物を５０℃で１５分間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（３．５ｍＬ）中の３－メチルブタ－１－イン（１．３８４７ｇ、２．７ｍＬ、２０．３２８ｍｍｏｌ）を４０分かけて添加した。反応物を５０℃で７時間撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、セライトパッドを通して濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：４０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：５～３０％酢酸エチル／ヘプタン、１２ＣＶ）によって精製して、白色の粉末としてＮ－［５－（３－メチルブタ－１－イニル）チアゾール－４－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．５ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．５１（ｓ、１Ｈ）、６．７７（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．９０－２．７９（ｍ、１Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、１．２８（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６６．１０８９、実測値２１１．２（Ｍ－５５）$^+$；保持時間：１．８３分；ＬＣ法Ｉ。

【０５７８】

ステップ３：５－イソプロピルピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４９７】

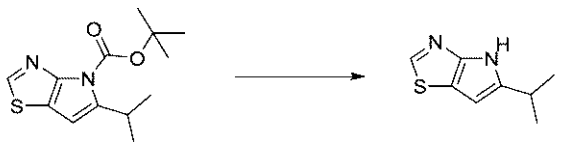


Ｎ－［５－（３－メチルブタ－１－イニル）チアゾール－４－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４ｇ、１５．０１７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２．８８ｇ、１５．１２２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（９．８ｇ、３０．０７８ｍｍｏｌ）を高圧管に添加し、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン（７．７６００ｇ、１０ｍＬ、６６．７７９ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（４０ｍＬ）を添加した。管をN_2で脱気し、８０℃で２４時間 撹拌した。混合物をセライトパッドにより濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：４０ｇ ＨＰ Ｇｏｌｄ、勾配：２％酢酸エチル／ヘプタン、４ＣＶ；５～３０％、酢酸エチル／ヘプタン、７ＣＶ）によって精製して、薄黄色固体として５－イソプロピルピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．３０９５ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ ８．５４（ｓ、１Ｈ）、６．３４－６．３２（ｍ、１Ｈ）、３．７２－３．６１（ｍ、１Ｈ）、１．６９（ｓ、９Ｈ）、１．３１（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２６６．１０８９、実測値２１１．２（Ｍ－５５）$^+$；保持時間：２．０５分；ＬＣ法Ｉ。

【０５７９】

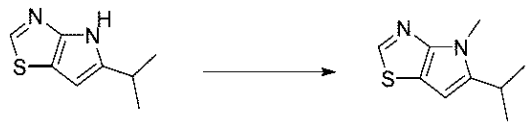
ステップ４：５－イソプロピル－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール

【化４９８】

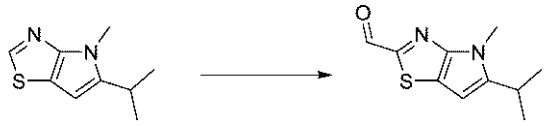


火力乾燥フラスコ（１０ｍＬ）に、５－イソプロピルピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．６ｇ、１７．２５３ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１８０ｍＬ）を添加した。溶液を氷飽和ＮａＣｌ溶液浴中で１５分間撹拌した。次いで、追加の漏斗を使用してＴＦＡ（８．８８００ｇ、６ｍＬ、７７．８７９ｍｍｏｌ）を滴加し、一晩（１５時間）撹拌した。フラスコを氷飽和ＮａＣｌ溶液浴中に保持しながら、追加の漏斗を使用して、追加のＴＦＡ（８８．８００ｇ、６０ｍＬ、７７８．７９ｍｍｏｌ）を１時間かけて添加した。結果として得られた溶液を５時間撹拌した。続いて、混合物を氷水（２００ｍＬ）に注いだ。その後、混合物のｐＨ値を冷ＮａＯＨ水溶液（６Ｎ）で８～９に調整した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、週末にわたって凍結乾燥させて、褐色の固体として粗５－イソプロピル－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール（２．６２７５ｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ ９．５６－９．２０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｓ、１Ｈ）、６．２２－６．０８（ｍ、１Ｈ）、３．１８－３．０２（ｍ、１Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝７．０ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値１６６．０５６４７、実測値１６７．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．７分；ＬＣ法Ｉ。

【０５８０】
ステップ５：５－イソプロピル－４－メチルピロロ［２，３－ｄ］チアゾール
【化４９９】



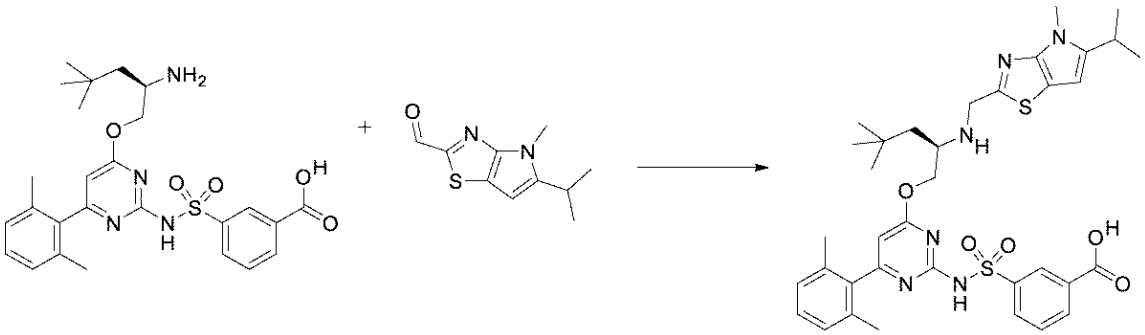
火力乾燥フラスコ中の５－イソプロピル－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール（２．６ｇ、１５．６２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５９ｍＬ）懸濁液に、炭酸セシウム（６．６２ｇ、２０．３１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を氷水浴中で２０分間撹拌した。次いで、硫酸ジメチル（３．０５９０ｇ、２．３ｍＬ、２４．２５２ｍｍｏｌ）を滴加した。その後、混合物を室温まで加温させ（水浴中）、一晩（２２時間）撹拌した。水浴を除去し、追加の硫酸ジメチル（１．１９７０ｇ、０．９ｍＬ、９．４９０１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（３ｇ、９．２０７６ｍｍｏｌ）を添加した。３時間後、反応混合物を冷水（１００ｍＬ）の添加によりクエンチした。結果として得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。層を分離し、有機層を合わせ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：４０グラムＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：２％酢酸エチル／ヘプタン、６ＣＶ；５％、４ＣＶ；次いで５％～２５％、５ＣＶ）によって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、黄色の液体として５－イソプロピル－４－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール（１．５３ｇ、５２％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４０（ｓ、１Ｈ）、６．１６（ｓ、１Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、３．１１－２．９９（ｍ、１Ｈ）、１．３３（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８０．０７２１１、実測値１８１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８２分；ＬＣ法Ｉ。
【０５８１】
ステップ６：５－イソプロピル－４－メチルピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－２－カルバルデヒド
【化５００】



５－イソプロピル－４－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール（１．１５ｇ、６．０９８６ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに、ＴＨＦ（４１．５ｍＬ）を添加した。溶液を－７８℃で２０分間撹拌した。次いで、ＬＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（１０．８ｍＬ　１Ｍ、１０．８００ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を４０分間撹拌し、ＤＭＦ（２．５４８８ｇ、２．７ｍＬ、３４．８７０ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を３時間撹拌した。次いで、混合物を冷飽和　ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、結果として得られた混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層及び水層を分離した。有機層を合わせ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗物質を、シリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：１２ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：５％酢酸エチル／ヘプタン、５ＣＶ；５～３０％、酢酸エチル／ヘプタン、１２ＣＶ）によって精製し、黄色固体として５－イソプロピル－４－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－２－カルバルデヒド（１．４ｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．９８－９．９４（ｍ、１Ｈ）、６．２９－６．２４（ｍ、１Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．１５－３．０７（ｍ、１Ｈ）、１．３８－１．３５（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０８．０６７０３、実測値２０９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８３分；ＬＣ法Ｉ。
【０５８２】

ステップ７：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（５－イソプロピル－４－メチルピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５０１】

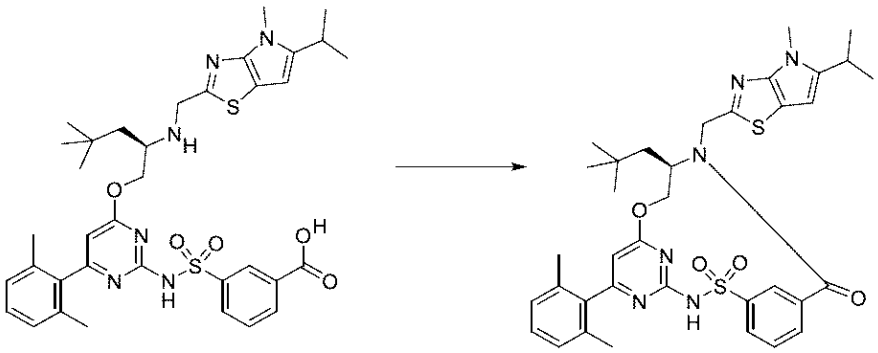


火力乾燥させたフラスコ（１００ｍＬ）に、５－イソプロピル－４－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－２－カルバルデヒド（１６２ｍｇ、０．２６６８ｍｍｏｌ）及び３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１４７ｍｇ、０．２６７７ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（２６ｍＬ）を添加した。溶液を氷水浴中で撹拌した。４０分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１７１ｍｇ、０．８０６８ｍｍｏｌ）を添加した。更に４０分後、追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ、０．３７７５ｍｍｏｌ）を添加した。更に４０分後、追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０７ｍｇ、０．５０４９ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を氷水浴で一晩撹拌した。混合物を蒸発させて、粗物質を得て、これをC_{18}での逆相クロマトグラフィー（カラム：１５．５ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：５～１００％アセトニトリル／水（０．１％（ｖ／ｖ）のＨＣｌ酸含有）、１８ＣＶ）により精製して、白色の粉末として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（５－イソプロピル－４－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９４ｍｇ、４３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　８．７１－８．６９（ｍ、１Ｈ）、８．２４－８．１９（ｍ、１Ｈ）、８．１９－８．１４（ｍ、１Ｈ）、７．６８－７．６２（ｍ、１Ｈ）、７．３２－７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１８－７．１３（ｍ、２Ｈ）、６．３０（ｓ、１Ｈ）、４．７８－４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．７５－４．６４（ｍ、３Ｈ）、４．５２－４．４６（ｍ、１Ｈ）、３．９４－３．８６（ｍ、１Ｈ）、３．８２－３．７８（ｍ、３Ｈ）、３．１５－３．０６（ｍ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．９９－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．７３－１．６７（ｍ、１Ｈ）、１．３１（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）、１．０５（ｓ、９Ｈ）、－０．１９－－０．３４（ｍ、３Ｈ）．（２Ｈ欠落、１つの不安定プロトン、おそらく水との重なり又はＤ－Ｈ交換に起因するアルケンプロトンである）ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ計算値７０４．２８１４３、実測値７０５．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６５分；ＬＣ法Ｉ。

【０５８３】

ステップ８：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（５－イソプロピル－４－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩＩ－２０）

【化５０２】



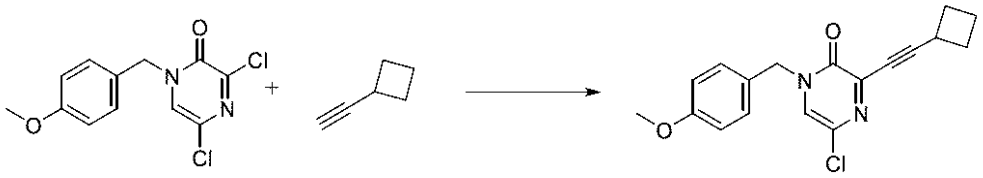
フラスコ（２５ｍＬ）中で、３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（５－イソプロピル－４－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６０ｍｇ、０．０７６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．７ｍＬ）及び酢酸エチル（５．４ｍＬ）に溶解させた。溶液を氷水浴中で冷却し、５分間撹拌した。次いで、トリエチルアミン（５８．０８０ｍｇ、８０μＬ、０．５７４０ｍｍｏｌ）を添加した。更に５分後、プロピルホスホン酸無水物の酢酸エチル溶液（１８１ｍｇ、５０％（ｗ／ｗ）、０．２８４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で１５分間撹拌し、その後、室温で一晩（１８時間）撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、結果として得られた溶液を減圧下で濃縮して、鮮黄色の油を得て、これをC_{18}での逆相クロマトグラフィー（カラム：１５．５ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ　C_{18}、勾配：３０～１００％アセトニトリル／水（０．１％（ｖ／ｖ）のＨＣｌを含有）、１８ＣＶ）により精製した。揮発物を減圧下で除去し、残りの水をメタノール（３×１０ｍＬ）と共蒸発させた。残渣を凍結乾燥させて、淡茶色の粉末として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（５－イソプロピル－４－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］チアゾール－２－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（塩酸塩）（２３ｍｇ、４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．７５－８．６９（ｍ、１Ｈ）、８．１９－８．１１（ｍ、１Ｈ）、７．９５－７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７５－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．１１－７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．３２－６．２８（ｍ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．４７（ｄ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３－５．２４（ｍ、１Ｈ）、４．７４－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．４３－４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．１９－４．０９（ｍ，１Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．０９－３．００（ｍ、１Ｈ）、２．０５（ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．９５－１．８４（ｍ、１Ｈ）、１．６１－１．５２（ｍ、１Ｈ）、１．３５－１．３１（ｍ、６Ｈ）、０．６１（ｓ、９Ｈ）．（２Ｈ欠落、不安定プロトン）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８６．２７０９、実測値６８６．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．１分；ＬＣ法Ｊ。

【０５８４】

実施例７２：化合物Ｉ－１３４の調製

ステップ１：５－クロロ－３－（２－シクロブチルエチニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン

【化５０３】

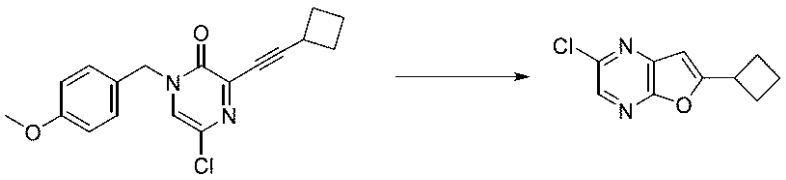


２０ｍＬのマイクロ波バイアルに、ＤＭＦ（４．５ｍＬ）及びＴＥＡ（１．７ｍＬ、１２．２０ｍｍｏｌ）中の３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（５７５ｍｇ、２．０１７ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２６ｍｇ、０．０３７０４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１８ｍｇ、０．０９４５１ｍｍｏｌ）を充填した。次いで、エチニルシクロブタン（２４５ｍｇ、３．０５８ｍｍｏｌ）を添加し、容器を密封した。混合物を８０℃μＷで１０分間照射した。反応混合物を冷却させ、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた物質を、１００％ヘキサン～８０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（２４ｇのシリカ）によって精製し、褐色のゴム質として、５－クロロ－３－（２－シクロブチルエチニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（６２１．２ｍｇ、９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３２８．０９７８７、実測値３２９．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．８８分。ＬＣ法Ａ。

【０５８５】

ステップ２：２－クロロ－６－シクロブチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化５０４】

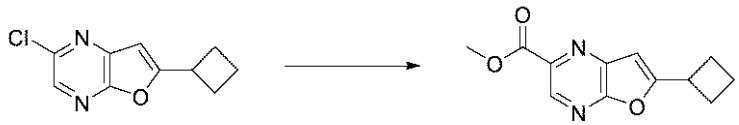


５－クロロ－３－（２－シクロブチルエチニル）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（６２１ｍｇ、１．８８９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホネート（２５ｍｇ、０．０９７３０ｍｍｏｌ）（銀塩）及びＴＦＡ（１．３ｍＬ、１６．８７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で６０分間撹拌した。残渣を真空中で濃縮し、次いで、１００％ヘキサンから３０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカ）によって精製し、オフホワイトの固体として、２－クロロ－６－シクロブチル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２３０ｍｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３７（ｓ、１Ｈ）、７．０５（ｓ、１Ｈ）、３．８６－３．７９（ｍ、１Ｈ）、２．４２－２．２８（ｍ、４Ｈ）、２．１４－２．０２（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．８９（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０８．０４０３４、実測値２０９．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．８５分。ＬＣ法Ａ。

【０５８６】

ステップ３：６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化５０５】



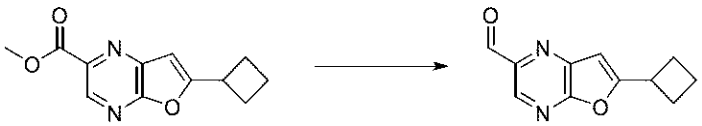
撹拌棒を備えた鋼製圧力容器中で、２－クロロ－６－シクロブチル－フロ［２，３－ｂ

]ピラジン（２２０ｍｇ、１．０５４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ（８８ｍｇ、０．１０７８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１０００μＬ、７．１７５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（９ｍＬ）中の混合物を、一酸化炭素（３ｇ、１０３．４ｍｍｏｌ）で３回パージした。反応混合物を１２０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃まで加熱し、１４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、１００％ヘキサン～５０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのシリカ）によって精製し、白色の固体として、６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１２０．６ｍｇ、４９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．０１（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、３．８２－３．７２（ｍ、１Ｈ）、２．５０－２．３８（ｍ、４Ｈ）、２．２０－２．００（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３２．０８４８、実測値２３３．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４６分。ＬＣ法Ａ。

【０５８７】

ステップ４：６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化５０６】

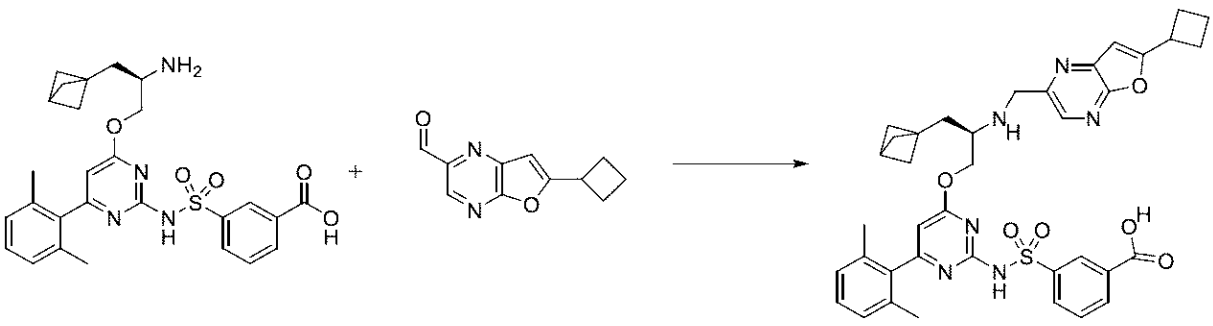


６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１１８ｍｇ、０．５０８１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．０ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＢＡＬ（ヘキサン中）（１．２ｍＬ　１Ｍ、１．２００ｍｍｏｌ）を－７８℃で２分かけて添加した。反応混合物を１時間撹拌し、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）／水（３ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）を添加し、濾過した。ケーキをＤＣＭですすいだ。濾液の有機層を分離し、ブライン（２ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィー（２４ｇのシリカ）によって精製して、６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（７３．６ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．２０（ｓ、１Ｈ）、８．８６（ｓ、１Ｈ）、６．７５（ｄ、Ｊ＝０．８　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８５－３．７２（ｍ、１Ｈ）、２．５５－２．３７（ｍ、４Ｈ）、２．２４－１．９９（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０２．０７４２３、実測値２０３．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４４分。ＬＣ法Ａ。

【０５８８】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５０７】



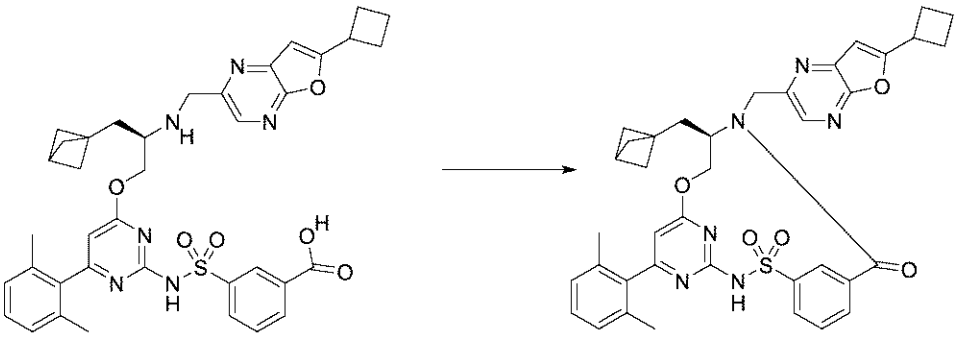
２０ｍＬバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１

．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６３ｍｇ、０．１１２０ｍｍｏｌ）、６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２３．６ｍｇ、０．１１６７ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（１，５００μＬ）、酢酸（１６μＬ、０．２８１４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（８３μＬ、０．４７６５ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９０ｍｇ、０．４２４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３時間撹拌し、混合物を室温まで加温させた。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分間にわたって１～７０％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２６．５ｍｇ、３２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０８．２７３、実測値７０９．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５９分。ＬＣ法Ａ。

【０５８９】

ステップ６：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１３４）

【化５０８】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２６．５ｍｇ、０．０３５５６ｍｍｏｌ）を窒素下でＣＤＭＴ（１８ｍｇ、０．１０２５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１．２５ｍＬ）と合わせた。溶液を０℃で撹拌した。４－メチル－モルホリン（２６μＬ、０．２３６５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で撹拌し、室温まで加温させた。２時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－シクロブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２、６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２２．６ｍｇ、９１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．７２（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４０（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６５（ｄ、Ｊ＝０．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、５．４４（ｄｄ、Ｊ＝

１１．４、４．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１－４．１９（ｍ、２Ｈ）、４．０７－３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．８０－３．６７（ｍ、１Ｈ）、２．４８－２．３７（ｍ、５Ｈ）、２．１５－２．０８（ｍ、１Ｈ）、２．０６（ｓ、６Ｈ）、２．０４－１．９５（ｍ、２Ｈ）、１．８０（ｄｄ、Ｊ＝１５．５、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６３－１．５３（ｍ、６Ｈ）＋１Ｈは観察されなかった。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９０．２６２４５、実測値６９１．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２９分。ＬＣ法Ａ。

【０５９０】

実施例７３：化合物ＩＩＩ－２１の調製

ステップ１：６－クロロ－３－メチル－ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化５０９】

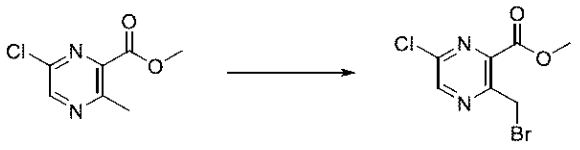


３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（２．０１ｇ、７．９９３２ｍｍｏｌ）、トリメチルボロキシン（６２２．３１ｍｇ、０．７ｍＬ、４．９０７７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１０．２ｍｇ、０．７９７４ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（５０ｍＬ）中の混合物を、窒素で１０分間通気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（６７０．５ｍｇ、０．８２１１ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。室温まで冷却した後、トリメチルボロキシン（７１８．４０ｍｇ、０．８ｍＬ、５．７２２７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（６７０ｍｇ、０．８２０４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．０２ｇ、７．３８０３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物を８０℃で２２時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をセライトで濾過し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ）ですすいだ。濾液を減圧濃縮した。残渣を、０～２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、薄ピンク色の固体として６－クロロ－３－メチル－ピラジン－２－カルボン酸メチル（６７７．４ｍｇ、４６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８６．０１９６、実測値１８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０４分；ＬＣ法Ｅ。

【０５９１】

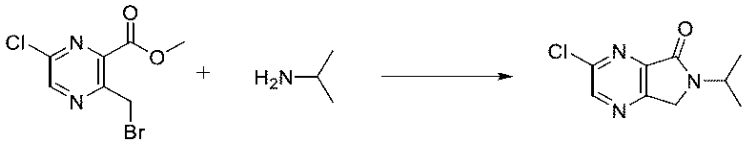
ステップ２：３－（ブロモメチル）－６－クロロ－ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化５１０】



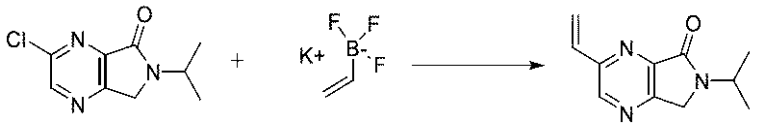
CCl_4（３０ｍＬ）中の６－クロロ－３－メチル－ピラジン－２－カルボン酸メチル（３ｇ、１６．０７８ｍｍｏｌ）、ＮＢＳ（３．２ｇ、１７．９７９ｍｍｏｌ）、及びＡＩＢＮ（３９６．４ｍｇ、２．４１４０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で２時間撹拌した。ＮＢＳ（１．５１ｇ、８．４８３９ｍｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（２３０ｍｇ、１．４００７ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残渣を、０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の濁った油として３－（ブロモメチル）－６－クロロ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（４．０３５２ｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．７０（ｓ、１Ｈ）、５．００（ｓ、２Ｈ）、４．０５（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．９３０１、実測値２６５．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３分；ＬＣ法Ｅ。

【０５９２】
ステップ３：３－クロロ－６－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－オン
【化５１１】



３－（ブロモメチル）－６－クロロ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（３．９４ｇ、９．７９４６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１２．５ｍＬ）溶液に、プロパン－２－アミン（８．６０００ｇ、１２．５ｍＬ、１４５．４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応容器を密封した。マイクロ波バイアルを８０℃で０．５時間照射した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として３－クロロ－６－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－オン（１．８２３ｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．６８（ｓ、１Ｈ）、４．８１（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、１Ｈ）、４．４４（ｓ、２Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝７．０ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２１１．０５１２４、実測値２１１．９（Ｍ＋０）$^{+}$；保持時間：２．３１分；ＬＣ法Ｄ。

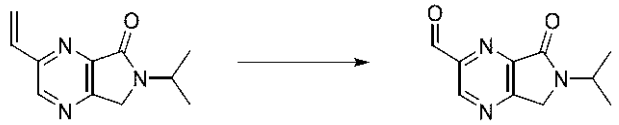
【０５９３】
ステップ４：６－イソプロピル－３－ビニル－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－オン
【化５１２】



３－クロロ－６－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－オン（１．１ｇ、５．１９７３ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（１．７６ｇ、１３．１３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２９７．１ｍｇ、０．３６３８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２．４６８４ｇ、３．４ｍＬ、２４．３９４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（９５ｍＬ）中の混合物を脱気し、密封バイアル内で９０℃で１時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残渣を、０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として６－イソプロピル－３－ビニル－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－オン（１．００１ｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．６７（ｓ、１Ｈ）、６．９６（ｄｄ、Ｊ＝１６．５、１１．２ Ｈｚ、１Ｈ）、６．５４（ｄ、Ｊ＝１７．３ Ｈｚ、１Ｈ）、５．７１（ｄ、Ｊ＝１０．５ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４（ｄ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、２Ｈ）、１．３４（ｄ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２０３．１０５８７、実測値２０４．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７７分；ＬＣ法Ｅ。

【０５９４】
ステップ５：６－イソプロピル－５－オキソ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化５１３】

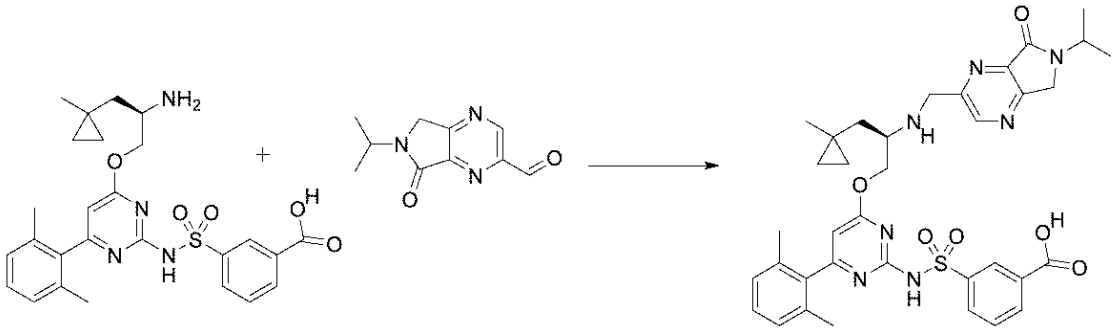


６－イソプロピル－３－ビニル－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－オン（１ｇ、４．６７４３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）の溶液に、ピリジン（７４６．９０ｍｇ、０．７７ｍＬ、９．４４２５ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＯＨ中のOsO_4（７．２ｍＬの２．５％（ｗ／ｖ）、０．７０８０ｍｍｏｌ）、次いで$NaIO_4$（４ｇ、１８．７０１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（４０ｍＬ）で洗浄し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、２０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、薄茶色のゲルとして６－イソプロピル－５－オキソ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１２８．６ｍｇ、１０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．３０（ｓ、１Ｈ）、９．２７（ｓ、１Ｈ）、４．８６（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５（ｓ、２Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０５．０８５１３、実測値２０６．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．８８分；ＬＣ法Ｈ。

【０５９５】

ステップ６：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－オキソ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５１４】



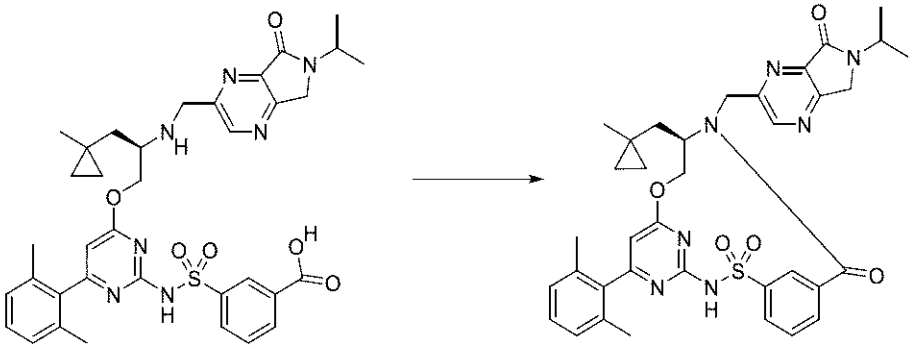
４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９０ｍｇ、０．１６４５ｍｍｏｌ）、６－イソプロピル－５－オキソ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（４５．６ｍｇ、０．１６４７ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．８２ｍＬ）、及び酢酸（９．６μＬ、０．１６８８ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（５７．４０μＬ、０．３２９５ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８２．５ｍｇ、０．８６１１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で６時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－オキソ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシク

ロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７．４ｍｇ、６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９９．２８３９、実測値７００．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１７分。ＬＣ法Ａ。

【０５９６】

ステップ７：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－５－オキソ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩＩ－２１）

【化５１５】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－オキソ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７．４ｍｇ、０．００９０４５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１．０ｍＬ）中ＣＤＭＴ（５．７ｍｇ、０．０３２４７ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（５．７μＬ、０．０５１８５ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロピル－５－オキソ－７Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２．３ｍｇ、３１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．０６（ｓ、１Ｈ）、８．５５－８．５１（ｍ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２２（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄ、Ｊ＝１４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝１０．５、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５－４．３８（ｍ、４Ｈ）、４．２６（ｄ、Ｊ＝１４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０１（ｓ、６Ｈ）、１．８０（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５７－１．５０（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝３．３　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝３．３　Ｈｚ、３Ｈ）、０．４６（ｓ、３Ｈ）、０．３５－０．２７（ｍ、１Ｈ）、０．２７－０．１８（ｍ、１Ｈ）、０．１６－０．１０（ｍ、１Ｈ）、０．０４－０．０１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８１．２７３３、実測値６８２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持

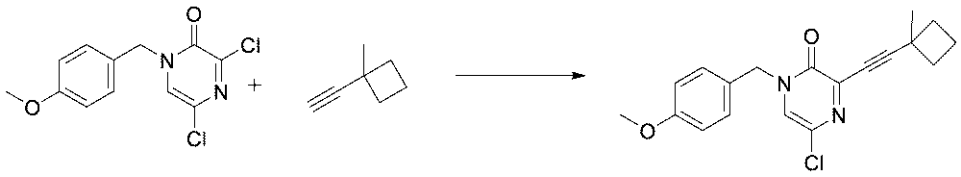
時間：１．６分。ＬＣ法Ａ。

【０５９７】

実施例７４：化合物Ｉ－１４３の調製

ステップ１：５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［２－（１－メチルシクロブチル）エチニル］ピラジン－２－オン

【化５１６】

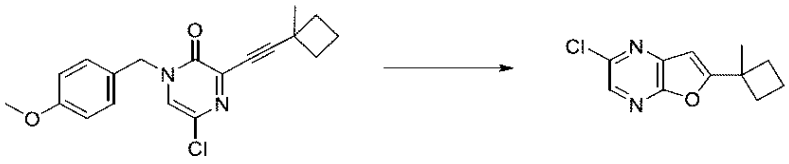


２０ｍＬのマイクロ波バイアルに、ＤＭＦ（５ｍＬ）及びＴＥＡ（２．５ｍＬ、１７．９４ｍｍｏｌ）中の３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（９５０ｍｇ、３．３３２ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４５ｍｇ、０．０６４１１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３０ｍｇ、０．１５７５ｍｍｏｌ）を充填した。次いで、１－エチニル－１－メチル－シクロブタン（４７６ｍｇ、５．０５６ｍｍｏｌ）を添加し、容器を密封した。混合物を８０℃μＷで１０分間照射した。反応混合物を冷却させ、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた物質を、１００％ヘキサン～８０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのシリカ）によって精製し、褐色のゴム質として、５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［２－（１－メチルシクロブチル）エチニル］ピラジン－２－オン（１．０５ｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７８（ｓ、１Ｈ）、７．３７－７．３１（ｍ、２Ｈ）、６．９５－６．９０（ｍ、２Ｈ）、５．０５（ｓ、２Ｈ）、３．７８（ｓ、３Ｈ）、２．５５－２．３９（ｍ、２Ｈ）、２．１５－２．０１（ｍ、４Ｈ）、１．４９（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３４２．１１３５、実測値３４３．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９９分。ＬＣ法Ａ。

【０５９８】

ステップ２：２－クロロ－６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化５１７】

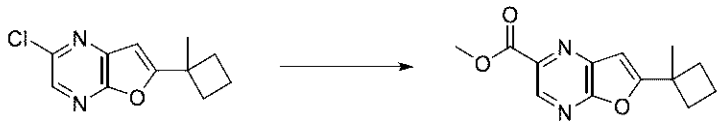


５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［２－（１－メチルシクロブチル）エチニル］ピラジン－２－オン（１．０５ｇ、３．０６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホネート（４１ｍｇ、０．１５９６ｍｍｏｌ）（銀塩）及びＴＦＡ（２．２ｍＬ、２８．５６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で６０分間撹拌した。残渣を真空中で濃縮し、次いで、１００％ヘキサンから３０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇシリカ）によって精製し、白色の固体として、２－クロロ－６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン（６１２ｍｇ、９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．２１（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２２．０５５９８、実測値２２３．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９９分。ＬＣ法Ａ。

【０５９９】

ステップ３：６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化５１８】



撹拌棒を備えた鋼製圧力容器中で、２－クロロ－６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン（６０８ｍｇ、２．７３０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ（２２９ｍｇ、０．２８０４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．７５ｍＬ、１９．７３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の混合物を、一酸化炭素（７．７５ｇ、２６７．１ｍｍｏｌ）で３回パージした。反応混合物を１２０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃まで加熱し、１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、１００％ヘキサン～５０％酢酸エチル／ヘキサン中の勾配溶離液を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのシリカ）によって精製し、白色の固体として、６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（５５６．７ｍｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．０１（ｓ、１Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、２．６９－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．２３－１．９９（ｍ、４Ｈ）、１．６５（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４６．１００４５、実測値２４７．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．６５分。ＬＣ法Ａ。

【０６００】

ステップ４：６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化５１９】

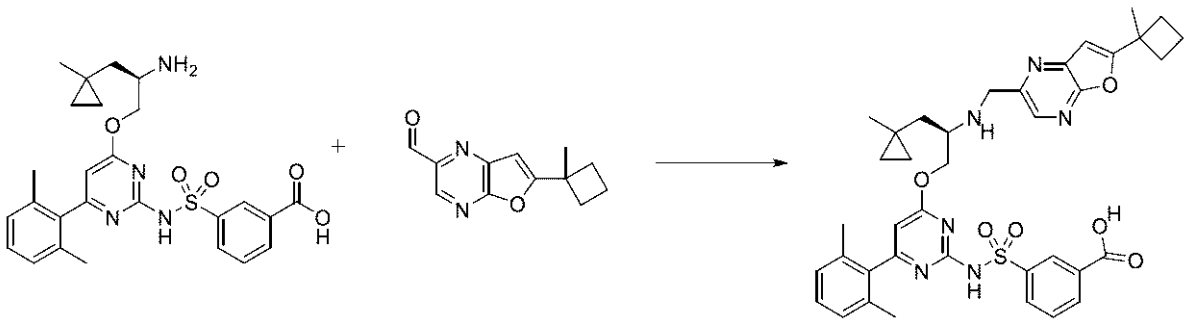


６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（５５３．５ｍｇ、２．２４８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＢＡＬ（ヘキサン中）（５．５ｍＬ　１Ｍ、５．５００ｍｍｏｌ）を－７８℃で２分かけて添加した。反応混合物を１時間撹拌し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）／水（１０ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。ＤＣＭ（２０ｍＬ）を添加し、濾過した。ケーキをＤＣＭですすいだ。濾液の有機層を分離し、ブライン（２ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～５０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカ）により精製して、６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２６５ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　１０．２０（ｓ、１Ｈ）、８．８７（ｓ、１Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、２．６７－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．２０－２．０３（ｍ、４Ｈ）、１．６６（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１６．０８９８７、実測値２１７．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．６分。ＬＣ法Ａ。

【０６０１】

ステップ５：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５２０】

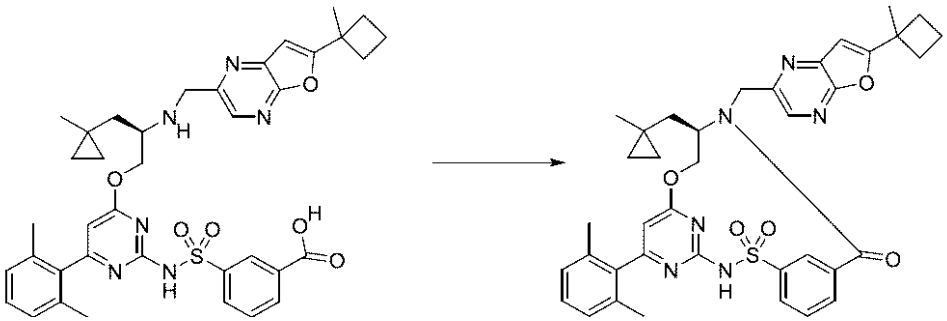


２０ｍＬバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６８ｍｇ、０．１２３９ｍｍｏｌ）、６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２８ｍｇ、０．１２９５ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（２．５ｍＬ）、酢酸（２０μＬ、０．３５１７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（９０μＬ、０．５１６７ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１００ｍｇ、０．４７１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を撹拌し、４時間にわたって徐々に室温まで加温させた。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分かけて１～７０％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６７．３ｍｇ、７３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１０．２８８６４、実測値７１１．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６２分。ＬＣ法Ａ。

【０６０２】

ステップ６：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１４３）

【化５２１】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６７ｍｇ、０．０８９６６ｍｍｏｌ）をＣＤＭＴ（４５ｍｇ、０．２５６３ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２．００ｍＬ）と窒素下で合わせた。溶液を０℃で撹拌した。４－メチル－モルホリン（７５μＬ、０．６８２２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を冷却浴中で撹拌し、室温まで加温させた。１６時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（３０分

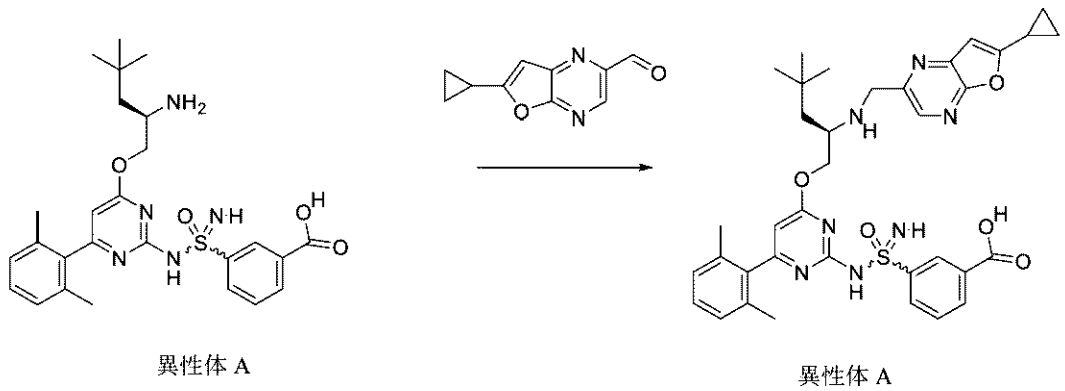
かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（１－メチルシクロブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３５．３ｍｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７３（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．１１－８．０４（ｍ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、５．４０（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２９（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６７－２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．１４－２．０３（ｍ、４Ｈ）、２．０１（ｓ、６Ｈ）、１．８２（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２（ｓ、３Ｈ）、１．５１－１．４５（ｍ、１Ｈ）、０．４９（ｓ、３Ｈ）、０．４０－０．３１（ｍ、１Ｈ）、０．３０－０．２０（ｍ、１Ｈ）、０．１８－０．０９（ｍ、１Ｈ）、０．０６－０．０１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９２．２７８１、実測値６９３．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２４分。ＬＣ法Ａ。

【０６０３】

実施例７５：化合物Ｉ－１４７の調製

ステップ１：３－［［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ａ

【化５２２】



異性体Ａ　　異性体Ａ

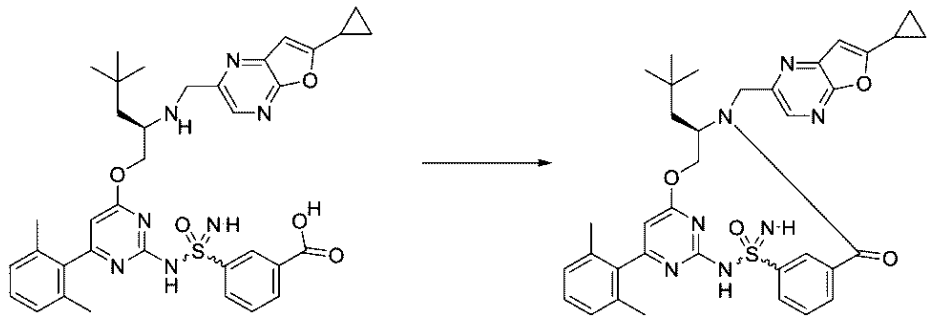
３－［［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸（塩酸塩）（６０ｍｇ、０．１０９５ｍｍｏｌ）（異性体Ａ）をＤＣＭ（０．４ｍＬ）中６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２３ｍｇ、０．１２２２ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で１０分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２３ｍｇ、０．１０８５ｍｍｏｌ）を添加し、更に１０分撹拌した後、第２の部分のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６０ｍｇ、０．２８３１ｍｍｏｌ）を添加した。２０分後、追加の分量の６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（８ｍｇ、０．０４２５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を更に１０分間撹拌した後、０．２ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でクエンチし、その後、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メ

チルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸　異性体Ａ（塩酸塩）（４１ｍｇ、５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８３．２８９、実測値６８４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４９分。ＬＣ法Ｂ。

【０６０４】

ステップ２：（１１Ｒ）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－イミノ－２－オキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体Ａ（化合物Ｉ－１４７）

【化５２３】



異性体Ａ　　異性体Ａ

３－［［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸（塩酸塩）（４１ｍｇ、０．０５６９２ｍｍｏｌ）（異性体Ａ）をＤＭＦ（４ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１２ｍｇ、０．０６８３５ｍｍｏｌ）と合わせ、氷浴中で０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（４０μＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）を添加し、合計１６時間撹拌しながら氷が溶融するにつれて反応物を室温まで緩徐に加温させた。その後、反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－イミノ－２－オキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン　異性体Ａ（９．４ｍｇ、２３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６５．２７８４４、実測値６６６．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６６分。ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．５１（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３５（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、Ｊ＝３８．８　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、６．０８（ｓ、１Ｈ）、５．４２（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２４（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５－３．８３（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．０２（ｍ、４Ｈ）、１．９５－１．７１（ｍ、４Ｈ）、１．５３（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．２０－１．１１（ｍ、４Ｈ）、０．６２（ｓ、９Ｈ）．

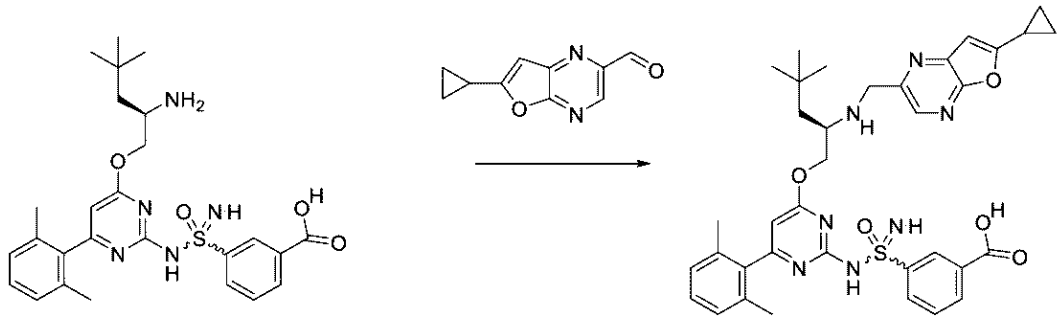
【０６０５】

実施例７６：化合物Ｉ－１４８の調製

ステップ１：３－［［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ

］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸、異性体Ｂ

【化５２４】



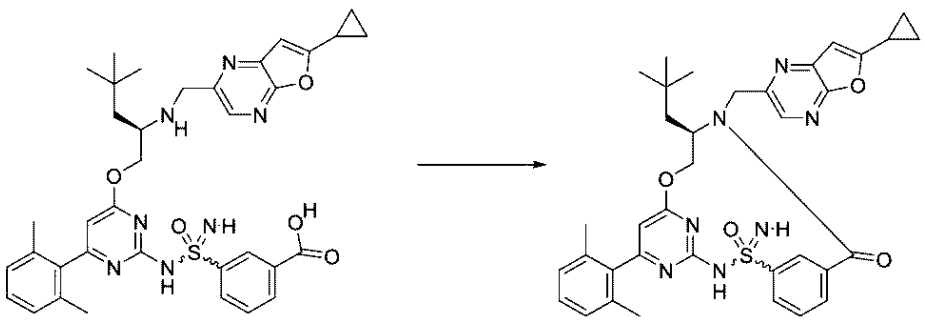
異性体Ｂ　　異性体Ｂ

３－［［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸（塩酸塩）（６０ｍｇ、０．１０９５ｍｍｏｌ）（異性体Ｂ）をＤＣＭ（０．４ｍＬ）中６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２３ｍｇ、０．１２２２ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で１０分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２３ｍｇ、０．１０８５ｍｍｏｌ）を添加し、更に１０分間撹拌した後、第２の部分のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６０ｍｇ、０．２８３１ｍｍｏｌ）を添加した。２０分後、追加の分量の６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（８ｍｇ、０．０４２５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を更に１０分間撹拌した後、０．２ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でクエンチし、その後、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行により精製して、３－［［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸　異性体Ｂ（塩酸塩）（３０ｍｇ、３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８３．２８９、実測値６８４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５分。ＬＣ法Ｂ。

【０６０６】

ステップ２：（１１Ｒ）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－イミノ－２－オキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体Ｂ（化合物Ｉ－１４８）

【化５２５】



異性体Ｂ　　異性体Ｂ

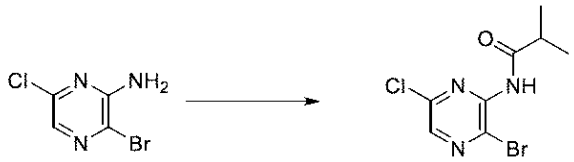
３－［［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］アミノ］スルホンイミドイル］安息香酸（塩酸塩）（３０ｍｇ、０．０４１６５ｍｍｏｌ）（異性体Ｂ）をＤＭＦ（４ｍＬ）中ＣＤＭＴ（９ｍｇ、０．０５１２６ｍｍｏｌ）と合わせ、氷浴中で０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（３０μＬ、０．２７２９ｍｍｏｌ）を添加し、合計１６時間撹拌しながら氷が溶融するにつれて反応物を室温まで緩徐に加温させた。次いで、反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（水中１～９９％ＡＣＮ、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）、続いて更なる分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水　ＨＣｌ修飾剤、３０分間実行）によって精製し、最終的に０～１５％メタノール／ＤＣＭ勾配で溶出するシリカゲルで精製して、（１１Ｒ）－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２．６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－イミノ－２－オキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２．２ｍｇ、８％）を得たＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　６６５．２７８４４、実測値６６６．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６１分。ＬＣ法Ａ。

【０６０７】

実施例７７：化合物Ｉ－１４９の調製

ステップ１：Ｎ－（３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－イル）－２－メチル－プロパンアミド

【化５２６】

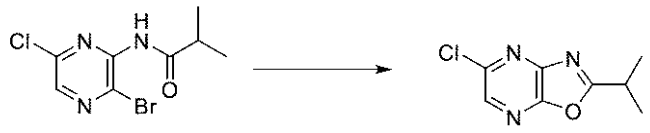


３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－アミン（４．５ｇ、２０．５０９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２２．５ｍＬ）溶液に、ＤＭＡＰ（２５１ｍｇ、２．０５４５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５．３４２４ｇ、７．２ｍＬ、４１．３３６ｍｍｏｌ）、次いで２－メチルプロパノイル２－メチルプロパノエート（４．７０３２ｇ、４．９３ｍＬ、２９．７３０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。溶液を７０℃に１９時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）及びＮａＨＣＯ$_{3}$（３５０ｍＬ）で希釈した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水（１００ｍＬ）で洗浄し、水相をＥｔＯＡｃで逆抽出した。有機物を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の固体残渣（６．２６ｇ）を得た。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（２２０ｇ　ＳｉＯ$_{2}$、ドライロード、３０分間にわたって０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配、２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、続いて１００％ＥｔＯＡｃで溶出した）により精製して、オフホワイトの固体として目的物であるＮ－（３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－イル）－２－メチル－プロパンアミド（４．０７ｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０９（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、２．９８（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３０（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７６．９６１７６、実測値２７８．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．７８分；ＬＣ法Ｄ。

【０６０８】

ステップ２：５－クロロ－２－イソプロピル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン

【化５２７】



バイアルに、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（３８ｍｇ、０．１６９３ｍｍｏｌ）、キサントホス（１６１ｍｇ、０．２７８２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．４ｇ、４．２９６９ｍｍｏｌ）を充填し、パージした。固体を脱気ジオキサン（７．５ｍＬ）、続いてＮ－（３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－イル）－２－メチル－プロパンアミド（５００ｍｇ、１．７９５１ｍｍｏｌ）で順次処理した。容器をアルゴン下で密封し、反応物をマイクロ波反応器内で１００℃で９０分間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、濾過し、真空中でSiO_2（５ｇ）上に濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（１２ｇ　SiO_2、ドライロード、２５分間にわたって０～１００％Et_2O／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、無色の液体として目的物である５－クロロ－２－イソプロピル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン（１１１ｍｇ、３１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．２６（ｓ、１Ｈ）、３．３４（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９７．０３５５８、実測値１９８．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．５７分；ＬＣ法Ｄ。

【０６０９】

ステップ３：２－イソプロピル－５－ビニル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン

【化５２８】

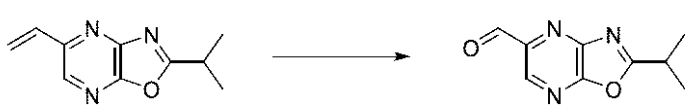


５－クロロ－２－イソプロピル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン（９６．７ｍｇ、０．４８９３ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（１７７ｍｇ、１．３２１４ｍｍｏｌ）の混合物を、脱気ＥｔＯＨ（４．２ｍＬ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（３２ｍｇ、０．０３９２ｍｍｏｌ）で処理した。アルゴンを混合物に５分間通気させ、ＴＥＡ（２９０．４０ｍｇ、０．４ｍＬ、２．８６９８ｍｍｏｌ）をアルゴン下で添加した。容器を密封し、マイクロ波反応器内で５０℃で２時間３０分間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ベンゼンを用いて４ｇ　SiO_2カートリッジにロードし、１５分間にわたって０～２０％Et_2O／ヘキサン勾配で溶出した）により精製して、無色の油として、生成物である２－イソプロピル－５－ビニル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン（１９ｍｇ、２１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．２１（ｓ、１Ｈ）、６．９０（ｄｄ、Ｊ＝１７．３、１０．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．４６（ｄｄ、Ｊ＝１７．３、１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３２（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５１（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８９．０９０２１、実測値１９０．７（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．４６分；ＬＣ法Ｄ。

【０６１０】

ステップ４：２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド

【化５２９】



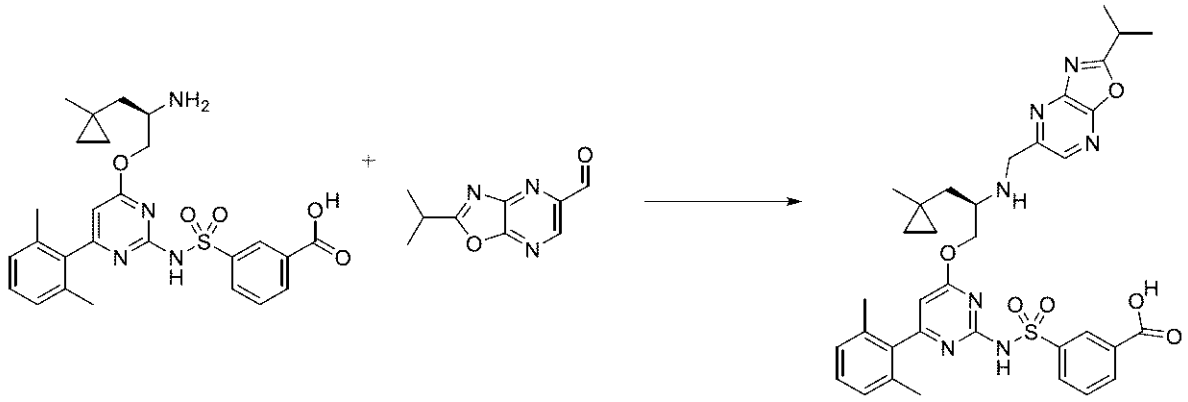
２－イソプロピル－５－ビニル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン（４１ｍｇ、０．

２１７ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．４１ｍＬ）及び水（０．１４ｍＬ）溶液に、ピリジン（３６．１８６ｍｇ、０．０３７ｍＬ、０．４５７５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ中のOsO_4（０．３７５ｍＬ　２．５％（ｗ／ｖ）、０．０３６９ｍｍｏｌ）、次いで$NaIO_4$（１８２ｍｇ、０．８５０９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１．５時間撹拌した。次いで、追加のピリジン（６８．４６０ｍｇ、０．０７０ｍＬ、０．８６５５ｍｍｏｌ）を添加して、濃厚なペーストを形成した。反応物を、室温で更に１５０分間撹拌した。反応物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、有機相を$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒドを含有する黒色粗製油（５１ｍｇ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　１９１．０６９４７、実測値１９２．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．１６分；ＬＣ法Ｄ。この反応からの粗物質を、異なる反応からの別の２５ｍｇの粗物質と合わせた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（４ｇ　SiO_2カートリッジ、ドライロード、１５分間にわたって０～３０％Et_2O／ヘキサン勾配で溶出）により精製して、薄褐色の透明な油として２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド（２６ｍｇ、補正収率４３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．２１（ｓ、１Ｈ）、８．９６（ｓ、１Ｈ）、３．４０（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５５（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９１．０６９４７、実測値１９２．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．５７分；ＬＣ法Ｈ。

【０６１１】

ステップ５：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５３０】



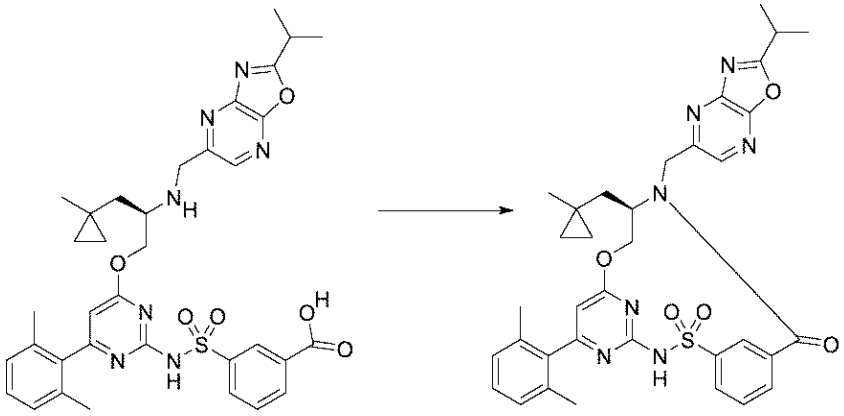
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０ｍｇ、０．０５４８４ｍｍｏｌ）及び２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド（１０．５ｍｇ、０．０５４９２ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（１７０μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２５μＬ、０．１４３５ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３２ｍｇ、０．１５１０ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を酢酸（０．４ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製した。生成物画分を酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色の固体として得た

。３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０ｍｇ、６４％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８５．２６８２５、実測値６８６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２５分。ＬＣ法Ａ。

【０６１２】

ステップ６：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１４９）

【化５３１】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０ｍｇ、０．０３５３１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１０ｍｇ、０．０５６９６ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（３０μＬ、０．２７２９ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。反応混合物を分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤なし）により精製した。所望の画分を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（９．５ｍｇ、４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ　８．６３（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５２（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、５．５５（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５８－４．３９（ｍ、３Ｈ）、３．４２－３．３２（ｍ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９（ｄｄ、Ｊ＝１５．４、９．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４９（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）、０．４６（ｓ、３Ｈ）、０．３８（ｄｔ、Ｊ＝９．６、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２４（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１３（ｄｔ、Ｊ＝９．３、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、０．０５（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）．ＥＳ

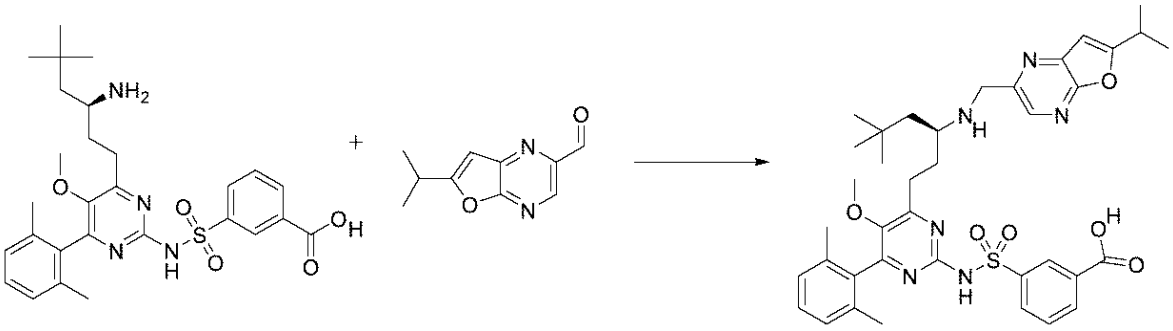
Ｉ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６７．２５７７、実測値６６８．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８分。ＬＣ法Ａ。

【０６１３】

実施例７８：化合物Ｉ－１５７の調製

ステップ１：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（３Ｓ）－３－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５，５－ジメチルヘキシル］－５－メトキシピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５３２】

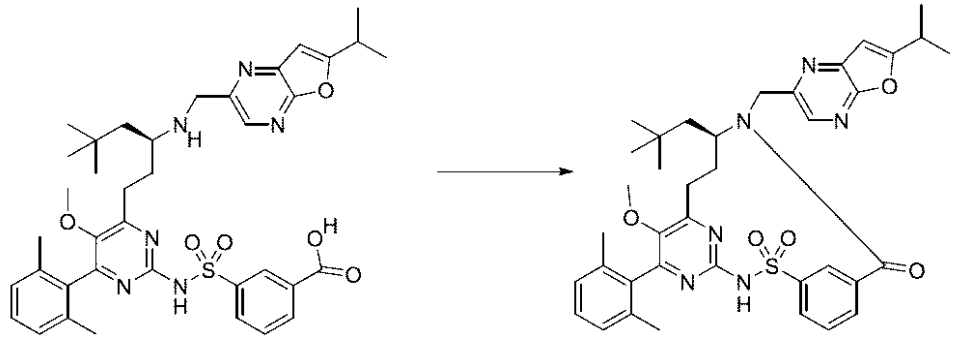


４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（３Ｓ）－３－アミノ－５，５－ジメチルヘキシル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メトキシ－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（（９０ｍｇ、０．１６６５ｍｍｏｌ）、６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３４．４ｍｇ、０．１８０９ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．８１ｍＬ）、及び酢酸（９．６μＬ、０．１６８８ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（５７．６μＬ、０．３３０７ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８５．６ｍｇ、０．８７５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、黄色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（３Ｓ）－３－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５，５－ジメチルヘキシル］－５－メトキシピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７７．８ｍｇ、６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１４．３１９９５、実測値７１５．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７５分。ＬＣ法Ａ。

【０６１４】

ステップ２：（１１Ｓ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－７－メトキシ－２，２－ジオキソ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１５７）

【化５３３】



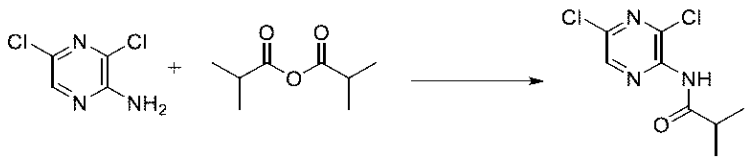
３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（３Ｓ）－３－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－５，５－ジメチルヘキシル］－５－メトキシピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７７．８ｍｇ、０．１０１５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（９．２ｍＬ）中ＣＤＭＴ（２８．３ｍｇ、０．１６１２ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（３３．５μＬ、０．３０４７ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に３時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ及びＭｅＯＨで希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、ホワイトイエロー色の固体として（１１Ｓ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－７－メトキシ－２，２－ジオキソ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４３．５ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８３（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄｔ、Ｊ＝８．０、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５－３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．３４－３．２２（ｍ、４Ｈ）、３．１７（ｈｅｐｔ、Ｊ＝１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．０３－２．９０（ｍ、１Ｈ）、２．８４（ｄｔ、Ｊ＝１７．８、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．２１－２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、３Ｈ）、１．８９（ｓ、３Ｈ）、１．６６（ｄｄ、Ｊ＝１５．０、９．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、６Ｈ）、１．３４－１．２３（ｍ、１Ｈ）、０．５４（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９６．３０９４、実測値６９７．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３７分。ＬＣ法Ａ。

【０６１５】

実施例７９：化合物Ｉ－１５９の調製

ステップ１：Ｎ－（３，５－ジクロロピラジン－２－イル）－２－メチル－プロパンアミド

【化５３４】



３，５－ジクロロピラジン－２－アミン（２５ｇ、１４４．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、２－メチルプロパノイル２－メチルプロパノエート（６８．６８８ｇ、７２ｍＬ、４３４．２０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を１３０℃で１８時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１．５Ｌ）で希釈し、Ｈ$_{2}$Ｏ（３００ｍＬ）及び飽和　Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３００ｍＬ）の混合物で３回洗浄した。沈殿物が形成され、それをＨ$_{2}$Ｏ（８００ｍＬ）中に溶解させ、合わせた水相をＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で抽出し、ブライン（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を洗浄しＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄褐色、橙色のペーストとして粗残渣を得た。次いで、ヘキサン（１Ｌ）を添加し、混合物を短時間加熱し、室温まで３０分間冷却し、濾過し、固体をヘキサン（１Ｌ）で十分にすすいだ。残留溶媒の除去を促進するため濾過ケーキを２つのろ紙の間でプレ

スして、真空中で更に乾燥させて、淡橙色の微細な固体針状物としてＮ－（３，５－ジクロロピラジン－２－イル）－２－メチル－プロパンアミド（２７．２５ｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．３５（ｓ、１Ｈ）、７．７８（ｓ、１Ｈ）、２．８５（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３３．０１２２７、実測値２３４．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．１分；ＬＣ法Ｄ。

【０６１６】

ステップ２：６－クロロ－２－イソプロピル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン

【化５３５】



Ｎ－（３，５－ジクロロピラジン－２－イル）－２－メチル－プロパンアミド（１ｇ、４．２７２０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．０９ｇ、６．４１４６ｍｍｏｌ）を充填したバイアルをアルゴンでパージした。固体を脱気ジオキサン（１６ｍＬ）で処理した。混合物を、アルゴンで１５分間更に脱気した。次いで、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（９６ｍｇ、０．４２７６ｍｍｏｌ）及びキサントホス（４９５ｍｇ、０．８５５５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を更に１５分間スパージし、次いでアルゴンで更に３０分間スパージした。反応物を油浴中１００℃で３時間撹拌した。炭酸セシウム（０．５ｇ、１．５３４６ｍｍｏｌ）を１００℃で反応物に添加し、加熱を３０分間続けた。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣（１．２７ｇ）を、フラッシュクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｉＯ$_{2}$、ＳｉＯ$_{2}$にドライロード、１５分にわたって０～３０％Ｅｔ$_{2}$Ｏ／ヘキサン勾配で溶出）により精製して、黄色の油として６－クロロ－２－イソプロピル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン（７２．５ｍｇ、９％）を得、これは乾燥時に淡色のロウ状に固化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．５４（ｓ、１Ｈ）、３．３３（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５１（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９７．０３５５８、実測値１９８．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．５３分；ＬＣ法Ｄ。

【０６１７】

ステップ３：２－イソプロピル－６－ビニル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン

【化５３６】



６－クロロ－２－イソプロピル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン（１０７ｍｇ、０．５１４４ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（１７６ｍｇ、１．３１３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（４１．５ｍｇ、０．０５０８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で脱気ＥｔＯＨ（２．７ｍＬ）及びＴＥＡ（３１２．１８ｍｇ、０．４３ｍＬ、３．０８５１ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を５０℃で２時間加熱し、その後マイクロ波反応器内で３０分間加熱した。反応物を真空中で濃縮して、標的である２－イソプロピル－６－ビニル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン（３２．０ｍｇ、３３％）を含有する粗残渣を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８９．０９０２１、実測値１９０．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．５４分；ＬＣ法Ｄ。

【０６１８】

ステップ４：２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルバルデヒド

【化５３７】

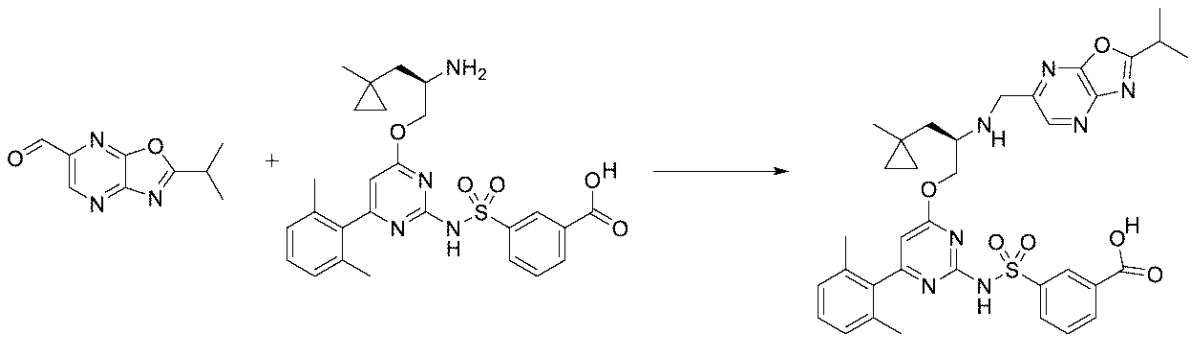


２－イソプロピル－６－ビニル－オキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン（３９．８ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）のジオキサン（０．４ｍＬ）及び水（０．１３６ｍＬ）の溶液に、ピリジン（３５．２０８ｍｇ、０．０３６ｍＬ、０．４４５１ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＯＨ中のOsO_4（０．３６５ｍＬの２．５％（ｗ／ｖ）、０．０３５９ｍｍｏｌ）、次いで$NaIO_4$（１７９ｍｇ、０．８３６９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で２時間５０分間撹拌した。反応物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で洗浄し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黒色の油を得た。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（４ｇ　SiO_2カートリッジ、ドライロードし、１５分間にわたって０～３０％Et_2O／ヘキサンで溶出した）によって精製して、透明な油として２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルバルデヒド（９．４ｍｇ、２３％）を得た。^1H　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．１５（ｓ、１Ｈ）、９．２０（ｓ、１Ｈ）、３．４１（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９、Ｈｚ、１Ｈ）、１．５５（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９１．０６９４７、実測値１９２．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４１分；ＬＣ法Ｈ。

【０６１９】

ステップ５：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５３８】



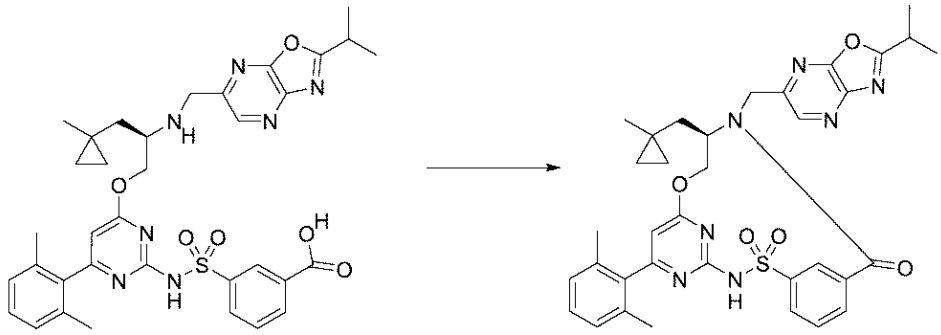
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３５ｍｇ、０．０６３９８ｍｍｏｌ）及び２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルバルデヒド（９．４ｍｇ、０．０４９１７ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（１００μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４５μＬ、０．２５８４ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４０ｍｇ、０．１８８７ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭＨＣｌ含有）］により精製した。所望の画分を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た。３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン

－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２５ｍｇ、７０％）ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ計算値６８５．２６８２５、実測値６８６．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２３分。ＬＣ法Ａ。

【０６２０】

ステップ６：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１５９）

【化５３９】



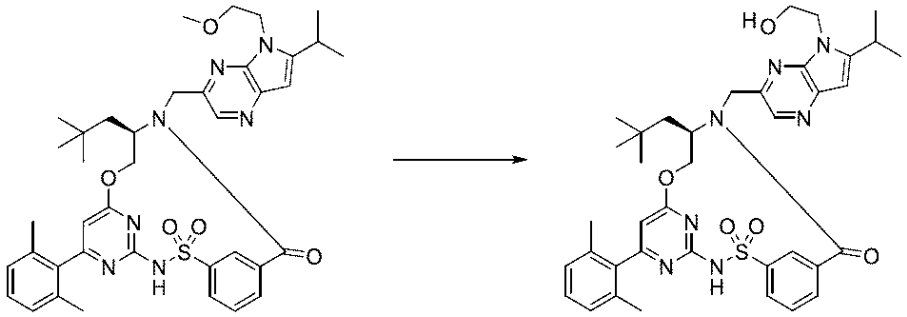
３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２５ｍｇ、０．０３４６１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．３ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１０ｍｇ、０．０５６９６ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（３０μＬ、０．２７２９ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で２時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（２０分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤なし）により反応混合物を精製し、所望の画分を濃縮し、減圧下で乾燥させて、生成物を黄色固体として得た。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルオキサゾロ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（６ｍｇ、２６％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ ８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．６９（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝７．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．５ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｄｄ、Ｊ＝１０．６、３．９ Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｄ、Ｊ＝１５．６ Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３（ｄ、Ｊ＝１５．６ Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０－４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝１１．２ Ｈｚ、１Ｈ）、３．４４－３．３２（ｍ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１５．２ Ｈｚ、１Ｈ）、１．５５（ｄｄ、Ｊ＝１５．３、９．７ Ｈｚ、１Ｈ）、１．４９（ｄ、Ｊ＝７．０ Ｈｚ、６Ｈ）、０．４８（ｓ、３Ｈ）、０．３９（ｄｔ、Ｊ＝９．４、４．８ Ｈｚ、１Ｈ）、０．２５（ｄｔ、Ｊ＝９．５、４．９ Ｈｚ、１Ｈ）、０．１４（ｄｔ、Ｊ＝９．３、４．７ Ｈｚ、１Ｈ）、０．０５（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．９ Ｈｚ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値６６７．２５７７、実測値６６８．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８１分。ＬＣ法Ａ。

【０６２１】

実施例８０：化合物Ｉ－１６０の調製

ステップ１：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［［５－（２－ヒドロキシエチル）－６－イソプロピルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１６０）

【化５４０】



（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［［６－イソプロピル－５－（２－メトキシエチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２０ｍｇ、０．０２７２８ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（１ｍＬ）撹拌溶液にトリブロモボラン（２５０μＬ　１．０Ｍ、０．２５００ｍｍｏｌ）（ジクロロメタン中）を窒素下－７８℃で滴加した。添加後、反応物をその温度で３０分間撹拌し、その後、反応物を周囲温度まで一晩（合計１３時間）加温させた。揮発物を除去し、残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により精製して、生成物を黄色固体として得た。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［［５－（２－ヒドロキシエチル）－６－イソプロピルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１１ｍｇ、５６％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ　８．８８（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５２（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、６．３２（ｓ、１Ｈ）、５．７２（ｄｄ、Ｊ＝１０．６、３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２３（ｄ、Ｊ＝１６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７（ｄ、Ｊ＝１６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７０－４．５５（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．２８（ｍ、１Ｈ）、４．２８－４．１９（ｍ、１Ｈ）、４．０４－３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．９７－３．８９（ｍ、１Ｈ）、３．４９（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８９（ｄｄ、Ｊ＝１５．３、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６４（ｄｄ、Ｊ＝１５．３、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４１（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、３Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、３Ｈ）、０．７０（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１１．３２０３、実測値７１２．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６３分。ＬＣ法Ａ。

【０６２２】

実施例８１：化合物Ｉ－１６１の調製

ステップ１：７－クロロ－６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化５４１】



６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（８８０．５ｍｇ、３．７９８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１８ｍＬ）溶液にＮＣＳ（１．５２ｇ、１１．３８３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（２５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈し、重硫酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）、水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～４０％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として３，７－ジクロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（６１５．２ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．０６（ｓ、１Ｈ）、４．０７（ｓ、３Ｈ）、３．４８（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４４（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５４．０４５８２、実測値２５５．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．８５分；ＬＣ法Ｅ。

【０６２３】

ステップ２：７－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化５４２】

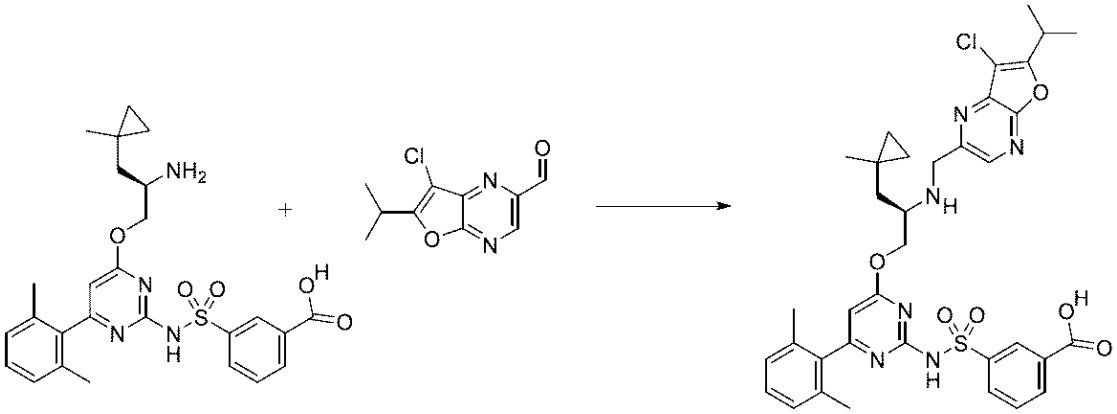


７－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（５３８．３ｍｇ、２．０２９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（３．３ｍＬの１Ｍ、３．３０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を、同じ温度で１時間５０分間撹拌した。反応混合物を、－７８℃でＭｅＯＨ（１０ｍＬ）／水（１０ｍＬ）でクエンチし、温度を室温まで上昇させた。ＤＣＭ（１００ｍＬ）を添加し、塊を濾過した。ケーキをＤＣＭ（１００ｍＬ）ですすいだ。濾液を分離し、ブライン（２×５０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～２５％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として７－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３７９．５ｍｇ、８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．１７（ｓ、１Ｈ）、８．９３（ｓ、１Ｈ）、３．４７（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２４．０３５２５、実測値２２５．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．４５分；ＬＣ法Ｈ。

【０６２４】

ステップ３：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－クロロ－６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５４３】

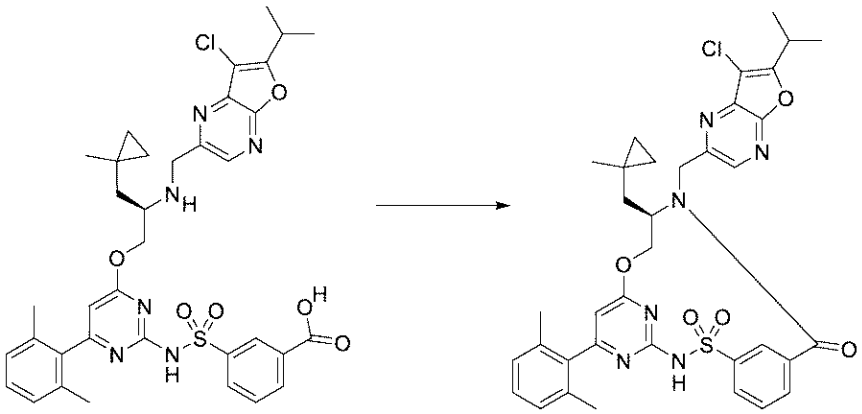


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６０ｍｇ、０．１０９７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．４ｍＬ）中７－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２７ｍｇ、０．１２０２ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で２０分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２３ｍｇ、０．１０８５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１５分間撹拌し、追加の分量のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７０ｍｇ、０．３３０３ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間後、反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、その後、反応物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。その後、これを濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－クロロ－６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４５ｍｇ、５４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１８．２３４、実測値７１９．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６１分；ＬＣ法Ｂ。

【０６２５】

ステップ４：（１１Ｒ）－１２－［（７－クロロ－６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１６１）

【化５４４】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（７－クロロ－６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］

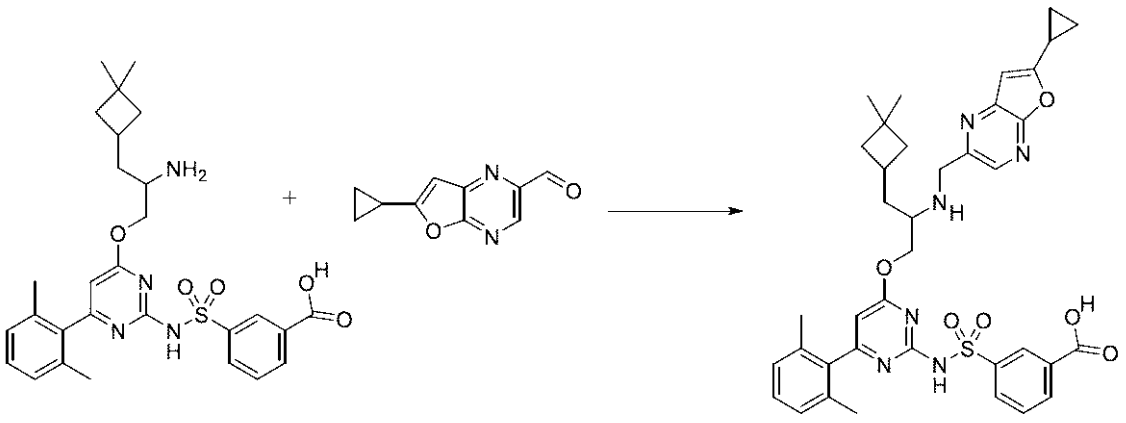
－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４５ｍｇ、０．０５９５５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１３ｍｇ、０．０７４０４ｍｍｏｌ）と合わせ、氷浴中で０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（５０μＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で１時間後、反応物を室温まで加温し、更に１８時間撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤　１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（７－クロロ－６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２３．４ｍｇ、５４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７００．２２３４５、実測値７０１．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１３分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．７３（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５２（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄｔ、Ｊ＝８．１、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、５．４０（ｄｄ、Ｊ＝１０．７、３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３０（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９－４．３３（ｍ、２Ｈ）、４．２３（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４６（ｄｑ、Ｊ＝１３．９、７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４９（ｄｄ、Ｊ＝１５．２、９．６　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝７．０、１．１　Ｈｚ、６Ｈ）、０．４６（ｓ、３Ｈ）、０．３４（ｄｑ、Ｊ＝９．８、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２４（ｄｔ、Ｊ＝９．７、５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１３（ｄｔ、Ｊ＝９．４、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、０．０２（ｓ、１Ｈ）．スルホンアミドＮＨは見られない。

【０６２６】

実施例８２：化合物Ｉ－１６５及び化合物Ｉ－１６６の調製

ステップ１：３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５４５】



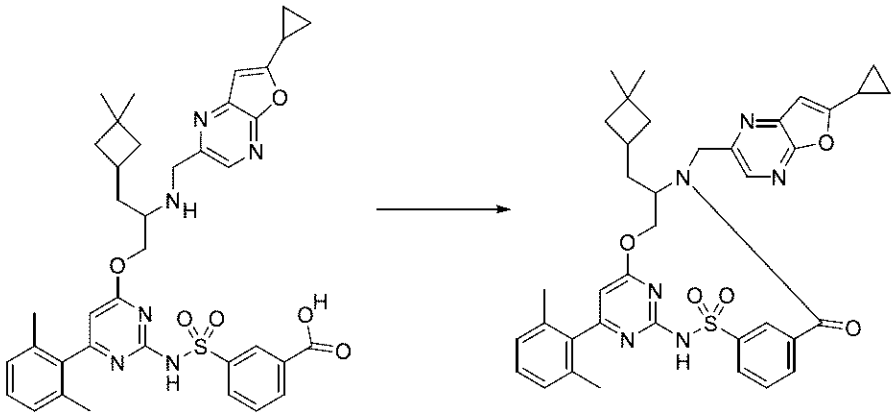
３－［［４－［２－アミノ－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１００ｍｇ、０．１７３９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（３６．５ｍｇ、０．１９４０ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で１５分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３７ｍｇ、０．１７４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間撹拌した後、追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９０ｍｇ、０．４２４６ｍｍｏｌ）を添加した。反

応物を室温で２．５時間撹拌し、その後、０．３ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、反応物が均質になるまでＤＭＳＯ及びメタノールで希釈した。その後反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９５ｍｇ、７３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１０．２８８６４、実測値７１１．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６分；ＬＣ法Ｂ。

【０６２７】

ステップ２：１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化５４６】



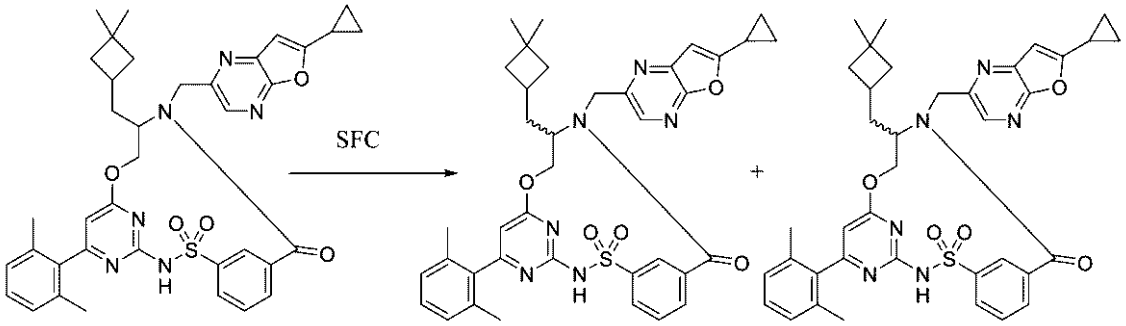
３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（３，３－ジメチルシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９５ｍｇ、０．１２７１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８ｍＬ）中ＣＤＭＴ（２７ｍｇ、０．１５３８ｍｍｏｌ）と合わせ、氷浴中で０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（８０μＬ、０．７２７７ｍｍｏｌ）をシリンジで添加した。０℃で１時間後、氷浴を除去し、室温で更に２４時間撹拌し続けた。次いで、反応混合物を回転蒸発（浴温度５０℃）により濃縮し、得られた残渣を１５ｍＬの酢酸エチル及び１５ｍＬの１Ｍ　ＨＣｌで希釈し、層を分離した。水層を更に２×１５ｍＬ酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。結果として得られた粗物質を、０～１０％メタノール／ＤＣＭ勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（６６．３ｍｇ、７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９２．２７８１、実測値６９３．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．８２分；ＬＣ法Ｂ。

【０６２８】

ステップ３：１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体１、化合物Ｉ－１６５、及び１２－［（

６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体２、化合物Ｉ－１６６

【化５４７】



異性体 1　　異性体 2

１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（６６．３ｍｇ、０．０９５７０ｍｍｏｌ）のエナンチオマーを、ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＤ（２１．２×２５０ｍｍ、５μＭ）カラムを４０℃で使用したキラルＳＦＣにより分離した。移動相は、流量７０ｍＬ／分で、２２％ＭｅＯＨ（２０ｍＭ　ＮＨ$_{3}$）、７８％ＣＯ$_{2}$であった。試料の濃度はメタノール（修飾剤なし）中約３０ｍｇ／ｍＬであり、注入量は５００μＬ、１５７バールの出口圧力、及び検出波長２１５ｎｍであった。各エナンチオマーを別個に収集し、結果として得られた生成物を各々、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により更に精製して以下のエナンチオマーを得た。エナンチオマー１（ピーク１　ＳＦＣ）、１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（３、３－ジメチルシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２、２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２４．５ｍｇ、３７％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．６６（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄｔ、Ｊ＝８．２、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．３３－６．２１（ｍ、１Ｈ）、５．３９－５．３４（ｍ、１Ｈ）、５．３１（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５－４．２０（ｍ、２Ｈ）、４．０８－３．９７（ｍ、１Ｈ）、２．１７－２．０９（ｍ、１Ｈ）、２．０４（ｓ、６Ｈ）、１．９６－１．８０（ｍ、３Ｈ）、１．６５－１．５９（ｍ、１Ｈ）、１．４２－１．３５（ｍ、２Ｈ）、１．１９－１．１２（ｍ、４Ｈ）、１．０５（ｓ、３Ｈ）、０．９１（ｓ、３Ｈ）、０．８５－０．７８（ｍ、１Ｈ）．スルホンアミドＮＨは見られない。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９２．２７８１、実測値６９３．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１２分。及びエナンチオマー２（ピーク２　ＳＦＣ）、１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジメチルシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２３．３ｍｇ、３５

％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６５（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．３９－５．２７（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝１１．２　Ｈｚ，１Ｈ）、２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．００（ｓ，６Ｈ），１．９７－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．４，９．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，４Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，３Ｈ），０．８５－０．８０（ｍ，１Ｈ）。スルホンアミドＮＨは見られない　ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９２．２７８１、実測値６９３．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１２分。ＬＣ法Ａ。

【０６２９】

実施例８３：化合物Ｉ－１６９の調製

ステップ１：３，６－ジブロモピラジン－２－カルボン酸

【化５４８】

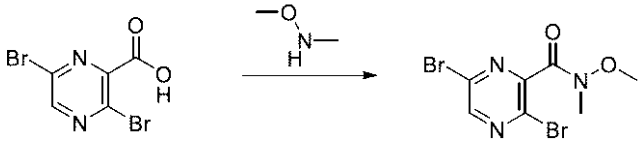


３，６－ジブロモピラジン－２－カルボン酸メチル（１０ｇ、３３．７９３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）の混合物の撹拌溶液を０℃まで冷却し、水酸化リチウム水和物（２．２ｇ、５２．４２６ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。反応物を０℃で２時間撹拌し、その後、１Ｎ塩酸水溶液（５０ｍＬ）を添加してクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（５×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黒色がかった油として粗３，６－ジブロモピラジン－２－カルボン酸（９．２８ｇ、９４％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７９．８４８３、実測値２８１．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．９１分；ＬＣ法Ｉ。

【０６３０】

ステップ２：３，６－ジブロモ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－ピラジン－２－カルボキサミド

【化５４９】



３，６－ジブロモピラジン－２－カルボン酸（９．２８ｇ、３１．７０３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）撹拌溶液を０℃まで冷却し、Ｎ－メトキシメタンアミン（塩酸塩）（６．２ｇ、６３．５６１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４．５ｇ、３８．１３５ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１０．３０９ｇ、１４．２ｍＬ、１０１．８８ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、その後、室温で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチル（２５０ｍＬ）及び水（１５０ｍＬ）で希釈した。１Ｎ塩酸の溶液を添加し、混合物を１５分間激しく撹拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル（３×１５０ｍＬ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質を、逆相クロマトグラフィー（カラム：２７５　ＨＰ　Ｇｏ

ｌｄ、勾配：５～１００％メタノール／水（０．１％（ｖ／ｖ）のギ酸含有）、１６ＣＶ）によって精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残りの水を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（１５０ｍＬ）を使用して中和し、次いで、ジクロロメタン（５×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３，６－ジブロモ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－ピラジン－２－カルボキサミド（７．６９ｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５１（ｓ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、３．４２（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３２２．８９０５、実測値３２３．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６分；ＬＣ法Ｉ。

【０６３１】

ステップ３：３，６－ジブロモピラジン－２－カルバルデヒド

【化５５０】

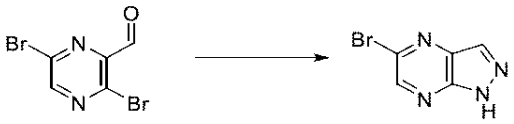


３，６－ジブロモ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－ピラジン－２－カルボキサミド（７．７ｇ、１７．７２４ｍｍｏｌ）の無水トルエン（１５０ｍＬ）撹拌溶液を－７８℃まで冷却した。トルエン中のＤＩＢＡＬ－Ｈ（２７ｍＬ　１Ｍ、２７．０００ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴加し、反応物を－７８℃で５時間撹拌した。反応物を、飽和酒石酸ナトリウム及びカリウム水溶液（２５０ｍＬ）を使用してクエンチし、その後、室温に到達させ、室温で一晩撹拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、濃橙色の油として粗３，６－ジブロモピラジン－２－カルバルデヒド（８．２ｇ、１００％）を得て、これを更に精製することなく次のステップに直接用いられた。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．８５３４、実測値２６５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１分；ＬＣ法Ｋ。

【０６３２】

ステップ４：５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン

【化５５１】



粗３，６－ジブロモピラジン－２－カルバルデヒド（８．２ｇ、１７．７３３ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（１５０ｍＬ）撹拌溶液に、ヒドラジンのエタノール溶液（９０ｍＬ　１Ｍ、９０．０００ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を１１０℃で一晩撹拌した。その後、反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、次いで粗物質を２－メチルテトラヒドロフラン及び水の１：１混合物（８００ｍＬ）中に溶解させた。次いで二層混合物を３０分間激しく撹拌した。その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して濃橙色の固体を得た。粗物質を、Ｃ$_{18}$での逆相クロマトグラフィー（カラム：２７５ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ　Ｃ$_{18}$、勾配：５～１００％メタノール／水（０．１％（ｖ／ｖ）のギ酸含有）、１８ＣＶ）によって精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残留水をメタノール（６×５０ｍＬ）、次いでアセトニトリル（３×１５ｍＬ）と共蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させて、褐色の固体として５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１．３０６ｇ、３６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１４．２３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値

１９７．９５４１、実測値１９９．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３６分；ＬＣ法Ｉ。

【０６３３】

ステップ５：５－ブロモ－２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン

【化５５２】

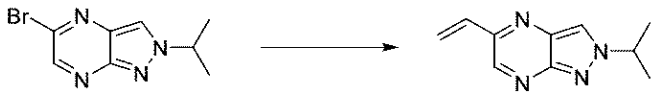


窒素下で、粗５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１．６１ｇ、７．４２６７ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（２５ｍＬ）撹拌溶液を０℃まで冷却した。次いで、ＮａＨＭＤＳのテトラヒドロフラン溶液（１５ｍＬ　１Ｍ、１５．０００ｍｍｏｌ）、続いて、２－ヨードプロパン（４．２５７５ｇ、２．５ｍＬ、２５．０４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、次いで７０℃に加熱し、７０℃で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して、黒色がかった油を得て、これをC_{18}での逆相クロマトグラフィー（カラム：２７５ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：１０～１００％アセトニトリル／水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸含有）、１６ＣＶ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、次いで高真空下で乾燥させて、褐色の固体として５－ブロモ－２－イソプロピル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４０５ｍｇ、２２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４０．００１０５、実測値２４１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５９分；ＬＣ法Ｉ。

【０６３４】

ステップ６：２－イソプロピル－５－ビニルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン

【化５５３】

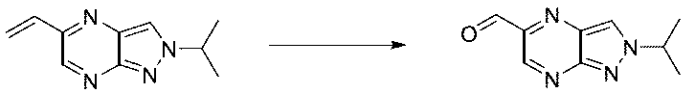


５－ブロモ－２－イソプロピル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４０５ｍｇ、１．５９７６ｍｍｏｌ）の無水トルエン（４ｍＬ）撹拌溶液に、トリブチル（ビニル）スタンナン（１．０２ｇ、３．２１６７ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（２０５ｍｇ、４．８３５６ｍｍｏｌ）、及びヨウ化銅（６１ｍｇ、０．３２０３ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１０分間通気させ、次に$Pd(PPh_3)_4$（１８５ｍｇ、０．１６０１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、管を密封し、反応物を９０℃で一晩撹拌した。その後、反応物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過し、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質を、C_{18}（カラム：５０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ　C_{18}、勾配：５～１００％アセトニトリル／水（０．１％（ｖ／ｖ）含有）、１６ＣＶ）での逆相クロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残りの水を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（１５ｍＬ）を使用して中和した。次いで、水層を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、暗黄色の油として２－イソプロピル－５－ビニル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５２ｍｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｓ、１Ｈ）、６．９５（ｄｄ、Ｊ＝１７．９、１１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．３１（ｄ、Ｊ＝１７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．６６（ｄ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５（ｓｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８８．１０６２、実測値１８９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４６分；ＬＣ法Ｉ。

【０６３５】

ステップ７：２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド

【化５５４】

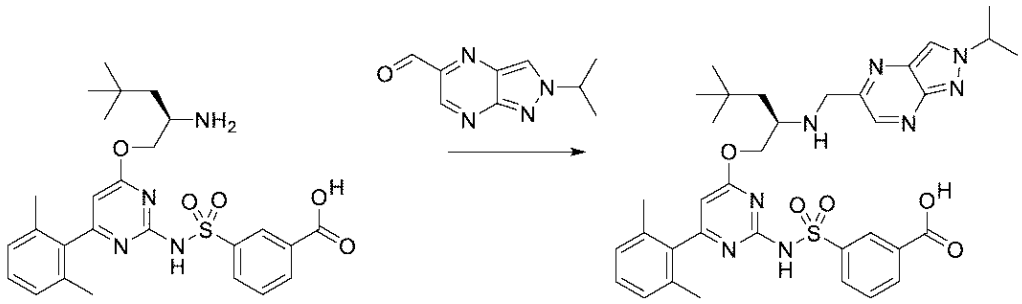


０℃の２－イソプロピル－５－ビニル－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５２ｍｇ、０．８００３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、４－メチルモルホリンＮ－オキシド（１８８ｍｇ、１．６０４８ｍｍｏｌ）及び四酸化オスミウム（ＶＩＩＩ）のｔｅｒｔ－ブタノール溶液（４００ｍｇ、２．５％（ｗ／ｗ）、０．０３９３ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応物を０℃で５分間撹拌し、その後、過ヨウ素酸ナトリウム（７００ｍｇ、３．２７２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で撹拌し、その後、追加の四酸化オスミウム（ＶＩＩＩ）のｔｅｒｔ－ブタノール溶液（４００ｍｇ、２．５％（ｗ／ｗ）、０．０３９３ｍｍｏｌ）、４－メチルモルホリンＮ－オキシド（１８８ｍｇ、１．６０４８ｍｍｏｌ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（７００ｍｇ、３．２７２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２日間撹拌した。その後、反応物を水（５０ｍＬ）に溶解させ、水層を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（カラム：１２ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：０～１００％酢酸エチル／ヘプタン、１６ＣＶ）によって精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、オフホワイト色の固体として２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド（１０２ｍｇ、６７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．１５（ｓ、１Ｈ）、９．２７（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）、４．９４（ｓｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値１９０．０８５４６、実測値１９１．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１８分；ＬＣ法Ｋ。

【０６３６】

ステップ８：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５５５】



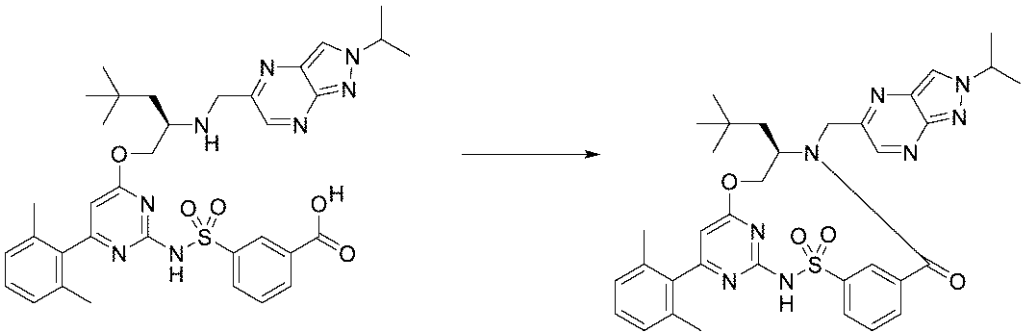
窒素雰囲気下で３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０３ｍｇ、０．５３３６ｍｍｏｌ）及び２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド（１０２ｍｇ、０．５３３６ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（１３ｍＬ）撹拌溶液を０℃まで冷却した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１０ｍｇ、２．４０６３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間撹拌した。その後、反応物を１Ｎ塩酸水溶液（１５ｍＬ）を添加してクエンチした。二相混合物を０℃で３０分間激しく撹拌し、その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オ

フホワイト色の固体を得た。固体をヘプタン（３×１５ｍＬ）と共蒸発させて、残留酢酸を除去し、オフホワイトの粉末として粗３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４６１ｍｇ、７５％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接用いられた。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８６．２９９８７、実測値６８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５８分；ＬＣ法Ｉ。

【０６３７】

ステップ９：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１６９）

【化５５６】



窒素雰囲気下で３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４６１ｍｇ、０．３９８４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５０ｍＬ）撹拌溶液を０℃まで冷却した。次いで、Ｎ－－メチルモルホリン（５５２．００ｍｇ、６００μＬ、５．４５７４ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（２１０ｍｇ、１．１９６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、その後、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、水（２５ｍＬ）及び酢酸エチル（５０ｍＬ）を添加した。二相混合物を３０分間激しく撹拌し、その後、層を分離し、水層を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト色の泡状物を得た。次いで、粗物質を、C_{18}での逆相クロマトグラフィー（カラム：５０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ　C_{18}、勾配：５～１００％アセトニトリル／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム緩衝液、ｐＨ＝１０、２０ＣＶ）によって精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、白色の残渣を得て、これをC_{18}での逆相クロマトグラフィー（カラム：５０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ　C_{18}、勾配：２０～５０％アセトニトリル／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム緩衝液、ｐＨ＝１０、１２ＣＶ）によって再び精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残りの水をアセトニトリル（６×５ｍＬ）と共蒸発させ、凍結乾燥させて、白色のふわふわした粉末として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－１２－［（２－イソプロピルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２５．２ｍｇ、９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　９．０１－８．９５（ｍ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．

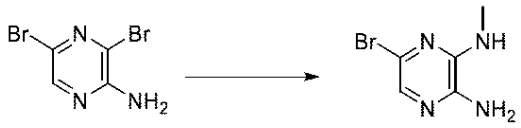
７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５－７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．１３－７．０４（ｍ、２Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、５．５６（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３６（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８６（ｓｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｄ、Ｊ＝１５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８－４．１８（ｍ、１Ｈ）、４．１２－４．０５（ｍ、１Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．７８（ｄｄ、Ｊ＝１５．３、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）、１．６０（ｄ、Ｊ＝１４．７　Ｈｚ、１Ｈ，水と重複）、０．６６（ｓ、９Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６８．２８９３、実測値６６９．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．０２分；ＬＣ法Ｋ。

【０６３８】

実施例８４：化合物Ｉ－１７５の調製

ステップ１：５－ブロモ－Ｎ３－メチル－ピラジン－２，３－ジアミン

【化５５７】

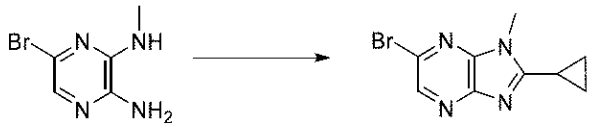


３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１ｇ、３．９５４２ｍｍｏｌ）のＭｅＮＨ$_2$水（１０ｍＬ　４０％（ｗ／ｖ）、１２８．８０ｍｍｏｌ）懸濁液を、マイクロ波反応器内で１３０℃で１時間加熱した。反応物を室温に冷却し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機相をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄褐色の固体として５－ブロモ－Ｎ　３－メチル－ピラジン－２，３－ジアミン（８０２ｍｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．４３（ｓ、１Ｈ）、４．４８（ｓ、１Ｈ）、４．２４（ｓ、２Ｈ）、２．９９（ｄ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０１．９８５４１、実測値２０３．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４分；ＬＣ法Ｄ。

【０６３９】

ステップ２：５－ブロモ－２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン

【化５５８】



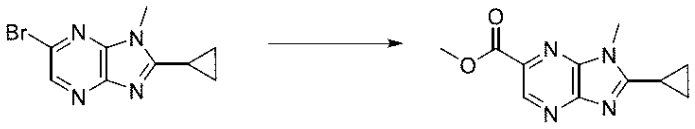
シクロプロパンカルボン酸無水物（６．０６７５ｇ、５．３６ｍＬ、３９．３５８ｍｍｏｌ）のシクロプロパンカルボン酸（２５ｍＬ）溶液を含有する圧力容器に、５－ブロモ－Ｎ　３－メチル－ピラジン－２，３－ジアミン（４ｇ、１９．７０１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を$Ｎ_2$ガス下で密封し、室温で１０分間撹拌した。反応物を１３０℃の油浴中で１時間加熱した。シクロプロパンカルボン酸無水物（３．０３３８ｇ、２．６８ｍＬ、１９．６７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１３０℃の油浴中で１２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、２Ｍ　ＮａＯＨ（２×１００ｍＬ）、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（トルエンを用いて１２０ｇ　$ＳｉＯ_2$カートリッジにロードし、６０分間にわたって０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した）により精製して、黄色結晶性固体として５－ブロモ－２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２．９ｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．４６（ｓ、１Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、２．０５（ｔｔ、Ｊ＝８．２、８．２、４．８、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４６－１．４１（ｍ、２Ｈ）、１．２８－１．２３（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５２．００１０

５、実測値２５３．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．７５分；ＬＣ法Ｄ。

【０６４０】

ステップ３：２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸メチル

【化５５９】



ＭｅＯＨ（５２ｍＬ）中の５－ブロモ－２－シクロプロピル－１－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２．６ｇ、１０．２７３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ（７５５ｍｇ、０．９２４５ｍｍｏｌ）、次いでＴＥＡ（２０．３２８ｇ、２８ｍＬ、２００．８９ｍｍｏｌ）を添加した。容器にＮ$_2$ガスを５分間通気した。次いで、容器を密封し、ＣＯガス（１００ｐｓｉ）で加圧し、３回排気し、次いで１００ｐｓｉで再加圧し、８０℃で３０分間加熱した。反応物を室温まで冷却し、１００ｐｓｉのＣＯ圧力下で１２時間撹拌した。圧力を放出し、混合物を真空中で濃縮した。反応物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（３０ｍＬ）及びブラインで洗浄し、その後、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中に溶解させ、１２０ｇ　ＳｉＯ$_2$カートリッジにドライロードし、６０分間にわたって０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した）により精製して、オフホワイトの結晶性固体として２－シクロプロピル－１－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸メチル（１．７９ｇ、７５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３２．０９６０２、実測値２３３．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１分；ＬＣ法Ｄ。

【０６４１】

ステップ４：２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド

【化５６０】



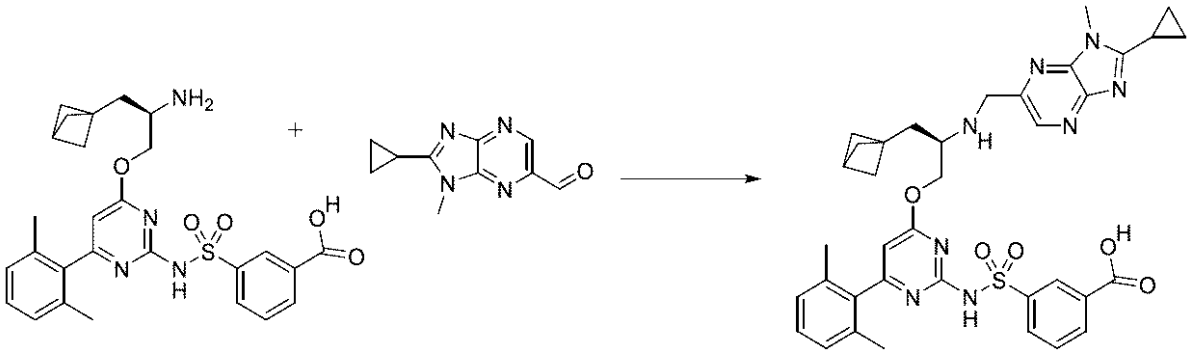
２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸メチル（１．２３ｇ、５．２９６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１８．２ｍＬ）溶液を、－７８℃浴中で１５分間冷却し、次いで、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（８ｍＬ　１Ｍ、８．０００００ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を、この温度で－７８℃で２５分間撹拌した。反応物を、－７８℃でＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（１：１、２０ｍＬ）でクエンチし、１０分間撹拌し、次いで、室温まで加温し、更に３０分間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、次いで、ＤＣＭ（３０ｍＬ）及び１Ｍ　ＨＣｌ（１５ｍＬ）を添加した。層を分離し、水層をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（８０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジにドライロードし、６０分間にわたって０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した）によって精製して、無色固体として２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド（５６９．８ｍｇ、５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．１７（ｓ、１Ｈ）、９．０７（ｓ、１Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、２．１９－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．５８－１．５１（ｍ、２Ｈ）、１．３９－１．３２（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０２．０８５４６、実測値２０３．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．９

９分；ＬＣ法Ｈ。

【０６４２】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－シクロプロピル－３－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５６１】

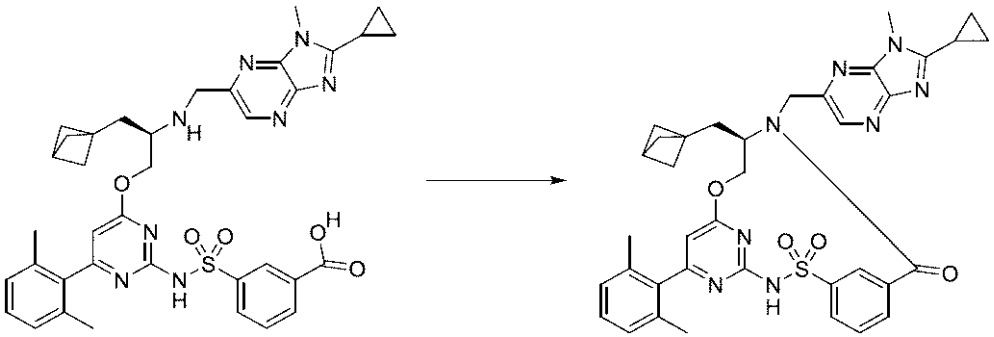


４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６０ｍｇ、０．１０７３ｍｍｏｌ）、２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルバルデヒド（２２．１ｍｇ、０．１０９３ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．５５ｍＬ）、及び酢酸（１２．３μＬ、０．２１６３ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（５６．１μＬ、０．３２２１ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１５．５ｍｇ、０．５４５０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分間にわたって１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－シクロプロピル－３－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２１．５ｍｇ、２５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０８．２８４２４、実測値７０９．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３分。ＬＣ法Ａ。

【０６４３】

ステップ６：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１７５）

【化５６２】



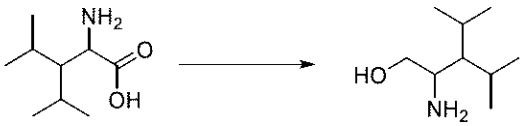
３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－シクロプロピル－３－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２１．５ｍｇ、０．０２６５４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２．４ｍＬ）中ＣＤＭＴ（９．８ｍｇ、０．０５５８２ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（１０．０μＬ、０．０９０９６ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ及びＭｅＯＨで希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（２－シクロプロピル－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５．３ｍｇ、２８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．９６（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５９（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、５．６０－５．５３（ｍ、１Ｈ）、５．４５（ｄ、Ｊ＝１６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５（ｄ、Ｊ＝１６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、４．０３－３．８６（ｍ、２Ｈ）、２．４７（ｓ、１Ｈ）、２．２１－２．０９（ｍ、１Ｈ）、２．０５（ｓ、６Ｈ）、２．０１－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．８６－１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．７２－１．６７（ｍ、１Ｈ）、１．６６－１．５７（ｍ、７Ｈ）、１．３７－１．３２（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９０．２７３７、実測値６９１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６５分。ＬＣ法Ａ。

【０６４４】

実施例８５：化合物Ｉ－１７６及び化合物Ｉ－１７７の調製

ステップ１：２－アミノ－３－イソプロピル－４－メチルペンタン－１－オール

【化５６３】



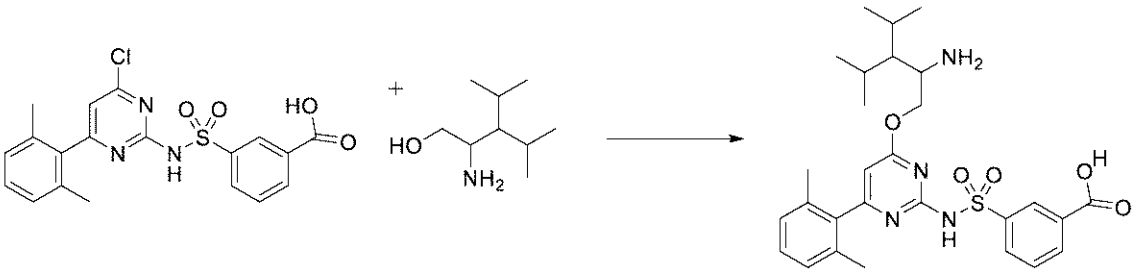
２－アミノ－３－イソプロピル－４－メチル－ペンタン酸（塩酸塩）（２５０ｍｇ、１．１９２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．５００ｍＬ）溶液にボランテトラヒドロ

フラン錯体（４．５ｍＬ　１Ｍ、４．５００ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応物を室温まで加温させ、２４時間撹拌した。メタノール（３０ｍＬ）を緩徐に添加して反応物をクエンチし、次いでメタノール（３×５０ｍＬ）及びＤＣＥ（１×５ｍＬ）と共蒸発させた。次いで、粗物質をＤＣＭ（５０ｍＬ）中に懸濁し、ジオキサン中のＨＣｌ（１．５ｍＬ　４Ｍ、６．０００ｍｍｏｌ）で酸性化し、２－アミノ－３－イソプロピル－４－メチルペンタン－１－オール（塩酸塩）（２３０ｍｇ、９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．１６２３１、実測値１６０．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．５６分；ＬＣ法Ｂ。

【０６４５】

ステップ２：３－［［４－（２－アミノ－３－イソプロピル－４－メチル－ペントキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５６４】

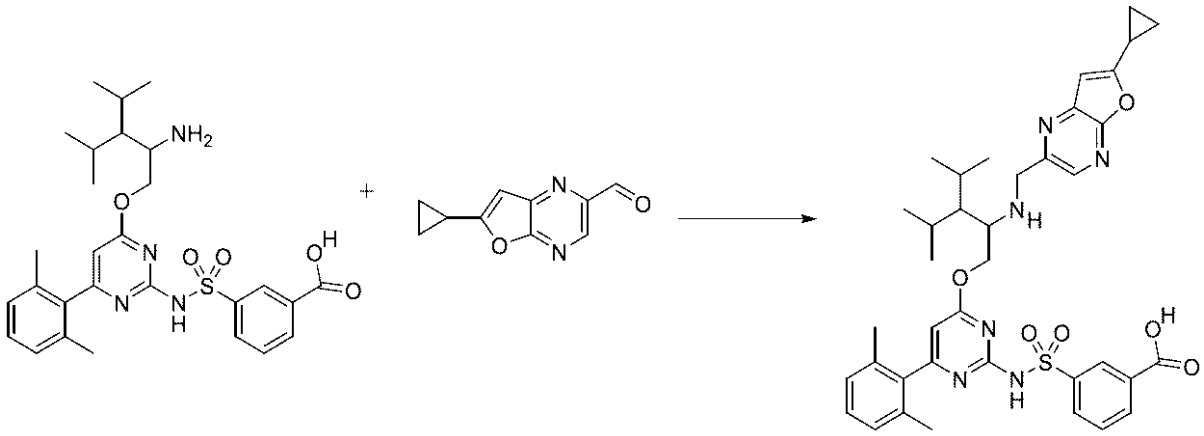


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３００ｍｇ、０．７１７９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．８ｍＬ）中２－アミノ－３－イソプロピル－４－メチルペンタン－１－オール（塩酸塩）（１５５ｍｇ、０．７９１９ｍｍｏｌ）と合わせ、５分間撹拌した。その後、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５０ｍｇ、３．６４２ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で３０分間激しく撹拌した。温度を３０分かけて４５℃まで上昇させ、その後、反応物を室温まで冷却し、１Ｍ　ＨＣｌと酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。その後、水層をブラインで希釈し、酢酸エチルで更に２回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－［［４－（２－アミノ－３－イソプロピル－４－メチル－ペントキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４４９．０ｍｇ、９８％）を得て、これを更に精製することなく使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４０．２４０６６、実測値５４１．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．５１分；ＬＣ法Ｂ。

【０６４６】

ステップ３：３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロピル－４－メチルペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５６５】

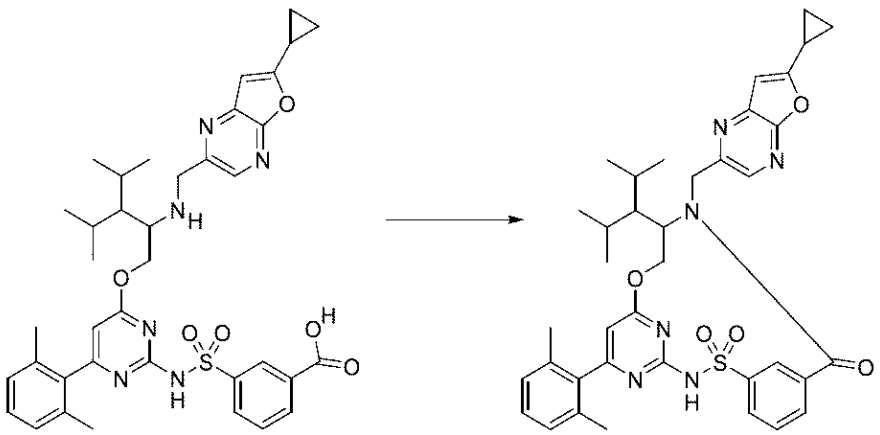


３－［［４－（２－アミノ－３－イソプロピル－４－メチル－ペントキシ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１００ｍｇ、０．１５５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．４ｍＬ）中６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボアルデヒド（３２ｍｇ、０．１７００ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で２０分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３３ｍｇ、０．１５５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１５分間撹拌し、追加の分量のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９９ｍｇ、０．４６７１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間後、反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、その後、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。その後、これを濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロピル－４－メチルペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４５．２ｍｇ、３９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１２．３０４３、実測値７１３．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６分；ＬＣ法Ｂ。

【０６４７】

ステップ４：１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピル－２－メチル－プロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化５６６】



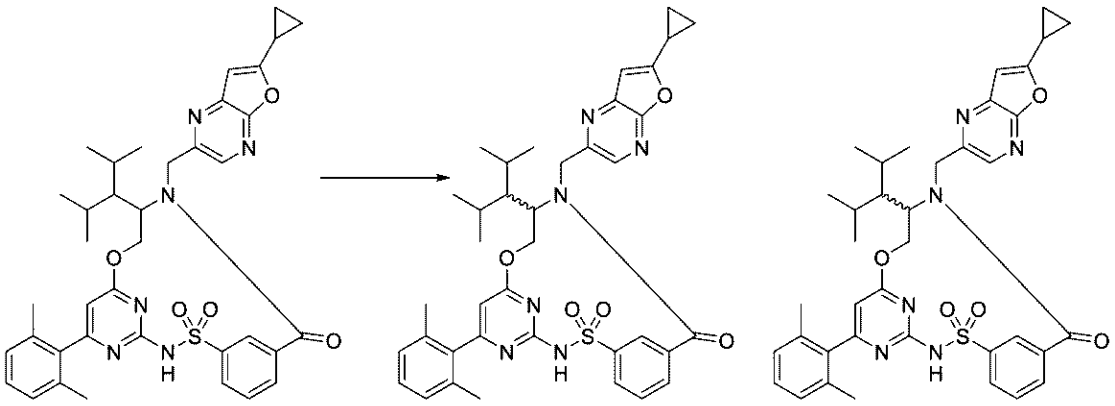
３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－イソプロピル－４－メチルペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４５ｍｇ、０

．０６００５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１３ｍｇ、０．０７４０４ｍｍｏｌ）と合わせ、氷浴中で０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（４０μＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）を添加し、氷が溶融するにつれて反応物を室温まで加温させた。１６時間後、追加の分量のＣＤＭＴ（８ｍｇ、０．０４５５７ｍｍｏｌ）を添加した。Ｎ－メチルモルホリンの最初の添加から合計６８時間後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌと酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた粗物質を、０～１５％メタノール／ＤＣＭ勾配で溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピル－２－メチル－プロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１２．８ｍｇ、３１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６９４．２９３７６、実測値６９５．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．８５分。ＬＣ法Ｂ。

【０６４８】

ステップ５：１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピル－２－メチル－プロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、化合物Ｉ－１７６、エナンチオマー１、及び１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピル－２－メチル－プロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、エナンチオマー２、化合物Ｉ－１７７

【化５６７】



エナンチオマー1　　エナンチオマー2

１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピル－２－メチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１２．８ｍｇ、０．０１８４２ｍｍｏｌ）のエナンチオマーを、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＳ（２１．２×２５０ｍｍ、５μＭ）カラムを４０℃で使用したキラルＳＦＣにより分離した。移動相は、流量７０ｍＬ／分で、２０％ＭｅＯＨ（２０ｍＭ　NH_3）、８０％CO_2であった。試料の濃度はメタノール（修飾剤なし）中１２．８ｍｇ／ｍＬであり、注入量は５００μＬ、１５８バールの出口圧力、及び検出波長

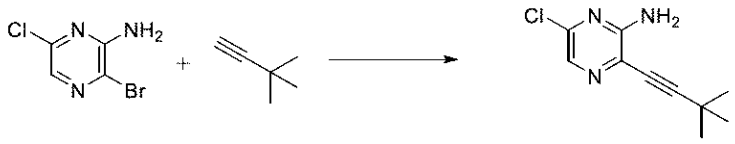
２１０ｎｍであった。各エナンチオマーを別々に収集し、得られた生成物を各々、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により更に精製して、エナンチオマー１（ピーク１　ＳＦＣ）、１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピル－２－メチル－プロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２．１ｍｇ、１６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　６９４．２９３７６、実測値６９５．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２８分、及びエナンチオマー２（ピーク２　ＳＦＣ）、１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピル－２－メチル－プロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１．８ｍｇ、１４％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６９４．２９３７６、実測値６９５．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２１分。ＬＣ法Ａ。

【０６４９】

実施例８６：化合物Ｉ－１８７の調製

ステップ１：６－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン

【化５６８】

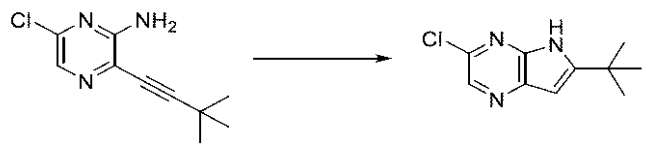


３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－アミン（１ｇ、４．７０１５ｍｍｏｌ）及び３，３－ジメチルブタ－１－イン（６６２．３５ｍｇ、７．８２１４ｍｍｏｌ）のトリエチルアミン（１０ｍＬ）溶液を、窒素で５分間スパージし、次いで、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（３３０．０３ｍｇ、０．４７０２ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（８９．５５０ｍｇ、０．４７０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で５分間再びスパージし、次いでバイアルを密封し、結果として生じた混合物を室温で３０分間撹拌させた。反応混合物を２０ｍＬの酢酸エチルで希釈し、セライトパッドを通して濾過した。パッドを追加の２０ｍＬの酢酸エチルで洗浄し、固体を廃棄した。合わせた濾液を３×４０ｍＬの水及び１×４０ｍＬのブラインで抽出した。水相を廃棄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、暗色の固体を得た。粗生成物を、８０ｇカラムを使用し、５～５０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、蒸発後に、ベージュ色の固体として６－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（８８０ｍｇ、８３％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８５（ｄ、１Ｈ）、５．０８（ｓ、２Ｈ）、１．３７（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０９．０７１９８、実測値２０９．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．５分；ＬＣ法Ｄ。

【０６５０】

ステップ２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化５６９】



６－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（８８０ｍｇ、４．１９７０ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（９ｍＬ）溶液にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．１ｇ、２．３２８２ｍＬ、１８．７１５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌し、その後、室温まで冷却した。反応混合物を真空中で濃縮乾固し、次いで水（２０ｍＬ）を加え、結果として得られたスラリーを室温で１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を廃棄した。固体を２ｍＬのアセトニトリルでトリチュレーションし、次いで、結果として得られたスラリーを濾過した。濾液を廃棄し、固体を真空中で乾燥させて、オフホワイトの固体を得、これを８０ｇカラムを使用して５～５０％酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出して精製し、蒸発後に白色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（７００ｍｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．１２（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｓ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、１．３５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０９．０７１９８、実測値２０９．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０５分；ＬＣ法Ｄ。

【０６５１】

ステップ３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化５７０】

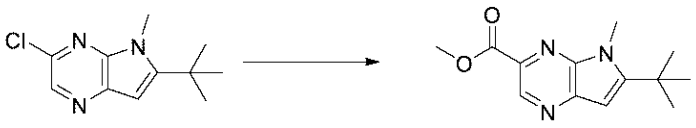


０℃で６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（６９０ｍｇ、３．２９０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液に、６０％（ｗ／ｖ）水素化ナトリウム（３６６ｍｇ、６０％（ｗ／ｗ）、９．１５０９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１５分間撹拌し、その後、硫酸ジメチル（８７７ｍｇ、０．６５９４ｍＬ、６．９５３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、０℃で５分間、次いで、室温で１時間撹拌した。混合物を３５ｍＬの水に注ぎ、３×３５ｍＬの酢酸エチルで抽出した。水相を廃棄し、合わせた有機相を水（３×３５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で抽出した。水相を廃棄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、５～５０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出する８０ｇシリカゲルカラムを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４６０ｍｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．３３（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、３．９８（ｓ、３Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２３．０８７６３、実測値２２４．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．０６分。

【０６５２】

ステップ４：６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化５７１】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．４３ｇ、６．３９２４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．３４ｇ、１．８４５７ｍＬ、１３．２４２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$。ＤＣＭ（２６１ｍｇ、０．３１９６ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中の混合物を、５０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させ、セライトパッドに通して濾過した。固体を廃棄し、濾液を真空中で濃縮して、暗色の油を得た。この物質を４０ｍ

Ｌの１：１酢酸エチル：水に溶解し、その後、相を分離し、水相を廃棄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾過により除去して廃棄し、濾液を真空中で濃縮して、暗色の油を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇカラム、５～５５％酢酸エチル：ヘキサン勾配、１時間）により精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１．２９ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　９．１６（ｓ、１Ｈ）、６．５９（ｓ、１Ｈ）、４．０９（ｓ、３Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、１．５３（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４７．１３２０８、実測値２４８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．２４分；ＬＣ法Ｄ。

【０６５３】

ステップ５：（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール

【化５７２】

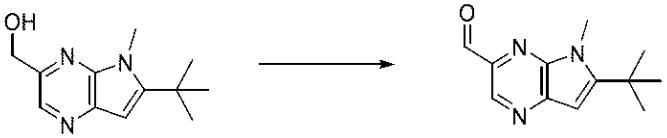


１．０Ｍ　ＬＡＨのＴＨＦ溶液（２．９８０２ｍＬ　１Ｍ、２．９８０２ｍｍｏｌ）を氷水浴中で冷却し、次いで、６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（６７０ｍｇ、２．７０９３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を滴加し、結果として生じた混合物を氷水浴中で３０分間撹拌させた。反応物を少量の水でクエンチし、その後、真空中で濃縮して、橙色の油を得た。粗生成物を少量のＤＣＭ中に溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾過し、廃棄し、濾液を２５ｇシリカゲルカラムにロードし、酢酸エチル／ヘキサンの５～９５％勾配を使用して溶出し、白色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（４０７ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．１２（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｓ、１Ｈ）、５．６５（ｓ、２Ｈ）、４．７９（ｓ、３Ｈ）、３．８３（ｓ、１Ｈ）、２．２８（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１９．１３７１６、実測値２２０．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．７１分；ＬＣ法Ｄ。

【０６５４】

ステップ６：６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化５７３】



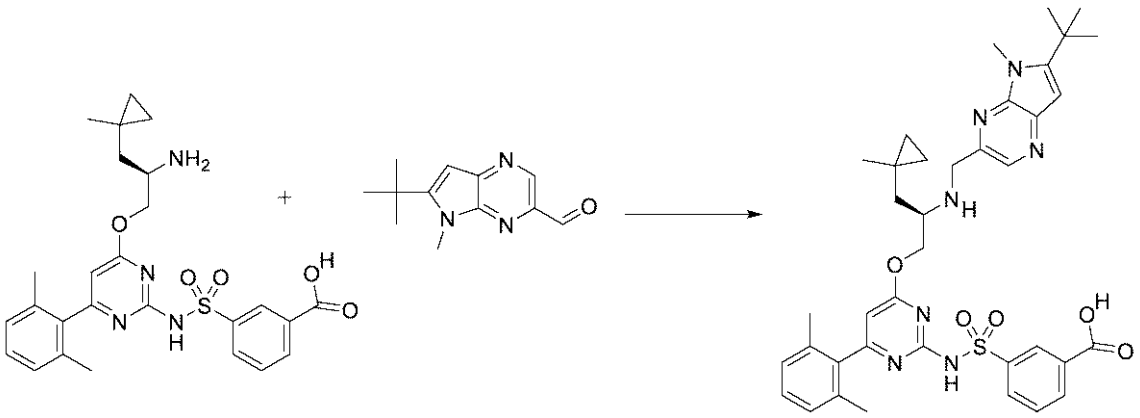
（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（６５０ｍｇ、２．９６４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（１．３ｇ、３．０６５０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた溶液を室温で４５分間撹拌した。反応混合物を２５ｍＬのジクロロメタンで希釈し、次いで、１０ｍＬの飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。相を分離し、水相をジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を２×１０ｍＬの水で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を４０ｇシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィー（５～５５％勾配の酢酸エチル：ヘキサン）により精製した。純粋な画分を真空中で乾燥させて、６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（３３３ｍｇ

、５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．１６（ｓ、１Ｈ）、９．０３（ｓ、１Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、４．１０（ｓ、３Ｈ）、１．５５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１７．１２１５、実測値２１８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０５分；ＬＣ法Ｈ。

【０６５５】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５７４】

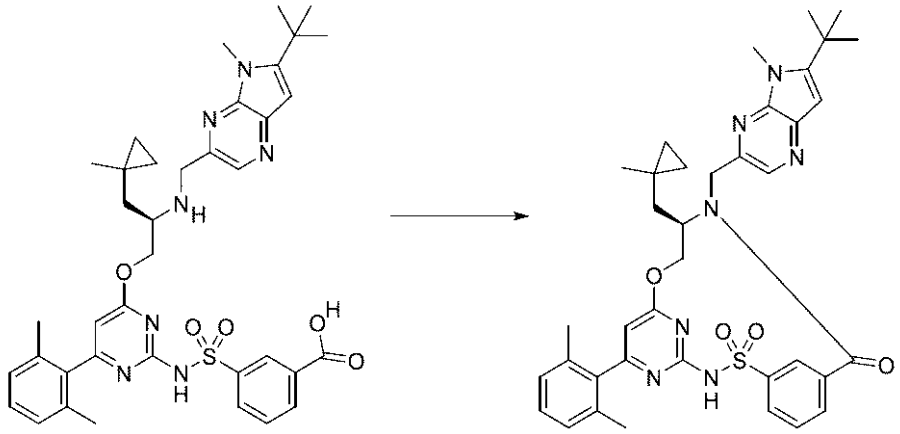


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０９１４０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２２ｍｇ、０．１０１３ｍｍｏｌ）と合わせ、酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、氷浴中で０℃に冷却した。ＤＩＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９７ｍｇ、０．４５７７ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で３．５時間後、反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）でクエンチし、その後、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。これを濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５９ｍｇ、８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１１．３２０３、実測値７１２．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５９分；ＬＣ法Ｂ。

【０６５６】

ステップ８：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１８７）

【化５７５】



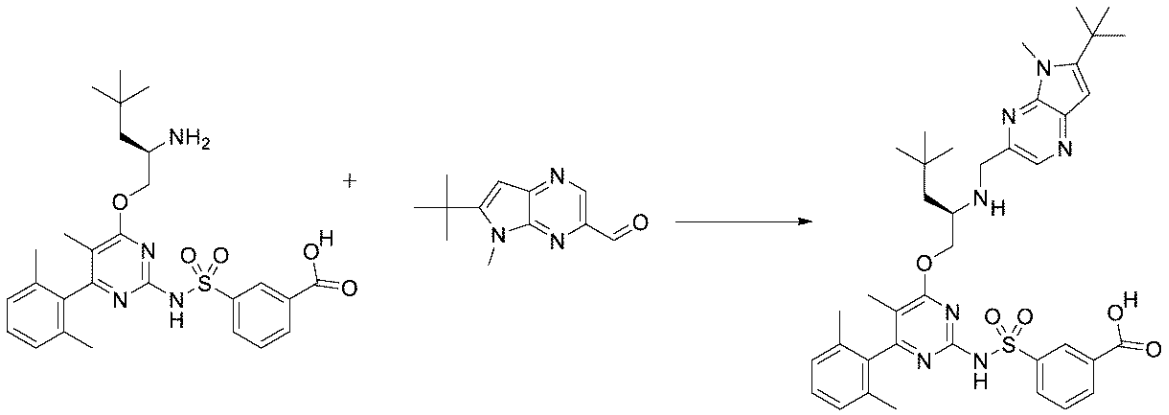
３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５９ｍｇ、０．０７８８４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３．５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１７ｍｇ、０．０９６８３ｍｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を氷浴中で０℃に冷却し、Ｎ－メチルモルホリン（６０μＬ、０．５４５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、０℃で３０分間撹拌し、その後室温まで加温し、更に３．５時間撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１０～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２２．７ｍｇ、４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６９３．３０９７５、実測値６９４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８１分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．９８（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５１（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４０（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６（ｔ、Ｊ＝１０．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｄ、Ｊ＝１５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｓ、３Ｈ）、４．０８（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０４（ｓ、６Ｈ）、１．８６（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５２（ｓ、９Ｈ）、１．４７－１．４２（ｍ、１Ｈ）、０．５３（ｓ、３Ｈ）、０．３８（ｄｔ、Ｊ＝９．７、５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２８（ｄｔ、Ｊ＝９．７、５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１６（ｄｔ、Ｊ＝９．３、４．６　Ｈｚ、１Ｈ）、０．０８－０．０２（ｍ、１Ｈ）．スルホンアミドＮＨは見られない

【０６５７】

実施例８７：化合物Ｉ－１８８の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５７６】

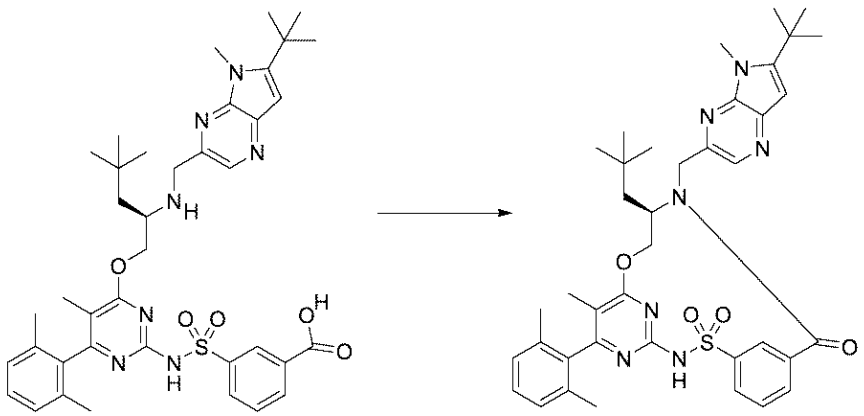


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０８８７９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２１ｍｇ、０．０９６６６ｍｍｏｌ）と合わせ、酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、氷浴中で０℃に冷却した。ＤＩＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９４ｍｇ、０．４４３５ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で３．５時間後、反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）でクエンチし、その後、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。これを濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５３ｍｇ、７８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７２７．３５１５６、実測値７２８．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６２分；ＬＣ法Ｂ。

【０６５８】

ステップ２：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１８８）

【化５７７】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，

３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５３ｍｇ、０．０６９３４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３．５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１５ｍｇ、０．０８５４３ｍｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を氷浴中で０℃に冷却し、Ｎ－メチルモルホリン（５０μＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、０℃で３０分間撹拌し、その後室温まで加温し、更に３．５時間撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１０～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２８．５ｍｇ、５７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７０９．３４１、実測値７１０．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９１分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．０６（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５０（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄｔ、Ｊ＝８．０、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６１（ｓ、１Ｈ）、５．６６（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、４．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝１５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４４（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２－４．２４（ｍ、１Ｈ）、４．１８－４．０７（ｍ、４Ｈ）、２．０４（ｓ、３Ｈ）、１．８４（ｓ、３Ｈ）、１．７７（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７４（ｓ、３Ｈ）、１．６４－１．６０（ｍ、１Ｈ）、１．５１（ｓ、９Ｈ）、０．６５（ｓ、９Ｈ）．

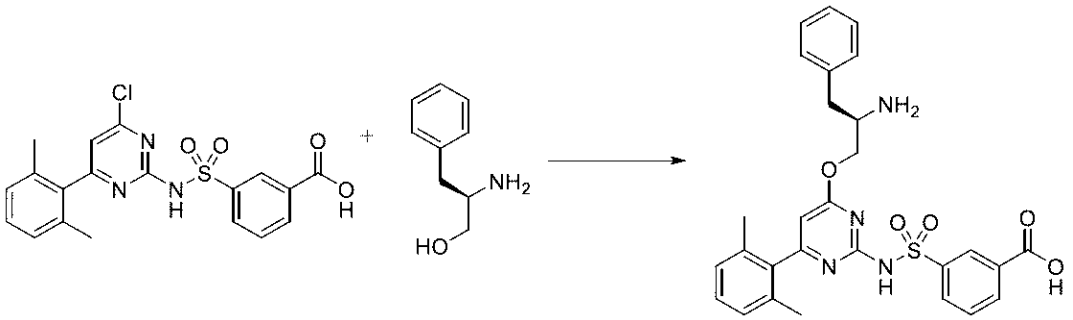
【０６５９】

スルホンアミドＮＨは見られない

実施例８８：化合物Ｉ－１９１の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－フェニル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５７８】



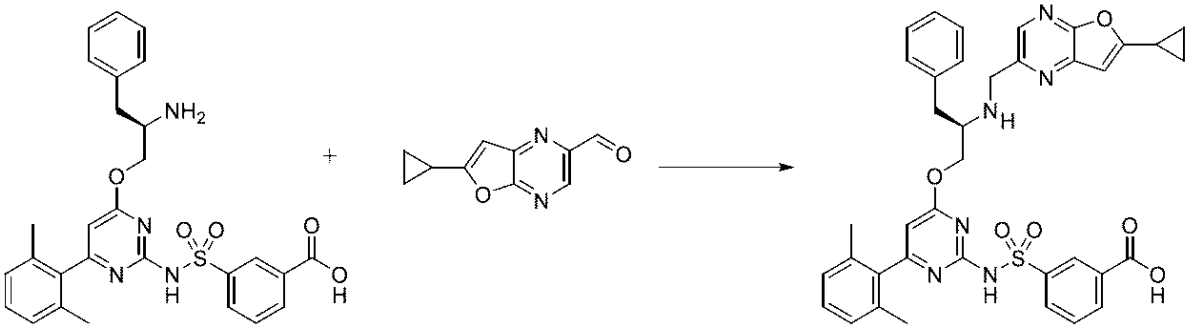
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３００ｍｇ、０．７１７９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．８ｍＬ）中（２Ｒ）－２－アミノ－３－フェニル－プロパン－１－オール（１２０ｍｇ、０．７９３６ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で反応混合物が均質になるまで撹拌した。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３４５ｍｇ、３．５９０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物が温かい感触になった。外部加熱なしで２０分間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌと酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで２回抽出し、その後、等量のブラインで希釈し、酢酸エチルで更に２回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－フェニル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４４０ｍｇ、９７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ

計算値５３２．１７８０４、実測値５３３．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４６分。ＬＣ法Ｂ。

【０６６０】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－フェニル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５７９】

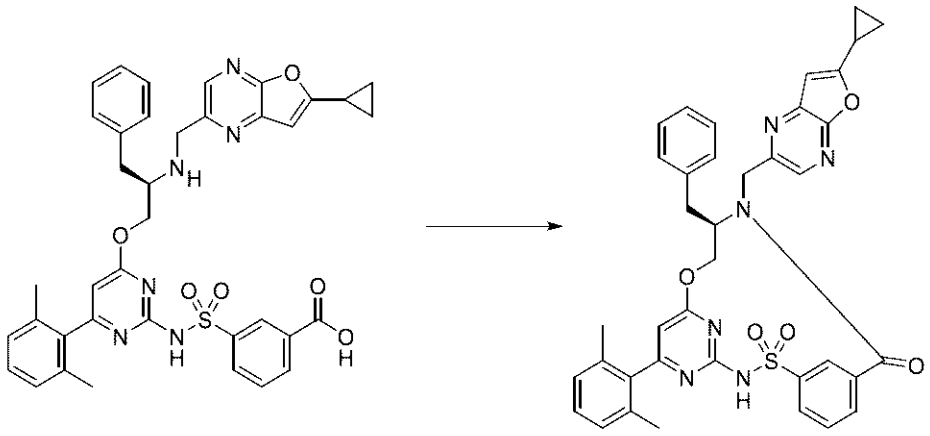


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－フェニル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０７９０８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．３ｍＬ）中６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１６ｍｇ、０．０８５０２ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で１５分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１７ｍｇ、０．０８０２１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を更に１５分間撹拌した後、第２の分量のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５０ｍｇ、０．２３５９ｍｍｏｌ）を添加した。更に３０分後、反応物を３Ｍ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）でクエンチし、その後、それが均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－フェニル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３１ｍｇ、５６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０４．２４１７、実測値７０５．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５７分；ＬＣ法Ｂ。

【０６６１】

ステップ３：（１１Ｒ）－１１－ベンジル－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１９１）

【化５８０】



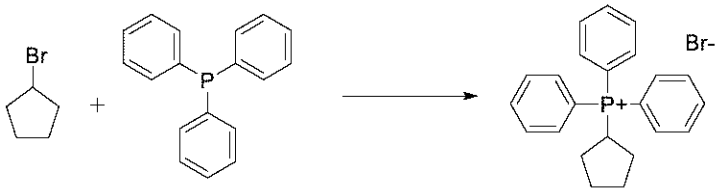
３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－フェニル－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９ｍｇ、０．０５１２６ｍｍｏｌ）を）ＤＭＳＯ中ＣＤＭＴ（３１ｍｇ、０．０４１８２ｍｍｏｌと合わせ、次いで氷浴中で０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（３０μＬ、０．２７２９ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で１５分間撹拌した後、反応物を室温まで加温させ、その後、２．５時間撹拌した。次いで、揮発物を回転蒸発により除去し、結果として得られた残渣を１：１メタノール／ＤＭＳＯ中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１０～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間）により精製して、（１１Ｒ）－１１－ベンジル－１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ⁶－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１７．３ｍｇ、６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８６．２３１１４、実測値６８７．７（Ｍ＋１）⁺；保持時間：１．８９分；ＬＣ法Ａ。¹Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．５７（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５－７．１６（ｍ、５Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．８５－６．７２（ｍ、２Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝９．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２７（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４－４．３０（ｍ、３Ｈ）、３．０７－２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．１３（ｔｄ、Ｊ＝８．１、４．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０６（ｓ、６Ｈ）、１．２０－１．１１（ｍ、４Ｈ）．（スルホンアミド－ＮＨは見られない）

【０６６２】

実施例８９：化合物Ｉ－１９６の調製

ステップ１：シクロペンチル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド

【化５８１】



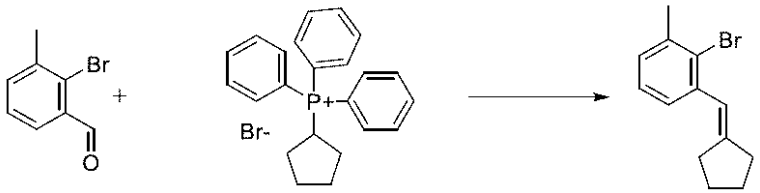
密封された圧力管に、トリフェニルホスファン（１５０．２０ｇ、１３２．６９ｍＬ、５６６．９３ｍｍｏｌ）及びブロモシクロペンタン（９８．０７８ｇ、７２ｍＬ、６４４．９５ｍｍｏｌ）を充填した。混合物を１４０℃に加熱し、２１時間撹拌した。結果とし

て得られた固体にトルエン（３００ｍＬ）を添加し、不均一混合物を３時間撹拌した後、タイプ「Ｍ」ガラスフィルターを通して真空濾過した。固体をトルエン（２×１００ｍＬ）ですすぎ、真空下で乾燥させた。生成物（１９４．６０ｇ）を白色の固体として得た。シクロペンチル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド（１９４．６０ｇ、８３％）^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７．９６－７．８９（ｍ、５Ｈ）、７．８１－７．６２（ｍ、１０Ｈ）、５．６５－５．５１（ｍ、１Ｈ）、２．６６－２．５２（ｍ、２Ｈ）、１．９４－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．５３（ｍ、２Ｈ）、１．３１－１．２１（ｍ、２Ｈ）．

【０６６３】

ステップ２：２－ブロモ－１－（シクロペンチリデンメチル）－３－メチル－ベンゼン

【化５８２】

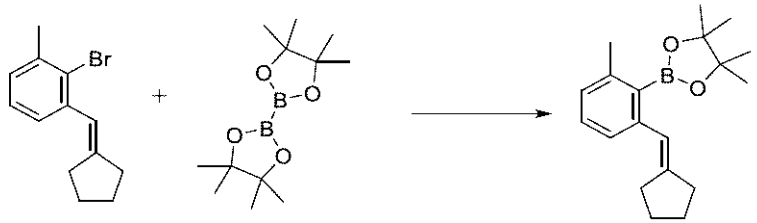


窒素下で０℃で臭化シクロペンチル（トリフェニル）ホスホニウム（１９５．９３ｇ、４７６．３５ｍｍｏｌ）の撹拌する無水ＴＨＦ（３４０ｍＬ）懸濁液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのＴＨＦ溶液（５５０ｍＬ　１Ｍ、５５０．００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。撹拌しながら同じ温度で、無水ＴＨＦ（３４０ｍＬ）中の２－ブロモ－３－メチル－ベンズアルデヒド（４７．８７ｇ、２４０．５０ｍｍｏｌ）を滴加した。その後、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、冷ＤＩ　H_2O（１０００ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質（１９２．４４ｇ、薄茶色の固体）をヘキサン（１２００ｍＬ、３時間）でトリチュレーションし、タイプ「Ｍ」ガラスフィルター上のシリカゲルのパッド（２６０ｇ）を通して真空濾過した。固体をヘキサン（３×５００ｍＬ）ですすいだ。合わせたヘキサン濾液を真空下で濃縮した。最終生成物（５６．８６ｇ）を無色の油として得た。２－ブロモ－１－（シクロペンチリデンメチル）－３－メチル－ベンゼン（５６．８６ｇ、８９％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７．１９－７．０１（ｍ、３Ｈ）、５．２７（ｓ、１Ｈ）、２．５６－２．４９（ｍ、１Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２３（ｍ、４Ｈ）、１．９２－１．８４（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．６８（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５０．０３５７、予想質量が検出されなかった、保持時間：３．９２分；ＬＣ法Ｅ。

【０６６４】

ステップ３：２－［２－（シクロペンチリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化５８３】



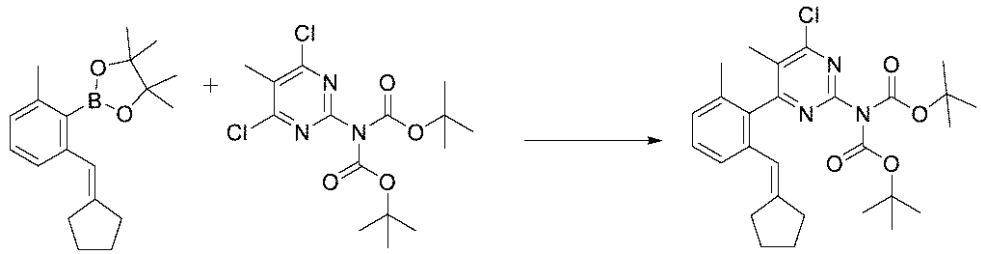
Ｐａｒｒ反応器に、２－ブロモ－１－（シクロペンチリデンメチル）－３－メチル－ベンゼン（１７．６５ｇ、６６．７６０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１６．４８ｇ、１６７．９２ｍｍｏｌ）、及び無水ジオキサン（３５０ｍＬ）を添加した。混合物を窒素で０．５時

間脱気した。窒素流を維持しながら、混合物に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（３０．６３ｇ、１２０．６２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４．９１ｇ、６．７１０４ｍｍｏｌ）を添加した。脱気は、添加後、更に１５分間継続した。次いで、管を迅速かつしっかりとキャップした。反応混合物を加熱し、１００℃で１８時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２５０ｍＬ）でクエンチした。混合物をセライトのパッドを通して濾過した。セライトをＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）ですすいだ。層を分離させた。水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質を、（ＳｉＯ$_2$に予め吸着）（３３０ｇ、次いで２２０ｇのＳｉＯ$_2$、７５分間で０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン溶出、流量＝７５ｍＬ／分、検出＝ＵＶ２５４）によるフラッシュクロマトグラフィーに供した。純粋な画分を収集し、真空下で濃縮した。最終生成物を黄緑色の油として得た。２－［２－（シクロペンチリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１１．４０ｇ、５４％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　７．２１－６．９１（ｍ、３Ｈ）、５．１７－５．０９（ｍ、１Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、２．３９（ｓ、１Ｈ）、２．３１－２．２０（ｍ、４Ｈ）、１．９０－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．５９（ｍ、１Ｈ）、１．４１－１．３１（ｍ、１２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９８．２１０４２、実測値２９９．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．７８分；ＬＣ法Ｅ。

【０６６５】

ステップ４：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化５８４】



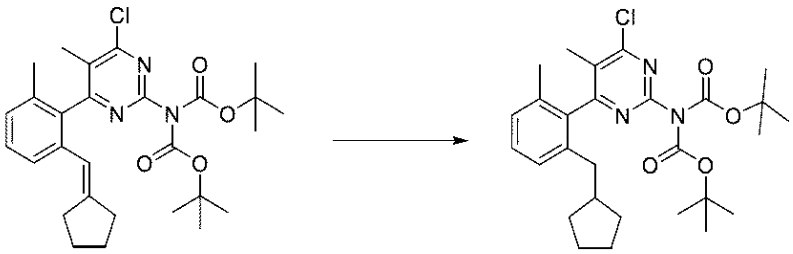
２－［２－（シクロペンチリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１１．４０ｇ、３６．３１５ｍｍｏｌ）、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．１５ｇ、３３．０２７ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（５９．４８ｇ、１８２．５６ｍｍｏｌ）を１，２－ジメトキシエタン（１８０ｍＬ）及び水（１８０ｍＬ）中に溶解させた。溶液を窒素で３０分間脱気し、次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２．７３ｇ、３．７３１０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、脱気を更に１５分間続けた。反応混合物を、油浴中で１００℃に加熱し、３．５時間撹拌した。反応混合物をＤＩ　Ｈ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$に予め吸着）（３３０ｇ　ＳｉＯ$_2$、８５分間で０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン溶出、流量＝５５ｍＬ／分、検出＝ＵＶ２５４）に供した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮した。最終生成物（８．２６ｇ）を黄色の油として得た。Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．２６ｇ、４４％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　５１３．２３

９４４、実測値５１４．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０９分；ＬＣ法Ｅ。

【０６６６】

ステップ５：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化５８５】

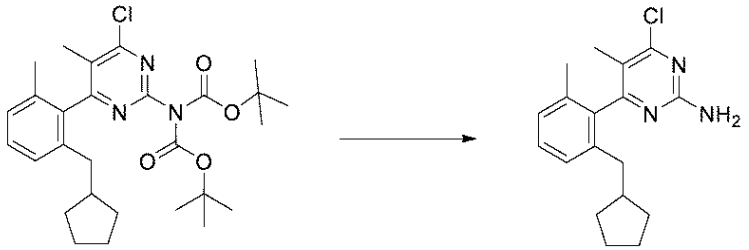


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチリデンメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４４６ｇ、２．６７２３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（４５ｍＬ）溶液に、ロジウム－アルミナ粉末（Ｒｈｏｄｉｕｍ ｏｎ ａｌｕｍｉｎａ ｐｏｗｄｅｒ）（５５７ｍｇ、０．２７０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をｐａｒシェーカーに入れ、５０ＰＳＩの水素で３時間振盪した。次いで、混合物をセライトパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油としてＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４５３ｇ、１００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値５１５．２５５０７、実測値５１６．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．６７分；ＬＣ法Ｅ。

【０６６７】

ステップ６：４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化５８６】



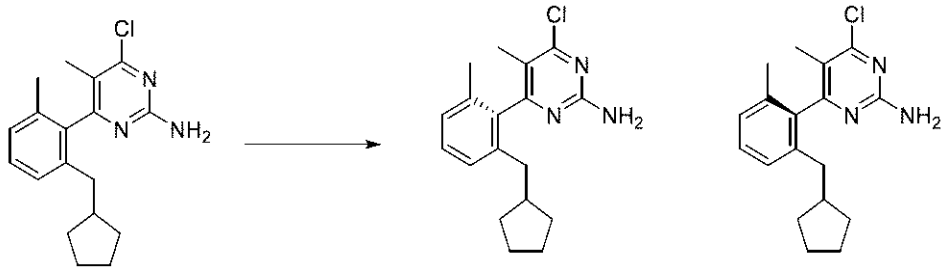
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．０３ｇ、１４．７８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７０ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン溶液（４０ｍＬ ４Ｍ、１６０．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２２時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、水層をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせたＤＣＭ層を飽和ＮａＣｌ水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（５．１７１９ｇ、１０５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．２９－７．０７（ｍ、３Ｈ）、４．７８（ｓ、２Ｈ）、２．３９－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２６－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．９６（ｓ、４Ｈ）、１．７７（ｓ、３Ｈ）、１．５５－１．３８（ｍ、６Ｈ）、１．１３－０．９７（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値３１５．１５０２４、実測値３１６．０（Ｍ＋

１）$^{+}$；保持時間：３．２分；ＬＣ法Ｅ。

【０６６８】

ステップ７：（５Ｐ）－４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－アミン、及び（５Ｍ）－４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－アミン

【化５８７】

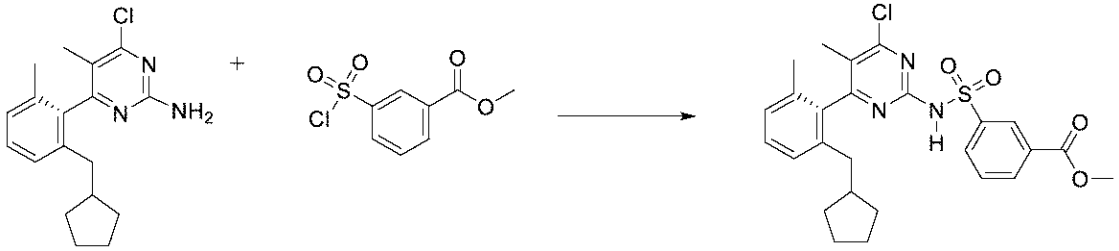


ラセミ４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（１２．８ｇ、４０．５３ｍｍｏｌ）を、以下の条件を使用したＳＦＣ分離に供し：ＩＣ（３×２５ｃｍ）カラム、溶離液：１０％イソプロパノール／CO_2、１００バール、８０ｍＬ／分、２２０ｎｍ、注入量：１ｍＬ、エタノール中２５ｍｇ／ｍＬ、２つのアトロプ異性体を得た。ＩＣ－ＳＦＣピーク１：（５Ｐ）－４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－アミン（６．１ｇ、９５％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３１５．１５０２４、実測値３１６．２２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０１分及びＩＣ－ＳＦＣピーク２：（５Ｍ）－４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－アミン（６．４ｇ、１００％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３１５．１５０２４、実測値３１６．２２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０２分。ＬＣ法Ａ。

【０６６９】

ステップ８：３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（Ｐアトロプ異性体）

【化５８８】



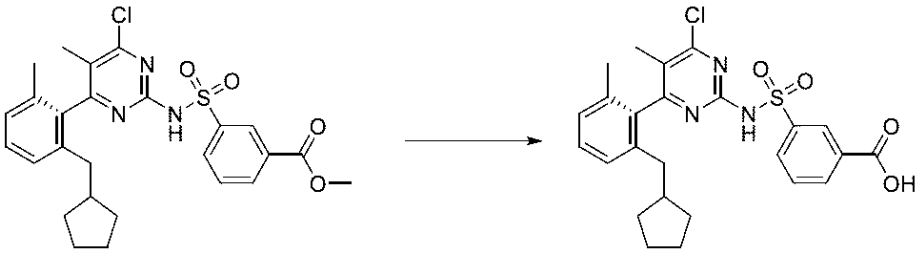
４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（Ｐアトロプ異性体、５．９ｇ、１８．６８０ｍｍｏｌ）及び３－クロロスルホニル安息香酸メチル（１３．１５０ｇ、５６．０４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（７５ｍＬの１Ｍ、７５．０００ｍｍｏｌ）中のＬｉＨＭＤＳを、－７８℃で２０分かけて滴加した。反応混合物を２時間撹拌し、次いで１Ｍ塩酸（１００ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた黄色の油をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、１２０ｇ、ＥｔＯＡｃ中でロード、１０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）により精製した。所望の生成物画分を合わせ、真空中で濃縮して、黄色の粘着性固体として３－

［［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（Ｐアトロプ異性体、８．６４ｇ、８９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１３．１４８９、実測値５１４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：６．６３分；ＬＣ法Ｄ。

【０６７０】

ステップ９：３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（Ｐアトロプ異性体）

【化５８９】

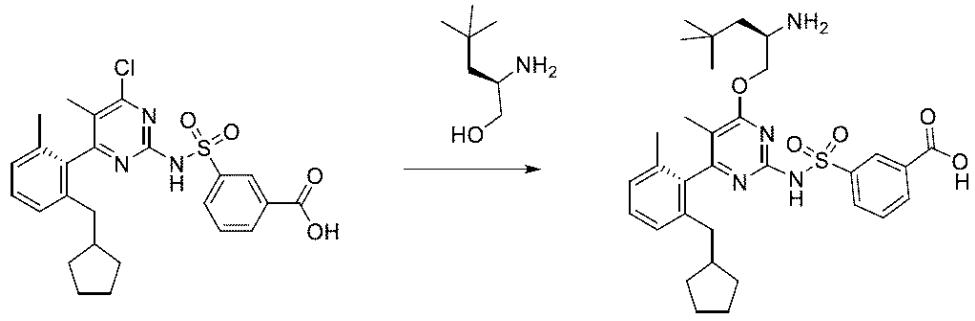


３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（Ｐアトロプ異性体、８．６４ｇ、１６．８０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）撹拌溶液にＮａＯＨ水溶液（１００ｍＬ　１Ｍ、１００．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出し、不純物を除去した。混合物を１Ｍ塩酸でｐＨ＝１に酸性化し、酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（Ｐアトロプ異性体、８．１ｇ、９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４９９．１３３２４、実測値５００．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．８１分；ＬＣ法Ｄ。

【０６７１】

ステップ１０：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（Ｐアトロプ異性体）

【化５９０】



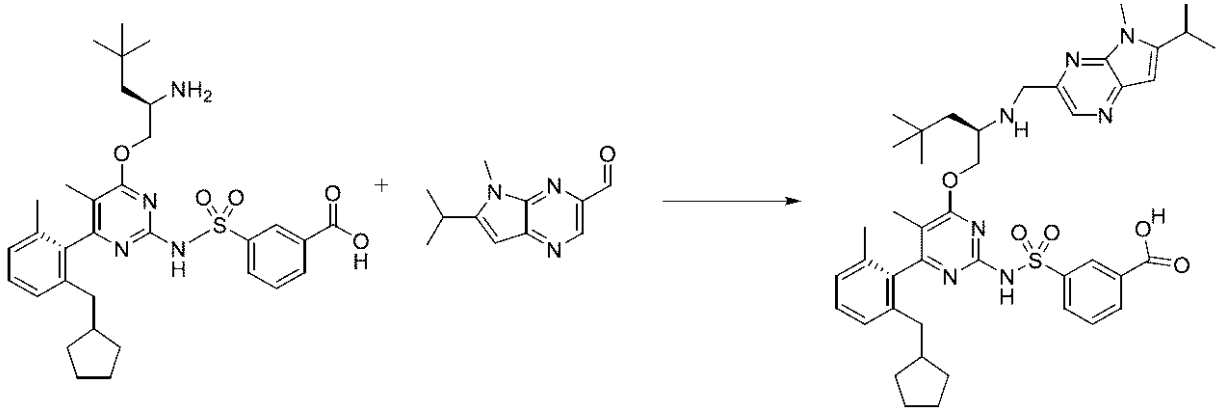
３－［［４－クロロ－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（Ｐアトロプ異性体、７ｇ、１３．８６０ｍｍｏｌ）、（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（２．８ｇ、１６．６９９ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔ－ブトキシド（６ｇ、６２．４３３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１４０．００ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。追加の（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１ｇ、５．９６３９ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔ－ブトキシド（３ｇ、３１．２１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を更に１時間撹拌した。反応混合物を、１Ｍ　ＨＣｌ

（２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた淡橙色の粘着性固体を１０％酢酸エチル／ヘキサンでトリチュレーションし、濾過した。ケーキをヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、淡黄色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（Ｐアトロプ異性体、７．０ｇ、６０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １３．１４（ｓ、１Ｈ）、８．４４－８．４０（ｍ、１Ｈ）、８．２５－８．１７（ｍ、３Ｈ）、８．１５－８．０６（ｍ、２Ｈ）、７．６９－７．６３（ｍ、１Ｈ）、７．３１－７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．１９－７．０９（ｍ、２Ｈ）、４．２７（ｄ、Ｊ＝１２．０ Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２（ｄｄ、Ｊ＝１２．０、６．１ Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１－３．５３（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．０８（ｍ、２Ｈ）、１．９４－１．８３（ｍ、５Ｈ）、１．６６（ｓ、３Ｈ）、１．５４（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、４．３ Ｈｚ、２Ｈ）、１．５０－１．３３（ｍ、７Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値５９４．２８７６、実測値５９５．６（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．２分；ＬＣ法Ｈ。

【０６７２】

ステップ１１：３－｛［（３Ｐ）－４－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－６－｛［（２Ｒ）－４，４－ジメチル－２－（｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝アミノ）ペンチル］オキシ｝－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸

【化５９１】



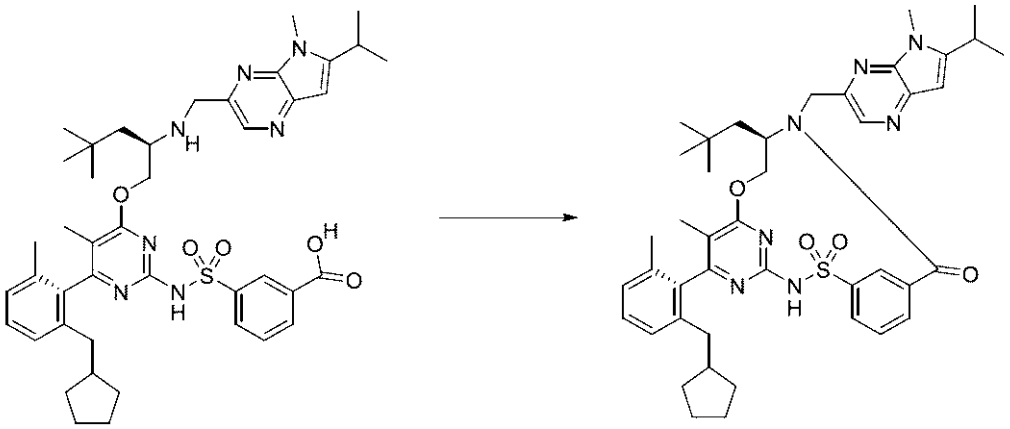
４ｍＬのバイアルに、３－｛［（５Ｐ）－４－｛［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチルペンチル］オキシ｝－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（５９．１ｍｇ、０．０９３６３ｍｍｏｌ）、６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１９．７ｍｇ、０．０９６９３ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．５ｍＬ）、及び酢酸（１１．０μＬ、０．１９３４ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（４９．８μＬ、０．２８５９ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０６．０ｍｇ、０．５００１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で５時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ ＨＣｌ水溶液）による精製により、黄色の固体として３－｛［（３Ｐ）－４－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－６－｛［（２Ｒ）－４，４－ジメチル－２－（｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝アミノ）ペンチル］オキシ｝－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（４２．３ｍｇ、５４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値７８１．３

９８５６、実測値７８２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６７分。ＬＣ法Ａ。

【０６７３】

ステップ１２：（５Ｐ，１１Ｒ）－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－１２－｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１＾｛４，８｝］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（化合物　Ｉ－１９６）

【化５９２】



３－｛［（３Ｐ）－４－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－６－｛［（２Ｒ）－４，４－ジメチル－２－（｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝アミノ）ペンチル］オキシ｝－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（４２．３ｍｇ、０．０５０６５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．２ｍＬ）中ＣＤＭＴ（３１．２ｍｇ、０．１７７７ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（３３．５μＬ、０．３０４７ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に２０時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１ＭＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として、（５Ｐ，１１Ｒ）－６－［２－（シクロペンチルメチル）－６－メチルフェニル］－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－１２－｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１＾｛４，８｝］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（１７．７ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　９．０６（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４９（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６２（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４（ｄ、Ｊ＝１５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４３（ｄ、Ｊ＝１５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９－４．２０（ｍ、１Ｈ）、４．０９（ｔ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．１７（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．３６－２．２８（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．９３（ｍ、２Ｈ）、１．８５－１．７５（ｍ、５Ｈ）、１．７２（ｓ、３Ｈ）、１．５２－１．４４（ｍ、３Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．８

Ｈｚ、３Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、４Ｈ）、１．１３－０．９５（ｍ、３Ｈ）、０．６５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７６３．３８８、実測値７６４．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３分。ＬＣ法Ａ。

【０６７４】

実施例９０：化合物Ｉ－１９７の調製

ステップ１：６－クロロ－５－フルオロ－２－ヨード－ピリジン－３－オール

【化５９３】

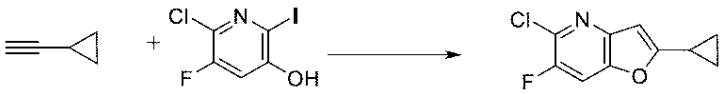


フラスコ（２Ｌ）に、６－クロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－オール（２９．１５ｇ、１９７．５８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（４２．８ｇ、４０３．８２ｍｍｏｌ）、及び水（１０４０ｍＬ）を添加した。撹拌混合物にヨウ素（５２．３ｇ、２０６．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２．５時間撹拌した。次いで、溶液のｐＨをＨＣｌ水溶液（１Ｎ）により２に調整し、ＥｔＯＡｃ（１Ｌ＋６００ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を１０分間撹拌した。層を分離し、有機層を飽和　$Na_2S_2O_3$水溶液（５００ｍＬ）及びブライン（３００ｍＬ）をそれぞれ洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として６－クロロ－５－フルオロ－２－ヨード－ピリジン－３－オール（５４．４８ｇ、１０１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．１２（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７－５．３３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７２．８８５３８、実測値２７４．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６７分；ＬＣ法Ｉ。

【０６７５】

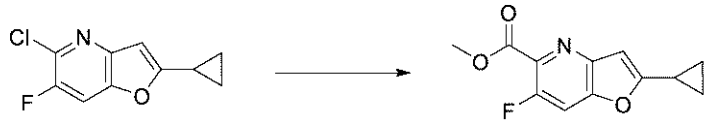
ステップ２：５－クロロ－２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン

【化５９４】



６－クロロ－５－フルオロ－２－ヨード－ピリジン－３－オール（５．６ｇ、２０．４６０ｍｍｏｌ）を含有するフラスコ（２５ｍＬ）にＤＭＦ（５６ｍＬ）を添加した。結果として得られた溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで、溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１９０ｍｇ、０．２７０７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（５８５ｍｇ、３．０７１７ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５．１５４６ｇ、７．１ｍＬ、５０．９４０ｍｍｏｌ）を添加した。次に混合物を、６０℃で１０分間撹拌した。その後、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のエチニルシクロプロパン（１．６３８０ｇ、２．１ｍＬ、２４．７８０ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴加した。混合物を６０℃で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を水（３００ｍＬ）で希釈し、Et_2O（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、シリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：４０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：２％酢酸エチル／ヘプタン、５ＣＶ；５％酢酸エチル／ヘプタン、３ＣＶ；１０％酢酸エチル／ヘプタン、２ＣＶ）により精製して、白色の固体として５－クロロ－２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン（３．７ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．４７（ｄｄ、Ｊ＝７．９、０．７　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、２．１１－２．０４（ｍ、１Ｈ）、１．１３－１．０１（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１１．０２００２、実測値２１２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８８分；ＬＣ法Ｉ。

【０６７６】
ステップ３：２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル
【化５９５】



高圧バイアル（３５ｍＬ、１５０ｐｓｉ、１２０℃）に、５－クロロ－２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン（２９０ｍｇ、１．３７０４ｍｍｏｌ）、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（７ｍｇ、０．０２７０ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１７ｍｇ、０．０２７３ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２１０．５４ｍｇ、０．２９ｍＬ、２．０８０６ｍｍｏｌ）を添加し、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）を添加した。バイアルを一酸化炭素（ＣＯ）で３回パージし、次いでＣＯで５０ｐｓｉまで充填した。反応混合物を油浴中で１００℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却した後、過剰なＣＯを排気した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー（（カラム：１２ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、勾配：５％酢酸エチル／ヘプタン、４ＣＶ、１３％酢酸エチル／ヘプタン、１８ＣＶ）により精製して、黄色がかった固体として２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（２５５．８ｍｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４７（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０６（ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値２３５．０６４４７、実測値２３６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６７分；ＬＣ法Ｉ。

【０６７７】
ステップ４：２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド
【化５９６】

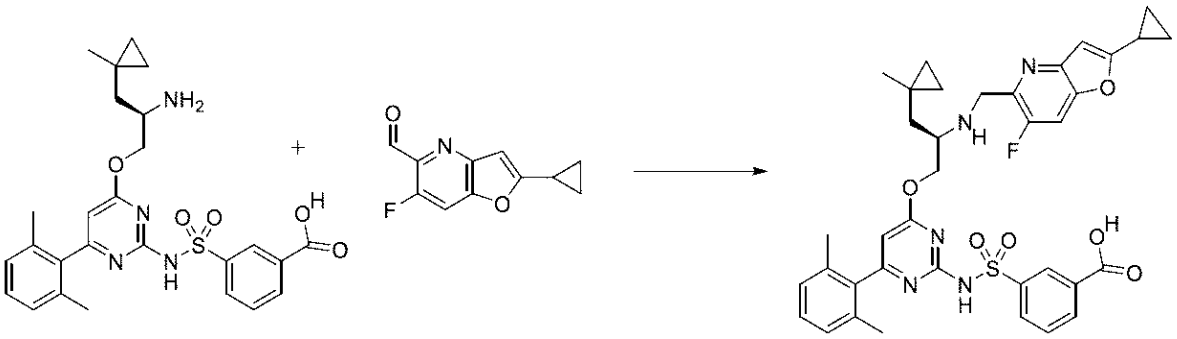


２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、１．０６２９ｍｍｏｌ）を含有するフラスコ（２５ｍＬ）に、ＴＨＦ（５ｍＬ）を添加した。溶液を－７８℃で１５分間撹拌し、その後、塩化メチレン溶液中のＤＩＢＡＬ－Ｈ（３ｍＬ　１Ｍ、３．０００００ｍｍｏｌ）を５分かけて滴加した。混合物を、－７８℃で４５分間撹拌し、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及び飽和　NH_4Cl（２ｍＬ）でクエンチした。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を飽和　NH_4Cl（１５ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質を、シリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：１２ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ、５％酢酸エチル／ヘプタン、５ＣＶ；５～１２％、３ＣＶ；１２％酢酸エチル／ヘプタン、８ＣＶ）によって精製して、白色固体として２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（１２２ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．３０（ｓ、１Ｈ）、７．４８（ｄ、Ｊ＝９．９　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、２．１７－２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．１８－１．０７（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０５．０５３９１、実測値２０６．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．９６分；ＬＣ法Ｋ。

【０６７８】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化５９７】

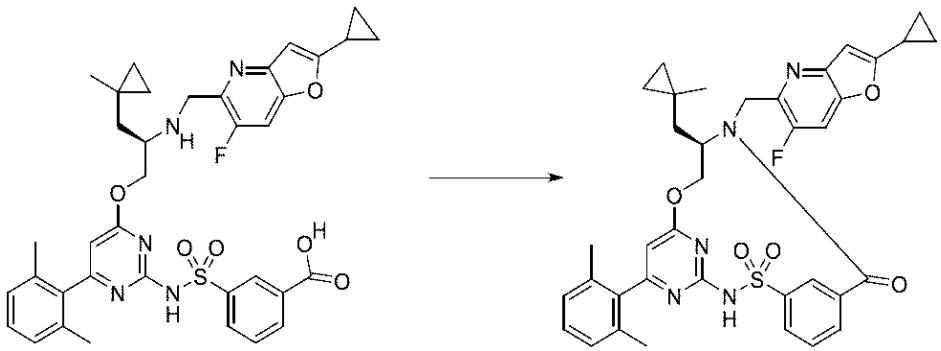


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０９１４０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（２１ｍｇ、０．１０２３ｍｍｏｌ）を合わせ、酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、氷浴中で０℃に冷却した。ＤＩＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９７ｍｇ、０．４５７７ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１．５時間後、反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）でクエンチし、その後、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。これを濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４９．４ｍｇ、７３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９９．２５２７、実測値７００．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５９分；ＬＣ法Ｂ。

【０６７９】

ステップ６：（１１Ｒ）－１２－［（２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－１９７）

【化５９８】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポ

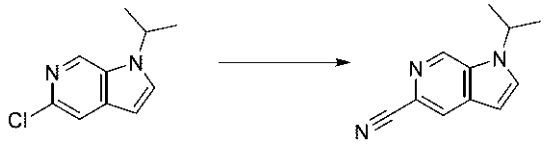
キシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４９．４ｍｇ、０．０６７１０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３．５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１４ｍｇ、０．０７９７４ｍｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を氷浴中で０℃に冷却し、Ｎ－メチルモルホリン（５０μＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）を添加した。２０分後、反応混合物を氷浴から取り出し、室温まで加温させ、１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で回転蒸発により除去し、結果として得られた残渣をＤＭＳＯ／メタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（２－シクロプロピル－６－フルオロ－フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２９．２ｍｇ、６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８１．２４２１、実測値６８２．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０７分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．１４（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ、Ｊ＝９．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４７（ｄ、Ｊ＝１６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３（ｔ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｄ、Ｊ＝１６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８１（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１１－２．０４（ｍ、１Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．８０（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４５（ｄｄ、Ｊ＝１５．０、１０．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．０９－０．９６（ｍ、４Ｈ）、０．５５（ｓ、３Ｈ）、０．４１（ｄｔ、Ｊ＝１０．１、５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、０．３０－０．２３（ｍ、１Ｈ）、０．１８－０．１１（ｍ、１Ｈ）、０．０６－０．０２（ｍ、１Ｈ）．スルホンアミド－ＮＨは見られない

【０６８０】

実施例９１：化合物ＩＩＩ－２５の調製

ステップ１：１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－カルボニトリル

【化５９９】



５－クロロ－１－イソプロピル－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１９５ｍｇ、１．００２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）中に溶解させ、反応バイアルを窒素でパージした。ジシアノ亜鉛（７０ｍｇ、０．５９６０ｍｍｏｌ）、亜鉛（６ｍｇ、０．０９１７３ｍｍｏｌ）（ダスト）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２９ｍｇ、０．０３９６３ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを窒素でフラッシュし、孔のないキャップを取り付け、１３０℃で１時間、次いで１６０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、３０ｍＬの水と３０ｍＬの酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を２×２０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を、各々２０ｍＬの水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム乾燥させた。得られた粗物質を、０～１００％酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－カルボニトリル（１３８ｍｇ、７４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　１８５．０９５２９、実測値１８６．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：無色の油として０．４７分。ＬＣ法Ｂ。

【０６８１】

ステップ２：１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－カルバルデヒド

【化６００】

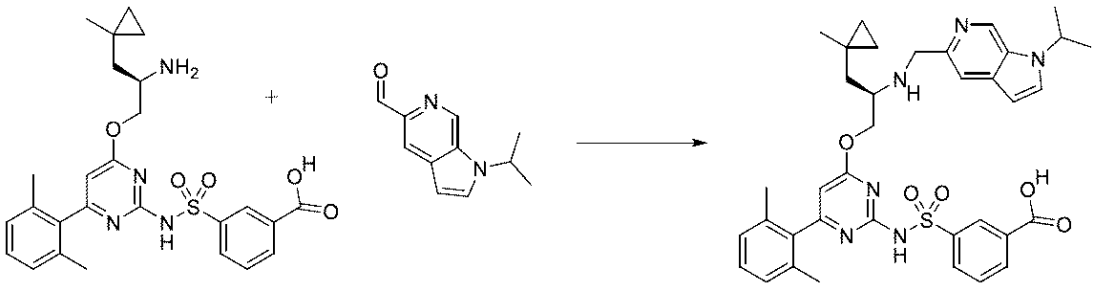


１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－カルボニトリル（１３８ｍｇ、０．７４５０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解させた。反応物をドライアイス／アセトン浴中で－７８℃に冷却し、ＤＣＭ中の溶液として水素化ジイソブチルアルミニウム（１．１ｍＬ　１Ｍ、１．１００ｍｍｏｌ）を滴加した。冷却浴中で反応物を１時間３０分間撹拌し続けた。反応混合物を、２０ｍＬのロッシェル塩の飽和水溶液でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。反応混合物を冷却浴から取り出し、室温まで加温させ、この温度で１６時間撹拌し続けた。層を分離し、水層をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、０～６０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－カルバルデヒド（５４．４ｍｇ、３９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８８．０９４９６、実測値１８９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．３４分。ＬＣ法Ｂ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．１９（ｓ、１Ｈ）、８．９３（ｄ、Ｊ＝１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３１（ｄ、Ｊ＝１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｄ、Ｊ＝３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７２（ｄ、Ｊ＝３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６３（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）．

【０６８２】

ステップ３：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６０１】



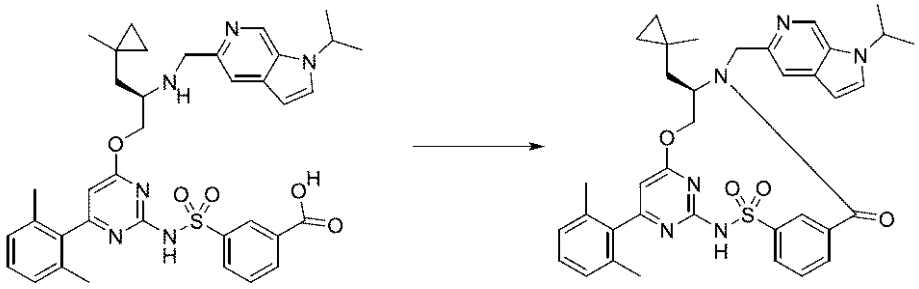
３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０ｍｇ、０．０５４８４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．３ｍＬ）中１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－カルバルデヒド（１２ｍｇ、０．０６３７５ｍｍｏｌ）を合わせ、酢酸（５μＬ、０．０８７９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、氷浴中で０℃に冷却した。ＤＩＥＡ（２５μＬ、０．１４３５ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６０ｍｇ、０．２８３１ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１．５時間後、反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）でクエンチし、その後、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。その後、これを濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸

塩）（２４．５ｍｇ、６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８２．２９３７６、実測値６８３．９（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５５分；ＬＣ法Ｂ。

【０６８３】

ステップ４：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＩＩ－２５）

【化６０２】



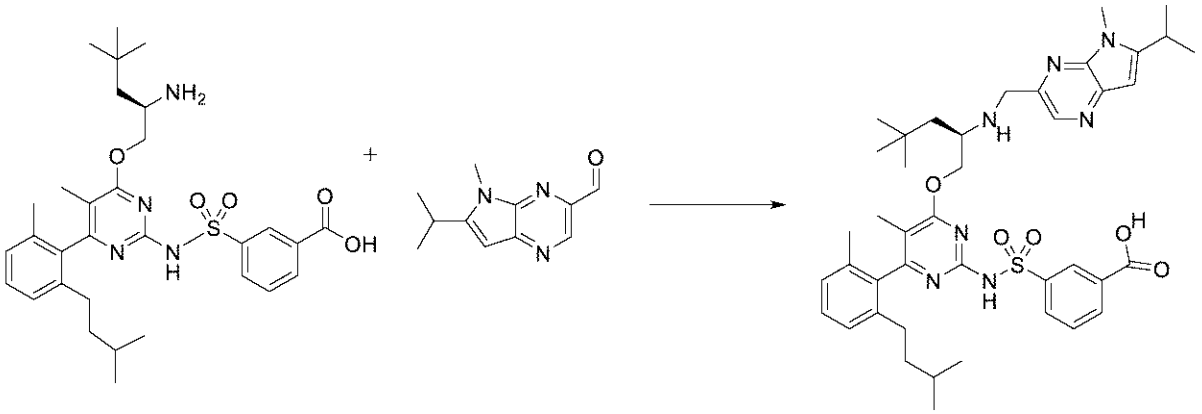
３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２４．５ｍｇ、０．０３４０６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３．５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（７．５ｍｇ、０．０４２７２ｍｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を氷浴中で０℃に冷却し、Ｎ－メチルモルホリン（３０μＬ、０．２７２９ｍｍｏｌ）を添加した。２０分後、反応混合物を氷浴から取り出し、室温まで加温させ、１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で回転蒸発により除去し、結果として得られた残渣をＤＭＳＯ／メタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（１－イソプロピルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（塩酸塩）（１２．２ｍｇ、５０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６６４．２８３２、実測値６６５．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３６分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．８３（ｄ、Ｊ＝６．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５７（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５－７．８９（ｍ、２Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．２２（ｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１（ｄｄ、Ｊ＝１０．３、４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８６－４．７３（ｍ、２Ｈ）、４．４７（ｔｄ、Ｊ＝７．８、４．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．９１－１．８４（ｍ、２Ｈ）、１．６８（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）、０．４４（ｓ、３Ｈ）、０．３７－０．３１（ｍ、１Ｈ）、０．２４－０．１８（ｍ、１Ｈ）、０．１５－０．０８（ｍ、２Ｈ）．（スルホンアミドＮＨ及び推定ＨＣｌは見られない）

【０６８４】

実施例９２：化合物Ｉ－２０２及び化合物Ｉ－２０３の調製

ステップ１：３－［［４－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６０３】

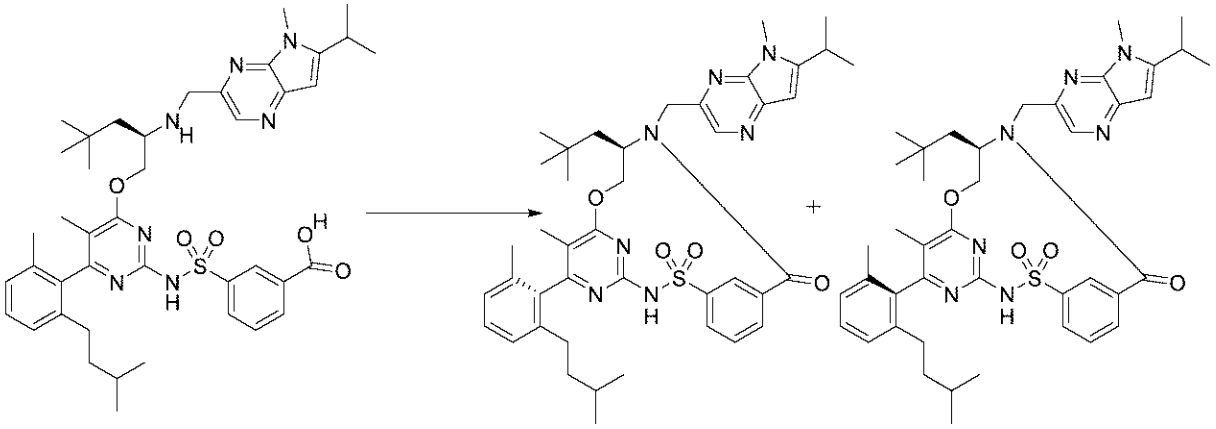


４ｍＬバイアルに、窒素下で３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（８０ｍｇ、０．１３７３ｍｍｏｌ）、６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２８．１ｍｇ、０．１３８３ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．７７ｍＬ）、及び酢酸（１５．７μＬ、０．２７６１ｍｍｏｌ）を充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（７１．８μＬ、０．４１２２ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１４６．５ｍｇ、０．６９１２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で４時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、黄色の固体として３－［［４－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４９．０ｍｇ、４４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７６９．３９８５６、実測値７７０．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７３分。ＬＣ法Ａ。

【０６８５】

ステップ２：（５Ｐ，１１Ｒ）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（３－メチルブチル）フェニル］－１２－｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１^｛４，８｝］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン、化合物Ｉ－２０２、及び（５Ｍ，１１Ｒ）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（３－メチルブチル）フェニル］－１２－｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１^｛４，８｝］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン、化合物Ｉ－２０３

【化６０４】



３－［［４－（２－イソペンチル－６－メチル－フェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（６－イソプロピル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４９．０ｍｇ、０．０６０７６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６．１ｍＬ）中ＣＤＭＴ（３２．２ｍｇ、０．１８３４ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（４０．１μＬ、０．３６４７ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に２０時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、２８ｍｇの白色固体を得て、これをキラルＳＦＣ（ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＳ（２１．２×２５０ｍｍ、５μｍカラム、４０℃、アイソクラティックモード、３５％ＭｅＯＨ＋２０ｍＭ　NH_3、７０ｍＬ／分、濃度２８ｍｇ／ｍＬ（メタノール）、注入量５００μＬ、圧力１８５バール、波長２１０ｎｍ）に供した。各分離された異性体について、溶媒を蒸発させた。結果として得られた固体をＤＭＳＯ（１ｍＬ）中に溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、固体として以下を得た。ＳＦＣピーク１（５Ｐ，１１Ｒ）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（３－メチルブチル）フェニル］－１２－｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝－９－オキサ－２λ^6－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１^{4,8}］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（５．９ｍｇ，２４％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．０６（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄｔ，Ｊ＝８．０，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｔ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），０．６５（

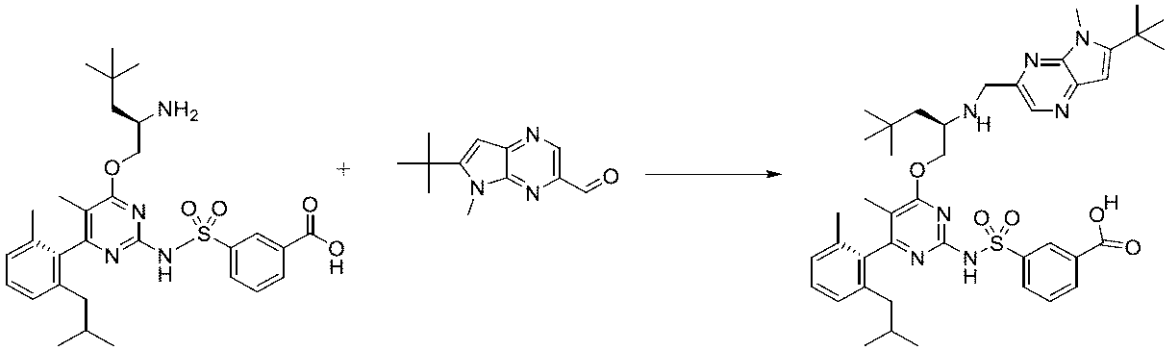
ｓ，９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７５１．３８８、実測値７５２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０６分、及びＳＦＣピーク２（５Ｍ，１１Ｒ）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（３－メチルブチル）フェニル］－１２－｛［５－メチル－６－（プロパン－２－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル｝－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１$^{\wedge}${４，８}］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（５．７ｍｇ、２４％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．０４（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄｔ，Ｊ＝８．０，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｔ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），２．００～１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝１５．１，９．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２９－１．１７（ｍ，３Ｈ），０．６９（ｓ，９Ｈ），０．６５（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７５１．３８８、実測値７５２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０１分。ＬＣ法Ａ。

【０６８６】

実施例９３：化合物Ｉ－２０６の調製

ステップ１：３－｛［（１Ｐ）－４－｛［（２Ｒ）－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－４，４－ジメチルペンチル］オキシ｝－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸

【化６０５】



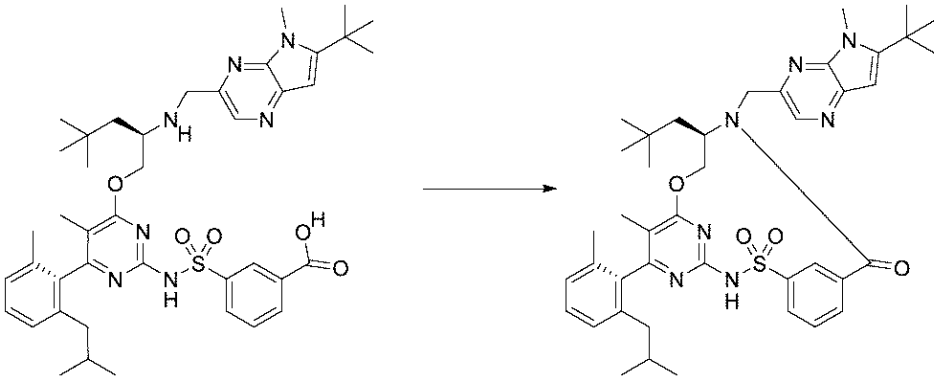
４ｍＬバイアルに、３－｛［（１Ｐ）－４－｛［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチルペンチル］オキシ｝－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（６６ｍｇ、０．１０９１ｍｍｏｌ）、６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２４．０ｍｇ、０．１１０５ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．６ｍＬ）、及び酢酸（１２．５μＬ、０．２１９８ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（５７．１μＬ、０．３２７８ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２０．０ｍｇ、０．５６６２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で５時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、黄色の固体として３－｛［（１Ｐ）－４－｛［（２Ｒ）－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－

５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－４，４－ジメチルペンチル］オキシ｝－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（５０．０ｍｇ、５５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７６９．３９８５６、実測値７７０．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６４分；ＬＣ法Ａ。

【０６８７】

ステップ２：（５Ｐ，１１Ｒ）－１２－（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１＾｛４，８｝］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（化合物Ｉ－２０６）

【化６０６】



３－｛［（１Ｐ）－４－｛［（２Ｒ）－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－４，４－ジメチルペンチル］オキシ｝－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０６０１４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４．３ｍＬ）中ＣＤＭＴ（３８．１ｍｇ、０．２１７０ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（４０．０μＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に２０時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、黄色の固体として、（５Ｐ，１１Ｒ）－１２－（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１＾｛４，８｝］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（１４．１ｍｇ、６１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．０８（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４９（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄｔ、Ｊ＝８．０、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４（ｄ、Ｊ＝１５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４３（ｄ、Ｊ＝１５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０－４．２１（ｍ、１Ｈ）、４．１３－４．０５（ｍ、４Ｈ）、２．２９－２．１１（ｍ、２Ｈ）、１

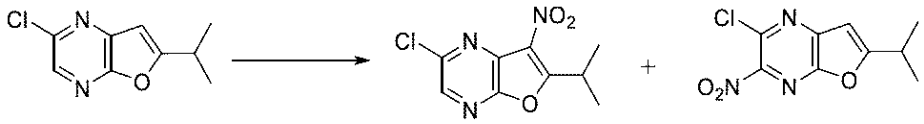
．８４－１．７４（ｍ、５Ｈ）、１．７１（ｓ、３Ｈ）、１．６１（ｄｄ、Ｊ＝１５．２、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）、０．８１（ｄ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、３Ｈ）、０．７９（ｄ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、３Ｈ）、０．６５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７５１．３８８、実測値７５２．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０６分。ＬＣ法Ａ。

【０６８８】

実施例９４：化合物Ｉ－２１０の調製

ステップ１：２－クロロ－６－イソプロピル－７－ニトロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン及び２－クロロ－６－イソプロピル－３－ニトロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化６０７】



氷浴中で撹拌された無水酢酸（１０．８２０ｇ、１０ｍＬ、１０５．９９ｍｍｏｌ）に、硝酸（２．９１８７ｇ、２．３ｍＬ　９０％（ｗ／ｗ）、４１．６８７ｍｍｏｌ）を滴加し、次いで、混合物を室温で１０分間撹拌した。予め調製した硝酸塩を、無水酢酸（２５ｍＬ）及び２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１ｇ、１０．６８０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に０℃で滴加した。反応物を室温まで緩徐に加温した。混合物を室温で０．５時間撹拌した。２時間後、２ｍＬの９０％HNO_3を反応混合物に室温で滴加した。反応物を室温で一晩撹拌し、その後、氷冷水（２００ｍＬ）で希釈した。水相をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、蒸発後に２つの画分を得た：画分１：２－クロロ－６－イソプロピル－３－ニトロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．９ｇ、１７％）、ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２４１．０２５４、実測値２４２．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．３５分；画分２：前の化合物及び２－クロロ－６－イソプロピル－７－ニトロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．４５ｇ、１６％）の１／１混合物。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４１．０２５４、実測値２４２．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．７２分。ＬＣ法Ｄ。

【０６８９】

ステップ２：２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－アミン及びＮ－（２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６０８】



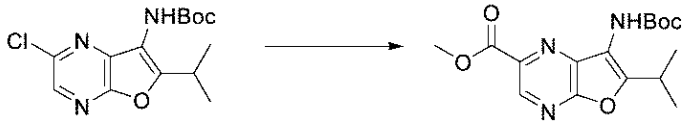
２－クロロ－６－イソプロピル－３－ニトロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２２５ｍｇ、０．７４４９ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－６－イソプロピル－７－ニトロ－フロ［２，３－ｂ］ピラジン（２２５ｍｇ、０．７４４９ｍｍｏｌ）の１：１混合物（合計０．４５ｇ）のＴＨＦ（８ｍＬ）及びｔ－ＢｕＯＨ（１ｍＬ）溶液に、活性化Ｎｉ（９０ｍｇ、１．５３３４ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、１．３６８４ｍＬ、５．９５６６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温で４時間撹拌した。懸濁液をゼオライトを通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０－３０％酢酸エチル）により精製して、２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－アミン（９６ｍｇ、５８％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値２１１．０５１２、実測値２１２．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．３３分、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．３８（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），３．０５（ｔｄ，Ｊ＝１３．７，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ

＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）を無色固体として、及びＮ－（２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０３ｍｇ、７０％）をＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値３１１．１０３７、実測値３１２．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．４８分、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１７（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｓ，１Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４８（ｍ，９Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）を淡黄色固体として得た。ＬＣ法Ｄ。

【０６９０】

ステップ３：７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化６０９】



機械式撹拌器を備えた鋼製ボム中に、Ｎ－（２－クロロ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２ｇ、０．５１３２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_{2}$．ＤＣＭ（５５ｍｇ、０．０６７３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２９０．４０ｍｇ、０．４ｍＬ、２．８６９８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の混合物を充填し、反応物を一酸化炭素で３回パージした。反応混合物を１２０ｐｓｉの一酸化炭素下で７０℃まで加熱し、６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、３０％酢酸エチル／ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１３０ｍｇ、６８％）を黄緑色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．９９（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、３．４０（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４８（ｓ、９Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３３５．１４８１３、実測値３３６．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．９５分；ＬＣ法Ｄ。

【０６９１】

ステップ４：Ｎ－（２－ホルミル－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６１０】



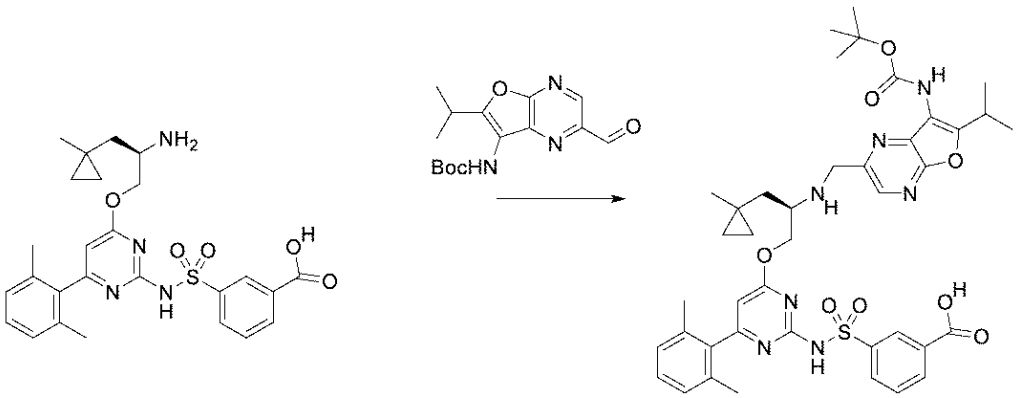
７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１４０ｍｇ、０．３７５７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（４ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（０．８ｍＬ　１Ｍ、０．８０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。追加の０．７ｍＬのＤＩＢＡＬ溶液を添加し、反応物を２時間かけて－４０℃まで緩徐に加温させ、その後、反応物を２時間かけて－２０℃まで緩徐に加温させた。反応物を－７０℃に冷却し、０．２ｍＬのＭｅＯＨ及び０．２ｍＬの水でクエンチした。反応物を０℃に加温し、ゼオライトを通して濾過した。濾液を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％酢酸エチル／ヘキサン）により精製するための別の粗反応物と合わせて、薄黄色の固体としてＮ－（２－ホルミル－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、Ｃ

ＤＣｌ$_3$）δ　１０．２１（ｓ、１Ｈ）、８．８８（ｓ、１Ｈ）、６．１６（ｓ、１Ｈ）、３．５５－３．３５（ｍ、１Ｈ）、１．８１－１．３１（ｍ、１５Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０５．１３７５４、実測値３０６．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．４１分；ＬＣ法Ｈ。

【０６９２】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６１１】

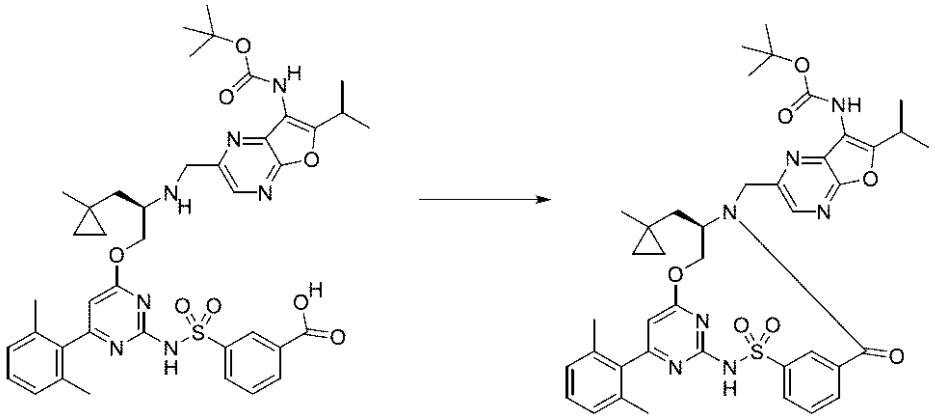


４ｍＬバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１０６ｍｇ、０．１９３８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－ホルミル－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５９．２ｍｇ、０．１９３９ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．８９ｍＬ）、及び酢酸（２２．１μＬ、０．３８８６ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（１０１．４μＬ、０．５８２１ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２０７．３ｍｇ、０．９７８１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で４時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製し、その後、酢酸エチルで抽出し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１０４．７ｍｇ、５９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７９９．３３６３、実測値８００．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４８分。ＬＣ法Ａ。

【０６９３】

ステップ６：Ｎ－［２－［［（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２，１３－トリオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１２－イル］メチル］－６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物Ｉ－２１０）

【化６１２】



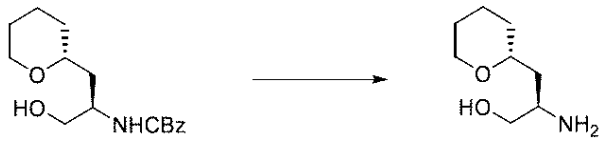
３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１０４．７ｍｇ、０．１１５２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８．６ｍＬ）中ＣＤＭＴ（３１．８ｍｇ、０．１８１１ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（３８．０μＬ、０．３４５６ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に５時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製した。所望の画分を収集し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の固体としてＮ－［２－［［（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２，１３－トリオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１２－イル］メチル］－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３．１ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ　８．６９（ｓ、１Ｈ）、８．３８（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、５．６１－５．５２（ｍ、１Ｈ）、５．１２（ｄ、Ｊ＝１５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３－４．３６（ｍ、３Ｈ）、３．４０－３．３３（ｍ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８２（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６８－１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝４．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝４．８　Ｈｚ、３Ｈ）、０．５０（ｓ、３Ｈ）、０．４５－０．３５（ｍ、１Ｈ）、０．２９－０．２０（ｍ、１Ｈ）、０．２０－０．１１（ｍ、１Ｈ）、０．１１－０．０３（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７８１．３２５７４、実測値７８２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０分。ＬＣ法Ａ。

【０６９４】

実施例９５：化合物Ｉ－２２０の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール

【化６１３】

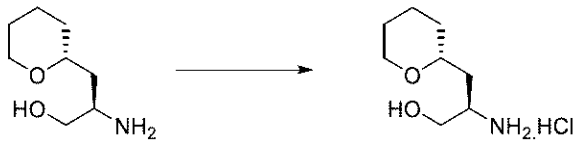


窒素をＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］エチル］カルバミン酸ベンジル（２．９９ｇ、１０．１８２ｍｍｏｌ）のメタノール（６０ｍＬ）撹拌溶液に通気させた。次いで、水酸化パラジウム炭素（１．１ｇ、２０％（ｗ／ｗ）、１．５６６６ｍｍｏｌ）を添加し、窒素通気を更に１０分間継続した。次いで、水素を混合物に１０分間通気し、反応物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。次いで、反応物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で洗浄し、次いで減圧下で濃縮して、無色の油として粗（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール（１．６１ｇ、９４％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　４．５８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．８９－３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．５３－２．９８（ｍ、４Ｈ，水と重複）、２．８９－２．７１（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．６７（ｍ、１Ｈ）、１．６２－１．５２（ｍ、１Ｈ）、１．４８－１．２５（ｍ、５Ｈ）、１．１７－１．０３（ｍ、１Ｈ）．（２Ｈ欠落、不安定Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．１２５９３、実測値１６０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４２分；ＬＣ法Ｉ。

【０６９５】

ステップ２：（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール

【化６１４】



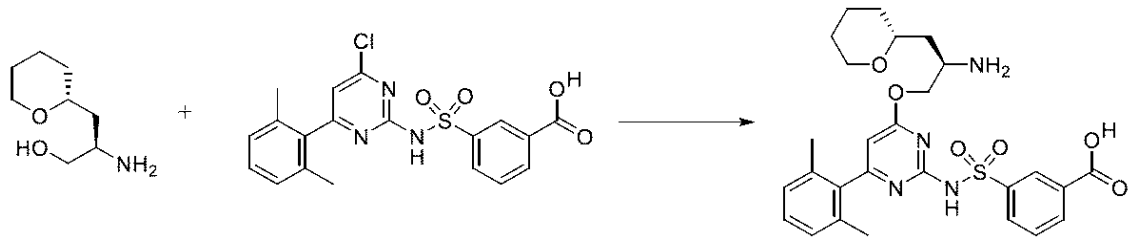
１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール（１．６６ｇ、９．９０４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を０℃まで冷却し、次いで、塩化水素（５ｍＬの４Ｍ、２０．０００ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。その後、混合物を室温に到達させ、室温で一晩撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、次いでメチル－ｔｅｒｔブチルエーテル（３×１５ｍＬ）と共蒸発させた。残渣を、水（５０ｍＬ）とメチル－ｔｅｒｔブチルエーテル（３０ｍＬ）とに分配し、層を分離した。その後、水層を減圧下で蒸発させ、アセトニトリル（４×１０ｍＬ）と共蒸発させ、その後、凍結乾燥させて、黄色の油として（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（２．０１ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．２８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．８９－３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．５９（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４６（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４１－３．２６（ｍ、２Ｈ，水と重複）、３．２３－３．１２（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．６９（ｍ、１Ｈ）、１．６８－１．５１（ｍ、３Ｈ）、１．５０－１．３５（ｍ、３Ｈ）、１．２１－１．０７（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５９．１２５９３、実測値１６０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．７１分；ＬＣ法Ｊ。

【０６９６】

ステップ３：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル

］スルファモイル］安息香酸

【化６１５】

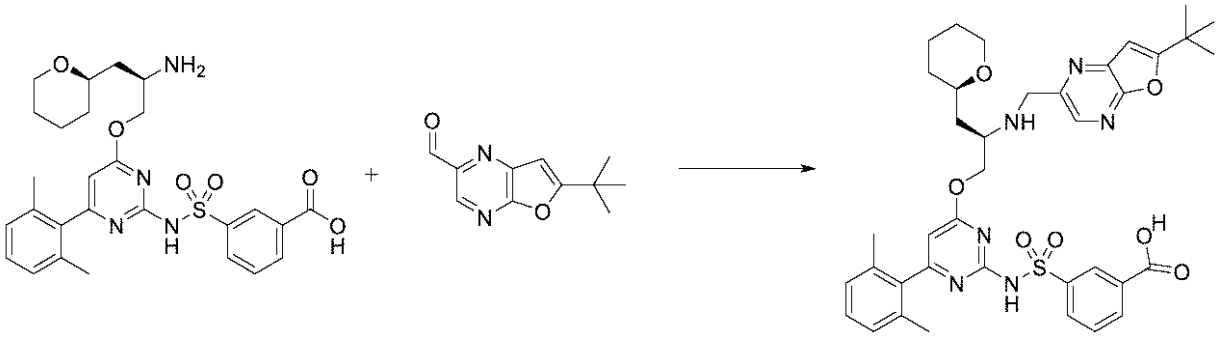


（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（２５６ｍｇ、１．２４２８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）溶液を３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（４６０ｍｇ、１．１００８ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（１３ｍＬ）溶液に添加した。結果として得られた溶液を室温で１５分間撹拌し、次いで１０～１５℃に冷却し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２６５ｍｇ、２．７５７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１０～１５℃で３０分間撹拌し、その後、追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２６５ｍｇ、２．７５７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１０～１５℃で４５分間撹拌した。追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２６５ｍｇ、２．７５７４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１０～１５℃で４５分間撹拌した。追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２６５ｍｇ、２．７５７４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１０～１５℃で１時間撹拌した。その後、反応物を０℃まで冷却し、１Ｎ塩酸水溶液（５０ｍＬ）を添加してクエンチした。混合物を３０分間激しく撹拌し、その後、層を分離し、水層を２－メチルテトラヒドロフラン（５×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ベージュ色の泡状物を得て、これを酢酸エチル（１００ｍＬ）で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、白色の泡状物をC_{18}での逆相クロマトグラフィー（カラム：５０ｇ　ＨＰ　Ｇｏｌｄ　C_{18}、勾配：５～１００％メタノール／水（０．１％ｖ／ｖの塩酸を含有）、１５ＣＶ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、残りの水をメタノール（５×２０ｍＬ）、次いでアセトニトリル（４×１０ｍＬ）と共蒸発させ、凍結乾燥させて、白色のふわふわした粉末として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３６７ｍｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．２９（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．２２－７．９５（ｍ、５Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１７－７．０７（ｍ、２Ｈ）、６．３０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．３３（ｄｄ、Ｊ＝１２．０、２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２１（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３－３．８４（ｍ、１Ｈ）、３．７２－３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．５９－３．３０（ｍ、２Ｈ、水と重複）、２．０１（ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．８２－１．６９（ｍ、３Ｈ）、１．６０（ｄ、Ｊ＝１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５３－１．３９（ｍ、３Ｈ）、１．２８－１．１３（ｍ、１Ｈ）．（１Ｈ欠落、不安定Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４０．２０４３、実測値５４１．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４１分；ＬＣ法Ｊ。

【０６９７】

ステップ４：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６１６】

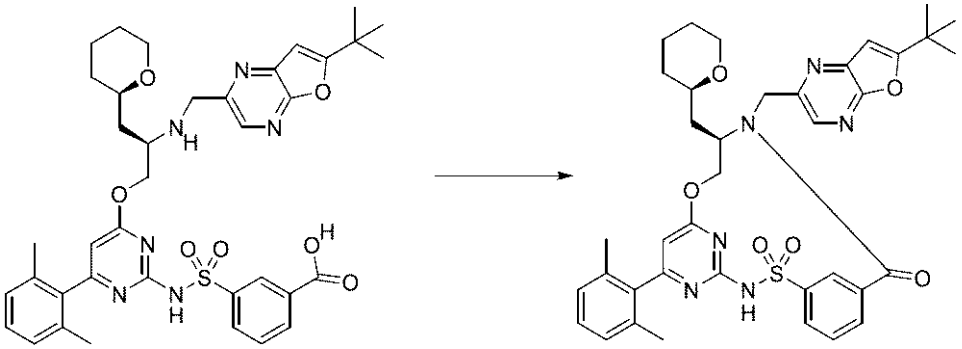


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４２ｍｇ、０．０７２７８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．４ｍＬ）中６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１６．５ｍｇ、０．０８０７９ｍｍｏｌ）と合わせた。酢酸（７μＬ、０．１２３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を氷水浴中で０℃に冷却した。ＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）を添加し、この温度で２０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ、０．３７７５ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で３時間続けた。次いで、反応混合物を０．２ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、メタノール及びＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３１ｍｇ、５６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７２８．２９９２、実測値７２９．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６３分；ＬＣ法Ｂ。

【０６９８】

ステップ５：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－１１－［［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］メチル］－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２２０）

【化６１７】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３１ｍｇ、０．０４０５１ｍｍｏｌ）をＣＤＭＴ（９ｍｇ、０．０５１２６ｍｍｏｌ）と合わせ、ＤＭＦ（３．５ｍＬ）中に溶解させた。ＤＩＰＥＡ（５０μＬ、０．２８７１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、

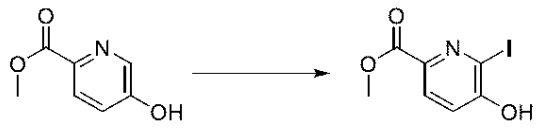
反応混合物を減圧下で回転蒸発により濃縮し、得られた残渣を１：１　ＤＭＳＯ／メタノール中に溶解し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）によって精製して、（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－１１－［［（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］メチル］－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２０．５ｍｇ、７０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７１０．２８８６４、実測値７１１．８（Ｍ＋１）$^{+}$、保持時間：２．０１分、ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６６（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．１９（ｍ，３Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｔｄ，Ｊ＝１１．１，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，６Ｈ），１．９６（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３３（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．２７－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｑｄ，Ｊ＝１２．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６９９】

実施例９６：化合物Ｉ－２２５の調製

ステップ１：５－ヒドロキシ－６－ヨード－ピリジン－２－カルボン酸メチル

【化６１８】

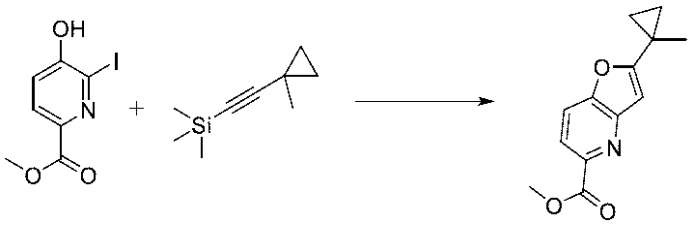


フラスコ（５００ｍＬ）に、５－ヒドロキシピリジン－２－カルボン酸メチル（５ｇ、３２．６５１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（７．１ｇ、６６．９８９ｍｍｏｌ）、及び水（１８０ｍＬ）を添加した。撹拌混合物にヨウ素（８．６ｇ、３３．８８４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、溶液のｐＨをＨＣｌ水溶液（１Ｎ）によって約４に調整し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を５分間撹拌した。層を分離し、有機層をそれぞれ飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（３００ｍＬ）及びブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／ＤＣＭ）により精製して、蒸発後に白色固体として５－ヒドロキシ－６－ヨード－ピリジン－２－カルボン酸メチル（３．５１ｇ、３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．０１（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、３．９７（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７８．９３９２４、実測値２８０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４５分；ＬＣ法Ｄ。

【０７００】

ステップ２：２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル

【化６１９】



圧力バイアルに、ＤＭＦ（３５ｍＬ）、ＴＥＡ（１０ｍＬ）、及びトリメチル－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］シラン（４．８ｇ、２６．７８８ｍｍｏｌ）中の５－ヒドロキシ－６－ヨード－ピリジン－２－カルボン酸メチル（３．５ｇ、１１．２８９ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（６２０ｍｇ、０．８８３３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３４０ｍｇ、１．７８５２ｍｍｏｌ）、ＫＦ（２．１ｇ、３６．１４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を冷却させ、酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、水（２×３００ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。橙色の固体残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として（２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（１．８ｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，２Ｈ），０．９５－０．８９（ｍ，２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１６９．８７，１６６．０９，１４９．８５，１４８．８５，１４３．４７，１２０．１９，１１７．００，１０１．９３，５２．８４，２１．１９，１６．２５，１５．３９．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２３１．０８９５４、実測値２３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０５分；ＬＣ法Ｄ。

【０７０１】

ステップ３：２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド

【化６２０】



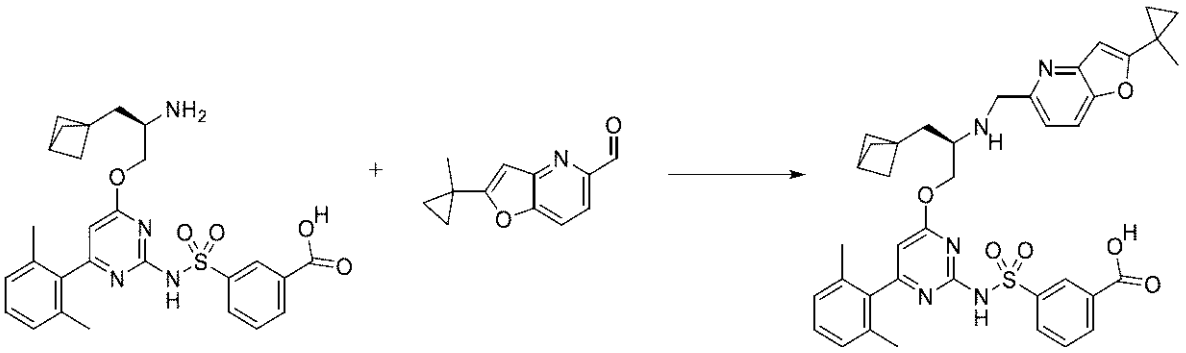
２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（１．８ｇ、７．００５５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（１２ｍＬ　１Ｍ、１２．０ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を２時間撹拌し、－７８℃でＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の混合物でクエンチし、反応物を室温まで加温させた。ＤＣＭ（１００ｍＬ）を添加し、固体を濾過した。ケーキをＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で洗浄した。濾液の有機層を分離し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＤＣＭを用いてロードし、２０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出した、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物画分を合わせ、真空中で濃縮し、一晩乾燥させて、オフホワイト色の固体として２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（１．０５ｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．１１（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、１．５５（ｓ、３Ｈ）、１．３６－１．２９（ｍ、２Ｈ）、０．９７－０．９０（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０１．０７８９８、実測値２０２．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０

４分；ＬＣ法Ｈ。

【０７０２】

ステップ４：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６２１】

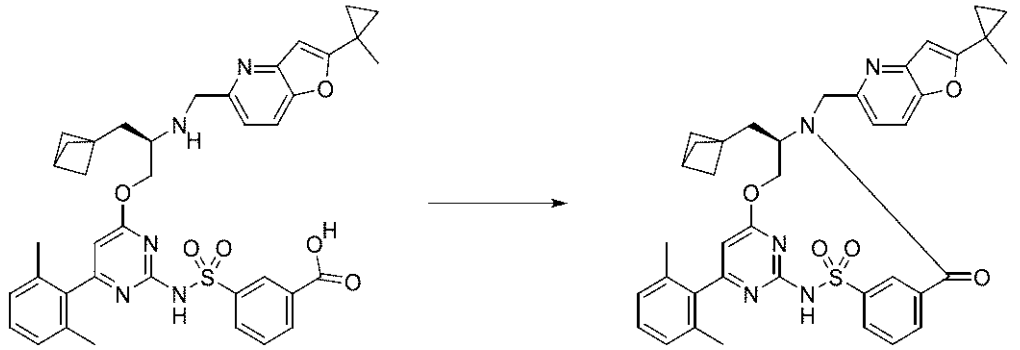


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６５ｍｇ、０．１０４６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ中２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（２３ｍｇ、０．１１４３ｍｍｏｌ）と合わせた。酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を氷水浴中で０℃まで冷却した。ＤＩＰＥＡ（５０μＬ、０．２８７１ｍｍｏｌ）を添加し、この温度で２０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２０ｍｇ、０．５６６２ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で２時間続けた。次いで反応混合物を０．２ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（４９．３ｍｇ、６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０７．２７７８、実測値７０８．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６２分；ＬＣ法Ｂ。

【０７０３】

ステップ５：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物　Ｉ－２２５）

【化６２２】



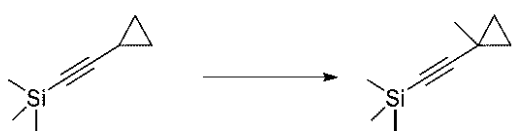
３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４９．３ｍｇ、０．０６６２４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中ＣＤＭＴ（１４ｍｇ、０．０７９７４ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（５０μＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を室温で指定時間撹拌した。次いで、揮発物を減圧下で回転蒸発により除去し、結果として得られた残渣をＤＭＳＯ／メタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤）により精製して、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２８．６ｍｇ、６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８９．２６７２、実測値６９０．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．６４（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄｔ、Ｊ＝８．０、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、６．２０（ｓ、１Ｈ）、５．４８（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｓ、１Ｈ）、４．３８（ｔ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２１（ｓ、２Ｈ）、１．９９（ｓ、６Ｈ）、１．７８（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５５－１．５０（ｍ、４Ｈ）、１．３１（ｓ、２Ｈ）、０．９１（ｓ、２Ｈ）、０．４７（ｓ、３Ｈ）、０．３５（ｄｔ、Ｊ＝９．７、５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２２（ｄｔ、Ｊ＝９．８、５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１１（ｄｔ、Ｊ＝９．４、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．０６－０．００（ｍ、１Ｈ）．

【０７０４】

実施例９７：化合物Ｉ－２２７の調製

ステップ１：トリメチル－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］シラン

【化６２３】



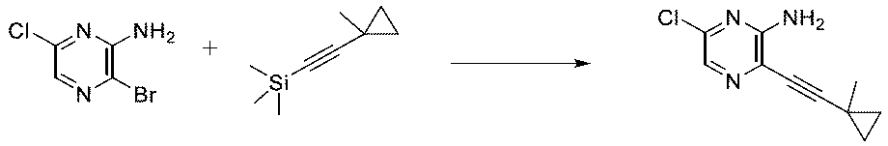
室温での２－シクロプロピルエチニル（トリメチル）シラン（８．５４ｇ、１０．０４７ｍＬ、６１．７５８ｍｍｏｌ）のＥｔ２Ｏ（７０ｍＬ）溶液に、ヘキサン中のｎ－ＢｕＬｉ（３０ｍＬ　２．５Ｍ、７５．０００ｍｍｏｌ）を２０分かけて緩徐に添加した。反

応混合物を室温で１８時間撹拌し、その後、反応物をドライアイス／アセトン浴中で－１５℃まで冷却した。反応混合物にＭｅＩ（９．５７６０ｇ、４．２ｍＬ、６７．４６６ｍｍｏｌ）を１０分かけて緩徐に滴加した。結果として得られた溶液を－１０℃で１０分間、次いで０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで１時間加温させた。反応混合物を、ジエチルエーテル（５０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）を添加した。相を分離し、水相をジエチルエーテル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１００％ヘプタン）による精製により、薄黄色液体としてトリメチル－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］シラン（２．６３ｇ、１９％）を得た。ＧＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５２．１０２１、実測値１５２．００（Ｍ）、保持時間５．０４１分。ＧＣ－ＭＳ法：カラムＨＰ　５　ｍｓ　Ｕｌｔｒａ　Ｉｎｅｒｔ　３０ｍ×２５０μｍ×０．２５μｍ、制御モード：流量：３．３ｍＬ／分、分割比モード：３３：１、分割流量：１６５ｍＬ／分、キャリアガス：Ｈｅ。インジェクター温度２５０℃、ＦＩＤ温度３００℃、ＭＳＤ移送ライン２５０℃、溶媒遅延：３分。オーブン温度：４０℃で１分間等温、その後、１００℃まで１０℃／分、その後、２２０℃まで２０℃／分で直線加熱、その後、２２０℃で４分間等温。実行時間１７分。

【０７０５】

ステップ２：６－クロロ－３－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］ピラジン－２－アミン

【化６２４】



撹拌棒を備えた密封管に、ヨウ化銅（Ｉ）（２２１ｍｇ、１．１６０４ｍｍｏｌ）、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（３３０ｍｇ、０．４７０２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２３４ｍｇ、０．８９２２ｍｍｏｌ）、フッ化セシウム（４．６ｇ、３０．２８２ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－アミン（３．１５ｇ、１５．１１２ｍｍｏｌ）、ポリ（エチレングリコール）２００ＭＷ（３．０ｍＬ）、トリエチルアミン（２５ｍＬ）、及び水（１．５ｍＬ）を添加した。バイアルをキャップし、室温で撹拌しながら混合物を窒素で１５分間スパージした。次いで、トリメチル－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］シラン（２．６３ｇ、１１．６２１ｍｍｏｌ）を添加し、管を密封した。反応混合物を８０℃で１７時間撹拌させた。混合物を室温まで冷却し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で希釈した。相を分離し、有機層を、５０％飽和塩化ナトリウム水溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、黄色の固体として６－クロロ－３－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］ピラジン－２－アミン（２．２３ｇ、８２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０７．０５６３２、実測値２０８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７６分；ＬＣ法Ｉ。

【０７０６】

ステップ３：３－クロロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化６２５】

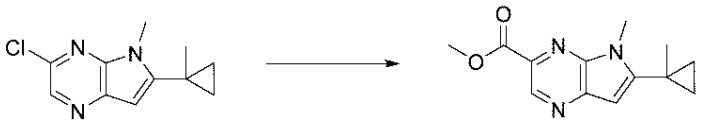


６－クロロ－３－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］ピラジン－２－アミン（２．２３ｇ、９．５６８２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３．３ｇ、２９．４０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で５０分間加熱し、次いで反応物を室温まで冷却させ、ＭｅＩ（２．７３６０ｇ、１．２ｍＬ、１９．２７６ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を室温で１時間撹拌し、その後、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．０２ｇ、１．１３０８ｍＬ、９．０８９９ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（２．２８００ｇ、１ｍＬ、１６．０６３ｍｍｏｌ）を再び添加した。反応混合物を、室温で１８時間撹拌し、次いでH_2O（１００ｍＬ）、酢酸エチル（５０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で希釈した。相を分離し、水層を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインの５０％溶液（４×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）及び活性炭（１．５ｇを添加した）で希釈した。懸濁液を１０分間撹拌し、その後、溶液をシリカパッドで濾過し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、褐色の固体として３－クロロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．８８ｇ、８２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２１．０７１９８、実測値２２２．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．８８分；ＬＣ法Ｉ。

【０７０７】

ステップ４：５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化６２６】

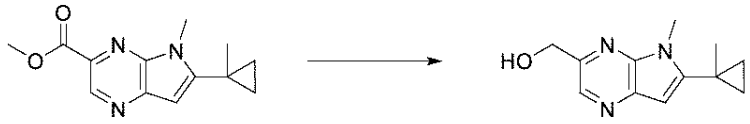


３－クロロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４．５６ｇ、１９．７８８ｍｍｏｌ）のメタノール（４０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（５．８０８０ｇ、８ｍＬ、５７．３９７ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を窒素で１５分間スパージし、その後１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロリド－ジクロロメタン錯体（８７２ｍｇ、１．０６７８ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を窒素で５分間スパージし、次いで、５０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、セライトに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、薄黄色の固体として５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（４．２４ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　９．１７（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、１．４９（ｓ、３Ｈ）、１．０７－１．００（ｍ、２Ｈ）、０．９５－０．８９（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４５．１１６４２、実測値２４６．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．６６分；ＬＣ法Ｉ。

【０７０８】

ステップ５：［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール

【化６２７】

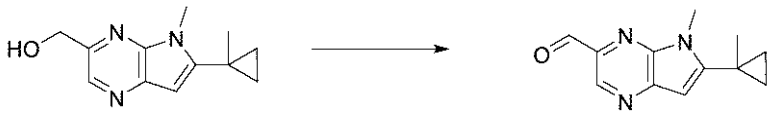


ＬＡＨペレット（２．７８ｇ、７３．２４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８５ｍＬ）溶液を０℃で１時間撹拌し、その後、５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（４．２４ｇ、１６．８８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８５ｍＬ）溶液を２０分かけて滴加した。反応混合物をその温度で１時間撹拌し、その後室温で１時間撹拌した。反応混合物に、水（２．５ｍＬ）及び１５％水酸化ナトリウム水溶液（２．５ｍＬ）を緩徐に添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、無水硫酸ナトリウム（５ｇ）を添加した。懸濁液を室温で２時間３０分間撹拌し、セライトに通して濾過し、その後、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、橙色の油として粗［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール（３．６１ｇ、５８％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３６（ｓ、１Ｈ）、６．４５－６．３７（ｍ、１Ｈ）、４．８９（ｓ、２Ｈ）、３．９６－３．８９（ｍ、３Ｈ）、１．４７（ｓ、３Ｈ）、１．０１－０．９５（ｍ、２Ｈ）、０．９１－０．８４（ｍ、２Ｈ）、（１Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１７．１２１５、実測値２１８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４３分；ＬＣ法Ｉ。

【０７０９】

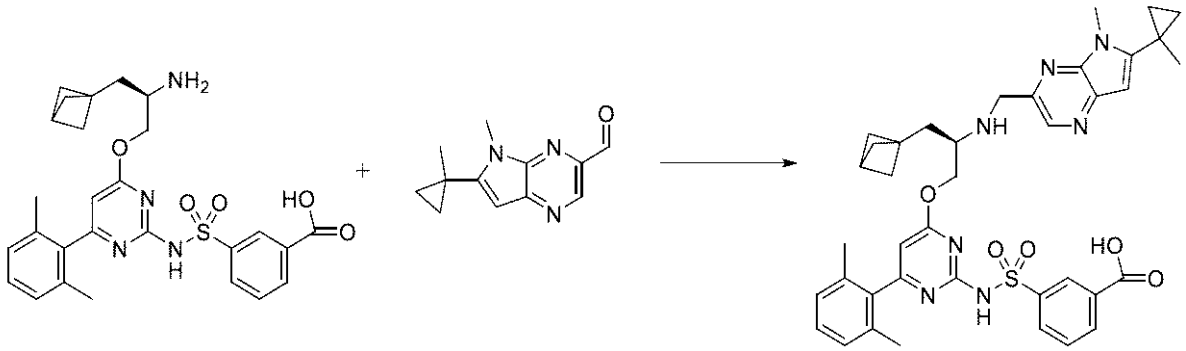
ステップ６：５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化６２８】

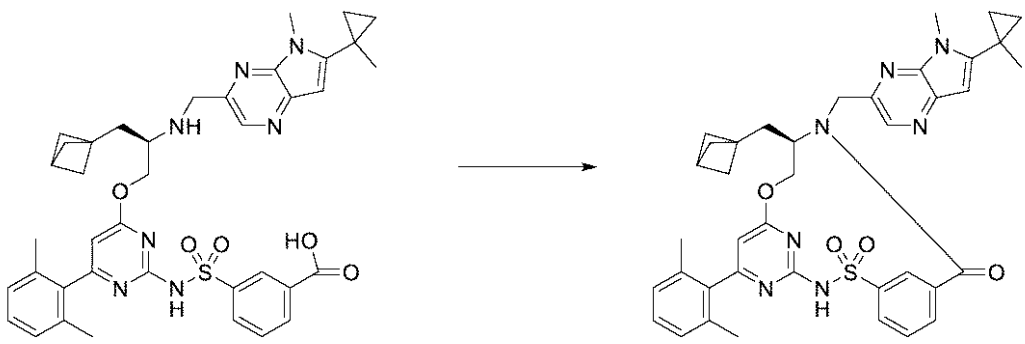


［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール（３．６１ｇ、９．８６９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５００ｍＬ）溶液に活性化MnO_{2}（３３．８６ｇ、３８９．４８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。懸濁液を１６時間撹拌し、次いで、セライトを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）、次いで逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ$_{18}$Ａｑ．勾配０～１００％ＭｅＣＮ／水）で精製した。最も純粋な画分を合わせ、真空中で濃縮して、黄色の固体として５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（７９７ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．１７（ｓ、１Ｈ）、９．０４（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、１．５１（ｓ、３Ｈ）、１．０９－１．０１（ｍ、２Ｈ）、０．９９－０．９１（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１５．１０５９、実測値２１６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．６分。生成物を含有する混合画分を合わせ、真空中で濃縮した。逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ$_{18}$Ａｑ．勾配：５～４０％ＭｅＣＮ／水）による精製により、黄色の固体として５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２２０ｍｇ、１０％）の第２のバッチを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．１７（ｓ、１Ｈ）、９．０４（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、１．５１（ｓ、３Ｈ）、１．０９－１．０２（ｍ、２Ｈ）、０．９９－０．９２（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１５．１０５９、実測値２１６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．６分。ＬＣ法Ｊ：

【０７１０】
ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化６２９】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６０ｍｇ、０．０９６５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ中５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２３ｍｇ、０．１０６９ｍｍｏｌ）と合わせた。酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を氷水浴中で０℃まで冷却した。ＤＩＰＥＡ（４５μＬ、０．２５８４ｍｍｏｌ）を添加し、この温度で２０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ１０２．４ｍｇ、０．４８３０ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で２時間続けた。次いで反応混合物を０．２ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５２．２ｍｇ、７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２１．３０４６、実測値７２２．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５９分；ＬＣ法Ｂ。
【０７１１】
ステップ８：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２２７）
【化６３０】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５２．２ｍｇ、０．０６８８４ｍｍｏｌ）をＣＤＭＴ（１５ｍｇ、０．０８５４３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（５０μＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を室温で指定時間撹拌した。次いで、揮発物を減圧下で回転蒸発により除去し、結果として得られた残渣をＤＭＳＯ／メタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤）により精製して、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３２．１ｍｇ、６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７０３．２９４０７、実測値７０４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８７分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．０２（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、６．２２（ｓ、１Ｈ）、５．５９（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、３．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝１５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０（ｄ、Ｊ＝１５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９（ｔｔ、Ｊ＝１０．４、３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５－３．９２（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｓ、１Ｈ）、２．０５（ｓ、６Ｈ）、１．９７（ｄｄ、Ｊ＝１５．５、１０．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．８３（ｄｄ、Ｊ＝１５．５、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６３－１．５７（ｍ、６Ｈ）、１．４５（ｓ、３Ｈ）、１．０２－０．９４（ｍ、２Ｈ）、０．８９－０．８３（ｍ、２Ｈ）．

【０７１２】

実施例９８：化合物Ｉ－２３４の調製

ステップ１：５－クロロ－６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン

【化６３１】



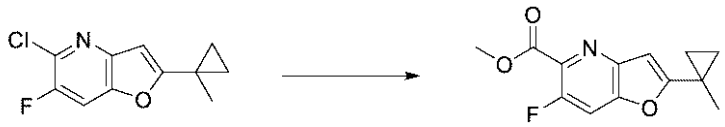
ＤＭＦ（６０ｍＬ）及びＴＥＡ（１７ｍＬ）中の６－クロロ－５－フルオロ－２－ヨード－ピリジン－３－オール（５．４ｇ、１８．０３６ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（５００ｍｇ、０．７１２４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３５０ｍｇ、１．８３７８ｍｍｏｌ）、ＫＦ（２．１ｇ、３６．１４７ｍｍｏｌ）を含有する圧力バイアルに、トリメチル－［２－（１－メチルシクロプロピル）エチニル］シラン（４ｇ、２２．３２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を冷却させ、酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、水（２×３００ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～３０％酢酸エチル／ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として５－クロロ－６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン（２．４ｇ、５３％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４５（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、１．５０（ｓ、３Ｈ）、１．２８－１．２４（ｍ、２Ｈ）、０．９３－０．８７（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２５．０３５６８、実測

値２２６．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：５．６８分；ＬＣ法Ｄ。

【０７１３】

ステップ２：６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル

【化６３２】



機械式撹拌器を備えた鋼製ボム中の５－クロロ－６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン（２．４ｇ、９．５７２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_{2}$．ＤＣＭ（３５０ｍｇ、０．４２８６ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５．０８２０ｇ、７ｍＬ、５０．２２２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の混合物を、一酸化炭素で３回パージした。反応混合物を１００ｐｓｉの一酸化炭素下で６０℃まで加熱し、６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。反応混合物をゼオライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、１０～５０％酢酸エチル／ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、橙色の固体として６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（１．９ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．４４（ｄ、Ｊ＝１０．０ Ｈｚ、１Ｈ）、６．６５（ｓ、１Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、１．５１（ｓ、３Ｈ）、１．３３－１．２７（ｍ、２Ｈ）、０．９７－０．９０（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２４９．０８０１２、実測値２５０．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．５１分；ＬＣ法Ｄ。

【０７１４】

ステップ３：６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド

【化６３３】



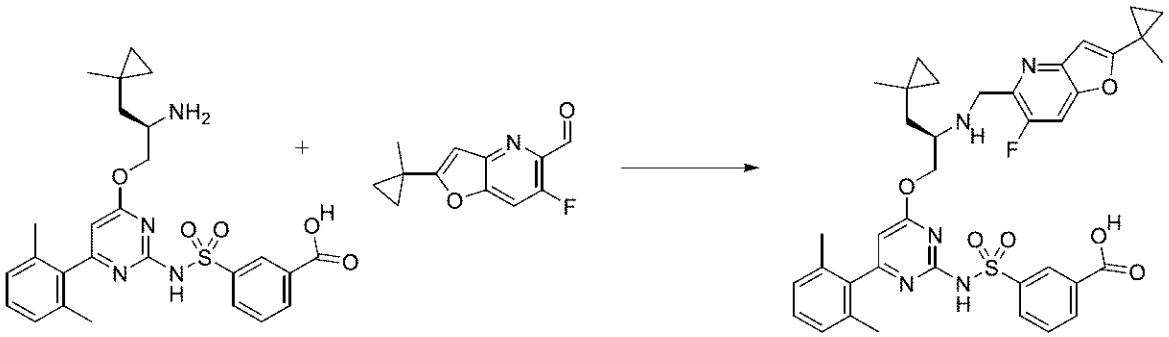
６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（１．９ｇ、６．８６０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（１４ｍＬ １Ｍ、１４．０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を２時間撹拌し、－７８℃でＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の混合物でクエンチし、反応物を室温まで加温させた。ＤＣＭ（１００ｍＬ）を添加し、固体を濾過した。ケーキをＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で洗浄した。濾液の有機層を分離し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＤＣＭを用いてロードし、２０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出した、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物画分を合わせ、真空中で濃縮し、一晩乾燥させて、オフホワイト色の固体として６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（１．１９３ｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．２８（ｓ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝１０．０ Ｈｚ、１Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、１．５３（ｓ、３Ｈ）、１．３４－１．２７（ｍ、２Ｈ）、０．９７－０．９１（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２１９．０６９５５、実測値２２０．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２分；ＬＣ法Ｈ。

【０７１５】

ステップ４：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６

－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６３４】

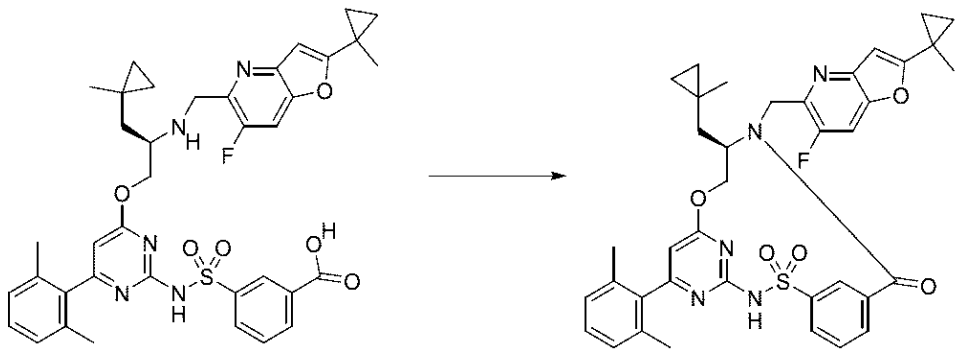


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６０ｍｇ、０．１０９７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ中６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（２６．５ｍｇ、０．１２０９ｍｍｏｌ）と合わせた。酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を氷水浴中で０℃に冷却した。ＤＩＰＥＡ（５０μＬ、０．２８７１ｍｍｏｌ）を添加し、この温度で２０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２０ｍｇ、０．５６６２ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で２時間続けた。その後反応混合物を０．２ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、反応混合物が均質になるまで反応混合物をメタノール及びＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４０．３ｍｇ、４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１３．２６８３、実測値７１４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６１分；ＬＣ法Ｂ。

【０７１６】

ステップ５：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２３４）

【化６３５】



３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチルア

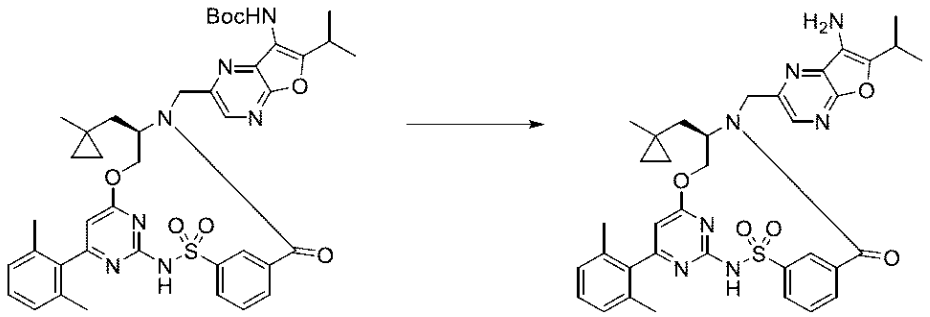
ミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４０．３ｍｇ、０．０５３７１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中ＣＤＭＴ（１１．５ｍｇ、０．０６５５０ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（４０μＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を室温で指定時間撹拌した。次いで、揮発物を減圧下で回転蒸発により除去し、結果として得られた残渣をＤＭＳＯ／メタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤）により精製して、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－フルオロ－２－（１－メチルシクロプロピル）フロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２２．２ｍｇ、５７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６９５．２５７７５、実測値６９６．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１７分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．１２（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０８（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．５、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄｄ、Ｊ＝９．６、１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、６．２２（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４７（ｄｄ、Ｊ＝１６．１、１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１－４．３０（ｍ、１Ｈ）、４．１５（ｄｄ、Ｊ＝１６．１、１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８５（ｔ、Ｊ＝１１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．８０（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４９（ｓ、３Ｈ）、１．４７－１．４３（ｍ、１Ｈ）、１．２４－１．２０（ｍ、２Ｈ）、０．８７－０．８２（ｍ、２Ｈ）、０．５５（ｓ、３Ｈ）、０．４５－０．３７（ｍ、１Ｈ）、０．３０－０．２４（ｍ、１Ｈ）、０．１７－０．１１（ｍ、１Ｈ）、０．０７－０．０１（ｍ、１Ｈ）．

【０７１７】

実施例９９：化合物Ｉ－２３７の調製

ステップ１：（１１Ｒ）－１２－［（７－アミノ－６－イソプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物　Ｉ－２３７）

【化６３６】



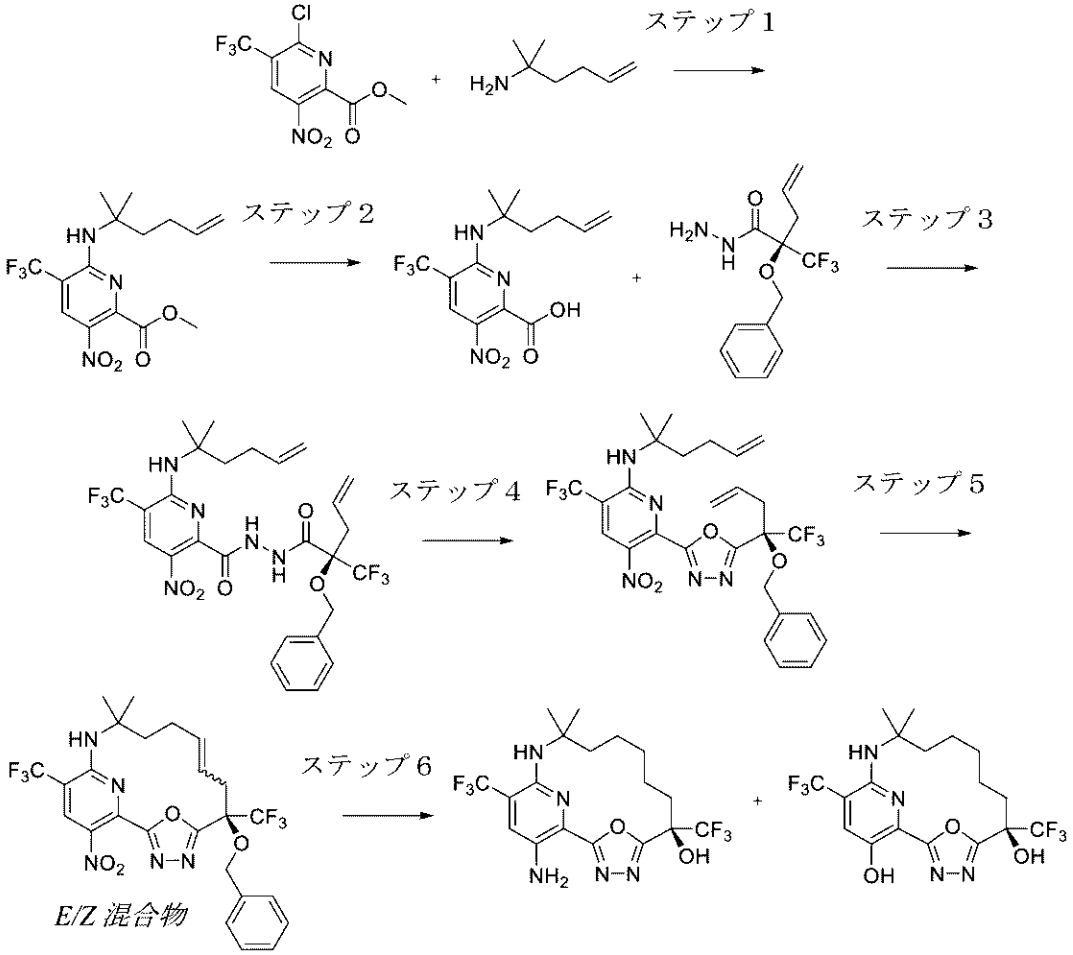
Ｎ－［２－［［（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２，１３－トリオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１２－イル］メチル］－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１．０ｍｇ、０．０１３２２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．０２４ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１）（１２．３μＬ、０．１５９７ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られた溶液を室温で一晩撹拌した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭに溶解

させ、飽和$NaHCO_3$（３回）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（７－アミノ－６－イソプロピル－フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^6－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１．７ｍｇ、１８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　９．０１（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２３（ｓ、１Ｈ）、５．６７（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３６（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４３－４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．２１（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２３（ｈｅｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、６Ｈ）、１．９１－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．４８－１．４２（ｍ、２Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝３．０　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝３．０　Ｈｚ、３Ｈ）、０．５６（ｓ、３Ｈ）、０．４３－０．３６（ｍ、１Ｈ）、０．３２－０．２５（ｍ、１Ｈ）、０．１９－０．１３（ｍ、１Ｈ）、０．０６－０．０２（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８１．２７３３、実測値６８２．８（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．７９分。ＬＣ法Ａ。

【０７１８】

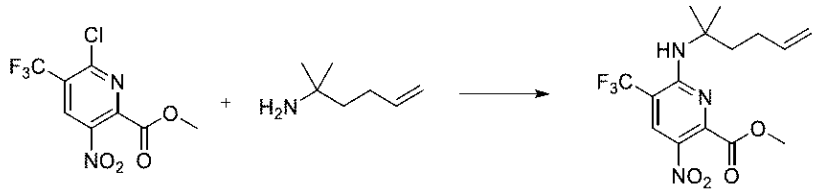
実施例１００：（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オールの調製

【化６３７】



ステップ１：６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸メチル

【化６３８】

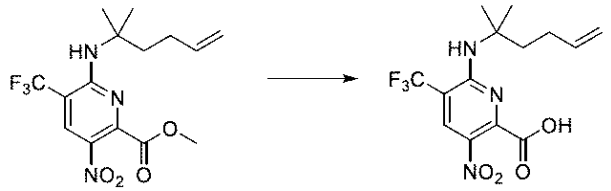


２－メチルヘキサ－５－エン－２－アミン（塩酸塩）（６９．４ｇ、４６３．７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（９６０ｍＬ）中に懸濁させ、ＤＩＥＡ（２２０ｍＬ、１．２６３ｍｏｌ）で処理した。形成された褐色の溶液に、６－クロロ－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸メチル（１２０ｇ、４２１．７ｍｍｏｌ）を一度に添加した。橙色の溶液を２．５時間にわたって６５℃までゆっくりと加熱した（注：反応は加熱時に発熱を示す）。深橙色の溶液を４０℃で蒸発させ、残渣にＭＴＢＥ（１Ｌ）及び水（１Ｌ）を添加し、層を分離した。深橙色の有機相を、飽和含水NH_4Cl／水混合物（２×６００ｍＬ）の１：１溶液で洗浄し、ブライン（４００ｍＬ）で１回洗浄し、有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸メチル（１５２．７ｇ、１００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３６１．１２４９４、実測値３６２．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．０２分（ＬＣ法Ｍ）。

【０７１９】

ステップ２：６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（

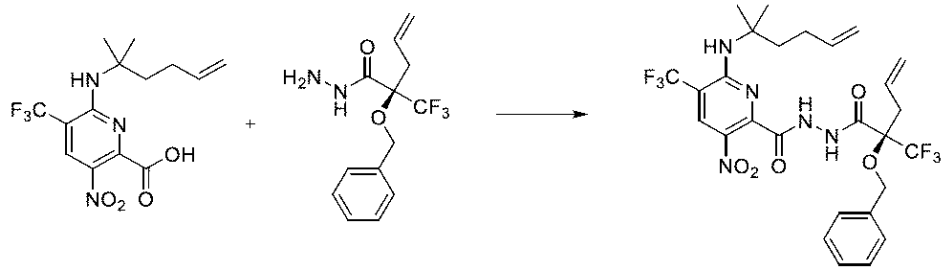
トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸
【化６３９】



６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸メチル（１５２．４ｇ、４２１．７ｍｍｏｌ）をメタノール（７５０ｍＬ）中に溶解させ、撹拌しながらＮａＯＨ（７５０ｍＬの２Ｍ、１．５００ｍｏｌ）で処理した（一度に全てを添加し、３０℃～４０℃のわずかな発熱を生じた）。溶液を室温で１８時間撹拌した。深赤色の溶液を４２℃で減圧下で濃縮し、結果として得られた橙赤色の溶液をトルエン（１Ｌ）で処理した。乳濁液を氷浴中で撹拌し、内部温度を１５℃未満に保ちながらＨＣｌ（２６０ｍＬ　６Ｍ、１．５６０ｍｏｌ）の添加によってｐＨ＝１まで酸性化した。相を分離し、有機相を水（２×５００ｍＬ）で２回、及びブライン（４００ｍＬ）で１回洗浄した。有機相を、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、真空下で乾燥させて、１３７ｇの深橙色の固体の塊を得た。この物質をアセトニトリル（約１Ｌ、残留トルエンを除去するため）から蒸発させ、アセトニトリル（６００ｍＬ）中に溶解し、約６０℃に加温した。深赤色の高温溶液に、Ｎ－シクロヘキシルシクロヘキサンアミン（７９ｍＬ、３９６．５ｍｍｏｌ）を撹拌しながら添加し（６０℃～７０℃で発熱が認められた）、高温溶液に種結晶を入れた。物質は、約６０℃の内部温度で固体の塊になり、これを分解した後に磁気的に撹拌することができた。濃厚な懸濁液を、冷却温水浴中で一晩、次いで、氷浴中で３時間撹拌した。固体を濾過によって収集し、濾液が無色になるまで冷たいアセトニトリルで洗浄し、週末にわたって乾燥させ、黄色の固体として６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸（ジシクロヘキシルアミン塩）（１７２ｇ、７７％）を得た。この塩をＭＴＢＥ（１Ｌ）中に懸濁させ、クエン酸（１．２Ｌの１Ｍ、１．２００ｍｏｌ）で処理した。混合物を撹拌し、相を分離した。有機相を、１Ｍクエン酸（２×４００ｍＬ）で更に２回、及び０．５Ｍ　$KHSO_4$（４×４００ｍＬ）で４回洗浄した。次いで、有機相を、ブライン（２００ｍＬ）で１回洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発させ、黄橙色の油として６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸（１１３．４ｇ、７７％）を得て、これは静置時に結晶化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１４．２１（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｓ、１Ｈ）、６．２０－６．００（ｍ、１Ｈ）、５．８２－５．５７（ｍ、１Ｈ）、５．１３－４．７４（ｍ、２Ｈ）、１．９７（ｄ、Ｊ＝２．９　Ｈｚ、４Ｈ）、１．４５（ｓ、６Ｈ）ｐｐｍ．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３４７．１０９２８、実測値３４８．０（Ｍ＋１）$^+$　；保持時間：２．４９分（ＬＣ法Ｍ）。

【０７２０】
ステップ３：Ｎ’－［（２Ｒ）－２－ベンジルオキシ－２－（トリフルオロメチル）ペント－４－エノイル］－６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボヒドラジド

【化６４０】

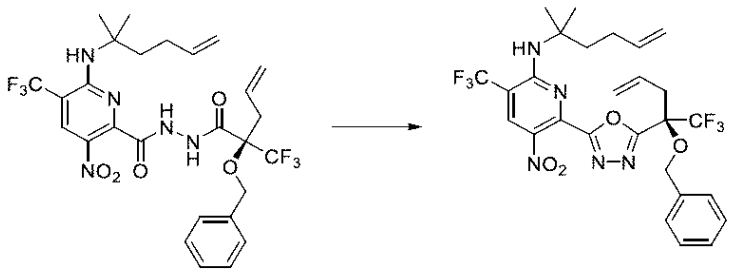


６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸（１００ｇ、２８５．１ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－ベンジルオキシ－２－（トリフルオロメチル）ペント－４－エンヒドラジド（８６．３ｇ、２９９．４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６００ｍＬ）中に溶解させ、氷浴中で冷却した。３．１℃の内部温度で、ＨＡＴＵ（１１４ｇ、２９９．８ｍｍｏｌ）を一度に添加した（発熱は観察されなかった）。次いで、内部温度を３～１０℃に保ちながら、ＤＩＥＡ（１００ｍＬ、５７４．１ｍｍｏｌ）を０．５時間かけて緩徐に添加した（発熱性）。添加後、氷浴を除去し、反応物を更に０．５時間撹拌し、室温まで加温させた。橙色の溶液を、氷及び水（３Ｌ）並びにＭＴＢＥ（１Ｌ）の撹拌溶液に添加した。混合物を１０分間撹拌し、相を分離した。有機相を、水（２×１Ｌ）で２回、０．２Ｍ　$KHSO_4$（３×１Ｌ）、及びブライン（２５０ｍＬ）で１回洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させ、橙色の塊として、Ｎ’－［（２Ｒ）－２－ベンジルオキシ－２－（トリフルオロメチル）ペント－４－エノイル］－６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボヒドラジド（１８１ｇ、定量的収率）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６１７．２０７３、実測値６１８．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．２５分（ＬＣ法Ｍ）。この物質を次のステップで直接使用した。

【０７２１】

ステップ４：６－［５－［（１Ｒ）－１－ベンジルオキシ－１－（トリフルオロメチル）ブト－３－エニル］－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］－Ｎ－（１，１－ジメチルペント－４－エニル）－５－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン

【化６４１】



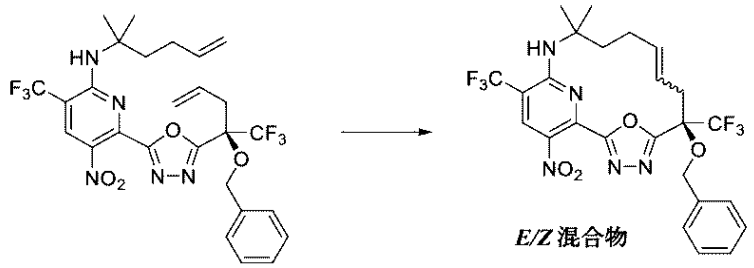
Ｎ’－［（２Ｒ）－２－ベンジルオキシ－２－（トリフルオロメチル）ペント－４－エノイル］－６－（１，１－ジメチルペント－４－エニルアミノ）－３－ニトロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボヒドラジド（１７６．１ｇ、２８５．２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１．４Ｌ）中に溶解させ、５５℃まで加熱した。黄橙色の溶液をＤＩＥＡ（１２４ｍＬ、７１１．９ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、塩化トシル（５４．４ｇ、２８５．３ｍｍｏｌ）を１５分にわたって分割して添加し（発熱性、加熱マンテルを外し、ゆっくりと添加することによって内部温度が５５℃～６０℃に保たれた）、反応物を５５～６０℃で４５分間撹拌した。反応溶液を４０℃で減圧下で濃縮し、残渣を１：１のＭＴＢＥ／ヘプタン（１．４Ｌ）及び水（１．４Ｌ）で抽出した。有機相を、水（１．

５Ｌ）でもう１回、０．２Ｍ　ＫＨＳＯ$_4$（２×１Ｌ）で２回、及びブライン（０．５Ｌ）で１回洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、１７２ｇの橙色の油を得て、これを１００ｍＬのトルエン及び３００ｍＬのヘプタン中に溶解させた。溶液を３ｋｇシリカカラム上に装填した（カラム体積＝４８００ｍＬ、流量＝９００ｍＬ／分）。１００％ヘキサンで１分間溶出し、１０６分にわたってヘキサン中の０％～１０％酢酸エチルの初期勾配をプログラムした（２カラム体積）。生成物が約４％酢酸エチルで溶出し始めるため、生成物が溶出し終わって、６－［５－［（１Ｒ）－１－ベンジルオキシ－１－（トリフルオロメチル）ブト－３－エニル］－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］－Ｎ－（１，１－ジメチルペント－４－エニル）－５－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（１３９．１ｇ、８０％）を得るまで、４．３％酢酸エチルを均一濃度に保持した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．５１（ｓ、１Ｈ）、７．４０－７．２７（ｍ、５Ｈ）、６．０３－５．８７（ｍ、１Ｈ）、５．８０－５．６６（ｍ、１Ｈ）、５．５８（ｓ、１Ｈ）、５．３１－５．１６（ｍ、２Ｈ）、５．０３－４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．９５－４．８９（ｍ、１Ｈ）、４．８１（ｄ、Ｊ＝１０．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６４（ｄ、Ｊ＝１０．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２８－３．１３（ｍ、２Ｈ）、２．０８－１．９９（ｍ、２Ｈ）、１．９９－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、６Ｈ）ｐｐｍ．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値５９９．１９６７、実測値６００．０（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．７１分（ＬＣ法Ｍ）。

【０７２２】

ステップ５：（６Ｒ）－６－ベンジルオキシ－１２，１２－ジメチル－１７－ニトロ－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，８，１４，１６－ヘキサエン（Ｅ／Ｚ混合物）

【化６４２】



*E/Z*混合物

この反応を、それぞれ１２Ｌの三つ口丸底フラスコ内で、３つの４６．３ｇバッチにおいて並行して実行した。以下の実験は、これらのバッチのうちの１つを記載する。

【０７２３】

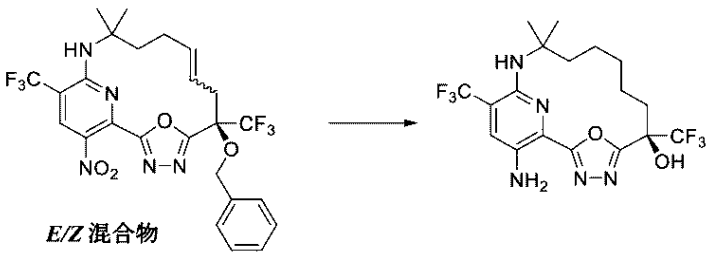
ガス通気装置及びオーバーヘッド撹拌器を備えたスパージング管還流凝縮器を、熱ブランケット内に置かれた１２Ｌ容器に取り付けた。６－［５－［（１Ｒ）－１－ベンジルオキシ－１－（トリフルオロメチル）ブト－３－エニル］－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］－Ｎ－（１，１－ジメチルペント－４－エニル）－５－ニトロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（４６．３ｇ、７６．２２ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（８．２３Ｌ）中に溶解させた。本システムを強い窒素ガス流でスパージした。熱ブランケットを５０℃に設定した。容器が５３℃に達したときに、ジクロロ［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン］［［５－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－２－（１－メチルエトキシ－Ｏ）フェニル］メチレン－Ｃ］ルテニウム（ＩＩ）（Ｚｈａｎ触媒－１Ｂ、１１．２ｇ、１５．２６ｍｍｏｌ）を一度に全て添加した。触媒容器をＤＣＥですすぎ、すすぎ液を反応物に添加した。触媒添加の完了時に、ブランケット温度を７３℃まで上昇させた。内部温度が７２℃に達すると、撹拌を２時間２８分間継続し、次いで、熱ブランケット温度を４５℃まで低下させた。２時間２７分後、内部温度は、５０℃に達した。１５分後、固体の２－スルファニルピリジン－３－カルボン酸（１２ｇ、７７．３３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１１ｍＬ、７８．９２ｍ

ｍｏｌ）を添加した。１２時間撹拌し、次いで、混合物を室温まで冷却させた。１００ｇのSiO_2及び１０ｇの活性炭（２０～４０メッシュ、顆粒状）を反応物に添加した。１時間撹拌し、次いで、セライト上で濾過し、濾液を蒸発させて、粗生成物混合物を得た。３つ全ての並行反応からの物質を組み合わせて、７１．２ｇの粗生成物混合物を得た。この物質を、１１０分にわたって１００％ヘキサン～ヘキサン中の１０％酢酸エチルの勾配、続いて、１０分にわたってヘキサン中の１０％酢酸エチル～１００％酢酸エチルの勾配を使用した２つの別個の３ｋｇシリカゲルカラム上で精製した。２つの別個の精製されたバッチを合わせた後、（６Ｒ）－６－ベンジルオキシ－１２，１２－ジメチル－１７－ニトロ－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，８，１４，１６－ヘキサエン（Ｅ／Ｚ混合物）（５１．８８ｇ、４０％）を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．５５（ｄ、Ｊ＝０．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９－７．２１（ｍ、５Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄｔ、Ｊ＝１３．７、６．５ Ｈｚ、１Ｈ）、５．５８（ｄｄｄ、Ｊ＝１５．０、８．８、５．６ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３（ｄ、Ｊ＝１１．１ Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５（ｄ、Ｊ＝１１．１ Ｈｚ、１Ｈ）、３．１３（ｄｄ、Ｊ＝１４．２、５．４ Ｈｚ、１Ｈ）、２．７７（ｄｄ、Ｊ＝１４．３、８．８ Ｈｚ、１Ｈ）、２．３８－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．１４－１．９３（ｍ、３Ｈ）、１．５８－１．３２（ｍ、６Ｈ）ｐｐｍ．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ計算値５７１．１６５４、実測値５７２．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．４６分及び３．４９分（ＬＣ法Ｍ）。生成物が、二重結合異性体の３：１混合物として形成された。

【０７２４】

ステップ６：（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール

【化６４３】



（６Ｒ）－６－ベンジルオキシ－１２，１２－ジメチル－１７－ニトロ－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，８，１４，１６－ヘキサエン（Ｅ／Ｚ混合物）（５０．８ｇ、８８．８９ｍｍｏｌ）を、２５０ｍＬのエタノール中に溶解させ、２８℃の水浴を用いた回転蒸発によって部分的に濃縮して、任意の残留溶媒を除去し、次いで、５Ｌフラスコ内で更なるエタノール（７２０ｍＬ）中に溶解させた。窒素ガスの戻し充填とともに５サイクルの室内真空を使用して、溶液を脱気した。ジヒドロキシパラジウム（１５．２ｇの１０％ｗ／ｗ、１０．８２４ｍｍｏｌ）を、窒素下で基質溶液に添加した。６サイクルにわたって水素の戻し充填とともに室内真空を繰り返して、窒素雰囲気を水素に置き換えた。最後に、バルーンを使用して、容器を１気圧の水素の下に保った。この混合物を磁気撹拌器で一晩激しく撹拌し、次いで、水素バルーンを除去した。混合物を、中央フリット付き漏斗上で７０ｇのセライトを通して濾過した。２８℃の水浴を用いた回転蒸発によって、緑色の濾過溶液を濃縮した。黄色の固体として４２．６５ｇの粗生成物を取得し、そのうちの４１．５ｇを、逆相クロマトグラフィーによって精製し（１２５ｍＬのメタノール及び２．５５ｍＬのＤＭＦ（２％のＤＭＦ／メタノール溶液）中に溶解させ、３．８ｋｇ C_{18}カラム上に装填した（カラム体積＝３．３Ｌ、流量＝３７５ｍＬ／分）。１７６分にわたって水中の４０％～７０％アセトニトリルの初期

勾配をプログラムし（２０カラム体積）、次いで、次の約２０分間にわたって溶離液を１００％アセトニトリルにした）。混合画分及び純粋画分をカラムから単離した。純粋な画分を濃縮し、黄色の固体として、（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール（２８．１７ｇ、７０％）を得た。この物質を、アセトニトリル中の溶液として類似方法によって作製されたいくつかのより小さなバッチ（８０ｍｇ、３４０ｍｇ、３６０ｍｇ、１．４６ｇ及び１．６３ｇ）と組み合わせ、次いで、これを濃縮して黄色の固体を得た。この固体をジクロロメタン中に溶解させ、ヘプタンを添加し、次いで、溶液を暗所において真空下で４０℃で一晩濃縮し、３１．９５ｇの（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２．５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オールを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．５９（ｓ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．６４（ｓ、１Ｈ）、２．９０－２．７１（ｍ、１Ｈ）、２．３０－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．１５－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．７４（ｍ、１Ｈ）、１．７３－１．５７（ｍ、１Ｈ）、１．５６－１．３８（ｍ、５Ｈ）、１．３６（ｓ、３Ｈ）、１．３１（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値４５３．１５９９４、実測値４５４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．０３分（ＬＣ法Ｍ）。

ステップ７：結晶性（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－

【０７２５】

オール形態Ａ（無溶媒）の固体形態特性解析

Ａ．Ｘ線粉末回折

ステップ６によって生成され、ＥｔＯＨから再結晶された結晶性（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール形態Ａ（無溶媒）のＸＲＰＤディフラクトグラムを、一般的なＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）法を使用して取得した。結晶性（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール形態Ａ（無溶媒）のＸＲＰＤディフラクトグラムを以下に要約する。

【０７２６】

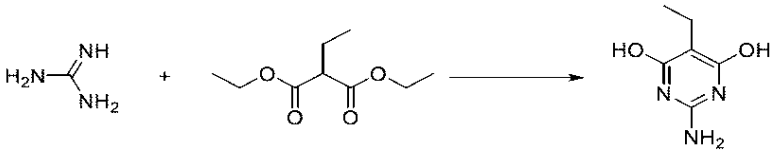
結晶性（６Ｒ）－１７－アミノ－１２，１２－ジメチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１９－オキサ－３，４，１３，１８－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール形態Ａ（無溶媒）のＸＲＰＤシグナルは、以下の１つ以上を含む：７．４３±０．２度　２－シータ、８．４４±０．２度　２－シータ、１４．１０±０．２度　２－シータ、１４．５７±０．２度　２－シータ、１４．９６±０．２度　２－シータ、１６．９４±０．２度　２－シータ、１９．０５±０．２度　２－シータ、１９．９７±０．２度　２－シータ、２２．４８±０．２度　２－シータ、２５．５６±０．２度　２－シータ、及び２５．７５±０．２度　２－シータ。

【０７２７】

実施例１０１：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：２－アミノ－５－エチルピリミジン－４，６－ジオール

【化６４４】

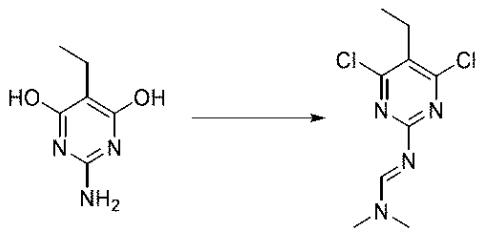


２．０Ｌの三つ口フラスコにエタノール（８００ｍＬ）を添加し、金属ナトリウムの固体塊（２３ｇ、１．０００ｍｏｌ）を窒素流下で徐々に慎重に添加し、完全に溶解するまで混合物を撹拌した。室温に戻った時点で、グアニジン（塩酸塩）（３６．５ｇ、３８２．１ｍｍｏｌ）及び２－エチルプロパン二酸ジエチル（５６．２２ｇ、５６ｍＬ、２９８．７ｍｍｏｌ）を連続的に添加し、反応物を８０℃に設定したマントル（プローブは溶液中）で１７時間撹拌した。室温まで冷却後、粗混合物を減圧下で濃縮し、エタノール大部分を除去した。水（４００ｍＬ）を添加し、結果として得られた溶液を氷浴中で冷却し、濃ＨＣｌを使用してｐＨ１～２に酸性化した。固体を濾過し、水（２×１００ｍＬ）、続いて、冷アセトン（２５０ｍＬ）で洗浄した。固体をドラフト内で一晩乾燥させ、高真空下で結晶化皿に移して３日間かけて、白色の固体として２－アミノ－５－エチル－ピリミジン－４，６－ジオール（H_2O）$_2$（５４．８ｇ、９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５５．０６９５、実測値１５６．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．３６９分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　０．８７（ｔ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、３Ｈ）、２．０３－２．２３（ｍ、２Ｈ）、６．２８（ｓ、２Ｈ）、１０．０２－１０．４５（ｍ、２Ｈ）．

【０７２８】

ステップ２：Ｎ’－（４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン

【化６４５】

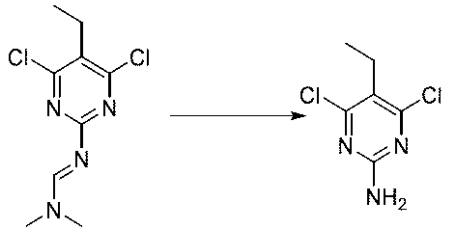


塩化オキサリル（２９０．０ｇ、２００ｍＬ、２．２８５ｍｏｌ）をジメチルホルムアミド（１６６．４ｇ、１７７ｍＬ、２．２７７ｍｏｌ）のクロロホルム（１．６Ｌ）溶液に緩徐に添加し、溶液を室温で３０分間撹拌した。２－アミノ－５－エチル－ピリミジン－４，６－ジオール（H_2O）$_2$（４３．５５ｇ、２２７．８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を６０℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（２．０Ｌ）で希釈し、１５分間激しく撹拌した。２５％水酸化ナトリウム溶液（２５０ｍＬ）を添加して、ｐＨ約８～９に到達させた。層を分離し、水層をジクロロメタン（２×７００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、褐色の油としてＮ’－（４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン（１９２ｇ、３４１％）を得た。粗物質を更に精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４６．０４３９、実測値２４７．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．２５分。

【０７２９】

ステップ３：４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－アミン

【化６４６】

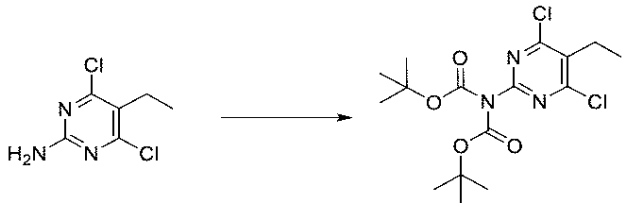


濃塩酸（１１７ｍＬ　１２Ｍ、１．４０４ｍｏｌ）をＮ’－（４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン（５７．９ｇ、２３４．３ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を５０℃で１５０分間撹拌した。混合物を冷凍庫で一晩冷却し、次いで固体を濾過し、冷イソプロパノール（３５０ｍＬ）ですすぎ、乾燥させて、オフホワイト色の固体として４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－アミン（３５．４ｇ、７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９１．００１７、実測値１９２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３９分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ　１．１５（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、３Ｈ）、２．７５（ｑ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、２Ｈ）、５．３０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）．

【０７３０】

ステップ４：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６４７】

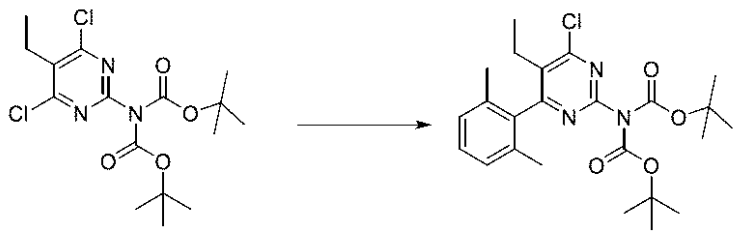


４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－アミン（９７３ｍｇ、５．０６６ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ無水物（２．３６ｇ、１０．８１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（７．５ｍＬ）中に溶解させ、続いてＤＭＡＰ（５０．５ｍｇ、０．４１３４ｍｍｏｌ）中に溶解させた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を、ＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、水、次にブラインで洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．９４ｇ、９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値３９１．１０６５７、実測値３９２．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．８４分；ＬＣ法Ｂ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２．９２（ｑ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、１．４８（ｓ、１８Ｈ）、１．２３（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、３Ｈ）．

【０７３１】

ステップ５：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６４８】

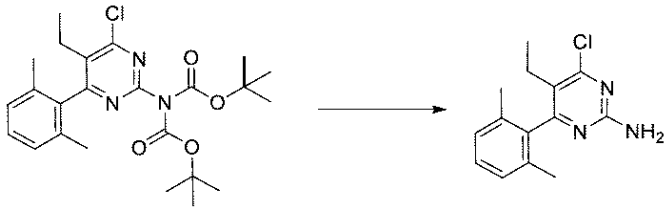


ＤＭＥ（２５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中に溶解させたＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－エチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３４．９２ｇ、８９．０１９ｍｍｏｌ）溶液に（２，６－ジメチル－フェニル）ボロン酸（１３．３５ｇ、８９．０１０ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（７５．４ｇ、２３１．４２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。窒素流を通気しながら溶液を１０分間撹拌した。その後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５．２ｇ、７．１０６７ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、８０℃に一晩加熱した。溶液を室温まで冷却した後、水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、真空中で濃縮して、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７．５１ｇ、４３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４６１．２０８１３、実測値４６２．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．８５分；ＬＣ法Ｅ。

【０７３２】

ステップ６：４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－アミン

【化６４９】

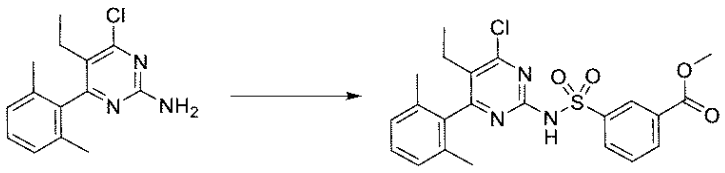


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔブチル（３９３ｍｇ、０．８５０７ｍｍｏｌ）及びジオキサン中のＨＣｌ（３ｍＬ　４Ｍ、１２．００ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４ｍＬ）中で合わせ、１６時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させた。得られた物質を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液との間で分配し、混合物を１５分間撹拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－アミン（２１９ｍｇ、９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６１．１０３２７、実測値２６２．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．６４分；ＬＣ法Ｂ。

【０７３３】

ステップ７：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化６５０】



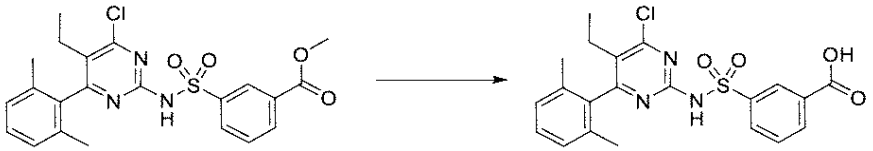
４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－アミン（２１９ｍｇ、０．８３６７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．２ｍＬ）中に溶解させ、氷浴中で冷却した。３－クロロスルホニル安息香酸メチル（６０７．２ｍｇ、２．５８８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。リチウムｔｅｒｔ－アモキシド（１．５ｍＬ　４０％（ｗ／ｗ）、４．６５６ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を室温まで緩徐に加温させた。反応物を５時間撹拌し、その後、１Ｍ　ＨＣｌを添加して酸性にした。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗物質を０～

５０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（２９４ｍｇ、７６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４５９．１０１９６、実測値４６０．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．７７分；ＬＣ法Ｂ。

【０７３４】

ステップ８：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６５１】



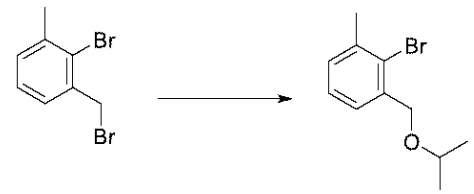
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（４．７５ｇ、１０．３２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液にＮａＯＨ水溶液（４５ｍＬ　１Ｍ、４５．０００ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌した。溶液を１Ｍ　ＨＣｌ（７５ｍＬ）を使用して酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した後、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、白色固体として、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチル－フェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３．８３ｇ、７８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値４４５．０８６３、実測値４４６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．５２分；ＬＣ法Ｅ。^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．３９（ｓ、１Ｈ）、１２．２８（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．１７（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．４　Ｈｚ，１Ｈ）、８．０９（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、２．２６（ｑ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、１．７５（ｓ、６Ｈ）、０．８３（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、３Ｈ）．

【０７３５】

実施例１０２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－（２－イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸の調製

ステップ１：２－ブロモ－１－（イソプロポキシメチル）－３－メチル－ベンゼン

【化６５２】



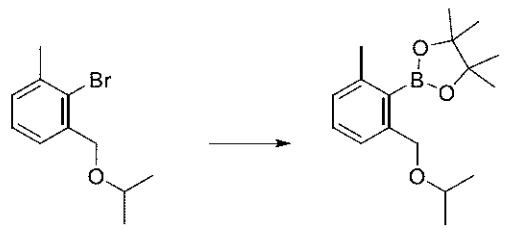
０℃のＮａＨ（１３．１ｇ、３２７．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６００ｍＬ）中のスラリーに、イソプロパノール（２３．５５０ｇ、３０ｍＬ、３９１．８８ｍｍｏｌ）を緩徐に添加し、次いで３０分間撹拌した。２－ブロモ－１－（ブロモメチル）－３－メチル－ベンゼン（４５．５ｇ、１７２．３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液を、反応混合物に添加した。その後室温まで加温し、次いで一晩撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（４００ｍＬ）でクエンチし、Ｅｔ$_{2}$Ｏ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、０～２０％ＤＣＭ／ヘキサン使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、薄黄色の油として２－ブロモ－１－（イソプロポキシメチル）－３－メチル－ベンゼン（４１．５ｇ、９６％）

を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３４（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｓ、２Ｈ）、３．７７－３．７２（ｍ，１Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、１．２６（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　２４２．０３０６２、保持時間：３．８４分、ＬＣ法Ｅ。

【０７３６】

ステップ２：２－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化６５３】

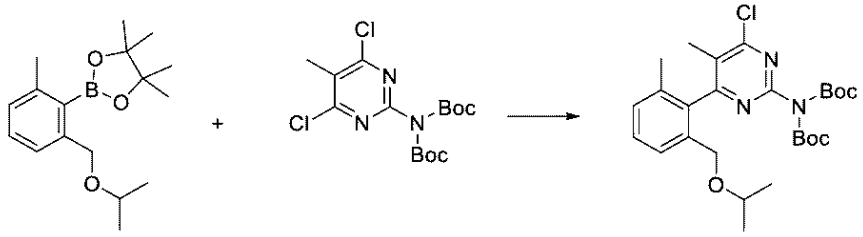


２－ブロモ－１－（イソプロポキシメチル）－３－メチル－ベンゼン（４１．５ｇ、１３６．５５ｍｍｏｌ）の無水ジオキサン（４５０ｍＬ）溶液に、ＫＯＡｃ（３３．５ｇ、３４１．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で５分間脱気した後、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（６２．４ｇ、２４５．７３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（９．８ｇ、１３．３９３ｍｍｏｌ）を添加し、その後、更に５分間脱気した。次いで、管を密封し、１００℃に加熱し、１８時間撹拌した。反応物を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム（２００ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、薄緑色の油として２－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３０．３７ｇ、７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９０．２０５３２、実測値２９１．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：３．９分；ＬＣ法Ｅ。

【０７３７】

ステップ３：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６５４】



アトロプ異性体の 1:1 混合物

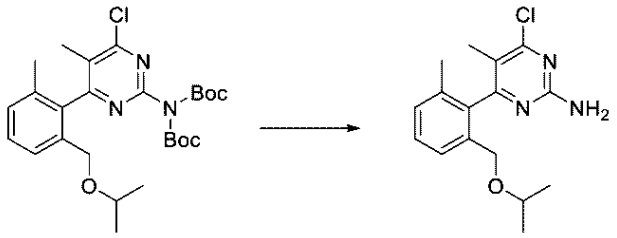
反応フラスコに、ＤＭＥ（５８５ｍＬ）及び水（１１５ｍＬ）の溶媒混合物中の２－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３０．３７ｇ、１０４．６５ｍｍｏｌ）、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロ－５－メチル－ピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４４．６ｇ、１１２．０２ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$

CO_3（８５．２ｇ、２６１．５０ｍｍｏｌ）を充填した。反応物を窒素で５分間パージした後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６．２ｇ、８．４７３４ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。反応混合物をアルゴンで更に５分間パージした。反応混合物を８５℃で３．５時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、水（５００ｍＬ）で希釈した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃ（３×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、０～２５％酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、黄色のゲルとして、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２．８ｇ、６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５０５．２３４３４、実測値５０６．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：４．２９分；ＬＣ法Ｅ。

【０７３８】

ステップ４：４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン

【化６５５】



アトロプ異性体の 1:1 混合物

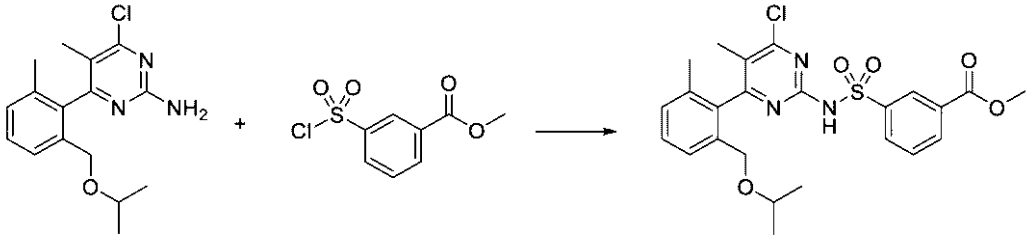
アトロプ異性体の 1:1 混合物

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－［２－（イソプロピルメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２．８９ｇ、６３．０４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３００ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン溶液（１４０ｍＬ　４Ｍ、５６０．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。揮発物を真空下で除去し、得られた固体をジエチルエーテル（２５０ｍＬ）でトリチュレーションした。白色固体をＤＣＭ（５００ｍＬ）で溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥させて、４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（１８．９２９ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．３２－７．２１（ｍ、３Ｈ）、６．８７（ｓ、２Ｈ）、４．１３（ｄ、Ｊ＝２．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３８－３．３３（ｍ、１Ｈ）、１．９８（ｓ、３Ｈ）、１．７８（ｓ、３Ｈ）、０．９９（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、３Ｈ）、０．８９（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０５．１２９５、実測値３０６．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．３９分；ＬＣ法Ｈ。

【０７３９】

ステップ５：３－［［４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル

【化６５６】



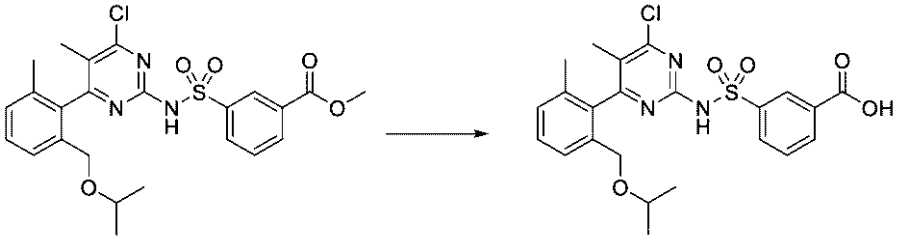
アトロプ異性体の1:1混合物　　アトロプ異性体の1:1混合物

４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－アミン（１ｇ、３．２７０ｍｍｏｌ）及び３－クロロスルホニル安息香酸メチル（２．３３ｇ、９．９２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（１３．２ｍＬ　１．０Ｍ、１３．２０ｍｍｏｌ）を、ドライアイス／アセトン浴中で、－７８℃で１０分かけて滴加した。反応混合物を－７８℃で３時間撹拌し、その後、１Ｎ　ＨＣｌ溶液でクエンチした。反応物を室温まで加温し、酢酸エチルで希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル３回で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた黄色の油を、０～１００％酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－［［４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（１．０９ｇ、６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　５０３．１２８１７、実測値５０４．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．７４分；ＬＣ法Ｂ。

【０７４０】

ステップ６：３－［［４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６５７】



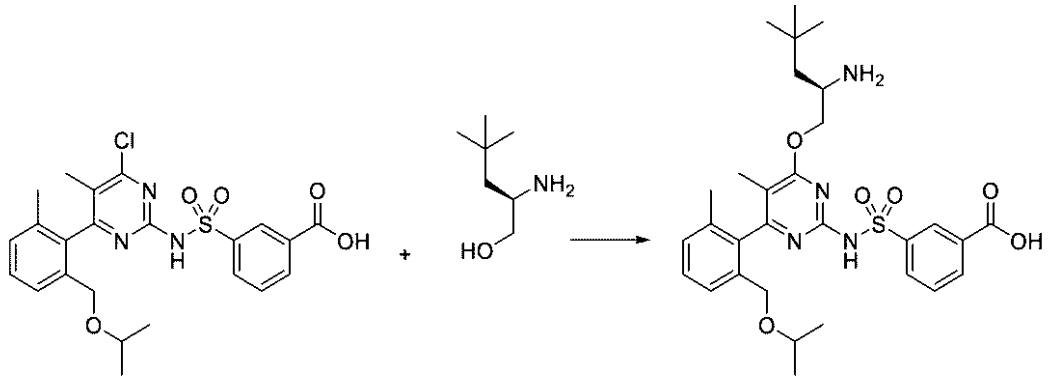
アトロプ異性体の1:1混合物　　アトロプ異性体の1:1混合物

３－［［４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸メチル（１．０９ｇ、２．１６３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５ｍＬ）中に溶解させた。反応物を氷浴中で冷却し、その後、ＮａＯＨ水溶液（１２ｍＬ　１Ｍ、１２．０ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、氷浴を除去、反応混合物を３時間激しく撹拌した。その後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液と酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル（３回）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、白色の固体として３－［［４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１．００７ｇ、９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　４８９．１１２５２、実測値４９０．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６５分；ＬＣ法Ｂ。

【０７４１】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチルペントキシ］－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン

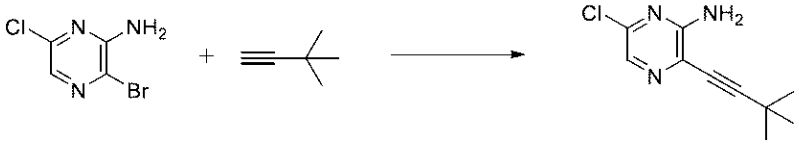
－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化６５８】



アトロプ異性体の 1:1 混合物　　アトロプ異性体の 1:1 混合物

３－［［４－クロロ－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（７００ｍｇ、１．４２９ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（３．５ｍＬ）中（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（２５５ｍｇ、１．５２１ｍｍｏｌ）と室温で５分間撹拌した。次いで、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８２５ｍｇ、８．５８５ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。穏やかな発熱が観察され、外部加熱なしで更に１５分間撹拌を継続した。次いで、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液と酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル（３回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。結果として得られた固体をヘキサン／酢酸エチルでトリチュレーションし、その後、濾過により収集し、乾燥させて、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４８５．７ｍｇ、５５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　５８４．２６６８５、実測値５８５．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４９分；ＬＣ法Ｂ。

【０７４２】
実施例１０３：化合物ＩＶ－１の調製
ステップ１：６－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン
【化６５９】



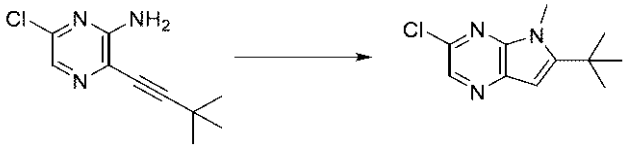
３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－アミン（１０ｇ、４７．９７５ｍｍｏｌ）のトリエチルアミン（１００ｍＬ）撹拌溶液中で、窒素を１０分間通気させた。３，３－ジメチルブタ－１－イン（３．９２００ｇ、５．６ｍＬ、４７．７２１ｍｍｏｌ）、続いて、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１．６７ｇ、２．３７９３ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（４５０ｍｇ、２．３６２８ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に５分間通気した。混合物を室温で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、セライトパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）ですすいだ。次いで、水（２５０ｍＬ）を添加し、濾液を水（３×２５０ｍＬ）及びブライン（１×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色がかった固体として粗６－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（１０ｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳ

Ｏ－ｄ$_6$）δ　７．７２（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．３１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０９．０７２、実測値２１０．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．７６分。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０９．０７１９８、実測値２１０．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．７６分；ＬＣ法Ｉ。

【０７４３】

ステップ２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化６６０】

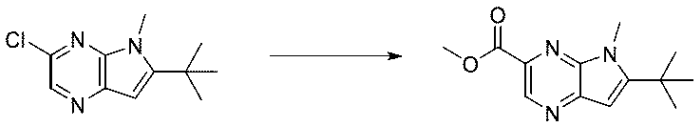


６－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（８．８ｇ、４１．４６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２０ｍＬ）溶液にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２４ｇ、２１３．８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、８０℃で３０分間加熱し、室温まで冷却させた。室温で反応混合物にＭｅＩ（１１．４００ｇ、５ｍＬ、８０．３１６ｍｍｏｌ）を２０分かけて滴加し、反応物を４５分間撹拌した。室温で反応混合物にＭｅＩ（１１．４００ｇ、５ｍＬ、８０．３１６ｍｍｏｌ）を２０分かけて再び滴加し、反応物を１５分間撹拌した。チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、相を分離した。水層を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、濃赤色の油として粗６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（９．６ｇ、７６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３４（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、１．５１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２３．０８７６、実測値２２４．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．９３分。ＬＣ法Ｉ。

【０７４４】

ステップ３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化６６１】



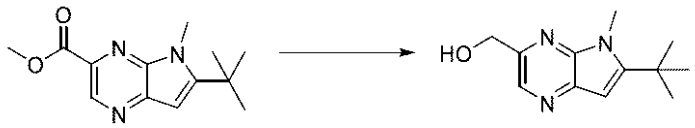
６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（８．６５ｇ、３６．８５０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）懸濁液にトリエチルアミン（６．５３４０ｇ、９ｍＬ、６４．５７２ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気し、その後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロリド－ジクロロメタン錯体（９０６ｍｇ、１．１０９４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、窒素通気を５分間継続した。その後、混合物を６０ｐｓｉの一酸化炭素圧下８０℃で１８時間撹拌した。その後、混合物を室温まで冷却し、セライトパッド、続いてシリカゲルパッドで濾過し、真空中で濃縮した。その後、水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、橙色の油として粗６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（９．５３ｇ、９０％）を得た。これを更なる精製を行うことなく、次のステップに取り組んだ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$

）δ　９．１７（ｓ、１Ｈ）、６．６０（ｓ、１Ｈ）、４．１０（ｓ、３Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、１．５５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２４７．１３２１、実測値２４８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７分。ＬＣ法Ｉ。

【０７４５】

ステップ４：（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール

【化６６２】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（５．３ｇ、１７．２１０ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）撹拌溶液に、水素化ホウ素リチウム（１ｇ、４５．９０６ｍｍｏｌ）を１０分毎に４回に分けて添加した。添加の終了後に、反応物を室温で１時間３０分間撹拌した。アセトン（１５ｍＬ）を添加し、反応物を室温で３０分間撹拌した。次いで、水を添加し、撹拌を５分間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでＭＴＢＥ（５５ｍＬ）中に可溶化し、ＮａＯＨの水溶液（２Ｎ、３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶液を蒸発させて、黄色の固体として（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（３．４ｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１９．１３７２、実測値２２０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４７分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３６（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、４．９０（ｓ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、３．２３－３．１７（ＭＴＢＥと重複、ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１．５２（ｓ、９Ｈ）．ＬＣ法Ｉ。

【０７４６】

ステップ５：６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化６６３】

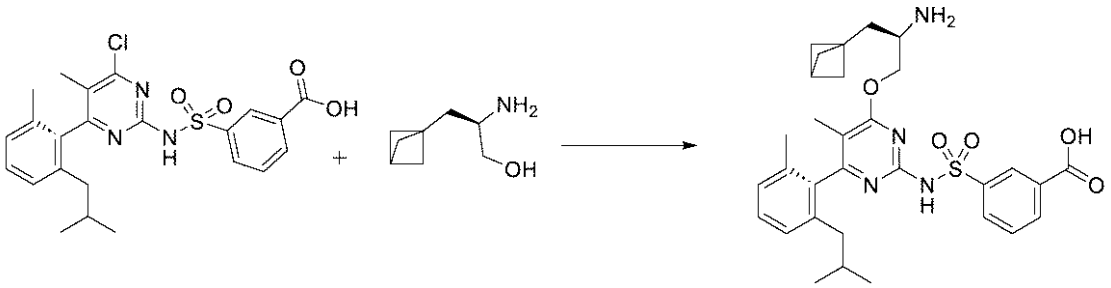


０℃の６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（３．３ｇ、１０．８３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（１０ｇ、２３．５７７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。層を分離し、有機相を一晩静置させた。ベージュ色の沈殿物が形成され、濾過し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させた。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、１８ＣＶ）により精製し、薄黄色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２．４ｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．１０（ｓ、１Ｈ）、８．９３（ｓ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、１．５１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１７．１２１５、実測値２１８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．８１分。ＬＣ法Ｊ。

【０７４７】

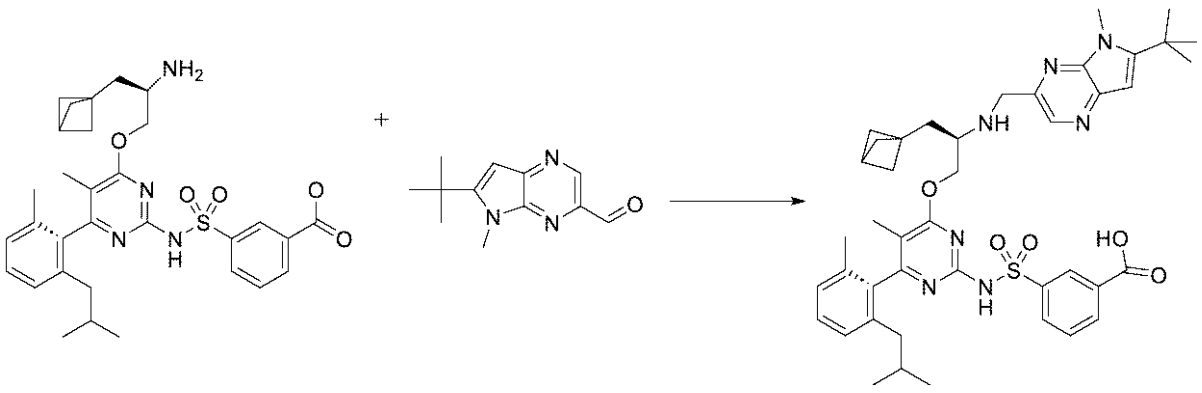
ステップ６：３－｛［（１Ｐ，１Ｐ）－４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－｛ビシクロ［

１．１．１］ペンタン－１－イル｝プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸
【化６６４】



３－｛［（１Ｐ）－４－クロロ－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（５００ｍｇ、１．０５５ｍｍｏｌ）及び［（１Ｒ）－１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－２－ヒドロキシ－エチル］アンモニウム（塩酸塩）（２２６．８ｍｇ、１．２７７ｍｍｏｌ）を窒素下で無水ＴＨＦ（５．３ｍＬ）中で合わせた。溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４０６．８ｍｇ、４．２３３ｍｍｏｌ）を一度に添加し、わずかな発熱反応が生じた。混合物を室温で５．５時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）、及びブライン（２０ｍＬ）で希釈し、結果として得られた２つの相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として３－｛［（１Ｐ　，１Ｐ　）－４－［（２Ｒ　）－２－アミノ－３－｛ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル｝プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（５７４．１ｍｇ、５７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５７８．２５６３、実測値５７９．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２９分。ＬＣ法Ａ。

【０７４８】
ステップ７：３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｒ）－３－｛ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル｝－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸
【化６６５】



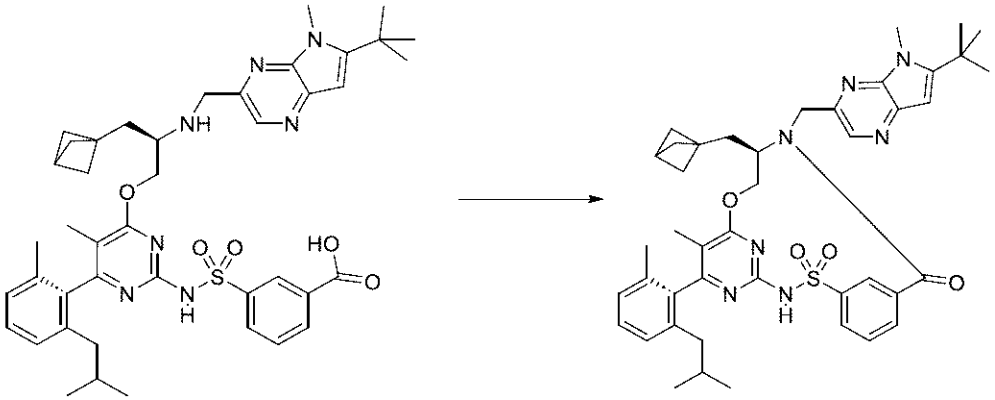
４ｍＬバイアルに、３－｛［（１Ｐ　，１Ｐ　）－４－［（２Ｒ　）－２－アミノ－３－｛ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル｝プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（７２ｍｇ、０．０９３６３ｍｍｏｌ）、６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２１．６ｍｇ、０．０９６７３ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（４５０μＬ）、酢酸（１２μＬ、０．２１１０ｍ

ｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（５７μＬ、０．３２７２ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１０ｍｇ、０．５１９０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を冷却浴で２時間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（１ｍＬ）でクエンチし、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｒ）－３－｛ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル｝－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（４８．５ｍｇ、６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７７９．３８２９、実測値７８０．８６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５分。ＬＣ法Ａ。

【０７４９】

ステップ８：（５Ｐ，１１Ｒ）－１１－（｛ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル｝メチル）－１２－（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１$^{\wedge}${４，８}］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（化合物ＩＶ－１）

【化６６６】



３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｒ）－３－｛ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル｝－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（４６．１ｍｇ、０．０５６４６ｍｍｏｌ）を窒素下でＣＤＭＴ（３４ｍｇ、０．１９３７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２．５ｍＬ）と合わせた。溶液を氷浴中で撹拌した。４－メチルモルホリン（３９μＬ、０．３５４７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を氷浴中で撹拌し、室温まで加温させた。２０時間後、反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（５Ｐ，１１Ｒ）－１１－（｛ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル｝メチル）－１２－（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１$^{\wedge}${４，８}］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（３３．４ｍｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．０２（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５１（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９－７．２４（溶媒と重複、ｍ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、５．６３（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ

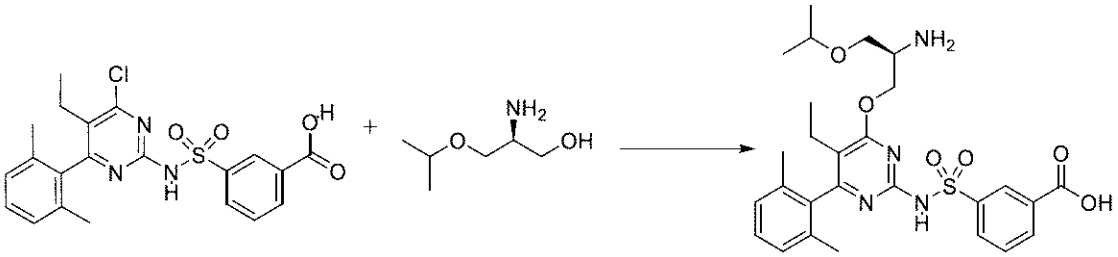
）、５．４４（ｄ、Ｊ＝１５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｄ、Ｊ＝１６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９－４．０３（ｍ、５Ｈ）、２．４５（ｓ、１Ｈ）、２．２８－２．１０（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．９４（ｍ、１Ｈ）、１．９１（ｓ、３Ｈ）、１．８４－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７１（ｓ、３Ｈ）、１．５９－１．５４（ｍ、６Ｈ）、１．５２（ｓ、９Ｈ）、０．８６－０．７４（ｍ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７６１．３７２３、実測値７６２．８７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１１分。ＬＣ法Ａ。

【０７５０】

実施例１０４：化合物ＩＶ－４の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６６７】

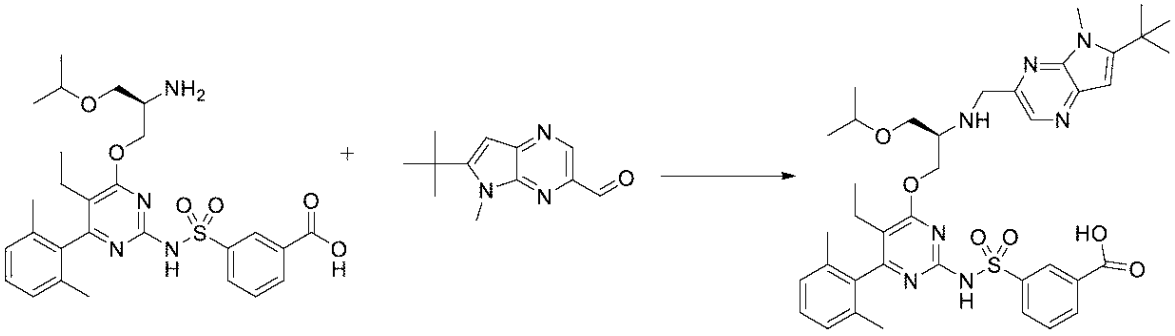


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２５０ｍｇ、０．５６０６ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロパン－１－オール（塩酸塩）（１１６．３ｍｇ、０．６８５５ｍｍｏｌ）を窒素下、無水ＴＨＦ（２．３ｍＬ）中で合わせた。溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２２１．０ｍｇ、２．３００ｍｍｏｌ）を一度に添加し、わずかな発熱反応が生じた。混合物を室温で３０分間撹拌した。反応物を酢酸エチル（７ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（７ｍＬ）、及びブライン（７ｍＬ）で希釈し、結果として得られた２つの相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（３×７ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄褐色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２８４．５ｍｇ、８８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４２．２１９９、実測値５４３．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２１分。ＬＣ法Ａ。

【０７５１】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６６８】



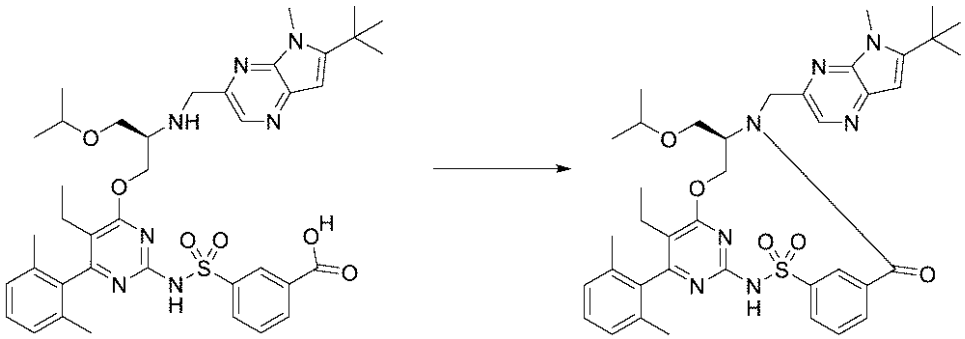
４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プ

ロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４０ｍｇ、０．０６９０７ｍｍｏｌ）、６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１５．８ｍｇ、０．０７２７２ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．３９ｍＬ）、及び酢酸（７．９μＬ、０．１３８９ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＰＥＡ（３６．１μＬ、０．２０７３ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７９．８ｍｇ、０．３７６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）で希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１１．７ｍｇ、２２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７４３．３４６５、実測値７４４．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４６分。ＬＣ法Ａ。

【０７５２】

ステップ３：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－７－エチル－１１－（イソプロポキシメチル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－４）

【化６６９】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－イソプロポキシ－プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－５－エチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１１．７ｍｇ、０．０１４９９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１．５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１０．３ｍｇ、０．０５８６７ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（１０．０μＬ、０．０９０９６ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に３時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、黄色の固体として、（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－７－エチル－１１－（イソプロポキシメチル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノ

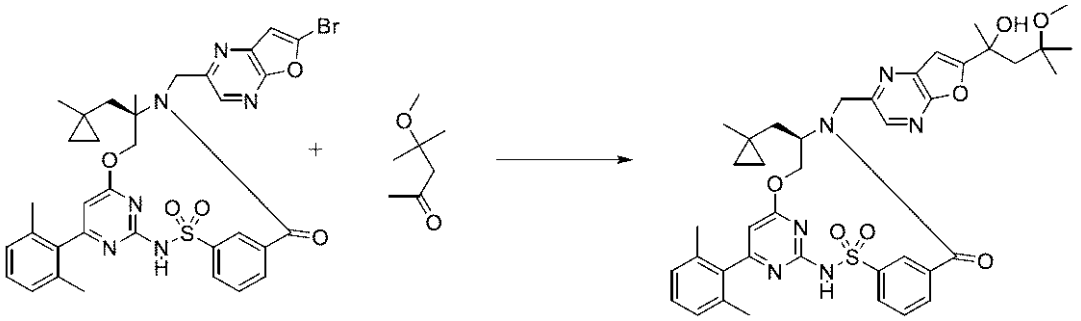
ナデカ－１（１７），４（１９），５，７，１４（１８），１５－ヘキサエン－１３－オン（２．２ｍｇ、２０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．９４（ｔ、Ｊ＝１．９ Ｈｚ、１Ｈ）、８．４９（ｓ、１Ｈ）、８．０４－７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．８９－７．８３（ｍ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、５．５５（ｄ、Ｊ＝７．３ Ｈｚ、１Ｈ）、５．４９（ｄ、Ｊ＝１５．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５（ｄ、Ｊ＝１６．０ Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９－４．３７（ｍ、２Ｈ）、４．１６（ｓ、３Ｈ）、３．７３－３．６２（ｍ、２Ｈ）、３．５４（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．０ Ｈｚ、１Ｈ）、２．２７－２．１７（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０５（ｍ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、３Ｈ）、１．９９（ｓ、３Ｈ）、１．５２（ｓ、９Ｈ）、１．１７（ｄ、Ｊ＝６．０ Ｈｚ、３Ｈ）、１．１３（ｄ、Ｊ＝６．１ Ｈｚ、３Ｈ）、０．８５（ｔ、Ｊ＝７．４ Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値７２５．３３５９４、実測値７２６．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８２分。ＬＣ法Ａ。

【０７５３】

実施例１０５：化合物ＩＶ－１３の調製

ステップ１：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（１－ヒドロキシ－３－メトキシ－１，３－ジメチル－ブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－１３）

【化６７０】



（１１Ｒ）－１２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２５ｍｇ、０．０３５１８ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドフラン（５００μＬ）撹拌溶液に水素化ナトリウム（２ｍｇ、０．０５０００ｍｍｏｌ）（鉱油中６０％）を窒素下で周囲温度で添加した。周囲温度で１５分間撹拌した後、不均一混合物を－７８℃（ドライアイス－アセトン浴）に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ）（２５μＬ ２．５Ｍ、０．０６２５０ｍｍｏｌ）を１分かけて滴加した。結果として得られた黄色の不均一混合物をその温度で３０分間撹拌した後、無水テトラヒドフラン（１００μＬ）中の４－メトキシ－４－メチル－ペンタン－２－オン（５．５ｍｇ、０．０４２２５ｍｍｏｌ）の溶液を２分かけて滴加した。次いで、１５分間撹拌し、ドライアイス－アセトン浴を除去し、反応物を室温まで加温させ、１３時間撹拌した。反応物を氷酢酸（１５μＬ、０．２６３８ｍｍｏｌ）でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（３ｍＬ）中に取り込み、溶液を精密濾過し、分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ$_{18}$）（２０分かけて５～９９％アセトニトリル／水、修飾剤としてＨＣｌ）により精製した。所望の画分を合わせ、乾燥させて、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（１－ヒドロキシ－３－メトキシ－１，３－ジメチル－

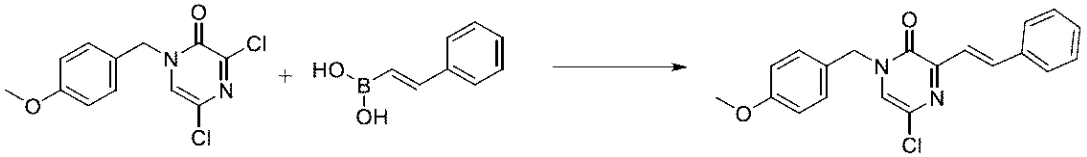
ブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ⁶－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４ｍｇ、１４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ ８．７６（ｄｔ、Ｊ＝９．０、１．９ Ｈｚ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、Ｊ＝２．４ Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｄｄ、Ｊ＝７．８、１．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｄ、Ｊ＝７．５ Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．７ Ｈｚ、２Ｈ）、７．０１（ｄ、Ｊ＝３．５ Ｈｚ、１Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、５．６０（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、４．１ Ｈｚ、１Ｈ）、５．１２（ｄｄ、Ｊ＝１５．５、５．６ Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｄ、Ｊ＝１５．５ Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３８－４．２８（ｍ、１Ｈ）、３．１４（ｓ、３Ｈ）、２．３２（ｄ、Ｊ＝１５．０ Ｈｚ、１Ｈ）、２．１８（ｄ、Ｊ＝１５．０ Ｈｚ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８４（ｄ、Ｊ＝１５．２ Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９（ｓ、３Ｈ）、１．６２－１．５５（ｍ、１Ｈ）、１．１７（ｓ、３Ｈ）、１．０１（ｓ、３Ｈ）、０．５０（ｓ、３Ｈ）、０．４３－０．３４（ｍ、１Ｈ）、０．２５（ｄｔ、Ｊ＝９．６、５．０ Ｈｚ、１Ｈ）、０．１５（ｄｔ、Ｊ＝９．３、４．８ Ｈｚ、１Ｈ）、０．０９－０．０２（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値７５４．３１４９、実測値７５５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８５分。ＬＣ法Ａ。

【０７５４】

実施例１０６：化合物ＩＶ－１４及び化合物ＩＶ－１５の調製

ステップ１：５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［（Ｅ）－スチリル］ピラジン－２－オン

【化６７１】

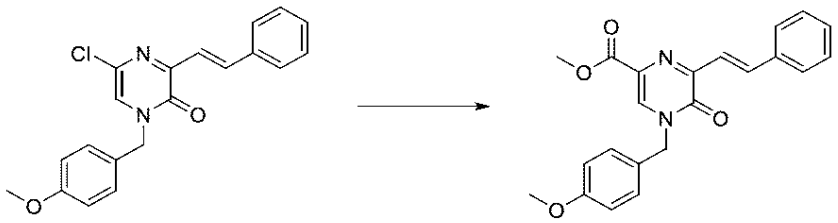


室温での３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（４５ｇ、１５６．２５ｍｍｏｌ）、［（Ｅ）－スチリル］ボロン酸（２５．５ｇ、１７２．３４ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（８２．９ｇ、７８２．１６ｍｍｏｌ）の水（３００ｍＬ）及びＤＭＥ（１１２５ｍＬ）中の混合物を、窒素で３０分間脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（９．１ｇ、７．８７５０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下、油浴中で３時間還流した。反応物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（５００ｍＬ）で希釈し、水（５００ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄褐色の固体として５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［（Ｅ）－スチリル］ピラジン－２－オン（４３．７５ｇ、７９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値３５２．０９７９、実測値３５３．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．３３分。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０７（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝１６．２ Ｈｚ、２Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、２Ｈ）、７．４６－７．３３（ｍ、５Ｈ）、６．９２（ｄ、Ｊ＝８．８ Ｈｚ、２Ｈ）、５．０４（ｓ、２Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）．ＬＣ法Ｅ。

【０７５５】

ステップ２：４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－６－［（Ｅ）－スチリル］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化６７２】

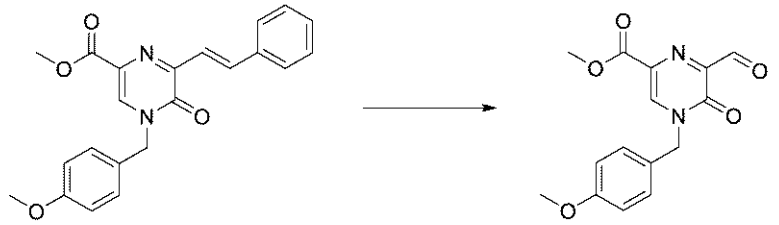


ステンレス鋼圧力容器に、５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－［（Ｅ）－スチリル］ピラジン－２－オン（３２．７５ｇ、９２．８２５ｍｍｏｌ）キサントホス（４．４ｇ、７．６０４３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（８４３ｍｇ、３．７５４９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、脱気ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）、脱気ＤＭＦ（５０ｍＬ）、及び脱気ＴＥＡ（１４５．２０ｇ、２００ｍＬ、１．４３４９ｍｏｌ）を添加した。容器を密封し、次いでＣＯガス（１２０ｐｓｉ）で加圧し、３回排気した。最後に、容器をＣＯガス（１２０ｐｓｉ）で加圧し、１００℃で２４時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、キサントホス（８．８ｇ、１５．２０９ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）、及びＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（１．６８８ｇ、７．５１８７ｍｍｏｌ）を添加し、容器を密封し、次いでＣＯガス（１２０ｐｓｉ）で加圧し、３回排気した。最後に、容器をＣＯガス（１２０ｐｓｉ）で加圧し、８５℃で４８時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ錯体（１．７５ｇ、２．１４２９ｍｍｏｌ）。容器を密封し、次いでＣＯガス（１４５ｐｓｉ）で加圧し、３回排気した。最後に、容器をＣＯガス（１４５ｐｓｉ）で加圧し、１１５℃で２４時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（５００ｍＬ）で洗浄し、その後、１Ｍ　ＨＣｌ（１Ｌ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３×７５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（２×７５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣に、ＤＭＦ（３００ｍＬ）、炭酸カリウム（３８．５ｇ、２７８．５７ｍｍｏｌ）、及びＭｅＩ（４１．０４０ｇ、１８ｍＬ、２８９．１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１２時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（７５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×７５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（３×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、２つのバッチで、フラッシュクロマトグラフィー（トルエン－ＤＣＭ＝１０：１を用いて３３０ｇ　ＳｉＯ$_2$カートリッジに各々別々にロードし、３０分間にわたって０～２７％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶出し、２７％ＥｔＯＡｃで６０分間保持した）によって精製し、生成物含有画分を合わせ、低体積まで濃縮した。結果として得られた結晶性固体を真空濾過により収集して、黄色結晶として４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－６－［（Ｅ）－スチリル］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１８ｇ、５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３７６．１４２３、実測値３７７．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：５．１７分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．１８（ｄ、Ｊ＝１６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．６８－７．６０（ｍ、２Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝１６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１－７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．３６－７．２９（ｍ、３Ｈ）、６．９５－６．８８（ｍ、２Ｈ）、５．１０（ｓ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８１（ｓ、３Ｈ）．ＬＣ法Ｄ。

【０７５６】

ステップ３：６－ホルミル－４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化６７３】

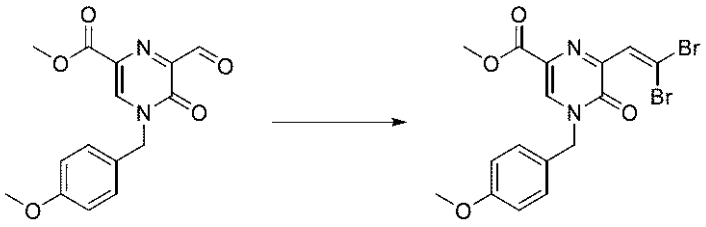


４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－６－［（Ｅ）－スチリル］ピラジン－２－カルボン酸メチル（５．４３ｇ、１４．４２６ｍｍｏｌ）のジオキサン（５４ｍＬ）及びｔ－ＢｕＯＨ（２６ｍＬ）溶液にピリジン（３．２２７４ｇ、３．３ｍＬ、４０．８０２ｍｍｏｌ）、続いて、水中のOsO_4の（１５ｍＬ　４％（ｗ／ｖ）、２．３６０１ｍｍｏｌ）を添加し、その後、反応物を室温で１時間撹拌した。次いで、$NaIO_4$（１２．５ｇ、５８．４４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１．５時間撹拌し、その後、ＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）で洗浄した。有機相をＤＣＭ（２×３００ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（トルエン－ＤＣＭ＝１：１を用いて１２０ｇ　SiO_2カートリッジにロードし、１０分間の勾配０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次いで１５分間の勾配１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した）によって精製し、黄色の固体として６－ホルミル－４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（２ｇ、４６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０２．０９０３、実測値３０３．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．５４分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．１４（ｓ、１Ｈ）、８．３５（ｓ、１Ｈ）、７．３７－７．３０（ｍ、２Ｈ）、６．９５－６．８９（ｍ、２Ｈ）、５．１３（ｓ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８１（ｓ、３Ｈ）．ＬＣ法Ｄ。

【０７５７】

ステップ４：６－（２，２－ジブロモビニル）－４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化６７４】



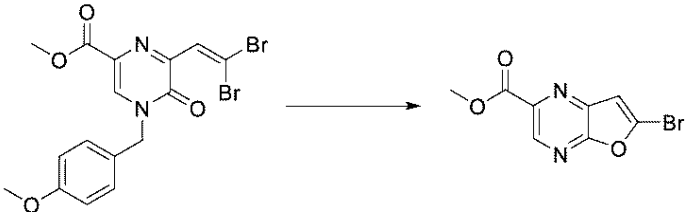
オーブン乾燥させたフラスコに、窒素下で、CBr_4（３３．４ｇ、１００．７２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２６．４ｇ、１００．６５ｍｍｏｌ）、及びＺｎ（６．６ｇ、１００．９３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＣＭ（１６２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１４時間撹拌した。６－ホルミル－４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（１０．１６ｇ、３３．６１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８２ｍＬ）溶液を、室温でPPh_3－Ｚｎ－CBr_4混合物に添加し、３０分間撹拌し、その後真空中で低体積に濃縮し、セライトを通して濾過した。セライトパッドをＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭを用いて３３０ｇ　SiO_2カートリッジにロードし、３０分間の勾配０～５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次いで７分間の５％ＥｔＯＡｃ、次いで２０分間の５～３０％ＥｔＯＡｃで溶出した）によって精製し、白色結晶性固体として６－（２，２－ジブロモビニル）－４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（１０．９７ｇ、７１％）を得た。ＥＳＩ－Ｍ

Ｓ　ｍ／ｚ計算値４５５．９３２、実測値４５６．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．８７分。ＬＣ法Ｄ。

【０７５８】

ステップ５：６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化６７５】

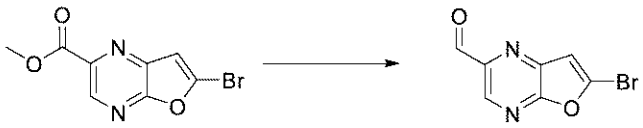


６－（２，２－ジブロモビニル）－４－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－オキソ－ピラジン－２－カルボン酸メチル（４．６ｇ、１０．０４１ｍｍｏｌ）を含有する圧力容器に、ＡｇＯＴｆ（２．５８ｇ、１０．０４１ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１００ｍＬ）を窒素下で添加し、次いで混合物を室温で１５分間撹拌した。その後、ＴＦＡ（１．９３５７ｇ、１．３０ｍＬ、１６．９７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１００℃の油浴中で３時間５０分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭを用いて１２０ｇ　SiO_2カートリッジにロードし、２０分間の勾配０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次いで、７分間の２０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した）によって精製し、淡黄色の固体として６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（２．０ｇ、７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値２５５．９４８４、実測値２５７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．９分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．０６（ｓ、１Ｈ）、７．１５（ｓ、１Ｈ）、４．０７（ｓ、３Ｈ）．ＬＣ法Ｄ。

【０７５９】

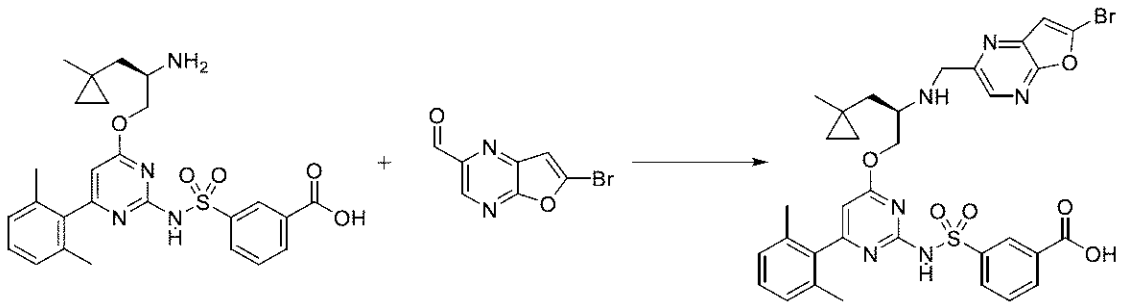
ステップ６：６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化６７６】



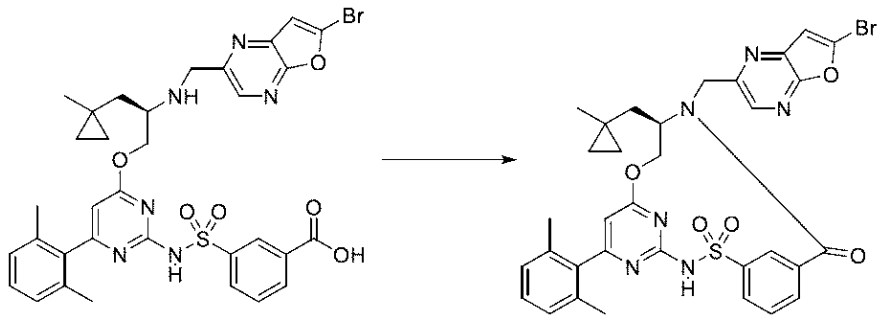
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（２ｇ、７．７８０９ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃に冷却し、結果として生じた懸濁液にＤＩＢＡＬのＤＣＭ溶液（７．８ｍＬ　１Ｍ、７．８０００ｍｍｏｌ）を緩徐かつ滴加した。黄色の溶液を３０分間撹拌し、その後、ＤＣＭ中のＤＩＢＡＬ（２ｍＬ　１Ｍ、２．０００００ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をこの温度で撹拌し、ＤＩＢＡＬのＤＣＭ溶液（２ｍＬ　１Ｍ、２．０００００ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０分間撹拌し、メタノール－水（１：１、２０ｍＬ）を添加した。混合物を５分間激しく撹拌し、その後室温まで加温した。ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を反応物に添加し、次いで、真空中で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。残渣を、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭを用いて４０ｇのSiO_2カートリッジにロードし、２０分間の勾配０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、次いで、１０分間の勾配１０～１５％で溶出した）によって精製して、オフホワイトの固体として６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１ｇ、５６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２５．９３７８、実測値２２７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４９分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．２０（ｓ、１Ｈ）、８．９１（ｓ、１Ｈ）、７．１６（ｓ、１Ｈ）．ＬＣ法Ｈ。

【０７６０】
ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化６７７】



丸底フラスコ内で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６５０ｍｇ、１．１８８ｍｍｏｌ）及び６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２９７ｍｇ、１．３０８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６．５ｍＬ）中で合わせた。氷酢酸（１３４μＬ、２．３５６ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、ＤＩＥＡ（６２０μＬ、３．５５９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。０℃で１５分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．２６ｇ、５．９４５ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で３０分間続けた。メタノール、続いてＨＣｌ水溶液（１Ｍ）を添加により反応物をクエンチした。その後、これをＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、７５ｍＬ）及びブライン（７５ｍＬ）で洗浄した。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。得られた白色固体を、ｉＰｒＯＨ／ＥｔＯＡｃ及びヘキサンでトリチュレーションした。固体を真空濾過により収集し、ヘキサンですすいだ。これにより、白色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８８３ｍｇ、９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２０．１３６６、実測値７２１．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１１分。ＬＣ法Ａ。

【０７６１】
ステップ８：（１１Ｒ）－１２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２５４）
【化６７８】



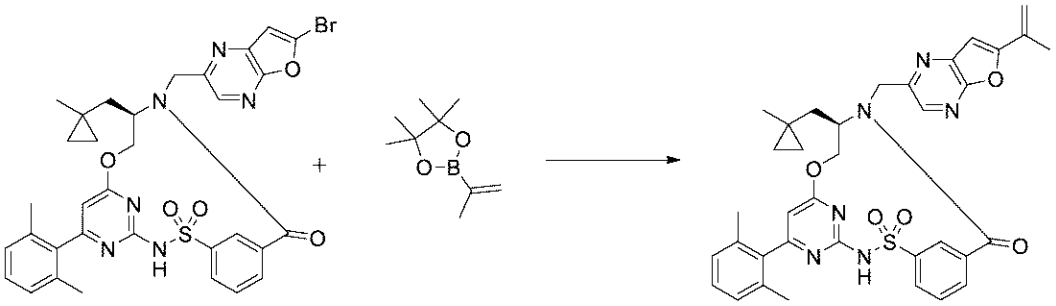
丸底フラスコ中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］

－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８４６ｍｇ、１．１１６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１２．５ｍＬ）中２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（２３５ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）と合わせた。溶液を０℃に冷却した後、４－メチルモルホリン（６１０μＬ、５．５４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで緩徐に加温させ、一晩撹拌した。その後、これをＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、７５ｍＬ）及びブライン（７５ｍＬ）で洗浄した。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。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（３０分かけて０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配）による精製により、白色の固体として（１１Ｒ）－１２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５１３ｍｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７３（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ、Ｊ＝１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９－７．００（ｍ、３Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．４４（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．２８－４．０９（ｍ、２Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．８２（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４６（ｄｄ、Ｊ＝１５．２、１０．０　Ｈｚ、１Ｈ）、０．５０（ｓ、３Ｈ）、０．３８－０．３０（ｍ、１Ｈ）、０．２９－０．２１（ｍ、１Ｈ）、０．１７－０．１０（ｍ、１Ｈ）、０．０５－０．０１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０２．１２６、実測値７０３．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６８分。ＬＣ法Ａ。

【０７６２】

ステップ９：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロペニルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２５５）

【化６７９】



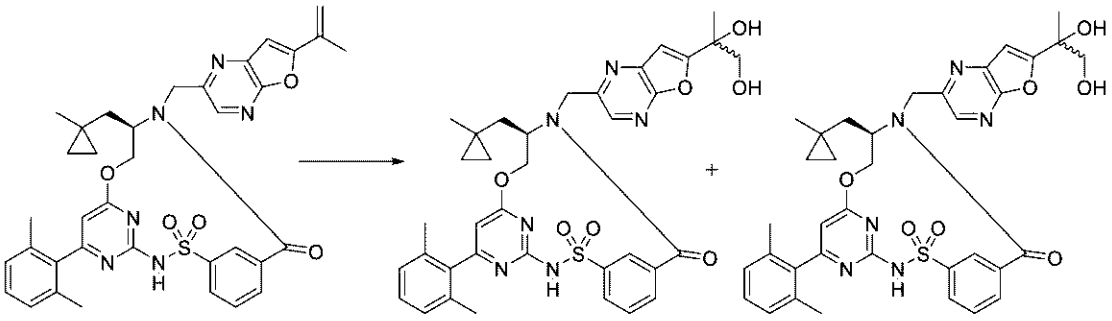
５ｍＬのマイクロ波管に、（１１Ｒ）－１２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２５４）（３０ｍｇ、０．０４２６４ｍｍｏｌ）、２－イソプロペニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１６ｍｇ、０．０９５２１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２５ｍｇ、０．１８０９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（５ｍｇ、０．００６１２３ｍｍｏｌ）をこの順番で充填した。次いでアセトニトリル（４５０μＬ）及び水（１５０μＬ）を添加し、管を窒素で３分間スパージした。キャップをした管を８０℃

で１５時間（一晩）撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）と１０％クエン酸水溶液（５ｍＬ）との間で分配した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。粗物質を逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５　ｍＭ　ＨＣｌ）により精製して、白色固体として生成物を得た。（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロペニルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物Ｉ－２５５）（１７ｍｇ、５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ　８．７８（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３９（ｓ、１Ｈ）、８．０６－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．７９－７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０９（ｓ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、１Ｈ）、５．６０（ｄｄ、Ｊ＝１０．６、３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４（ｔ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１４（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４７－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．３２（ｔ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．２０（ｓ、３Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９（ｄｄ、Ｊ＝１５．３、９．８　Ｈｚ、１Ｈ）、０．５２（ｓ、３Ｈ）、０．４０（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２６（ｄｔ、Ｊ＝９．５、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１６（ｄｔ、Ｊ＝９．３、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．０７（ｄｔ、Ｊ＝９．６、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６４．２４６７７、実測値６６５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９１分。ＬＣ法Ａ。

【０７６３】

ステップ１０：（１１Ｒ）－１２－［［６－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、ジアステレオマー１（化合物ＩＶ－１４）、及び（１１Ｒ）－１２－［［６－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、ジアステレオマー２（化合物ＩＶ－１５）

【化６８０】



ジアステレオマー1　　ジアステレオマー2

（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソプロペニルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラ

ザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１２ｍｇ、０．０１８０５ｍｍｏｌ）のアセトン（４００μＬ）及び水（２００μＬ）溶液に、４－メチルモルホリンＮ－オキシド（１５ｍｇ、０．１２８０ｍｍｏｌ）及び四酸化オスミウム（２５μＬ　２．５％（ｗ／ｖ）、０．００２４５８ｍｍｏｌ）をこの順序で加え、混合物を空気下、周囲温度で撹拌した。１．５時間後、反応物は透明な溶液になった。反応物を薄黄色ペーストに濃縮した。粗物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－１２－［［６－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（９ｍｇ、７１％）のジアステレオマー混合物を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６９８．２５２２６、実測値６９９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５２分。これをキラルＳＦＣ精製に供し［機器：Ｗａｔｅｒｓ　ＳＦＣ　Ｐｒｅｐ　１００ｑ（Ｐｅｒｓｅｕｓ）；カラム：ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＣ（２１．２×２５０ｍｍ、５μｍ）；温度：４０℃；モード：アイソクラティック；移動相：４０％ＭｅＯＨ＋２０ｍＭ　ＮＨ$_{3}$；流量：７０ｍＬ／分；濃度：２２．６ｍｇ／ｍＬ（メタノール、修飾剤なし）；注入量：３００μＬ；圧力：２０５バール；波長：２１０ｎｍ；Ｍ／Ｚ：６９８．７８８］、白色の固体として２つのジアステレオマーを得た。ピーク１、ジアステレオマー１、（１１Ｒ）－１２－［［６－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチルエチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（アンモニウム塩）（３．１ｍｇ、２３％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ　８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．３９（ｓ、１Ｈ）、８．０８－７．９５（ｍ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０５（ｓ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．５７（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、４．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄ、Ｊ＝１５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１（ｄ、Ｊ＝１５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５－４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．３１（ｔ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８１（ｄ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．７６（ｄ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０９（ｓ、６Ｈ）、１．８４（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６０（ｓ、３Ｈ）、１．５９－１．５３（ｍ、１Ｈ）、０．５０（ｓ、３Ｈ）、０．３９（ｄｔ、Ｊ＝９．４、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２５（ｄｔ、Ｊ＝９．７、５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１４（ｄｔ、Ｊ＝９．２、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、０．０５（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ　計算値６９８．２５２２６、実測値６９９．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５２分、及びピーク２、ジアステレオマー２、（１１Ｒ）－１２－［［６－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（アンモニウム塩）（１．８ｍｇ、１４％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），５．６１－５．５３（ｍ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．７４（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｓ，６Ｈ），

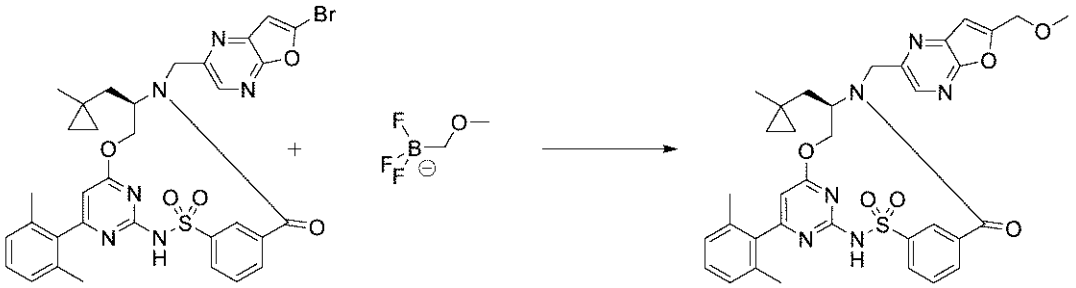
１．８４（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ），１．５８－１．５３（ｍ，１Ｈ），０．４９（ｓ，３Ｈ），０．４２－０．３４（ｍ，１Ｈ），０．２８－０．２１（ｍ，１Ｈ），０．１７－０．０９（ｍ，１Ｈ），０．０８－０．０２（ｍ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９８．２５２２６、実測値６９９．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５２分。ＬＣ法Ａ。

【０７６４】

実施例１０７：化合物ＩＶ－１６の調製

ステップ１：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（メトキシメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－１６）

【化６８１】



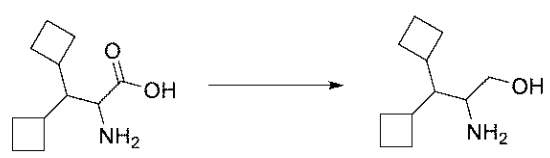
４ｍＬバイアル中、（１１Ｒ）－１２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３０ｍｇ、０．０４２６４ｍｍｏｌ）、トリフルオロ（メトキシメチル）ボラヌイド（カリウム塩）（およそ７．１２７ｍｇ、０．０４６９０ｍｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジイソプロポキシフェニル）フェニル］ホスファン（およそ１．９９０ｍｇ、０．００４２６４ｍｍｏｌ）をトルエン（１ｍＬ）中で合わせた。炭酸カリウム水溶液（０．１ｍＬ　２Ｍ、０．２００ｍｍｏｌ）を添加した。Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（およそ０．９５７３ｍｇ、０．００４２６４ｍｍｏｌ）を添加した後、バイアルを窒素ガス下でキャップし、１１０℃で４時間撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（メトキシメチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（８．７ｍｇ、２９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６８．２４１７、実測値６６９．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５６分；ＬＣ法Ａ。

【０７６５】

実施例１０８：化合物ＩＶ－２０及び化合物ＩＶ－２１の調製

ステップ１：２－アミノ－３，３－ジ（シクロブチル）プロパン－１－オール

【化６８２】

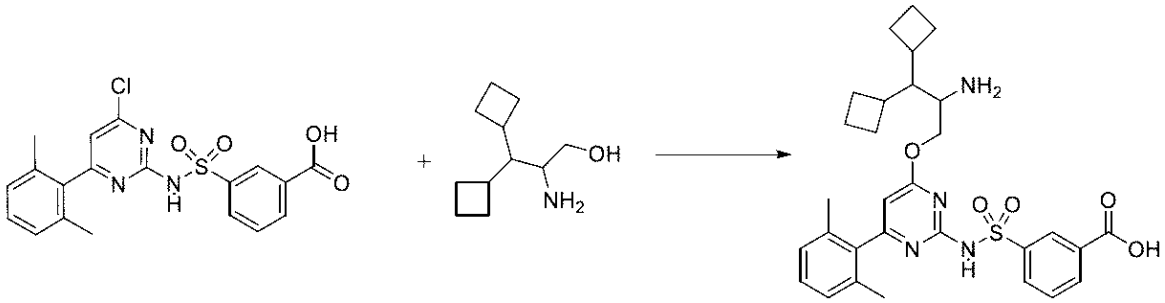


２－アミノ－３，３－ジ（シクロブチル）プロパン酸（塩酸塩）（１．０ｇ、４．２７８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４３ｍＬ）溶液にＬＡＨ（４３７．２ｍｇ、１２．８９ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつに分けて添加した。反応物を室温まで加温させ、１６時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、水（０．４４ｍＬ）でクエンチした。泡立ちが止まった後、１５％ＮａＯＨ（０．４４ｍＬ）を緩徐に添加し、続いて水（１．３ｍＬ）を添加した。反応物を室温まで加温させ、１５分間撹拌した。その後、硫酸マグネシウムを添加し、混合物を１５分間撹拌した。次いで反応混合物を、セライトを通して濾過し、ＥｔＯＡｃですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、２－アミノ－３，３－ジ（シクロブチル）プロパン－１－オール（２２５．４ｍｇ、２９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８３．１６２３１、実測値１８４．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．７１分。ＬＣ法Ａ。

【０７６６】

ステップ２：３－［［４－［２－アミノ－３，３－ジ（シクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６８３】

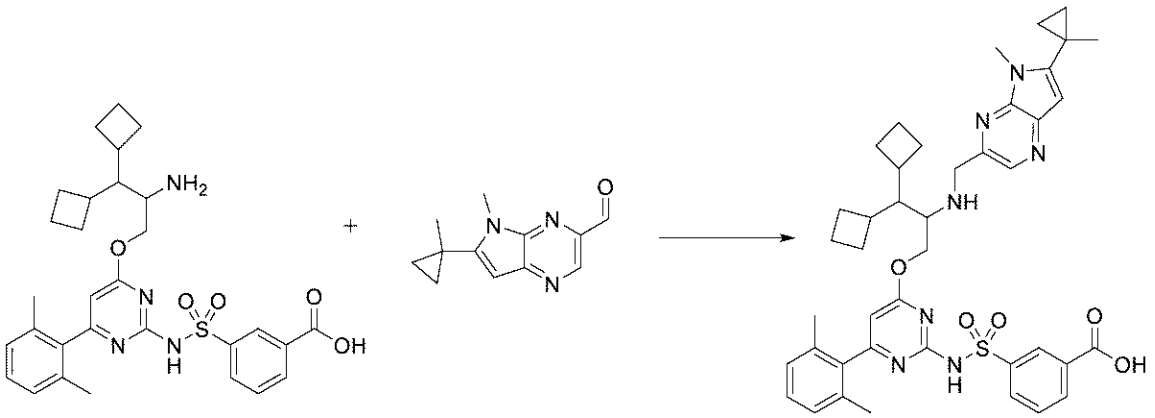


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２００ｍｇ、０．４７８６ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－３，３－ジ（シクロブチル）プロパン－１－オール（１０８．１ｍｇ、０．５８９８ｍｍｏｌ）を窒素下、無水ＴＨＦ（２．４ｍＬ）中で合わせた。溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１８６．８ｍｇ、１．９４４ｍｍｏｌ）を一度に添加し、わずかな発熱反応が生じた。混合物を室温で３０分間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）、及びブライン（２０ｍＬ）で希釈し、結果として得られた２つの相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、橙色の固体として３－［［４－［２－アミノ－３，３－ジ（シクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２８６．３ｍｇ、１００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５６４．２４０６６、実測値５６５．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．２分。ＬＣ法Ａ。

【０７６７】

ステップ３：３－［［４－［３，３－ジ（シクロブチル）－２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６８４】

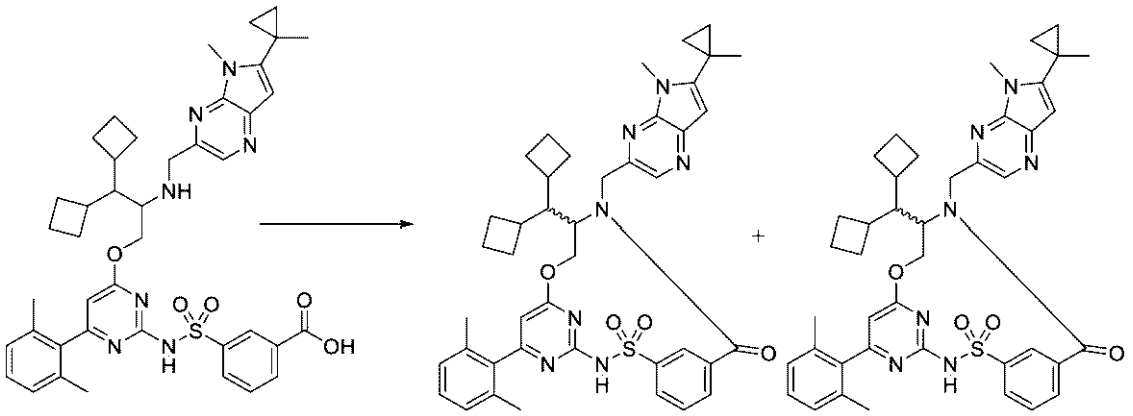


４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［２－アミノ－３，３－ジ（シクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（８０ｍｇ、０．１３３１ｍｍｏｌ）、５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（３１．９ｍｇ、０．１４８２ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．６７ｍＬ）、及び酢酸（１５．２　μ、０．２６７３ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＰＥＡ（７０．０μＬ、０．４０１９ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１４５．２ｍｇ、０．６８５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）で希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として３－［［４－［３，３－ジ（シクロブチル）－２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４４．０ｍｇ、４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７６３．３５１５６、実測値７６４．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６１分。ＬＣ法Ａ。

【０７６８】

ステップ４：１１－［ジ（シクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体１（化合物ＩＶ－２０）、及び１１－［ジ（シクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体２（化合物ＩＶ－２１）

【化６８５】



異性体１　　異性体２

３－［［４－［３，３－ジ（シクロブチル）－２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４４ｍｇ、０．０５４９７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１６．１ｍｇ、０．０９１７０ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（１８．２μＬ、０．１６５５ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に２４時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体２０ｍｇを得て、これをＳＦＣ分離のために供した。混合物をキラルＳＦＣ（ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＤ（２１．２×２５０ｍｍ、５μｍカラム、４０℃、アイソクラティックモード、２８％ＭｅＯＨ＋２０ｍＭ　NH_3、７０ｍＬ／分、濃度１９ｍｇ／ｍＬ（メタノール）、注入量５００μＬ、圧力１６２バール、波長２１０ｎｍ）に供した。各分離された異性体について、溶媒を蒸発させた。得られた固体をＤＭＳＯ（１ｍＬ）中に溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、固体として、異性体１、ＳＦＣピーク１，１１－［ジ（シクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ　］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^6－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１．９ｍｇ、９％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　９．０２（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．６８（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４９（ｄ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｄ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４３－４．３０（ｍ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、２．４６－２．３５（ｍ、１Ｈ）、２．２９－２．１９（ｍ、１Ｈ）、２．０９（ｓ、６Ｈ）、１．９８－１．８７（ｍ、３Ｈ）、１．７７－１．６８（ｍ、３Ｈ）、１．６７－１．５７（ｍ、３Ｈ）、１．５１－１．４６（ｍ、１Ｈ）、１．４４（ｓ、３Ｈ）、１．２６－１．１５（ｍ、２Ｈ）、１．０２－０．９４（ｍ、２Ｈ）、０．９３－０．８１（ｍ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７４５．３４１、実測値７４６．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．

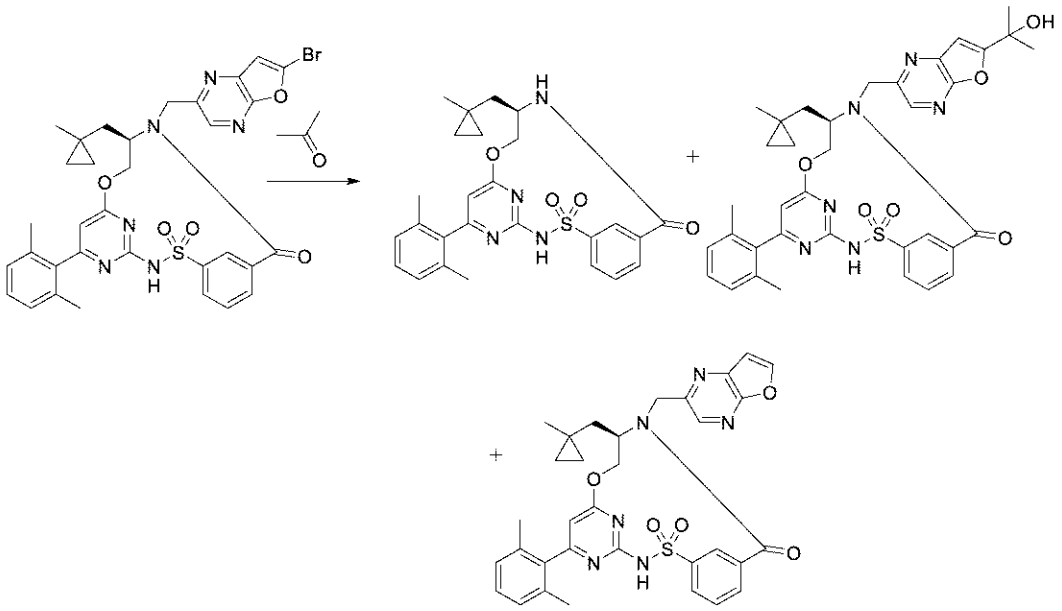
０３分。及び異性体２、ＳＦＣピーク２、１１－［ジ（シクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２．１ｍｇ、１０％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．０１（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，６Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），１．２４－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．０３－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．８２（ｍ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７４５．３４１，実測値７４６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０３分、を得た。ＬＣ法Ａ。

【０７６９】

実施例１０９：化合物ＩＶ－２２、化合物ＩＶ－２３、及び化合物ＩＶ－２６の調製

ステップ１：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－２２）、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－２３）、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－（フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルメチル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－２４）

【化６８６】



（１１Ｒ）－１２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（７０ｍｇ、０．０９８４９ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（１．２ｍＬ）撹拌溶液にｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ）（１００μＬ　２．５Ｍ、０．２５００ｍｍｏｌ）を－７８℃（ドライアイスアセトン浴）で１分かけて添加した。結果として得られた黄色の不均一混合物をその温度で３０分間撹拌した後、アセトン（２０μＬ、０．２７２４ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（０．２ｍＬ）溶液を２分間にかけて滴加した。次いで、１５分間撹拌し、ドライアイス－アセトン浴を除去し、反応物を室温まで加温させ、室温で１時間撹拌した。反応物を氷酢酸（７０μＬ、１．２３１ｍｍｏｌ）でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に取り込み、分取逆相クロマトグラフィー（２０分かけて１０～９９％アセトニトリル／水、修飾剤なし）によって精製した。様々な画分を収集し、乾燥させて、白色固体として４つの化合物を得た。カラムから第１に溶出したものは、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３．８ｍｇ、８％）であった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ８．６７（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０５（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、５．３３（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９４（ｔ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．７５－３．６５（ｍ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８５（ｄ、Ｊ＝１４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．１８（ｄｄ、Ｊ＝１４．６、１０．４　Ｈｚ、１Ｈ）、０．５４（ｓ、３Ｈ）、０．５０（ｄｔ、Ｊ＝９．６、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２４（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１５－０．０８（ｍ、１Ｈ）、０．０５－０．０１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４９２．１８３１４、実測値４９３．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４３分。第２の成分は、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－

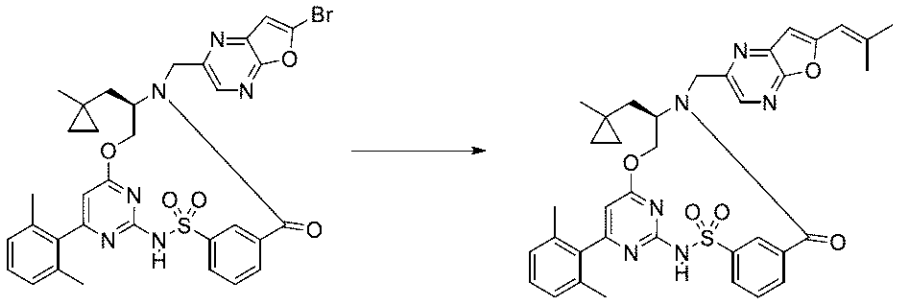
オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４．８ｍｇ、７％）であった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ　８．７５（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３８（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．９６（ｓ、１Ｈ）、６．２８（ｓ、１Ｈ）、５．５９（ｄｄ、Ｊ＝１０．４、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｄ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．３２（ｔ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６５（ｓ、６Ｈ）、１．５８（ｄｄ、Ｊ＝１５．３、９．６　Ｈｚ、１Ｈ）、０．５１（ｓ、３Ｈ）、０．４０（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．６　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２６（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１５（ｄｔ、Ｊ＝９．３、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、０．０６（ｄｔ、Ｊ＝９．６、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８２．２５７３、実測値６８３．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１６５．０分。溶出した第３の化合物は、生成物（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－（フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルメチル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（９ｍｇ、１４％）であった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ　８．７７（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９－７．１１（ｍ、３Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、５．６０（ｄｄ、Ｊ＝１０．４、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｄ、Ｊ＝１５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５（ｄ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３７－４．２９（ｍ、１Ｈ）、２．１０（ｓ、６Ｈ）、１．８４（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９（ｄｄ、Ｊ＝１５．２、９．７　Ｈｚ、１Ｈ）、０．５１（ｓ、３Ｈ）、０．４１（ｄｔ、Ｊ＝９．４、４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、０．２６（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、０．１６（ｄｔ、Ｊ＝９．２、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、０．０７（ｄｔ、Ｊ＝９．７、４．９　Ｈｚ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６２４．２１５５、実測値６２５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６６分。第４の化合物は不純な状態で単離され、保管された。（１１Ｒ）－１２－［［６－（１，３－ジヒドロキシ－１，３－ジメチル－ブチル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３ｍｇ、４％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７４０．２９９２、実測値７４１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６６分。ＬＣ法Ａ。

【０７７０】

実施例１１０：化合物ＩＶ－１７　及び化合物ＩＶ－２４の調製

ステップ１：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－１２－［［６－（２－メチル－プロプ－１－エニル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザ－トリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－１７）

【化６８７】

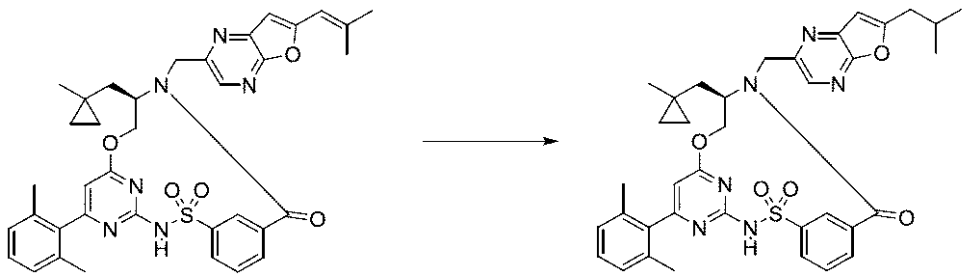


４ｍＬバイアル中、（１１Ｒ）－１２－［（６－ブロモフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４０ｍｇ、０．０５６８５ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ（２－メチルプロパ－１－エニル）ボラヌイド（カリウム塩）（１２ｍｇ、０．０７４０７ｍｍｏｌ）をエタノール（８００μＬ）中で合わせた。トリエチルアミン（５０μＬ、０．３５８７ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、［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－ジクロロメタン錯体（５ｍｇ、０．００６１２３ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを窒素ガス下でキャップし、８０℃で１．５時間撹拌した。濾過後、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－１２－［［６－（２－メチル－プロプ－１－エニル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザ－トリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１５ｍｇ、３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７８．２６２４５、実測値６７９．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８７分。ＬＣ法Ａ。

【０７７１】

ステップ２：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－２４）

【化６８８】



丸底フラスコ内で、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－１２－［［６－（２－メチルプロパ－１－エニル）フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１２ｍｇ

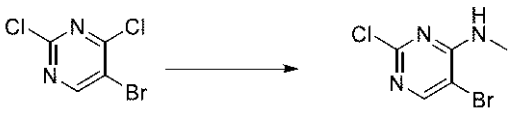
、０．０１７６８ｍｍｏｌ）をエタノール（６ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍＬ）中に溶解させた。窒素下で、パラジウム（５ｍｇ、０．００４６９８ｍｍｏｌ）（１０重量％炭素、ｄｅｇｕｓｓａ、湿潤）を添加した。反応混合物を水素ガスバルーン下で一晩撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（６－イソブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５ｍｇ、４２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６５（ｓ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．４１（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．４６－４．３７（ｍ、１Ｈ）、４．２８（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｄ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．７４（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、２Ｈ）、２．２０（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．００（ｓ、６Ｈ）、１．８１（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４８（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、１０．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．０３（ｄ、Ｊ＝１．１　Ｈｚ、６Ｈ）、０．４９（ｓ、３Ｈ）、０．３８－０．３２（ｍ、１Ｈ）、０．２８－０．２２（ｍ、１Ｈ）、０．１６－０．１０（ｍ、１Ｈ）、０．０５－０．００（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８０．２７８１、実測値６８１．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８７分。ＬＣ法Ａ。

【０７７２】

実施例１１１：化合物ＩＶ－３５の調製

ステップ１：５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－ピリミジン－４－アミン

【化６８９】

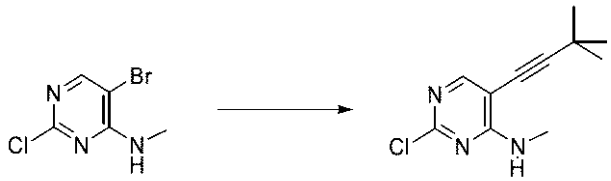


５－ブロモ－２，４－ジクロロ－ピリミジン（１６ｇ、７０．２１４ｍｍｏｌ）のメタノール（１３０ｍＬ）溶液に、エタノール中のメチルアミン（４６１．５４ｍｇ、１．８５ｍＬ　３３％（ｗ／ｗ）、４．９０４１ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。混合物を０℃で２０分間、及び室温で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で可溶化した。有機層を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（２×１００ｍＬ）及びＮａＣｌの飽和水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、ヘプタン及び酢酸エチル中で再結晶化させた。固体をブフナー漏斗で濾過し、ヘプタンですすぎ、高真空下で乾燥させて、白色の結晶性固体として５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－ピリミジン－４－アミン（１３．７ｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．１０（ｓ、１Ｈ）、５．６２（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．０９（ｄ、Ｊ＝４．９　Ｈｚ、３Ｈ）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値２２０．９３５５、実測値２２２．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５１分。ＬＣ法Ｉ。

【０７７３】

ステップ２：２－クロロ－５－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）－Ｎ－メチル－ピリミジン－４－アミン

【化６９０】

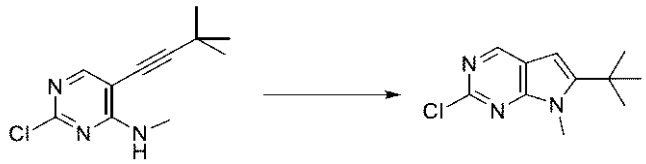


５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－ピリミジン－４－アミン（８．４５９ｇ、３６．１２２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（８０ｍＬ）中に可溶化し、トリエチルアミン（８０ｍＬ）を溶液に滴加した。ＣｕＩ（３４０ｍｇ、１．７８５２ｍｍｏｌ）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１．２７ｇ、１．８０９４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で５分間パージし、３，３－ジメチル－１－ブチン（３．６０１８ｇ、５．４ｍＬ、４３．８４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１．５時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、セライトパッドで濾過した。次いで、セライトを酢酸エチル（１００ｍＬ）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、逆フラッシュクロマトグラフィー（勾配：０．１％、５～８０％、アセトニトリル／ギ酸水溶液、１２ＣＶ）によって精製して、黄色の固体として２－クロロ－５－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）－Ｎ－メチル－ピリミジン－４－アミン（５．７２５ｇ、５７％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．００（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２３．０８７６、実測値２２４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８８分。ＬＣ法Ｉ。

【０７７４】

ステップ３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

【化６９１】



２－クロロ－５－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）－Ｎ－メチル－ピリミジン－４－アミン（５．７２５ｇ、２０．４２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１４０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ中のＴＢＡＦ（６１ｍＬ　１Ｍ、６１．０００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中に溶解させ、混合物を水（２×２００ｍＬ）及びブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄した。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。次いで、粗生成物を、シリカゲルでの逆フラッシュクロマトグラフィー（勾配：０～８０％アセトニトリル／ギ酸水溶液、１２ＣＶ）によって精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮した。水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム（３×１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウム下で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、白色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４．１６６ｇ、９１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６４（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２２３．０８７６、実測値２２０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２５分。ＬＣ法Ｉ。

【０７７５】

ステップ４：６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－カルボン酸メチル

【化６９２】



窒素雰囲気下で６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４．１６６ｇ、１８．６０４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５．８０８０ｇ、８ｍＬ、５７．３９７ｍｍｏｌ）のメタノール（４５ｍＬ）撹拌溶液に、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－ジクロロメタン錯体（３．３４ｇ、４．０８９９ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気し、反応物を６０ｐｓｉの一酸化炭素下で１００℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（勾配：５～６０％酢酸エチル／ヘプタン、１５ＣＶ）によって精製し、揮発物を減圧下で濃縮して、白色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－カルボン酸メチル（３．０５ｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．９５（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値 ２４７．１３２１、実測値２４８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６分。ＬＣ法Ｉ。

【０７７６】

ステップ５：（６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）メタノール

【化６９３】

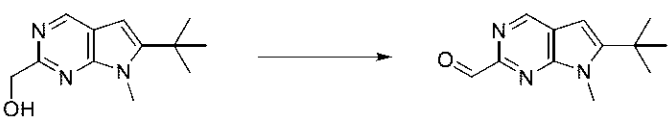


６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－カルボン酸メチル（３．０５ｇ、１２．２６０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＢＨ$_{4}$（２．３２ｇ、６１．３２３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１時間の撹拌後、ＮａＢＨ$_{4}$（５７８ｍｇ、１５．２７８ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、ＮａＢＨ$_{4}$（５８４ｍｇ、１５．４３６ｍｍｏｌ）を添加した。３時間後、ＮａＢＨ$_{4}$（５７４ｍｇ、１５．１７２ｍｍｏｌ）を添加した。４時間後、ＮａＢＨ$_{4}$（５８７ｍｇ、１５．５１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２４時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／ヘプタン、１２ＣＶ）により精製して、白色の固体として（６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）メタノール（１．６９７ｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７８（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２１９．１３７２、実測値２２０．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２２分。ＬＣ法Ｉ。

【０７７７】

ステップ６：６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－カルバルデヒド

【化６９４】



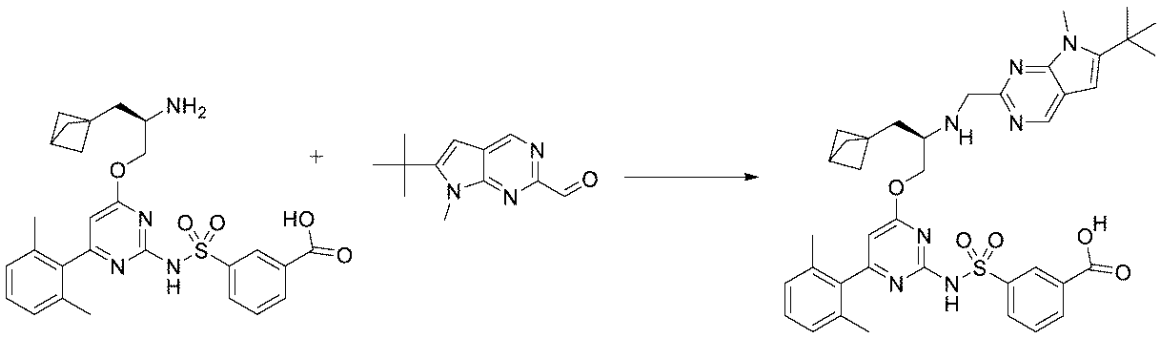
０℃の（６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－

イル）メタノール（１．５９７ｇ、７．２７５５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（４．６３ｇ、１０．９１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で５分間撹拌し、その後、室温で２時間撹拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０％、１５０ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）を添加し、反応混合物を１時間撹拌した。層を分離し、水層をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、３００ｍＬ）及びブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－カルバルデヒド（１．５７ｇ、９８％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．１５（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２１７．１２１５、実測値２１８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．０１分　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．１５（ｓ，１Ｈ）、９．０１（ｓ，１Ｈ）、６．４８（ｓ，１Ｈ）、４．１２（ｓ，３Ｈ）、１．５２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ法Ｋ。

【０７７８】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６９５】



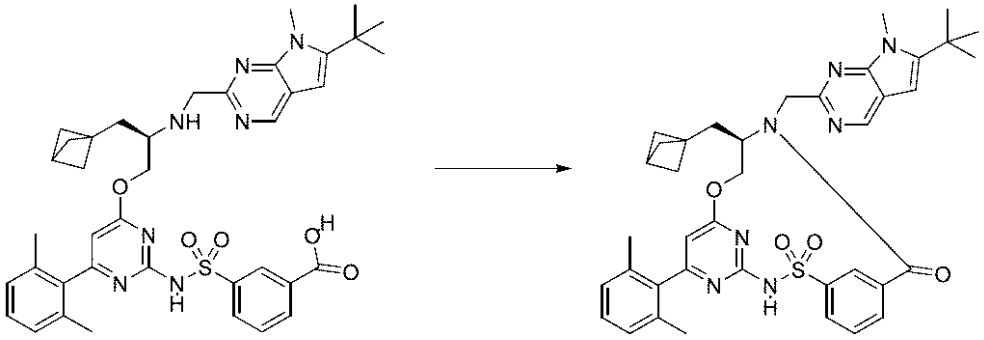
２０ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７０ｍｇ、０．１１２７ｍｍｏｌ）、６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－カルバルデヒド（２４．８ｍｇ、０．１１４１ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．５７ｍＬ）、及び酢酸（９．７μＬ、０．１７０６ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（３９．３μＬ、０．２２５６ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１４４．０ｍｇ、０．６７９４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で４時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分間にわたって１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、黄茶色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５５．２ｍｇ、６４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２３．３２０３、実測値７２４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４５分。ＬＣ法Ａ。

【０７７９】

ステップ８：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル

）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－３５）

【化６９６】



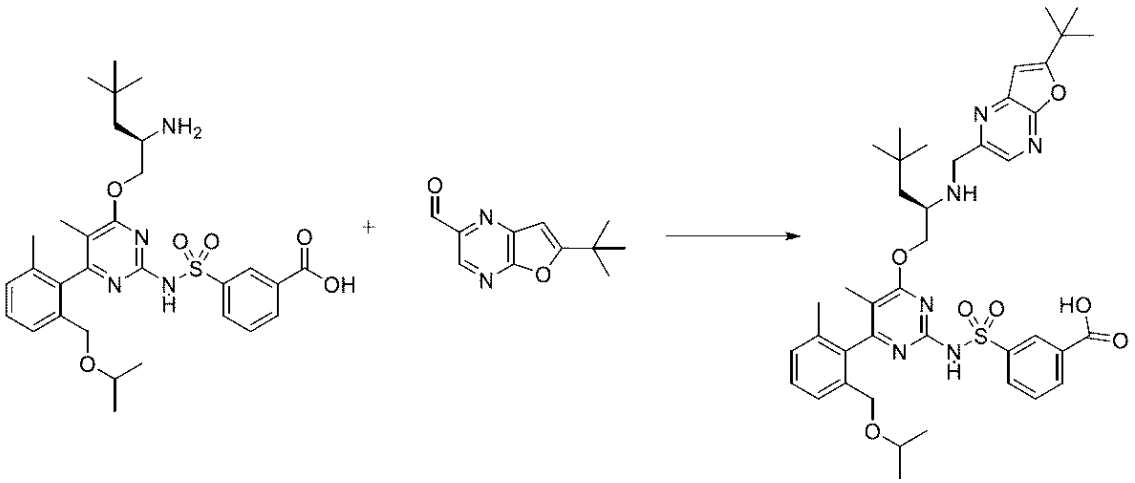
３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５５．２ｍｇ、０．０７２６０ｍｍｏｌ）をＣＤＭＴ（１９．８ｍｇ、０．１１２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．３ｍＬ）溶液と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（２４．０μＬ、０．２１８３ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、黄色の固体として、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－メチル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１３．９ｍｇ、２７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１１（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．９０（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｄ、Ｊ＝１７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．６１（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０（ｄ、Ｊ＝１７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｓ、３Ｈ）、４．１４－４．０４（ｍ、１Ｈ）、３．８２（ｔ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、１Ｈ）、２．１０－１．９８（ｍ、７Ｈ）、１．８４（ｄｄ、Ｊ＝１５．６、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２（ｓ、６Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０５．３０９７５、実測値７０６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５１分。ＬＣ法Ａ。

【０７８０】

実施例１１２：化合物ＩＶ－４０の調製

ステップ１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチルペントキシ］－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチルフェニル］－５－メチルピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化６９７】

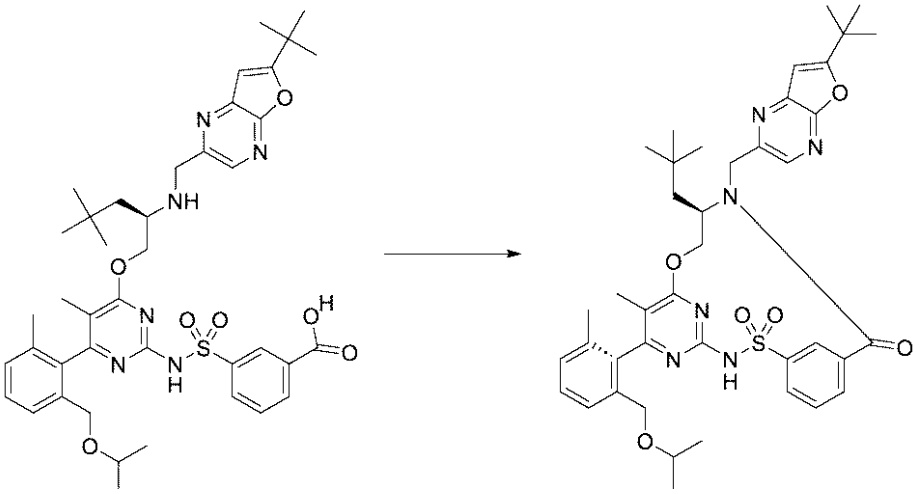


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０８０４９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１８．５ｍｇ、０．０９０５９ｍｍｏｌ）のと合わせた。ＡｃＯＨ（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１０分間撹拌した後、反応混合物を氷水浴中で０℃まで冷却した。ＤＩＰＥＡ（５０μＬ、０．２８７１ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、２０分後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１０ｍｇ、０．５１９０ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で９０分間続けた。反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（０．３ｍＬ）でクエンチし、反応混合物が均質になるまでメタノール及びＤＭＳＯで希釈した。その後、これを濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３６．７ｍｇ、５６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７７２．３６１８、実測値７７３．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６４分；ＬＣ法Ｂ。

【０７８１】

ステップ２：（５Ｐ，１１Ｒ）－１２－（｛６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル｝メチル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－６－｛２－メチル－６－［（プロパン－２－イルオキシ）メチル］フェニル｝－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１＾｛４，８｝］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（化合物ＩＶ－４０）

【化６９８】



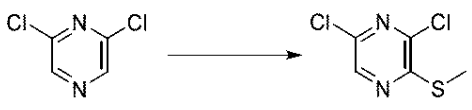
３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－４，４－ジメチル－ペントキシ］－６－［２－（イソプロポキシメチル）－６－メチル－フェニル］－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３６．７ｍｇ、０．０４５３４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１０．５ｍｇ、０．０５９８１ｍｍｏｌ）と合わせ、Ｎ－メチルモルホリン（３０μＬ、０．２７２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で６０時間撹拌した。この時点で、揮発物を回転蒸発によって除去した。得られた残渣をメタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤）により精製して、溶出した第２の異性体（ピーク２）として、（５Ｐ，１１Ｒ）－１２－（｛６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル｝メチル）－１１－（２，２－ジメチルプロピル）－７－メチル－６－｛２－メチル－６－［（プロパン－２－イルオキシ）メチル］フェニル｝－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１＾｛４，８｝］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（８．１ｍｇ、２３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７５４．３５１２６、実測値７５５．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２４分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９－７．３１（ｍ、２Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、５．５０（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝１４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９－４．３０（ｍ、１Ｈ）、４．２６（ｄ、Ｊ＝４．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４－４．１７（ｍ、１Ｈ）、３．５１（ｐ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６２（ｓ、１Ｈ）、１．９０（ｓ、３Ｈ）、１．８５－１．８３（ｍ、１Ｈ）、１．８１（ｓ、３Ｈ）、１．５４（ｄ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４３（ｓ、９Ｈ）、１．１２（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０６（ｄ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、３Ｈ）、０．６２（ｓ、９Ｈ）．

【０７８２】

実施例１１３：化合物ＩＶ－４２の調製

ステップ１：３，５－ジクロロ－２－メチルスルファニル－ピラジン

【化６９９】

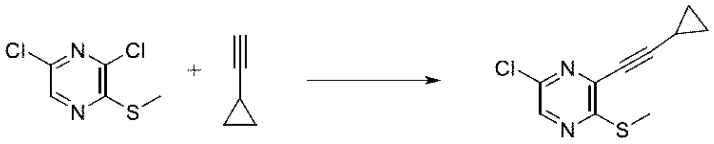


２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（４．１８５０ｇ、５．０ｍＬ、２９．６２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に、ヘキサン中のｎ－ＢｕＬｉ（１１．８ｍＬ　２．５Ｍ、２９．５００ｍｍｏｌ）を窒素下で－２０℃で滴加した。溶液を０℃で３０分間撹拌した。先に調製したこのＬＴＭＰの溶液に、ＴＨＦ（４５ｍＬ）中で２，６－ジクロロピラジン（３．７５ｇ、２４．６６８ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴加した。－７８℃で３０分間撹拌した後、ジメチルジスルフィド（６．７９９０ｇ、６．５ｍＬ、７２．１７７ｍｍｏｌ）を－７８℃でＴＨＦ（３０ｍＬ）中で添加した。混合物を－７８℃で１時間撹拌した後、－７８℃で水（２０ｍＬ）を用いて加水分解を行った。次に、水層をＡｃＯＥｔ（２×２０ｍＬ）で２回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒蒸発させた後、残渣を、ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％（ｗ／ｗ）ギ酸を含有する）の勾配（３ＣＶでは５％、次いで１５ＣＶにわたって１００％）を用いた２７５ｇのＣ$_{18}$カートリッジでの逆相クロマトグラフィーによって精製して、無色の油として３，５－ジクロロ－２－メチルスルファニル－ピラジン（１．４４ｇ、１７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３６（ｓ、１Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９３．９４７２、実測値イオン化なし、保持時間：１．９２分。ＬＣ法Ｉ。

【０７８３】

ステップ２：５－クロロ－３－（２－シクロプロピルエチニル）－２－メチルスルファニル－ピラジン

【化７００】



３，５－ジクロロ－２－メチルスルファニル－ピラジン（１．４４ｇ、５．２４８６ｍｍｏｌ）の脱気トリエチルアミン（１４ｍＬ）溶液に、ＣｕＩ（５０ｍｇ、０．２６２５ｍｍｏｌ）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１８５ｍｇ、０．２６３６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で５分間パージし、次いで、エチニルシクロプロパン（４２１．７４ｍｇ、０．５４ｍＬ、６．３８０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１．５時間撹拌した。温度を室温まで低下させ、その後、新たな量のエチニルシクロプロパン（１０１．５３ｍｇ、０．１３ｍＬ、１．５３６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１．５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、次いで溶液をセライトパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）ですすいだ。濾液を、水（３×１００ｍＬ）及びブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、０％～２０％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出するシリカゲルのカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製して、透明な油として５－クロロ－３－（２－シクロプロピルエチニル）－２－メチルスルファニル－ピラジン（３５０ｍｇ、２７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２６（ｓ、１Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ）、１．６１－１．５６（ｍ、１Ｈ）、１．０３－０．９６（ｍ、４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２４．０１７５、実測値２２５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０分。ＬＣ法Ｉ。

【０７８４】

ステップ３：２－クロロ－６－シクロプロピル－７－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピラジン

【化７０１】



５－クロロ－３－（２－シクロプロピルエチニル）－２－メチルスルファニル－ピラジン（３５０ｍｇ、１．５５７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７０ｍＬ）溶液に、ヨウ素（７９１ｍｇ、３．１１６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（４５ｍＬ）で抽出した。有機相を減圧下で濃縮して、黄色の粗製固体として２－クロロ－６－シクロプロピル－７－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピラジン（４９６ｍｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３７（ｓ、１Ｈ）、２．５３－２．４６（ｍ、１Ｈ）、１．３８－１．３２（ｍ、２Ｈ）、１．０６－１．０１（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３３５．８９８５、実測値３３６．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０６分。ＬＣ法Ｉ。

【０７８５】

ステップ４：２－クロロ－６－シクロプロピル－チエノ［２，３－ｂ］ピラジン

【化７０２】

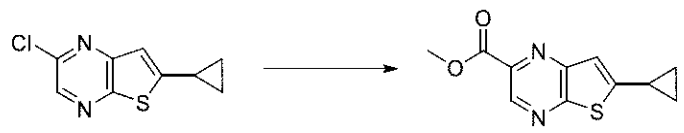


Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５２ｍｇ、０．０７４１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４５０．１２ｍｇ、０．６２ｍＬ、４．４４８３ｍｍｏｌ）を２－クロロ－６－シクロプロピル－７－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピラジン（４９６ｍｇ、１．２８８０ｍｍｏｌ）及びギ酸（１４６．４０ｍｇ、０．１２ｍＬ、３．１８０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に添加した。結果として得られた混合物を６０℃で１２時間加熱した。残渣を、ジエチルエーテル（７５ｍＬ）で希釈し、その後水（２×１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０％～２０％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製して、ベージュ色の固体として２－クロロ－６－シクロプロピル－チエノ［２，３－ｂ］ピラジン（１７１ｍｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３６（ｓ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝０．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．３３－２．２３（ｍ、１Ｈ）、１．２８－１．２１（ｍ、２Ｈ）、１．０１－０．９５（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２１０．００１８、実測値２１１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９２分。ＬＣ法Ｉ。

【０７８６】

ステップ５：６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化７０３】



密封管内で、２－クロロ－６－シクロプロピル－チエノ［２，３－ｂ］ピラジン（１７１ｍｇ、０．８１１６ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍＬ）溶液を、トリエチルアミン（１６６．９８ｍｇ、０．２３ｍＬ、１．６５０２ｍｍｏｌ）と混合した。系を窒素でパージし、その後、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－ジクロロメタン錯体（３４ｍｇ、０．０４１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、一酸化炭素雰囲気下（５０ｐｓｉ）１００℃で撹拌した。混合物を１００℃で一晩撹拌

し、次いで、２５℃まで冷却した。混合物を窒素でパージし、真空下で濃縮した。結果として得られた固体を酢酸エチル（３５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）で希釈した。層を分離した。ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出する。有機層を合わせ、水（１５ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、１０％～４０％酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１０８ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．１３（ｓ、１Ｈ）、７．２９－７．２７（溶媒と重複、ｍ、１Ｈ）、４．０８（ｓ、３Ｈ）、２．３６－２．２６（ｍ、１Ｈ）、１．３０－１．２３（ｍ、２Ｈ）、１．０３－０．９７（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２３４．０４６３、実測値２３５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７１分。ＬＣ法Ｉ。

【０７８７】

ステップ６：（６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタノール

【化７０４】



室温で６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１０８ｍｇ、０．４６１０ｍｍｏｌ）のメタノール（３ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素リチウム（２６ｍｇ、１．１９３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。反応物を水（１ｍＬ）で慎重にクエンチした。反応物を水（１０ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、ベージュ色の固体として（６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタノール（９７ｍｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．４０（ｓ、１Ｈ）、７．１２（ｓ、１Ｈ）、４．９２（ｓ、２Ｈ）、３．１７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、２．３３－２．２１（ｍ、１Ｈ）、１．３０－１．１８（溶媒と重複、ｍ、２Ｈ）、１．０２－０．９３（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２０６．０５１４、実測値２０７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４８分。ＬＣ法Ｉ。

【０７８８】

ステップ７：６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化７０５】



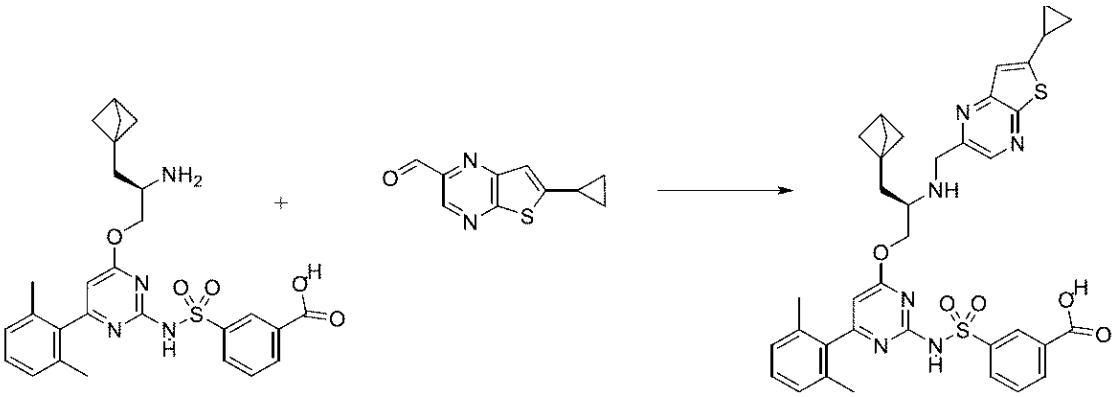
０℃の（６－シクロプロピルチエノ［２，３－^{b}］ピラジン－２－イル）メタノール（９７ｍｇ、０．４７０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（３００ｍｇ、０．７０７３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和水性重炭酸ナトリウム水溶液の１：１混合物（４ｍＬ）でクエンチした。溶液を１５分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、次いで水（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、０％～３０％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（６０ｍｇ、６１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．２０（ｓ、１Ｈ）、８．９８（ｓ、１Ｈ）、７．２６－７．２３（ｍ、

１Ｈ）、２．３９－２．２６（ｍ、１Ｈ）、１．３５－１．２３（ｍ、２Ｈ）、１．１０－０．９６（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０４．０３５７、実測値２０５．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．５８分。ＬＣ法Ｆ。

【０７８９】

ステップ８：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７０６】

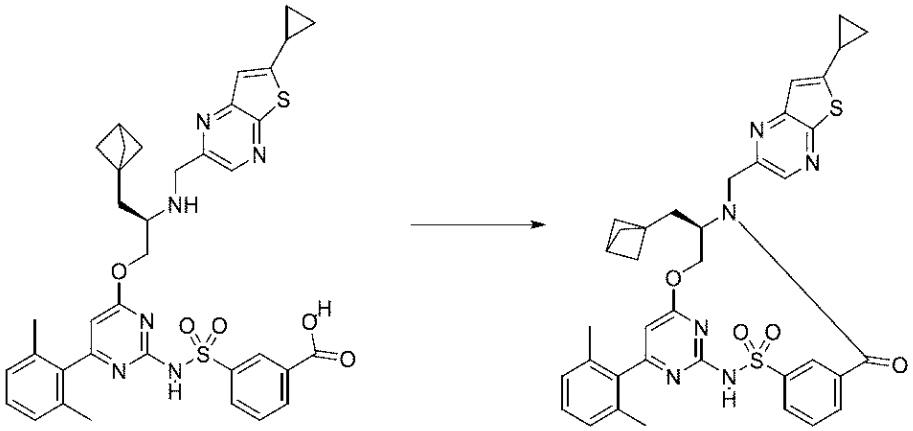


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２５ｍｇ、０．０４０２４ｍｍｏｌ）を６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（９．１ｍｇ、０．０４４５５ｍｍｏｌ）とＤＣＭ及びＡｃＯＨ（６μＬ、０．１０５５ｍｍｏｌ）中で合わせた。室温で１５分間撹拌した後、反応混合物を氷浴中で０℃に冷却した。次いで、ＤＩＰＥＡ（２０μＬ、０．１１４８ｍｍｏｌ）を添加し、１５分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ５０．９３ｍｇ、０．２４０３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で９０分間撹拌した。その後、反応混合物を０．３ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、次いで、反応混合物が均質になるまでＤＭＳＯ及びメタノールで希釈した。次いで、反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２０ｍｇ、６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７１０．２３４５、実測値７１１．８（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５９分；ＬＣ法Ｂ。

【０７９０】

ステップ９：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－４２）

【化７０７】



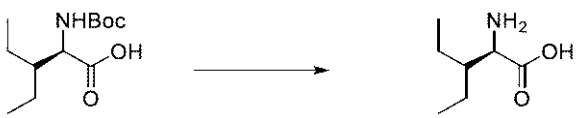
３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２０ｍｇ、０．０２６７６ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）中ＣＤＭＴ（６ｍｇ、０．０３４１７ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（２０μＬ、０．１８１９ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤　１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［（６－シクロプロピルチエノ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１０．２ｍｇ、５４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６９２．２２３９４、実測値６９３．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０６分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８４（ｓ、１Ｈ）、８．５８（ｓ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝０．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２３（ｓ、１Ｈ）、５．４５（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３４（ｄ、Ｊ＝１５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｄ、Ｊ＝１５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３（ｔ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０－３．９９（ｍ、１Ｈ）、２．４４（ｓ、１Ｈ）、２．２４（ｄｄｄ、Ｊ＝１３．３、８．４、４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０４（ｓ、６Ｈ）、２．００－１．９４（ｍ、１Ｈ）、１．８２（ｄｄ、Ｊ＝１５．７、３．１　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６０－１．５５（ｍ、６Ｈ）、１．２５－１．１３（ｍ、２Ｈ）、１．０４－０．９２（ｍ、２Ｈ）．

【０７９１】

実施例１１４：化合物ＩＶ－４８の調製

ステップ１：（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペンタン酸

【化７０８】



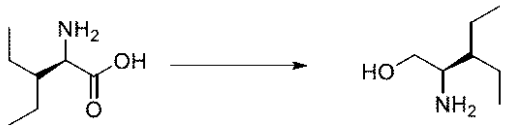
（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－エチル－ペンタン酸（２５０ｍｇ、１．０１９ｍｍｏｌ）をＨＣｌ（およそ２．５４８ｍＬ　４Ｍ、１０．１９ｍｍｏｌ）（ジオキサン中）中に溶解させ、室温で９０分間撹拌した。次いで、反応混合

物をＤＣＭ及びヘキサンで希釈し、揮発物を蒸発させた。ＤＣＭ及びヘキサンをもう一度添加し、このプロセスを繰り返して、白色の固体として、（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペンタン酸（塩酸塩）（１８９ｍｇ、９２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　１４５．１１０２８、実測値１４６．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．２分；ＬＣ法Ｂ。

【０７９２】

ステップ２：（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペンタン－１－オール

【化７０９】

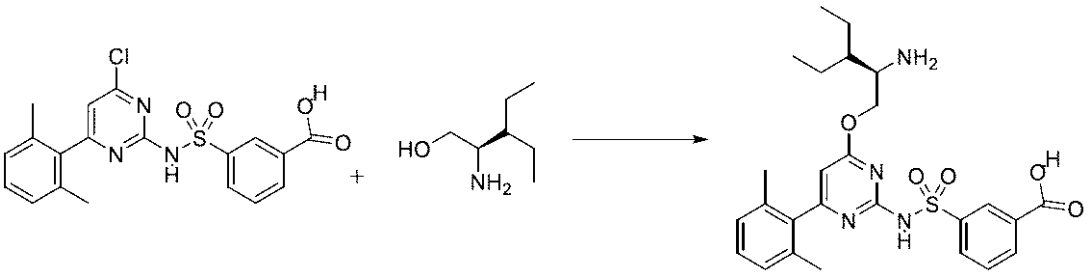


（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペンタン酸（塩酸塩）（１８９ｍｇ、０．９８８４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．７９５ｍＬ）溶液にボランテトラヒドロフラン錯体（４ｍＬ　１Ｍ、４．０００ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応物を室温まで加温させ、指定された時間撹拌した。メタノール（３０ｍＬ）を緩徐に添加して反応物をクエンチし、次いでメタノール（３×５０ｍＬ）及びＤＣＥ（１×５ｍＬ）と共蒸発させた。次いで、粗物質をＤＣＭ（５０ｍＬ）中に懸濁させ、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍの１．５ｍＬ、６．０００ｍｍｏｌ）で酸性化し、（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１６３ｍｇ、９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値１３１．１３１０１、実測値１３２．１（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．３６分；最終純度を、Ｗａｔｅｒｓ製のＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　C_{18}カラム（３０×２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）（製品番号：１８６００２３４９）を使用し、０．９分にわたる１～３０％移動相Ｂ、並びに０．１分で９９％まで上昇させ、０．１分９９％に保持し、０．１分で１％まで下降させる、２つの勾配を実行する逆相ＵＰＬＣによって決定した。移動相Ａ＝H_2O（０．０５％ＴＦＡ）。移動相Ｂ＝アセトニトリル（０．０３５％ＴＦＡ）。流量＝１．５ｍＬ／分、注入量＝２μＬ、及びカラム温度＝６０℃。

【０７９３】

ステップ３：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７１０】



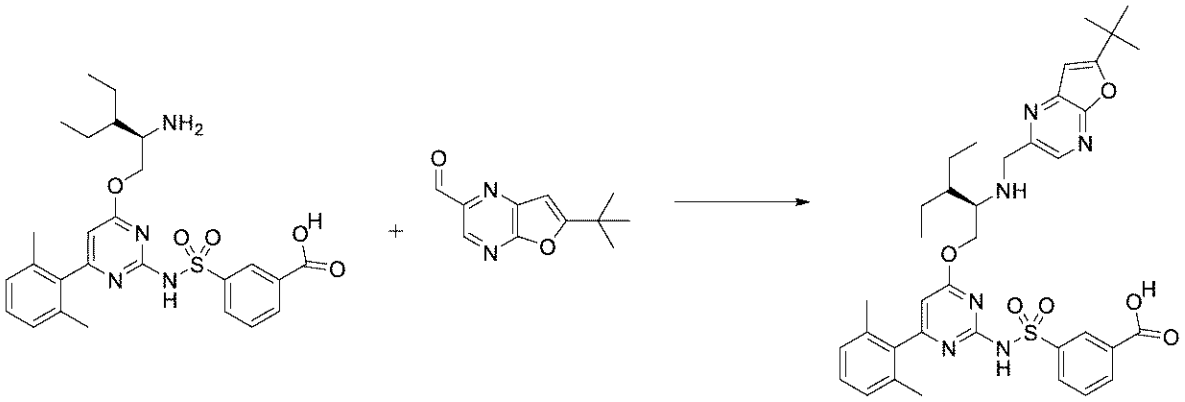
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（３００ｍｇ、０．７１７９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．８ｍＬ）中（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペンタン－１－オール（塩酸塩）（１３２ｍｇ、０．７８７２ｍｍｏｌ）と合わせ、５分間撹拌した。その後、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５０ｍｇ、３．６４２ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で３０分間激しく撹拌した。温度を３０分かけて４５℃まで上昇させ、その後、反応物を室温まで冷却し、１Ｍ　ＨＣｌと酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。その後、水層をブラインで希釈し、酢酸エチルで更に２回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル

）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３９１．９ｍｇ、９１％）を得て、これを更に精製することなく使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１２．２０９３５、実測値５１３．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．４８分；ＬＣ法Ｂ。

【０７９４】

ステップ４：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－エチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７１１】

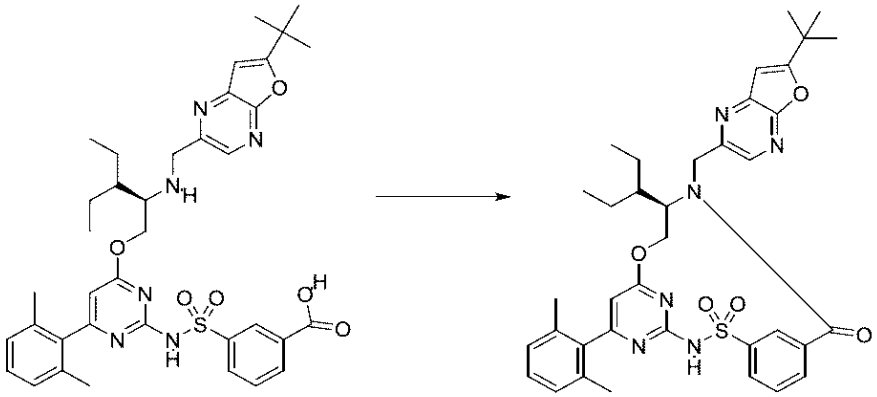


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－エチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０ｍｇ、０．０５０２７ｍｍｏｌ）を６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１１．３ｍｇ、０．０５５３３ｍｍｏｌ）とＤＣＭ及びＡｃＯＨ（６μＬ、０．１０５５ｍｍｏｌ）中で合わせた。室温で１５分間撹拌した後、反応混合物を氷浴中で０℃に冷却した。次いで、ＤＩＰＥＡ（２５μＬ、０．１４３５ｍｍｏｌ）を添加し、１５分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７０ｍｇ、０．３３０３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で９０分間撹拌した。その後、反応混合物を０．３ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、次いで、反応混合物が均質になるまでＤＭＳＯ及びメタノールで希釈した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－エチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２４．６ｍｇ、６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７００．３０４３、実測値７０１．８（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．６１分；ＬＣ法Ｂ。

【０７９５】

ステップ５：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－エチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］－ノナデカ－１（１８），４，６，８（１９），１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－４８）

【化７１２】



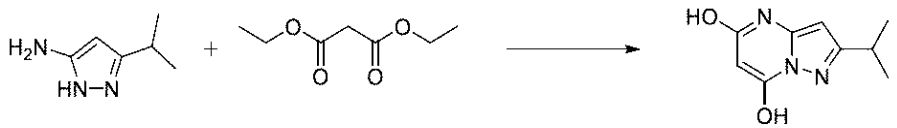
３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－エチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２４．６ｍｇ、０．０３３３６ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）中ＣＤＭＴ（７．５ｍｇ、０．０４２７２ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（２５μＬ、０．２２７４ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－エチルプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］－ノナデカ－１（１８），４，６，８（１９），１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１２．２ｍｇ、５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６８２．２９３７６、実測値６８３．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１４分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７６（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３７（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄｔ、Ｊ＝８．２、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．５２（ｄｄ、Ｊ＝１２．０、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３７（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６３（ｔ、Ｊ＝１１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｄｄｄ、Ｊ＝１１．６、７．３、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０４（ｓ、６Ｈ）、１．７２－１．６８（ｍ、１Ｈ）、１．５１－１．４４（ｍ、３Ｈ）、１．４２（ｓ、９Ｈ）、１．２３－１．１６（ｍ、１Ｈ）、０．７７（ｔ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、３Ｈ）、０．４８（ｔ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、３Ｈ）．

【０７９６】

実施例１１５：化合物ＩＶ－４９の調製

ステップ１：２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５，７－ジオール

【化７１３】



ナトリウム（１．４７ｇ、６３．９４１ｍｍｏｌ）をエタノール（１２８ｍＬ）中に添加した。完全に溶解するまで、溶液を室温で撹拌した。マロン酸ジエチル（２．９５４０ｇ、２．８ｍＬ、１８．４４３ｍｍｏｌ）を、ナトリウムエトキシドの溶液に添加し、次に３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（２ｇ、１１．９８４ｍｍｏｌ）を添加し、この溶液を一晩加熱還流した。室温で冷却した後、ｐＨ＝５になるまでＨＣｌ水溶液（５Ｎ、１２ｍＬ）を添加した。その後、揮発物を減圧下で除去し、残渣を高真空下

で乾燥させて、ベージュ色の固体として２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５，７－ジオールを得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９３．０８５１、実測値１９４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１５分。ＬＣ法Ｉ。

【０７９７】

ステップ２：５，７－ジクロロ－２－イソプロピル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン

【化７１４】



粗２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５，７－ジオール（２．３２ｇ、１２．００８ｍｍｏｌ）に、ＰＯＣｌ$_{3}$（５９．２２０ｇ、３６ｍＬ、３８６．２２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルアニリン（３．９１９６ｇ、４．１ｍＬ、３２．３４５ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られた混合物を３時間還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷上に注ぎ、この温度で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、結果として得られた有機相を水（２×７５ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ベージュ色の固体として５，７－ジクロロ－２－イソプロピル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（２．３２ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５５（ｓ、１Ｈ）、６．７５（ｓ、１Ｈ）、３．２２－３．０９（ｍ、１Ｈ）、１．３１（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２２９．０１７４、実測値２３０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９分。ＬＣ法Ｉ。

【０７９８】

ステップ３：５－クロロ－２－イソプロピル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン

【化７１５】

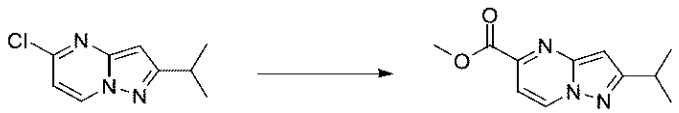


５，７－ジクロロ－２－イソプロピル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（２．９７ｇ、１２．９０８ｍｍｏｌ）の酢酸（６２ｍＬ）溶液に、亜鉛ダスト（３．３８ｇ、０．４７３９ｍＬ、５１．６９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で６日間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、反応混合物を水（１５０ｍＬ）に注ぎ、重炭酸ナトリウム固体でｐＨ＝８にクエンチし、次いで生成物をＤＣＭ（３×７５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空中で濃縮した。残渣を、５％～３０％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製して、ベージュ色の固体として５－クロロ－２－イソプロピル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（３３１ｍｇ、１３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５３－８．４３（ｍ、１Ｈ）、６．７１（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、３．１６（ｓｐｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、６Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１６６．７，１４９．８，１４７．９，１３５．８，１０７．８，９３．７，２８．７，２２．５。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９５．０５６３、実測値１９６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７５分，ＬＣ法Ｉ。

【０７９９】

ステップ４：２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－カルボン酸メチル

【化７１６】



密封管内で、メタノール（１５ｍＬ）中の５－クロロ－２－イソプロピル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（７４５ｍｇ、３．８０７８ｍｍｏｌ）の溶液を、トリエチルアミン（７９８．６０ｍｇ、１．１ｍＬ、７．８９２１ｍｍｏｌ）と混合した。系を窒素でパージし、その後、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－ジクロロメタン錯体（１５６ｍｇ、０．１９１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、一酸化炭素雰囲気下（５０ｐｓｉ）１００℃で撹拌した。混合物を１００℃で一晩撹拌し、次いで、２５℃まで冷却した。混合物を窒素でパージし、真空下で濃縮した。結果として得られた固体を酢酸エチル（１００ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、生成物をＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、０％～６０％酢酸エチル／ヘプタンから溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色の固体として２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－カルボン酸メチル（６１３ｍｇ、７３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．７２（ｄｄ、Ｊ＝７．２、０．９ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｄ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、１Ｈ）、６．７５（ｓ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、３．２３（ｓｐｔ、Ｊ＝６．９ Ｈｚ、１Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２１９．１００８、実測値２２０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５９分，ＬＣ法Ｉ。

【０８００】

ステップ５：（２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）メタノール

【化７１７】



室温で２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－カルボン酸メチル（６１３ｍｇ、２．７９６０ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素リチウム（１６０ｍｇ、７．３４４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２．５時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）で慎重にクエンチした。反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（３０ｍＬ）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。残渣を、５０％～１００％の酢酸エチル／ヘプタン、続いて、０％～１０％のメタノール／酢酸エチルから溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製して、ベージュ色の固体として（２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）メタノール（１１８ｍｇ、２１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．５４（ｄｄ、Ｊ＝７．２、０．９ Ｈｚ、１Ｈ）、６．６５（ｄ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、４．７８（ｄ、Ｊ＝４．９ Ｈｚ、２Ｈ）、３．６２（ｔ、Ｊ＝５．０ Ｈｚ、１Ｈ）、３．１８（ｓｐｔ、Ｊ＝６．９ Ｈｚ、１Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値１９１．１０５９、実測値１９２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３８分。ＬＣ法Ｉ。

【０８０１】

ステップ６：２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－カルバルデヒド

【化７１８】

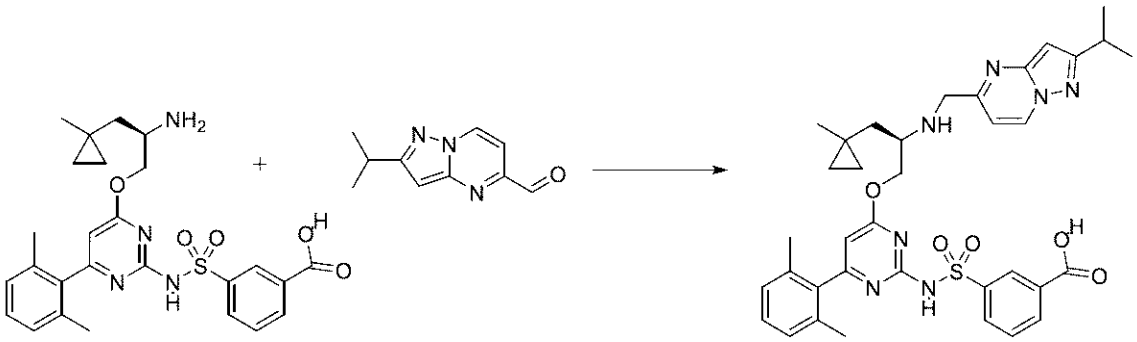


０℃での（２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）メタノール（１１８ｍｇ、０．６１７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（３９３ｍｇ、０．９２６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和水性重炭酸ナトリウム水溶液の１：１混合物（４ｍＬ）でクエンチした。溶液を１５分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、次いで水（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、０％～４０％酢酸エチル／ヘプタンから溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製した。生成物を最小量のアセトニトリル及び水中に溶解させ、一晩凍結乾燥させて、黄色の固体として２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－カルバルデヒド（６８ｍｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．９９（ｓ、１Ｈ）、８．７３（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７９（ｓ、１Ｈ）、３．３２－３．１７（ｍ、１Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８９．０９０２、実測値１９０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．８９分，ＬＣ法Ｋ。

【０８０２】

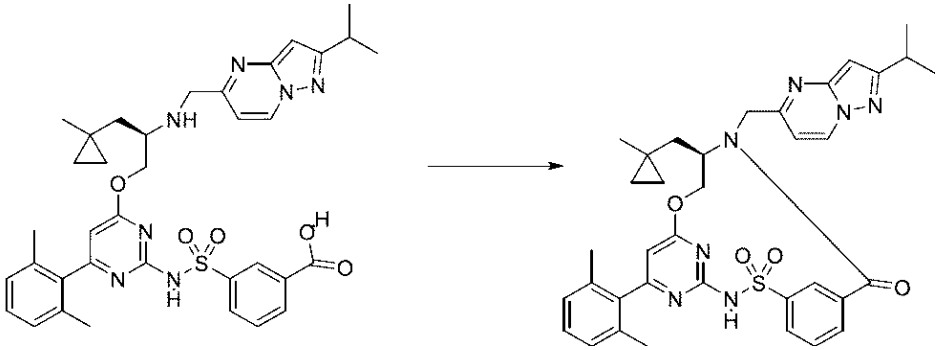
ステップ７：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７１９】



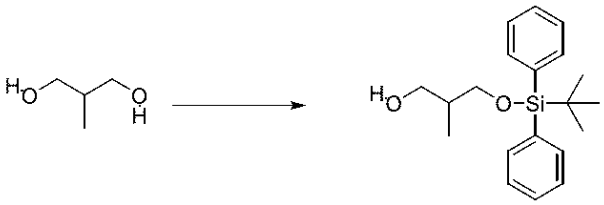
４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５２．８ｍｇ、０．０９６５１ｍｍｏｌ）、２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－カルバルデヒド（１８．５ｍｇ、０．０９７７７ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．５ｍＬ）、及び酢酸（８．３μＬ、０．１４６０ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（３３．７μＬ、０．１９３５ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０３ｍｇ、０．４８６０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で２時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、白色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４４．９ｍｇ、６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８３．２８９、実測値６８４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時

間：１．２９分。ＬＣ法Ａ。
【０８０３】
ステップ８：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン
（化合物ＩＶ－４９）
【化７２０】

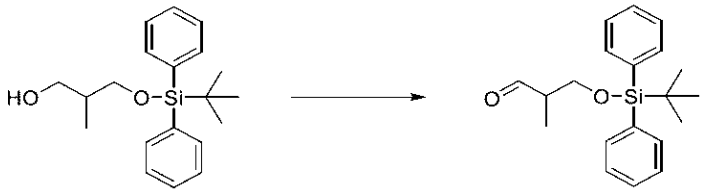


３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［（２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４４．９ｍｇ、０．０６０４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６．１ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１７．０ｍｇ、０．０９６８３ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（２０．０μＬ、０．１８１９ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１８．９ｍｇ、４３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８６（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５７（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３０（ｄ、Ｊ＝１５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４４－４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．１６－４．００（ｍ、２Ｈ）、３．１７（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９７（ｓ、６Ｈ）、１．７８（ｄｄ、Ｊ＝１４．９、２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４６（ｄｄ、Ｊ＝１５．３、１０．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、６Ｈ）、０．５１（ｓ、３Ｈ）、０．３８－０．３０（ｍ、１Ｈ）、０．３０－０．２１（ｍ、１Ｈ）、０．１７－０．０９（ｍ、１Ｈ）、０．０５－０．０１（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６６５．２７８４４、実測値６６６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８分。ＬＣ法Ａ。
【０８０４】

実施例１１６：化合物ＩＶ－５１の調製
ステップ１：３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２－メチル－プロパン－１－オール
【化７２１】



２－メチルプロパン－１，３－ジオール（２ｇ、２２．１９２ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、０℃でＮａＨ（鉱油中分散）（１ｇ、６０％（ｗ／ｗ）、２５．００２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２分間、次いで、室温で１時間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジフェニルシラン（６．５ｇ、２３．６４８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。懸濁液を０℃まで冷却し、水（２５ｍＬ）を緩徐に添加した。混合物を室温で１５分間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を重炭酸ナトリウムの飽和溶液（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）、及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として粗３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２－メチル－プロパン－１－オール（８．２ｇ、１０８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．７１－７．６６（ｍ、４Ｈ）、７．４９－７．３８（ｍ、６Ｈ）、３．７７－３．５７（ｍ、４Ｈ）、２．５１（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．０７－１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．１０－１．０４（ｍ、９Ｈ）、０．８４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値３２８．１８５９、実測値３２９．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１７分。ＬＣ法Ｉ。
【０８０５】
ステップ２：３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２－メチル－プロパナール
【化７２２】



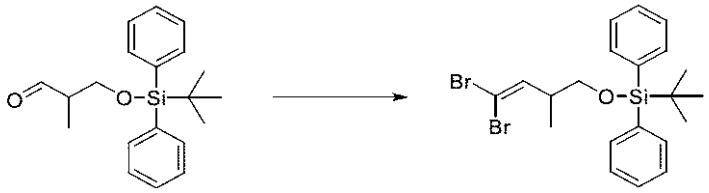
ＤＭＳＯ（５．５０５０ｇ、５ｍＬ、７０．４５６ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（６０ｍＬ）撹拌溶液に、－７８℃で塩化オキサリル（４．３６５０ｇ、３ｍＬ、３４．３９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、その後、３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２－メチル－プロパン－１－オール（６ｇ、１７．５８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液を添加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで、トリエチルアミン（９．０７５０ｇ、１２．５ｍＬ、８９．６８３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で３０分間、その後、室温で１時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を加え、混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２５０ｍＬ）及びブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として粗３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２－メチル－プロパナール（６．６５ｇ、１０４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．７８（ｄ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７－７．６３（ｍ、４Ｈ）、７．４８－７．３７（ｍ、６Ｈ）、３．９４－３．８１

（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、１Ｈ）、１．１１（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０５（ｓ、９Ｈ）．

【０８０６】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル－（４，４－ジブロモ－２－メチル－ブタ－３－エノキシ）－ジフェニル－シラン

【化７２３】

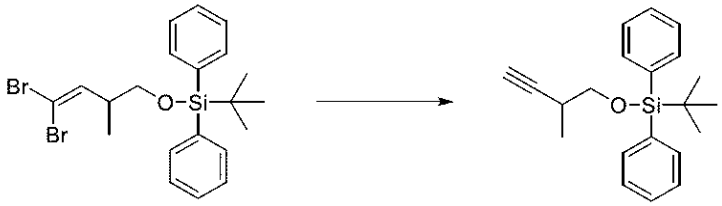


０℃の３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２－メチル－プロパナール（６．６ｇ、１８．１９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン（１９ｇ、７２．４４０ｍｍｏｌ）を添加し、続いて四臭化炭素（１２ｇ、３６．１８５ｍｍｏｌ）を緩徐に添加した。混合物を０℃で５分間、その後、室温で３０分間撹拌した。溶液を真空中で濃縮し、粗混合物を、０～５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、蒸発後に、黄色の油としてｔｅｒｔ－ブチル－（４，４－ジブロモ－２－メチル－ブタ－３－エノキシ）－ジフェニル－シラン（６．１ｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．６９－７．６５（ｍ、４Ｈ）、７．４６－７．３７（ｍ、６Ｈ）、６．２８（ｄ、Ｊ＝９．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．６０－３．５２（ｍ、２Ｈ）、２．７６－２．６７（ｍ、１Ｈ）、１．０７（ｓ、９Ｈ）、１．０５（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）．

【０８０７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル－（２－メチルブタ－３－イノキシ）－ジフェニル－シラン

【化７２４】

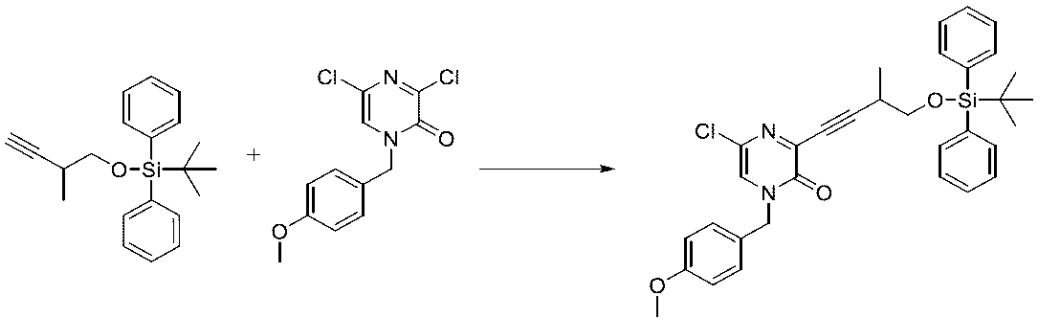


－７８℃でのｔｅｒｔ－ブチル－（４，４－ジブロモ－２－メチル－ブタ－３－エノキシ）－ジフェニル－シラン（６ｇ、１１．８１８ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１２５ｍＬ）撹拌溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン溶液中）（１２ｍＬ　２．５Ｍ、３０．０００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で３０分間、その後、室温で３０分間撹拌した。水（１００ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡黄色の油として粗ｔｅｒｔ－ブチル－（２－メチルブタ－３－イノキシ）－ジフェニル－シラン（４．３ｇ、１０２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．７１－７．６７（ｍ、４Ｈ）、７．４５－７．３８（ｍ、６Ｈ）、３．７８－３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．５８－３．５２（ｍ、Ｊ＝９．５　Ｈｚ、１Ｈ）、２．７２－２．６０（ｍ、１Ｈ）、２．０４（ｄ、Ｊ＝２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０８（ｓ、９Ｈ）．

【０８０８】

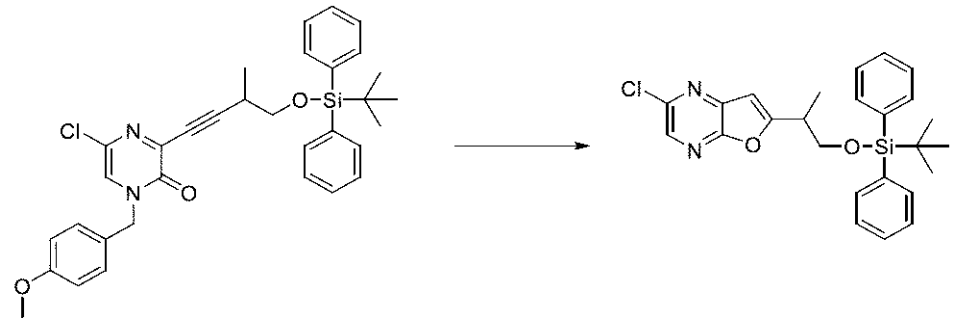
ステップ５：３－［４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－３－メチル－ブタ－１－イニル］－５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン

－２－オン
【化７２５】



３，５－ジクロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（３ｇ、９．９９５６ｍｍｏｌ）のトリエチルアミン（１５ｍＬ）及びＤＭＦ（１５ｍＬ）の混合物の撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル－（２－メチルブタ－３－イノキシ）－ジフェニル－シラン（５ｇ、１３．９５３ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気し、その後、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（７５０ｍｇ、１．０６８５ｍｍｏｌ）、続いて、ヨウ化銅（３８０ｍｇ、１．９９５３ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に５分間通気した。混合物を４０℃で３０分間撹拌し、その後、室温まで冷却した。水（２５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２５０ｍＬ）及びブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、蒸発後に、３－［４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－３－メチル－ブタ－１－イニル］－５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（４．８ｇ、８０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．７１－７．６５（ｍ、４Ｈ）、７．４５－７．３６（ｍ、６Ｈ）、７．２９－７．２５（ｍ、２Ｈ，ＣＤＣｌ$_{3}$と重複）、７．１１（ｓ、１Ｈ）、６．９３－６．８７（ｍ、２Ｈ）、４．９９（ｓ、２Ｈ）、３．８９（ｄｄ、Ｊ＝９．５、５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）、３．６５（ｄｄ、Ｊ＝９．５、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．０６－２．９５（ｍ、１Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０７（ｓ、９Ｈ）．

【０８０９】
ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２－クロロフロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）プロポキシ］－ジフェニル－シラン
【化７２６】



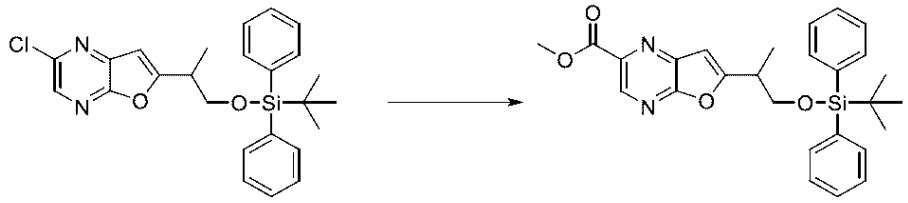
３－［４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－３－メチル－ブタ－１－イニル］－５－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピラジン－２－オン（４．８ｇ、７．９８３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）撹拌溶液に、ＡｇＯＴｆ（１２５ｍｇ、０．４８６５ｍｍｏｌ）、続いてＴＦＡ（９．６２００ｇ、６．５ｍＬ、８４．３６９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で４５分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルカ

ートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、蒸発後に、ｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２－クロロフロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）プロポキシ］－ジフェニル－シラン（２．８５ｇ、７６％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．１８（ｓ、１Ｈ）、７．５９－７．５４（ｍ、４Ｈ）、７．４４－７．３７（ｍ、２Ｈ）、７．３７－７．３０（ｍ、４Ｈ）、６．６９（ｄ、Ｊ＝０．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８－３．８９（ｍ、２Ｈ）、３．３０－３．２０（ｍ、１Ｈ）、１．４１（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、３Ｈ），１．０１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４５０．１５３、実測値４５１．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．４９分。ＬＣ法Ｉ。

【０８１０】

ステップ７：６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル

【化７２７】

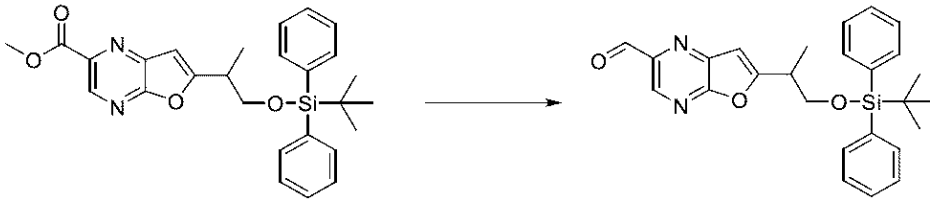


ｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２－クロロフロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）プロポキシ］－ジフェニル－シラン（１．３５ｇ、２．８６７４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（７２６．００ｍｇ、１ｍＬ、７．１７４６ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に５分間通気し、その後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロリド－ジクロロメタン錯体（１２５ｍｇ、０．１５３１ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に２分間通気した。その後、混合物を５０ｐｓｉの一酸化炭素圧下で１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ＥｔＯＡｃのヘプタン溶液（５０％、５００ｍＬ）を添加し、混合物をシリカパッドで濾過した。混合物を真空中で濃縮して、粗６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（１．４ｇ、１００％）を褐色の油として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４７４．１９７５、実測値４７５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．２９分。ＬＣ法Ｉ。

【０８１１】

ステップ８：６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【化７２８】



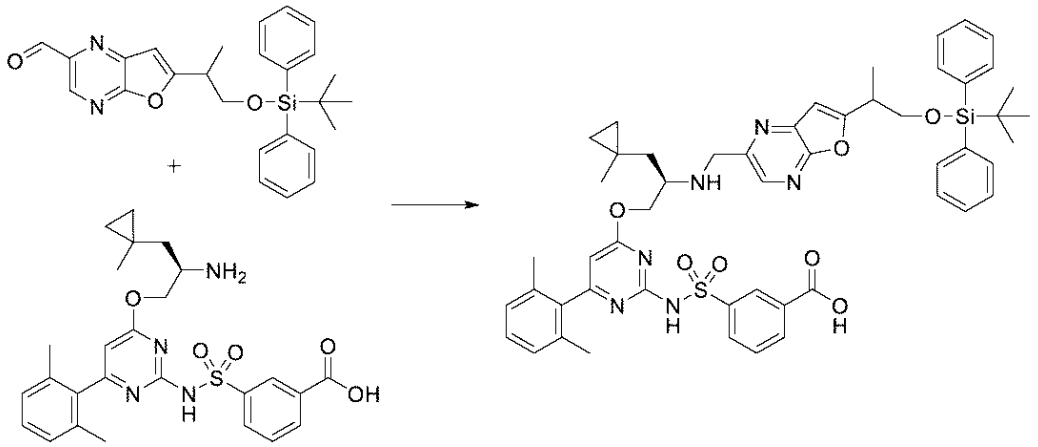
６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（５００ｍｇ、１．０５２４ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、－７８℃で１５分間撹拌し、次いで、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（塩化メチレン溶液）（２．５ｍＬ　１Ｍ、２．５０００ｍｍｏｌ）を１５分かけて滴加した。混合物を－７８－℃で２時間撹拌し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）及び飽和塩化アン

モニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を飽和塩化アンモニウム溶液（５０ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として粗６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（４９５ｍｇ、１０２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．２１（ｓ、１Ｈ）、８．８７（ｓ、１Ｈ）、７．６０－７．５４（ｍ、４Ｈ）、７．４４－７．３７（ｍ、２Ｈ）、７．３６－７．２９（ｍ、４Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、４．０１－３．９２（ｍ、２Ｈ）、３．３４－３．２４（ｍ、１Ｈ）、１．４４（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４４４．１８６９、実測値４４５．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３１分。ＬＣ法Ｉ。

【０８１２】

ステップ９：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７２９】



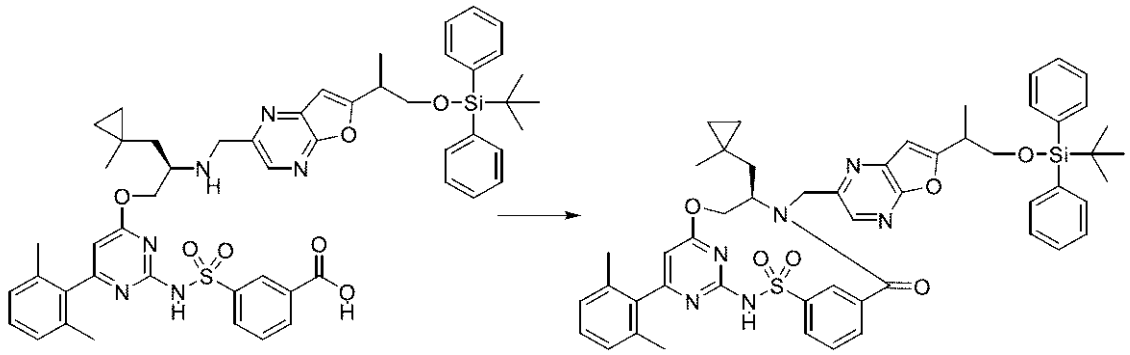
乾燥ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（５００ｍｇ、１．０８５３ｍｍｏｌ）及び３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５００ｍｇ、０．９１３１ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８００ｍｇ、３．７７４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で９０分間撹拌した。次いで、反応物を塩酸水溶液（１Ｎ、２５ｍＬ）の添加により０℃でクエンチし、混合物を０℃で５分間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮した。粗混合物を、５～１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％塩酸水溶液）勾配で溶出するＣ$_{18}$カートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、有機溶媒を蒸発させた。その後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ベージュ色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４０５ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．３３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１２．０８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、９．５１（ｂｒ．ｓ、２Ｈ）、８．４７（ｓ、２Ｈ）、８．１９－８．０７（ｍ、２Ｈ）、

７．６８（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２－７．４５（ｍ、４Ｈ）、７．４４－７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３７－７．２９（ｍ、４Ｈ）、７．２８－７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０２（ｓ、１Ｈ）、６．３２（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．７６－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．６０（ｂｒ．ｓ、２Ｈ）、４．４３－４．２８（ｍ、１Ｈ）、３．９９－３．９３（ｍ、１Ｈ）、３．９３－３．８７（ｍ、１Ｈ）、３．７８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．４１－３．２７（水と重複、ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．９９（ｓ、６Ｈ）、１．４９－１．４０（ｍ、１Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、３Ｈ）、１．００（ｓ、３Ｈ）、０．８９（ｓ、９Ｈ）、０．３８－０．３２（ｍ、１Ｈ）、０．３２－０．２５（ｍ、１Ｈ）、０．２４－０．１３（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値９３８．３８５７、実測値９３９．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９５分。ＬＣ法Ｉ。

【０８１３】

ステップ１０：（１１Ｒ）－１２－［［６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化７３０】



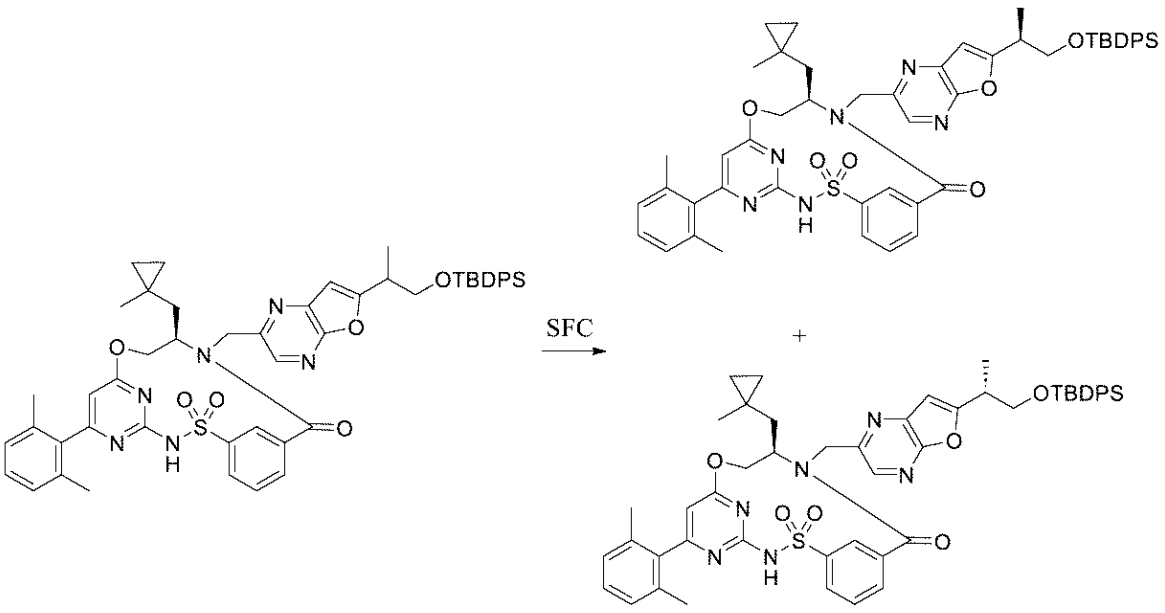
０℃での３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４００ｍｇ、０．４０９６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（５５２．００ｍｇ、０．６ｍＬ、５．４５７４ｍｍｏｌ）、続いて、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１５０ｍｇ、０．８５４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１５分間撹拌し、その後室温で１８時間撹拌した。水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２５０ｍＬ）及びブライン（２×２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、５０～１００％ＭｅＣＮ／酸性水（０．１％（ｖ／ｖ）ギ酸水溶液）勾配で溶出する、C_{18}カートリッジでの逆相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、有機溶媒を蒸発させた。その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ベージュ色の固体として（１１Ｒ）－１２－［［６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２８

０ｍｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７２（ｄ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４４（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７－７．５６（ｍ、５Ｈ）、７．４３－７．３０（ｍ、６Ｈ）、７．２４－７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．７０（ｓ、１Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３０（ｄ、Ｊ＝１４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３５－４．２５（ｍ、１Ｈ）、４．２１－４．０９（ＥｔＯＡｃと重複、ｍ、１Ｈ）、４．０５－３．９６（ｍ、１Ｈ）、３．９４－３．８４（ｍ、１Ｈ）、３．３２－３．１９（ｍ、１Ｈ）、２．０１（ｓ、６Ｈ）、１．８２（ｄ、Ｊ＝１４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０（ｄｄ、Ｊ＝１５．２、１０．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４３（ｄｄ、Ｊ＝１０．４、７．０　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０２（ｓ、９Ｈ）、０．４９（ｓ、３Ｈ）、０．３９－０．３２（ｍ、１Ｈ）、０．２８－０．２２（ｍ、１Ｈ）、０．１６－０．１０（ｍ、１Ｈ）、０．０５－－０．０２（ｍ、１Ｈ）．１つの欠落している不安定プロトン。

【０８１４】

ステップ１１：（１１Ｒ）－１２－［［６－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン及び（１１Ｒ）－１２－［［６－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化７３１】



（１１Ｒ）－１２－［［６－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ　］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２０５ｍｇ、０．２２２３ｍｍｏｌ）及び（１１Ｒ）－１２－［［６

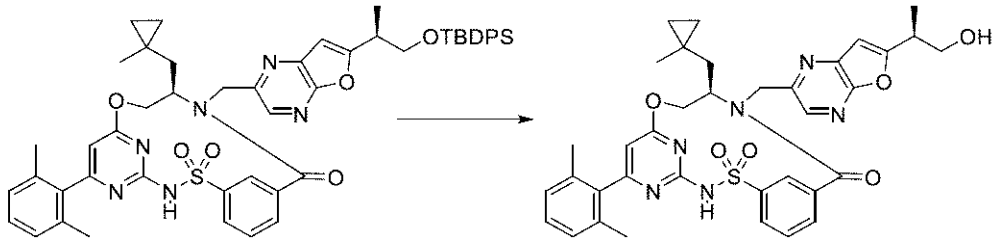
－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（３８ｍｇ、０．０４１２ｍｍｏｌ）の２つのバッチをＤＣＭ（５ｍＬ）中に溶解した。溶媒を真空中で濃縮して、所望の生成物をジアステレオマー混合物（２０９ｍｇ、８６％）として無色の油として得た。混合物をキラルＳＦＣ分離（流量：１００ｍＬ／分、４５％ＭｅＯＨ、カラム：セルロース５～３０ｍｍ、温度＝４０℃、出口圧力：１００バール、注入量：３００μＬ）のために供した。ＳＦＣによる最も速い溶出ピークにより、蒸発乾固及び凍結乾燥後に白色の固体として（１１Ｒ）－１２－［［６－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（７８ｍｇ、６４％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．７６－８．７１（ｍ、１Ｈ）、８．４３（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２－７．５７（ｍ、４Ｈ）、７．４３－７．３７（ｍ、２Ｈ）、７．３６－７．３１（ｍ、４Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝８．３ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、６．７０（ｓ、１Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．３ Ｈｚ、１Ｈ）、５．２９（ｄ、Ｊ＝１４．７ Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０－４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．３０（ｔ、Ｊ＝１１．５ Ｈｚ、１Ｈ）、４．１８（ｄ、Ｊ＝１４．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．００（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、６．４ Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、６．４ Ｈｚ、１Ｈ）、３．３１－３．２２（ｍ、１Ｈ）、２．０２（ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１５．４ Ｈｚ、１Ｈ）、１．５２－１．４７（水と重複、ｍ、１Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、３Ｈ）、１．０２（ｓ、９Ｈ）、０．４８（ｓ、３Ｈ）、０．３９－０．３２（ｍ、１Ｈ）、０．２８－０．２２（ｍ、１Ｈ）、０．１７－０．１０（ｍ、１Ｈ）、０．０５－－０．０２（ｍ、１Ｈ）、（１Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値９２０．３７５１、イオン化なし；保持時間：５．３３分。ＳＦＣによる最も遅い溶出ピークにより、蒸発乾固及び凍結乾燥後に、白色の固体として（１１Ｒ）－１２－［［６－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（８２ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．７６－８．７０（ｍ、１Ｈ）、８．４３（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝８．１ Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９－７．６３（不純物と重複、ｍ、１Ｈ）、７．６３－７．５６（ｍ、４Ｈ）、７．４５－７．３０（不純物と重複、ｍ、６Ｈ）、７．２４－７．１８（ＣＤＣｌ$_{3}$と重複、ｍ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、２Ｈ）、６．７０（ｓ、１Ｈ）、６．２８（ｓ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．０ Ｈｚ、１Ｈ）、５．２９（ｄ、Ｊ＝１４．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１－４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．３１（ｔ、Ｊ＝１１．５ Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９（ｄ、Ｊ＝１４．４ Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、５．９ Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、６．８ Ｈｚ、１Ｈ）、３．２９－３．２０（ｍ、１Ｈ）、２．０４（不純物と重複、ｂｒ．ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１４．７ Ｈｚ、１Ｈ）、１．５１－１．４７（ｍ、１Ｈ）、１．４４（不純物と重複、ｄ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、３Ｈ）、１．０２（不純物と

重複、ｓ、９Ｈ）、０．４７（ｓ、３Ｈ）、０．４０－０．３１（ｍ、１Ｈ）、０．２８－０．２０（ｍ、１Ｈ）、０．１７－０．０９（ｍ、１Ｈ）、０．０５－－０．０５（ｍ、１Ｈ）、（１Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値９２０．３７５１、イオン化なし；保持時間：５．３２分，ＬＣ法Ｊ。

【０８１５】

ステップ１２：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－［（１Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－５１）

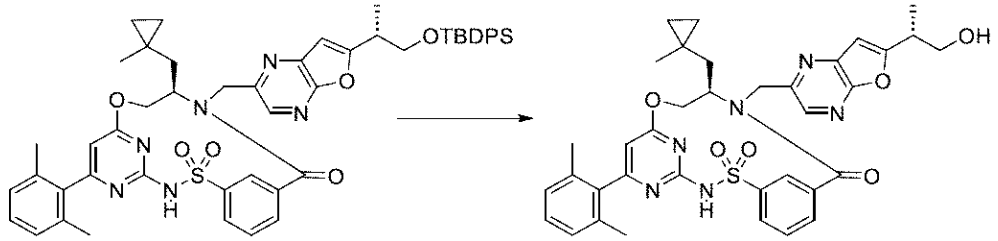
【化７３２】



（１１Ｒ）－１２－［［６－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロ－プロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５８ｍｇ、０．０６２９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１ｍＬ）撹拌溶液にＴＢＡＦ（ＴＨＦ溶液）（０．２００ｍＬ　１Ｍ、０．２０００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で３０分間、その後、室温で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗混合物を逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｃ$_{18}$、勾配：５～１００％ＭｅＣＮ／水（０．１％ギ酸含有））により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、真空中で濃縮し、ＭｅＣＮで共蒸発させて、凍結乾燥後に白色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－［（１Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２５ｍｇ、５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７４（ｔ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄｔ、Ｊ＝８．１、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．８、１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．７８（ｄ、Ｊ＝０．７　Ｈｚ、１Ｈ）、６．２６（ｓ、１Ｈ）、５．４１（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２９（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８－４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．３１（ｔ、Ｊ＝１１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１８（ｄ、Ｊ＝１４．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１－３．８８（ｍ、２Ｈ）、３．３３－３．２４（ｍ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、６Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５３－１．４７（ｍ、１Ｈ）、１．４４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、３Ｈ）、０．４９（ｓ、３Ｈ）、０．３９－０．３３（ｍ、１Ｈ）、０．２９－０．２３（ｍ、１Ｈ）、０．１８－０．１１（ｍ、１Ｈ）、０．０６－－０．０１（ｍ、１Ｈ）、（２Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８２．２５７４、実測値６８３．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０７分。ＬＣ法Ｊ。

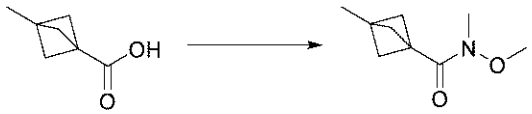
【０８１６】

実施例１１７：化合物ＩＶ－５２の調製
ステップ１：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－５２）
【化７３３】



（１１Ｒ）－１２－［［６－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（６０ｍｇ、０．０６３０ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（０．７ｍＬ）撹拌溶液にＴＢＡＦ（ＴＨＦ溶液）（０．２ｍＬ　１Ｍ、０．２０００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、０℃で３０分間、その後、室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、逆フラッシュクロマトグラフィー（勾配：５～９５％ＭｅＣＮ／ギ酸水溶液（０．１％ｖ／ｖ）、１２ＣＶ）により精製し、精製した画分をＭｅＣＮ（３×５ｍＬ）と共蒸発させ、凍結乾燥させて、白色固体として、（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［６－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル］フロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２３．８ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７４（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．４１（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，６Ｈ），１．８３（ｄ、Ｊ＝１４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．４９（ｓ，３Ｈ），０．４０－０．３３（ｍ，１Ｈ），０．２９－０．２３（ｍ，１Ｈ），０．１８－０．１１（ｍ，１Ｈ），０．０６－－０．０１（ｍ，１Ｈ），（２Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６８２．２５７４、実測値６８３．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０５分。ＬＣ法Ｊ。
【０８１７】
実施例１１８：化合物ＩＶ－５３の調製
ステップ１：Ｎ－メトキシ－Ｎ，３－ジメチル－ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキサミド

【化７３４】

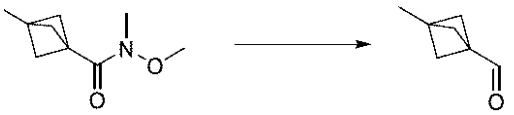


０℃での３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸（６ｇ、４６．１３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液にＮ－メトキシメタンアミン、塩酸塩（９．１２ｇ、９３．４９６ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（２１．３ｇ、５６．０１９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１４．５２０ｇ、２０ｍＬ、１４３．４９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１５分間、その後、室温で３時間撹拌した。水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２５０ｍＬ）及びブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解させ、有機層をＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１００ｍＬ）及び重炭酸ナトリウムの飽和溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、Ｎ－メトキシ－Ｎ，３－ジメチル－ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキサミド（８．３ｇ、９０％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　３．６７（ｓ、３Ｈ）、３．１８（ｓ、３Ｈ）、１．９９（ｓ、６Ｈ）、１．１９（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１６９．１１０３、実測値１７０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５７分。ＬＣ法Ｉ。

【０８１８】

ステップ２：３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルバルデヒド

【化７３５】



Ｎ－メトキシ－Ｎ，３－ジメチル－ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボキサミド（８．３ｇ、４１．６９１ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液をＬＡＨ（２．４６ｇ、６４．８１５ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（７５ｍＬ）懸濁液に０℃で添加した。混合物を０℃で１５分間、その後、室温で２時間撹拌した。水（２．５ｍＬ）、続いて、ＮａＯＨ水溶液（１５％、２．５ｍＬ）、その後、水（７．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、硫酸マグネシウム（１ｇ）を添加した。混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（１００ｍＬ）ですすいで、３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルバルデヒド（４．５９ｇ、１００％）／ＴＨＦ溶液を得た。この溶液をＴＨＦ溶液として次の反応でそのまま直接使用する。

【０８１９】

ステップ３：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパ－２－エン酸メチル

【化７３６】



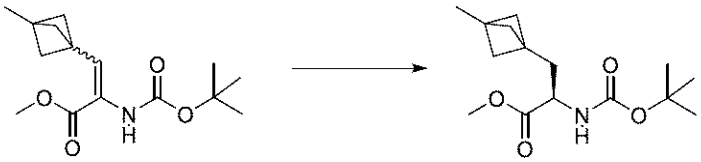
０℃での３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルバルデヒド（ＴＨＦ溶液）（４．５９ｇ、４１．６６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカ

ルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（４．９８ｇ、１６．７５４ｍｍｏｌ）、続いてＤＢＵ（７．６３５０ｇ、７．５ｍＬ、５０．１５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間、その後、室温で３時間撹拌した。水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、０～２５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出するシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に白色の固体として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパ－２－エン酸メチル（４．２ｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．４２（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、５．７３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．７６（ｓ、３Ｈ）、１．９０－１．８５（ｍ、６Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）、１．１７（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８１．１６２７、実測値３０４．２（Ｍ＋２３）$^{+}$；保持時間：１．９２分。ＬＣ法Ｉ。

【０８２０】

ステップ４：（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン酸メチル

【化７３７】

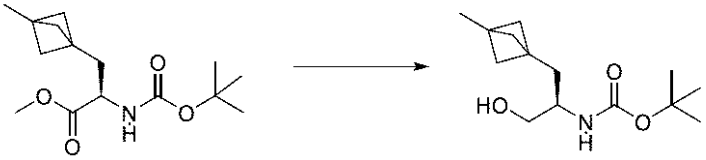


２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパ－２－エン酸メチル（４ｇ、１４．２０３ｍｍｏｌ）をエタノール（３０ｍＬ）及びジオキサン（１５ｍＬ）中に溶解させた。窒素を１５分間通過させ、その後、１，２－ビス［（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジエチルホスホラノ］ベンゼン（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）トリフルオロメタンスルホネート（５２０．６ｍｇ、０．７２０４ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を５分間通過させ、その後、混合物を６５ｐｓｉの水素圧下、室温で１８時間水素化した。混合物を真空中で濃縮乾固させ、その後、ＥｔＯＡｃ及びヘプタン溶液（２５％、１００ｍＬ）を添加した。粗溶液をシリカパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ及びヘプタン溶液（２５％、５００ｍＬ）ですすいで、蒸発後に黄色の油として（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン酸メチル（３．８９ｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．９３（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７－４．２２（ｍ、１Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）、２．０３－１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．７９（ｄｄ、Ｊ＝１４．５、７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５６（ｓ、６Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．１２（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２８３．１７８４、実測値１８４．２（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．９７分。ＬＣ法Ｉ。

【０８２１】

ステップ５：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化７３８】

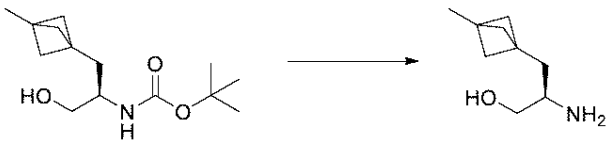


０℃で（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン酸メチル（３．８５ｇ、１２．９０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）混合物撹拌溶液に水素化ホウ素リチウム（１．４３ｇ、６５．６４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で５分間、その後、室温で２時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）、続いて、塩化アンモニウムの飽和溶液（５０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１５分間撹拌した。層を分離し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム溶液（２×１００ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として粗Ｎ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．２５ｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．５４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．７１－３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．５５－３．４８（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．６８－１．４９（水と重複、ｍ、８Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）、１．１４（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５５．１８３４、実測値１５６．４（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．８分。ＬＣ法Ｉ。

【０８２２】

ステップ６：（２Ｒ）－２－アミノ－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン－１－オール

【化７３９】

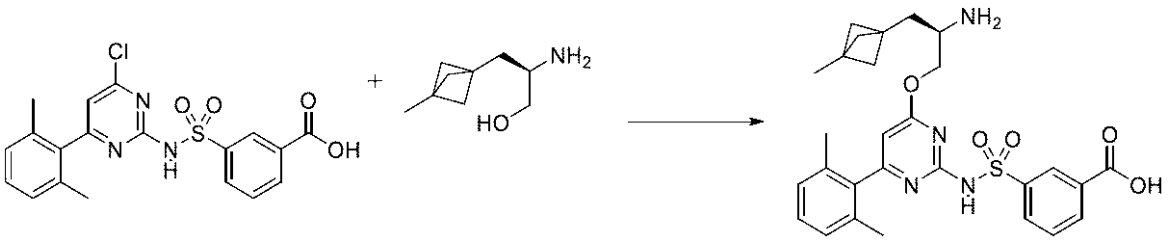


０℃でのＮ－［（１Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１５ｍｇ、０．７９９９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液にＨＣｌ（ジオキサン溶液）（２ｍＬ４Ｍ、８．０００００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で５分間、その後、室温で６時間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、ＭｅＣＮ（３×５ｍＬ）との共蒸発及び凍結乾燥後、白色の固体として（２Ｒ）－２－アミノ－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１６０．３ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９０（ｂｒ．ｓ、３Ｈ）、５．３０（ｔ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４－３．５６（ｍ、１Ｈ）、３．４２－３．３４（ｍ、１Ｈ）、２．９８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、１．７５－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．６１－１．５１（ｍ、６Ｈ）、１．１１（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１５５．１３１、実測値１５６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９２分。ＬＣ法Ｊ。

【０８２３】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７４０】

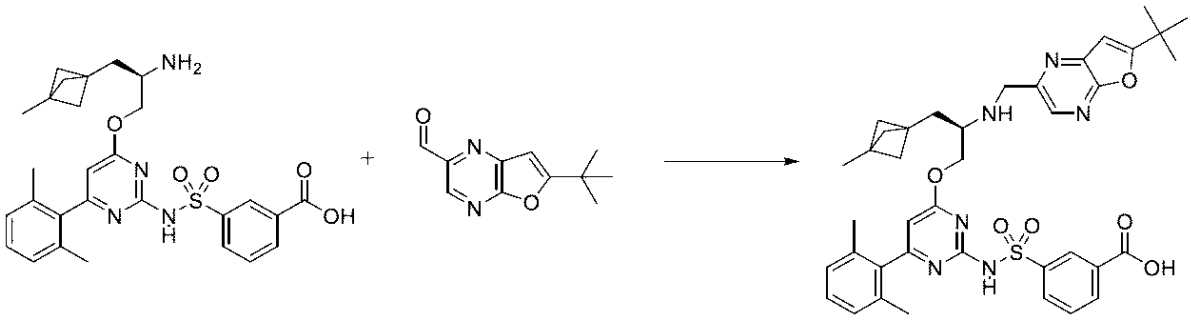


丸底フラスコ内で、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２５５ｍｇ、０．６１０２ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１２９ｍｇ、０．６３９３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）中で合わせた。懸濁液を室温の水浴中で撹拌しながら、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５２ｍｇ、３．６６３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。追加のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７０ｍｇ、０．７２８４ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（６ｍＬ）を添加して、粘度を低減した。反応混合物を、更に１．５時間撹拌した。これを氷水浴中で０℃に冷却した後、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、１５０ｍＬ）を添加した。撹拌後、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。得られた泡状固体を最小ＤＣＭ（およそ２～３ｍＬ）中に取り込み、ＥｔＯＡｃ（およそ５ｍＬ）を添加してトリチュレーションした。５分間の軽く撹拌した後、固体を真空濾過によって収集した。これにより、薄ベージュ色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１８０ｍｇ、５１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５３６．２０９３５、実測値５３７．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．０３分。ＬＣ法Ａ。

【０８２４】

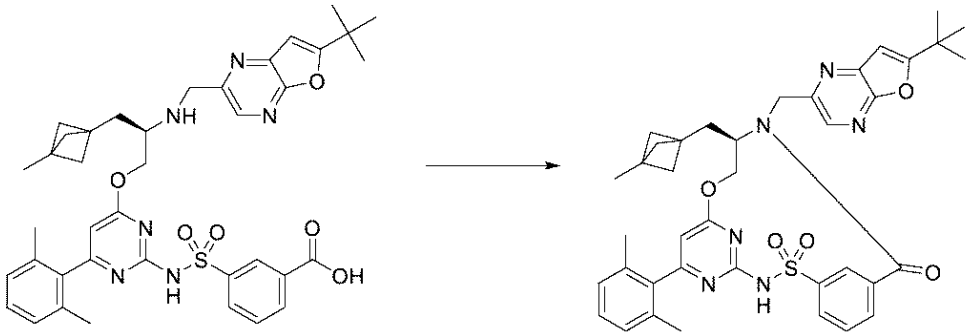
ステップ８：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７４１】

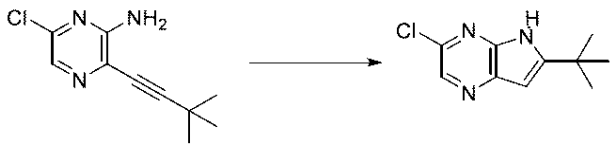


４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３０ｍｇ、０．０５２３５ｍｍｏｌ）及び６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（およそ１２．２９ｍｇ、０．０６０２０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．３ｍＬ）中で合わせた。氷酢酸（およそ６．２８７ｍｇ、５．９５４μＬ、０．１０４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃に冷却した後、ＤＩＥＡ（およそ２０．２９ｍｇ、２７．３５μＬ、０．１５７０ｍｍｏｌ）を添加した。１５分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ５５．４９ｍｇ、０．２６１８ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で１時間続けた。メタノール及び１Ｍ　ＨＣｌ水溶液の添加して反応物をクエンチした。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２３ｍｇ、５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２４．３０４３、実測値７２５．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４１分；ＬＣ法Ａ。

【０８２５】
ステップ９：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－５３）
【化７４２】



４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－３－（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２３ｍｇ、０．０３０２１ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（およそ６．８９５ｍｇ、０．０３９２７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中で合わせた。混合物を０℃に冷却した後、４－メチルモルホリン（およそ１５．２８ｍｇ、１６．６１μＬ、０．１５１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで加温させ、一晩撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（３－メチル－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（９．３ｍｇ、４３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０６．２９３７６、実測値７０７．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０１分；ＬＣ法Ａ。
【０８２６】
実施例１１９：化合物ＩＶ－５４の調製
ステップ１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
【化７４３】



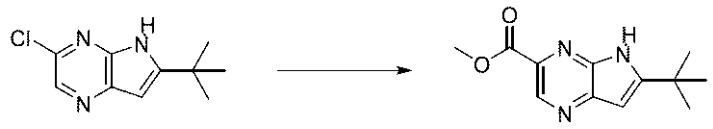
［１］カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３２ｇ、２８５．１７ｍｍｏｌ）を、６－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（２５．５６ｇ、１１２．８８ｍｍｏｌ）のｔ－ブタノール（３００ｍＬ）溶液に添加し、８０℃で２時間加熱した。粗混合物を減圧下で濃縮した。次いで、水（１００ｍＬ）を添加し、混合物を３０分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、相を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させて、オフホワイト色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（６．７６ｇ、

２８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．３８（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｄ、Ｊ＝２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、１．４３（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０９．０７２、実測値２１０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７４分。ＬＣ法Ｉ。

【０８２７】

ステップ２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化７４４】

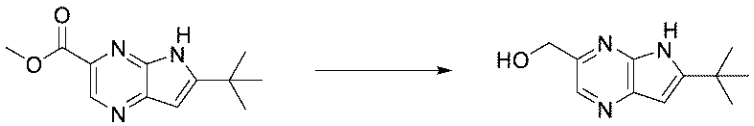


６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（６．７６ｇ、３１．２７３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８０ｍＬ）懸濁液に、トリエチルアミン（７．２６００ｇ、１０ｍＬ、７１．７４６ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気し、その後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロリド－ジクロロメタン錯体（１．２７ｇ、１．５５５２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、窒素通気を５分間継続した。その後、混合物を６０ｐｓｉの一酸化炭素圧下で８０℃で１８時間撹拌した。その後、混合物を室温まで冷却させ、セライトパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）ですすぎ、真空中で濃縮した。有機層を、水（２×１００ｍＬ）、及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗固体を氷冷ＭｅＣＮ中でトリチュレーションし、濾過し、最小量の氷冷ＭｅＣＮですすぎ、オフホワイト色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（５．８５ｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．４３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．９７（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｄ、Ｊ＝２．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３３．１１６４、実測値２３４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５８分、ＬＣ法Ｉ。

【０８２８】

ステップ３：（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール

【化７４５】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（５．６５ｇ、２３．３４９ｍｍｏｌ）及び水素化ホウ素ナトリウム（３．３２ｇ、８７．７５５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）懸濁液に、塩化セリウム（ＩＩＩ）（（７）水和物）（３２０ｍｇ、０．８５８９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応物を３時間撹拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム（１．５ｇ、３９．６４８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間３０分間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、１時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残りの水相をクロロホルム（５×５０ｍＬ）で抽出し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、白色の固体として（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（２．５ｇ、５２％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．７６（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．３７（ｓ、１Ｈ）、６．２８（ｄ、Ｊ＝２．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６３（ｄ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、２Ｈ）、１．３７（ｓ、９Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０５．１２１５、実測値２０６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３３分、ＬＣ法Ｉ。

【０８２９】

ステップ４：６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化７４６】

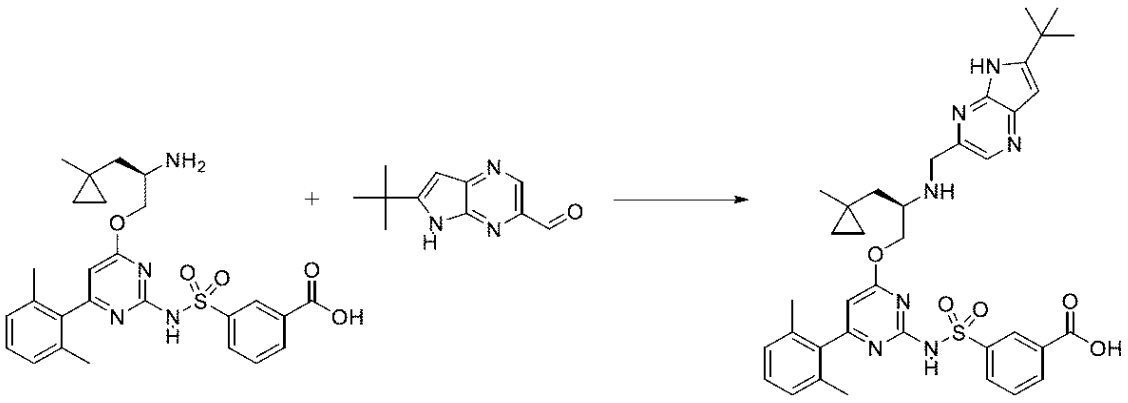


（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メタノール（２．５ｇ、１２．１６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１０ｍＬ）懸濁液に、デス・マーチンペルヨージナン（１０ｇ、２３．５７７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２０分間撹拌した。次いで、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。混合物を濾過し、層を分離した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した固体と再結合させた。合わせた固体をＤＭＳＯ（５００ｍＬ）中に溶解させ、濾過した。固体を水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、白色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（７５８ｍｇ、３０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，アセトン）δ　１１．３１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、１０．０３（ｓ、１Ｈ）、８．９１（ｓ、１Ｈ）、６．５８－６．５６（ｍ、１Ｈ）、１．５２（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２０３．１０５９、実測値２０４．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．３３分、ＬＣ法Ｊ。

【０８３０】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７４７】



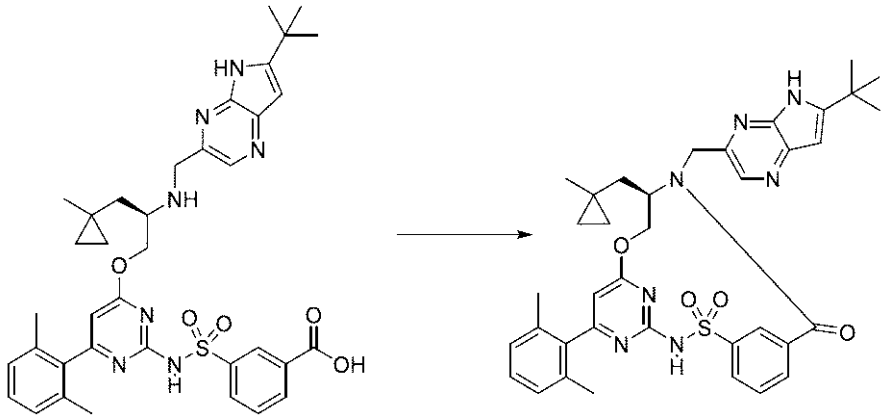
４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５１．５ｍｇ、０．０９４１４ｍｍｏｌ）、６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２０．１ｍｇ、０．０９８９０ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．５ｍＬ）、及び酢酸（８．０μＬ、０．１４０７ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（３２．８μＬ、０．１８８３ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０６．７ｍｇ、０．５０３４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で２時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル

／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、黄色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３７．１ｍｇ、５４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９７．３０４６、実測値６９８．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３９分。ＬＣ法Ａ。

【０８３１】

ステップ６：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチル－フェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－５４）

【化７４８】



３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３７．４ｍｇ、０．０５０９３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．１ｍＬ）中ＣＤＭＴ（１３．４ｍｇ、０．０７６３２ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（１６．８μＬ、０．１５２８ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に５時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、黄色の固体として、（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１５．３ｍｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．７９（ｓ、１Ｈ）、９．１７（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．８０（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．５９（ｓ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．７５－５．６４（ｍ、１Ｈ）、５．４５－５．３６（ｍ、１Ｈ）、４．３７－４．２４（ｍ、２Ｈ）、４．１０－３．９５（ｍ、１Ｈ）、２．０１（ｓ、６Ｈ）、１．８７－１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．４４（ｓ、１１Ｈ）、０．６１（ｓ、３Ｈ）、０．４３－０．３４（ｍ、１Ｈ）、０．３４－０．２４（ｍ、１Ｈ）、０．２

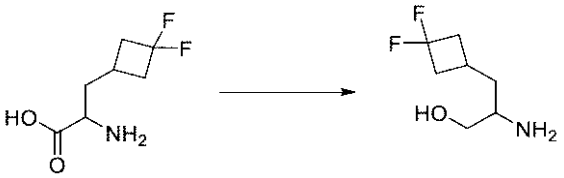
１－０．１２（ｍ、１Ｈ）、０．１１－０．０３（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７９．２９４０７、実測値６８０．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６分。ＬＣ法Ａ。

【０８３２】

実施例１２０：化合物ＩＶ－５５及び化合物ＩＶ－５６の調製

ステップ１：２－アミノ－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン－１－オール

【化７４９】

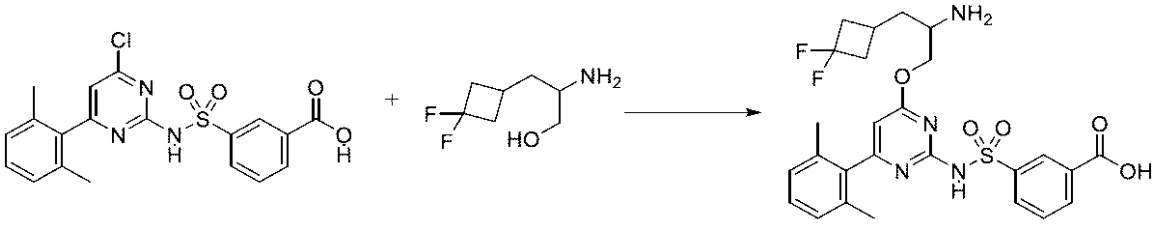


２－アミノ－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン酸（塩酸塩）（１．０ｇ、４．６３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を０℃に冷却後、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（１６．７ｍＬ　１Ｍ、１６．７０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温まで加温させ、一晩撹拌した。反応物を、０℃でメタノールを滴加してクエンチした。混合物を室温まで緩徐に加温させ、更に２時間撹拌させた。メタノール（３０ｍＬ）を緩徐に添加して反応物をクエンチし、次いでメタノール（３×５０ｍＬ）及びＤＣＥ（１×５ｍＬ）と共蒸発させた。次いで、粗物質をＤＣＭ（５０ｍＬ）中に懸濁し、ジオキサン中のＨＣｌ（およそ１５ｍＬ　４Ｍ溶液）で酸性化した。揮発物を減圧下で除去して、２－アミノ－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（９２３ｍｇ、９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１６５．０９６５３、実測値１６６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．１８分。ＬＣ法Ｂ。

【０８３３】

ステップ２：３－［［４－［２－アミノ－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７５０】



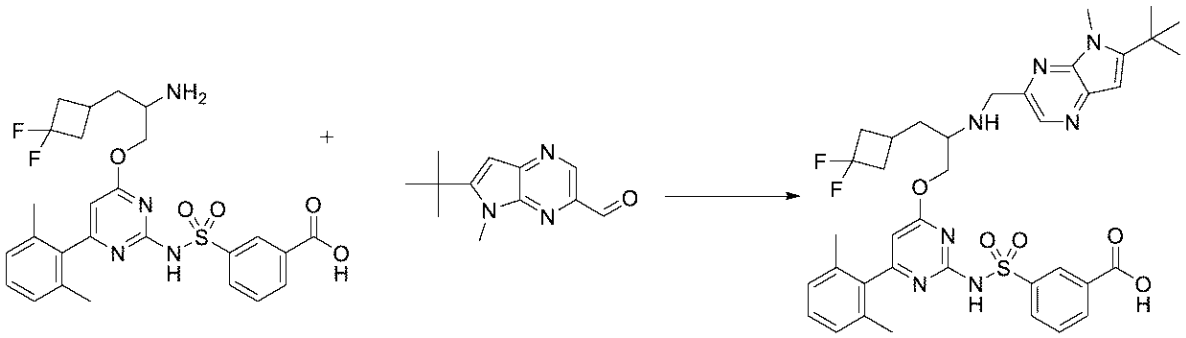
丸底フラスコ内で、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（５００ｍｇ、１．１９７ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン－１－オール（塩酸塩）（２６６ｍｇ、１．３１９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（７．５ｍＬ）中で合わせた。室温の水浴中で、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６９０ｍｇ、７．１８０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。これを０℃に冷却した後、氷冷ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、１５０ｍＬ）を添加してクエンチした。撹拌後、これをＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（１×１５０ｍＬ）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。得られた固体をＥｔＯＡｃ／イソプロパノール（４：１の比率でおよそ１０ｍＬ）中に取り込み、ヘキサン（およそ１２５ｍＬ）で沈殿させた。固体を真空濾過により収集して、ベージュ色の固体として３－［［４－［２－アミノ－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５８７ｍ

ｇ、８４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５４６．１７４８７、実測値５４７．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．８８分。ＬＣ法Ａ。

【０８３４】

ステップ３：３－［［４－［２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７５１】

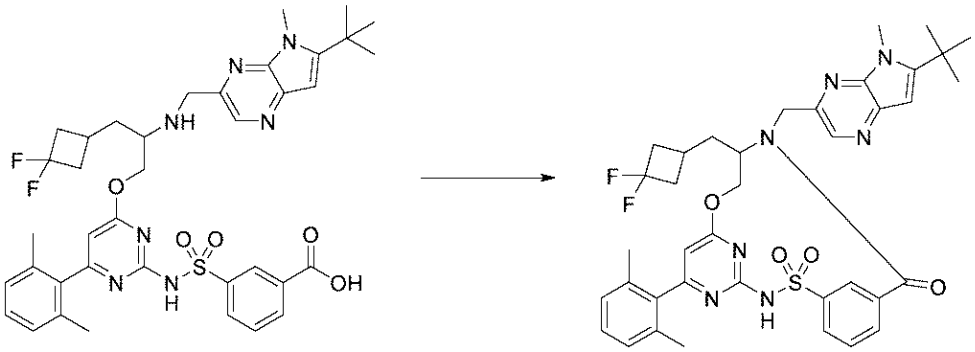


４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［２－アミノ－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３５ｍｇ、０．０６００３ｍｍｏｌ）及び６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（およそ１４．３５ｍｇ、０．０６６０３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中で合わせた。氷酢酸（およそ７．２１２ｍｇ、６．８３０μＬ、０．１２０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃に冷却した後、ＤＩＥＡ（およそ２３．２８ｍｇ、３１．３７μＬ、０．１８０１ｍｍｏｌ）を添加した。１５分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ６３．６２ｍｇ、０．３００２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌させた。メタノール及び１Ｍ　ＨＣｌ水溶液を添加してクエンチした。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、３－［［４－［２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（３１ｍｇ、６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７４７．３０１４５、実測値７４８．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．２４分；ＬＣ法Ａ。

【０８３５】

ステップ４：１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化７５２】

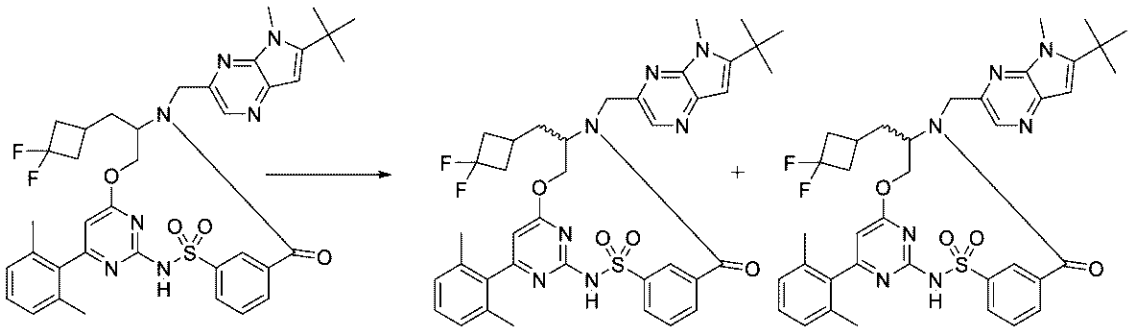


４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（塩酸塩）（３１ｍｇ、０．０３９５２ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（およそ１０．４１ｍｇ、０．０５９２８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中で合わせた。溶液を０℃に冷却した後、４－メチルモルホリン（およそ１９．９９ｍｇ、２１．７３μＬ、０．１９７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで緩徐に加温させ、一晩撹拌した。濾過後、逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２４．４ｍｇ、８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２９．２９０９、実測値７３０．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５７分；ＬＣ法Ａ。

【０８３６】

ステップ５：１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体１、（化合物ＩＶ－５５）、及び１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体２、（化合物ＩＶ－５６）

【化７５３】



異性体１　　異性体２

１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２４．４ｍｇ、０．０３３４３ｍｍｏｌ）のエナンチオマーを、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＣカラム（２１．２×２５０ｍｍ、５μｍ）を４０℃で使用したキラルＳＦＣにより分離した。移動相は、流量８０ｍＬ／分で、４８％ＭｅＯＨ（２０ｍＭ　ＮＨ$_{3}$）、４２％ＣＯ$_{2}$であった。試料の濃度はメタノール中１５．３ｍｇ／ｍＬであり、注入量８００μＬ、２０５バールの出口圧力、２１０ｎｍの検出波長であった。各々得られたエナンチオマーを逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製した。ピーク１、異性体１として、１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（８．１ｍｇ、６６％）を黄色の固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　７２９．２９０９、実測値７３０．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５７分。ピーク２、異性体２として１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－１１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（８．４ｍｇ、６７％）を薄黄色の固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２９．２９０９、実測値７３０．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５８分。ＬＣ法Ａ。

【０８３７】

実施例１２１：化合物ＩＶ－６０及び化合物ＩＶ－６１の調製

ステップ１：２－アミノ－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エタノール

【化７５４】



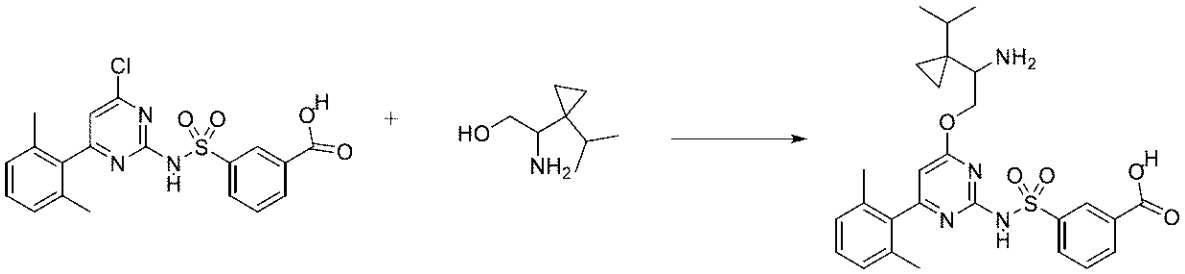
２－アミノ－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）酢酸（塩酸塩）（７００ｍｇ、３．６１４ｍｍｏｌ）を窒素ラインを有する窒素パージフラスコ内のＴＨＦ（６ｍＬ）と合わせた。フラスコを氷浴中で０℃に冷却し、ＢＨ$_{3}$（１５ｍＬ　１Ｍ、１５．００ｍｍｏｌ）（ＴＨＦ中）をシリンジで添加した。５分後、氷浴を除去し、反応混合物を室温ま

で加温させた。２０分後に窒素ラインを外し、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、メタノール（１５ｍＬ）を添加してクエンチした。反応混合物を室温まで加温し、２時間撹拌した。揮発物を回転蒸発によって除去し、次いで、追加の１５ｍＬのメタノールを添加し、回転蒸発によって除去した。得られた残渣を、１５ｍＬのＴＨＦで希釈し、３回蒸発させた。その後、生成物をＤＣＭ中に懸濁させ、ＨＣｌで酸性化し、その後、最終的に蒸発させて、２－アミノ－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エタノール（塩酸塩）（５０３ｍｇ、７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１４３．１３１０１、実測値１４４．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．２５分；ＬＣ法Ｂ。

【０８３８】

ステップ２：３－［［４－［２－アミノ－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７５５】

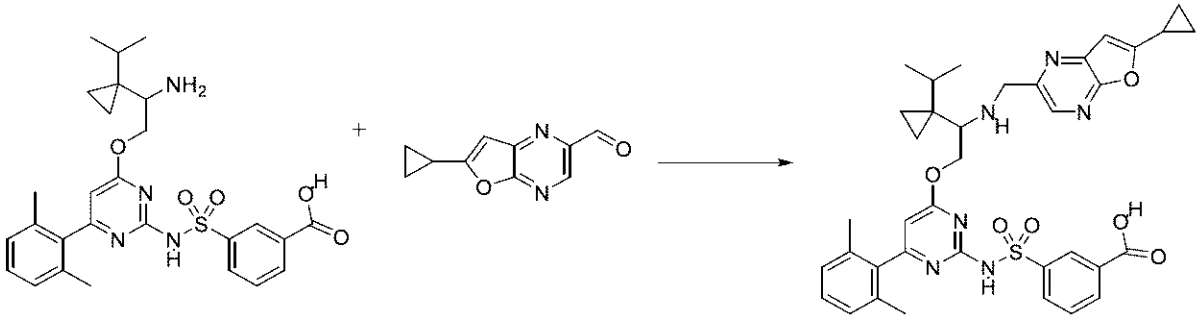


３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（５００ｍｇ、１．１９７ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（３ｍＬ）中２－アミノ－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エタノール（塩酸塩）（２４０ｍｇ、１．３３６ｍｍｏｌ）と合わせ、反応混合物が均質な懸濁液になるまで室温で撹拌した（５分）。ＮａＯｔＢｕ（７００ｍｇ、７．２８４ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で２５分間撹拌した。次いで、反応物を４０℃まで更に２５分間加熱した。反応物を室温まで冷却させ、反応混合物を３０ｍＬの酢酸エチルと３０ｍＬの１Ｍ　ＨＣｌとの間で分配した。層を分離し、水層を更に３×２０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。水層を３０ｍＬのブラインで希釈し、更に２×２０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－［［４－［２－アミノ－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６６２ｍｇ、９７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２４．２０９３５、実測値５２５．５（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：０．４６分。ＬＣ法Ｂ。

【０８３９】

ステップ３：３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７５６】

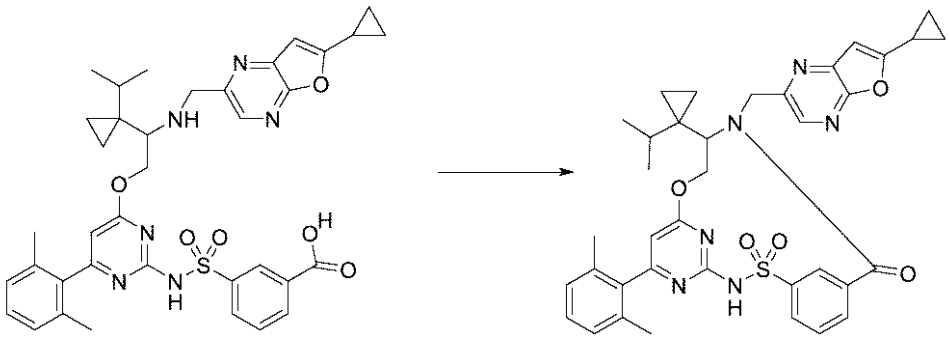


３－［［４－［２－アミノ－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（６０ｍｇ、０．１０６９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．４ｍＬ）中６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（およそ２２．１３ｍｇ、０．１１７６ｍｍｏｌ）と合わせた。ＡｃＯＨ（およそ１１．５５ｍｇ、１０．９４μＬ、０．１９２４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、反応物を氷水浴中で０℃まで冷却し、ＤＩＰＥＡ（およそ３３．１６ｍｇ、４４．６９μＬ、０．２５６６ｍｍｏｌ）。０℃で１５分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ１３５．９ｍｇ、０．６４１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌ（水性）でクエンチし、メタノール及びＤＭＳＯで均質になるまで希釈し、次いで、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４５．１ｍｇ、５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６９６．２７３、実測値６９７．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５５分；ＬＣ法Ｂ。

【０８４０】

ステップ４：１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピルシクロプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン

【化７５７】



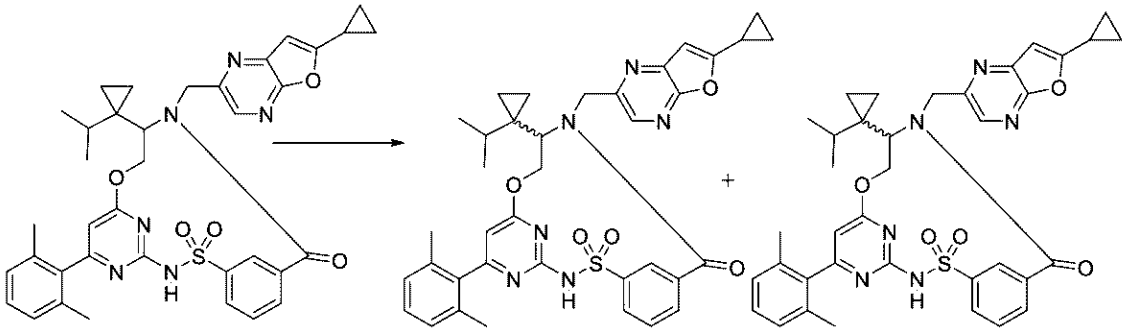
３－［［４－［２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルアミノ］－２－（１－イソプロピルシクロプロピル）エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（４５．１ｍｇ、０．０６１５０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中ＣＤＭＴ（１７ｍｇ、０．０９６８３ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（５０μＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）をシリンジで滴加し、反応混合物を室温で指定時間撹拌した。次いで反応物を減圧下で蒸発させ、結果として得られた残渣を、０～１５％メタノール／ＤＣＭ勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピルシクロプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１７．３ｍｇ、４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７８．２６２４５、実測値６７９．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．７９分；ＬＣ法Ｂ。

【０８４１】

ステップ５：１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メ

チル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピルシクロプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体１（化合物ＩＶ－６０）、及び１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピルシクロプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体２（化合物ＩＶ－６１）

【化７５８】



異性体１　　異性体２

１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピルシクロプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１７．３ｍｇ、０．０２５４９ｍｍｏｌ）のエナンチオマーを、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＳ（２１．２×２５０ｍｍ、５μＭ）カラムを４０℃で使用したキラルＳＦＣにより分離した。移動相は、流量７０ｍＬ／分で、３８％ＭｅＯＨ（２０ｍＭNH_3）、６２％CO_2であった。試料の濃度はメタノール（修飾剤なし）中１０．８ｍｇ／ｍＬであり、注入量は８００μＬ、１７１バールの出口圧力、及び検出波長２１０ｎｍであった。第１の溶出エナンチオマーを収集し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により更に精製して、エナンチオマー１（ピーク１、ＳＦＣ）、１２－［（６－シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピルシクロプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４．６ｍｇ、２５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．７５（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３２（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、６．２０（ｓ、１Ｈ）、５．４２－５．２９（ｍ、２Ｈ）、４．５８（ｄ、Ｊ＝１５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、２．１３（ｄｄｄ、Ｊ＝１３．６、８．２、５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、６Ｈ）、１．８７（ｐ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．１５（ｄｄｔ、Ｊ＝１１．２、８．４、２．９　Ｈｚ、４Ｈ）、０．９５（ｄｔ、Ｊ＝１０．６、６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、０．８３（ｄｔ、Ｊ＝１０．４、５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、０．７１－０．５２（ｍ、７Ｈ）、０．１８－０．０９（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７８．２６２４５、実測値６７９．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９９分。及びエナンチオマー２（ピーク２　ＳＦＣ）、１２－［（６－

シクロプロピルフロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－（１－イソプロピルシクロプロピル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ⁶－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４．６ｍｇ、２６％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），５．４５－５．３７（ｍ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３４（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ），１．９０－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，４Ｈ），０．９５（ｄｔ，Ｊ＝１０．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），０．８４（ｄｔ，Ｊ＝１０．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．６８－０．５２（ｍ，７Ｈ），０．１８－０．１０（ｍ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７８．２６２４５、実測値６７９．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９８分。ＬＣ法Ａ。

【０８４２】

実施例１２２：化合物ＩＶ－６３の調製

ステップ１：（２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）メタノール

【化７５９】



ＤＭＦ（２４ｍＬ）中の（２－アミノピリミジン－４－イル）メタノール（１ｇ、７．９９１８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オン（１．４４２０ｇ、１．０３ｍＬ、８．７３７９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２日間撹拌した。次いで溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）を添加した。有機層を分離し、水溶液を酢酸エチルを使用して３回抽出した（２０ｍＬ×３）。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）を使用して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物をジエチルエーテル（２０ｍＬ）中でトリチュレーションして、黄色がかった固体として（２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）メタノール（７６０ｍｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．７２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７０（ｓ、２Ｈ）、３．１６－３．００（ｍ、１Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）．１つの交換可能なプロトンが欠落している。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９１．１０５９、実測値１９２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１９分。ＬＣ法Ｋ。

【０８４３】

ステップ２：２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－カルバルデヒド

【化７６０】



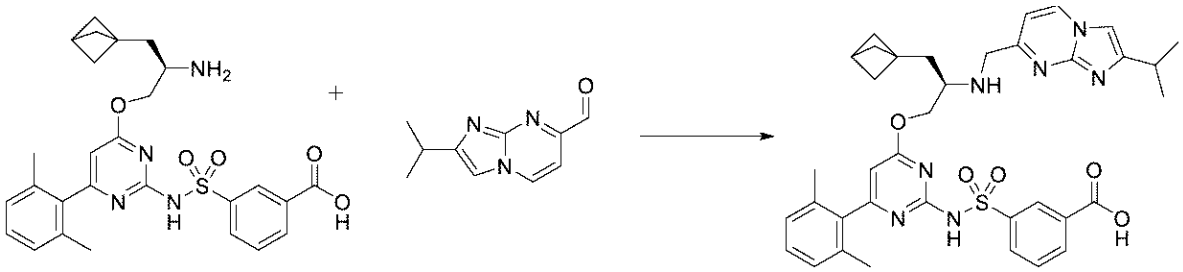
（２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）メタノール（７６０ｍｇ、３．７７５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液にMnO_2（３．４５ｇ、３９．６８４ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で３日間撹拌し、その後、反応混合物をセ

ライトパッドに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮して、淡黄色がかった粉末として２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－カルバルデヒド（２８１．６ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．０２（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３１－３．２０（ｍ、１Ｈ）、１．４３（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１８９．０９０２、実測値１９０．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．３２分。ＬＣ法Ｋ。

【０８４４】

ステップ３：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７６１】

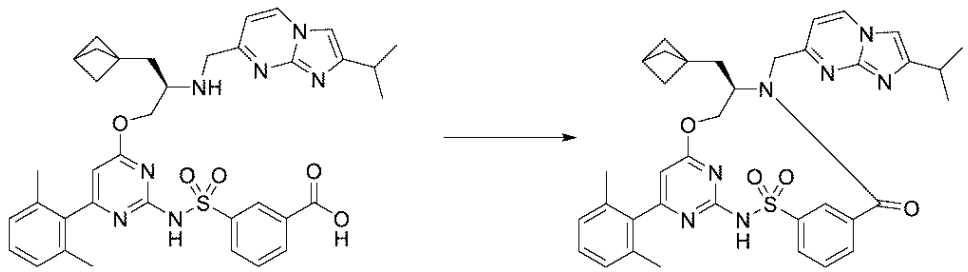


４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０８０４９ｍｍｏｌ）及び２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－カルバルデヒド（１５．３ｍｇ、０．０８０８６ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（３５０μＬ）撹拌混合物に、氷酢酸（１５μＬ、０．２６３８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）をこの順序で、窒素下０℃で添加した。２分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６４ｍｇ、０．３０２０ｍｍｏｌ）を黄色の溶液に添加した。不均一反応物をその温度で１５分間撹拌した。その後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）でクエンチし、分取逆相ＨＰＬＣ［１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水（５ｍＭ　ＨＣｌ含有）］により精製して、黄色の固体として生成物を得た。３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（二塩酸塩）（４１ｍｇ、６６％）ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　６９５．２８９、実測値６９６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．０４分。ＬＣ法Ａ。

【０８４５】

ステップ４：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－６３）

【化７６２】



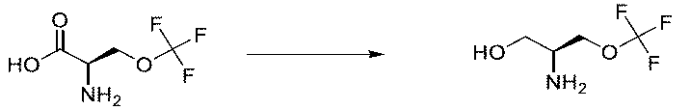
３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［（２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（二塩酸塩）（４１ｍｇ、０．０５３３３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２．０ｍＬ）撹拌溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１３ｍｇ、０．０７４０４ｍｍｏｌ）（ＣＤＭＴ）、続いて、４－メチルモルホリン（５０μＬ、０．４５４８ｍｍｏｌ）を窒素下０～４℃（氷水浴）で添加した。黄色の反応物をその温度で５分間撹拌させ、その後、室温で３時間撹拌させた。分取逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／水、修飾剤として５ｍＭ　ＨＣｌ）により反応混合物を精製して、白色の固体として生成物を得た。（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［（２－イソプロピルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（塩酸塩）（２５．５ｍｇ、６６％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ　９．０８（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．８６（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５－７．９１（ｍ、１Ｈ）、７．８５－７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、Ｊ＝９．１、７．３　Ｈｚ、２Ｈ）、７．２９（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．３１（ｓ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、Ｊ＝１０．７、３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１９（ｄ、Ｊ＝１７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１（ｄ、Ｊ＝１７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｔ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｔｔ、Ｊ＝１１．３、３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、３．２４（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４３（ｓ、１Ｈ）、２．１４（ｓ、６Ｈ）、２．０４（ｄｄ、Ｊ＝１５．７、１０．５　Ｈｚ、１Ｈ）、１．８４（ｄｄ、Ｊ＝１５．７、３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５８（ｓ、６Ｈ）、１．４４（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値６７７．２７８４４、実測値６７８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．３３分。ＬＣ法Ａ。

【０８４６】

実施例１２３：化合物ＩＶ－７０の調製

ステップ１：（２Ｓ）－２－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）プロパン－１－オール

【化７６３】



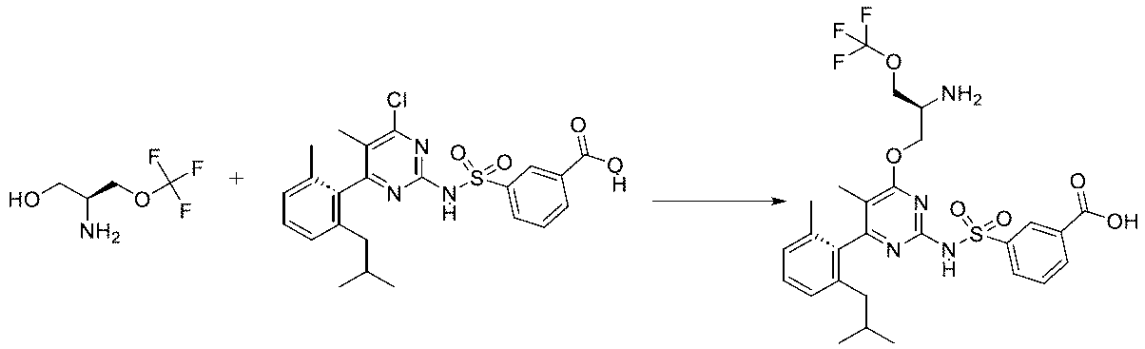
（２Ｒ）－２－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）プロパン酸（塩酸塩）（２５０ｍｇ、１．１９３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）中ボラン：テトラヒドロフラン（４ｍＬ１Ｍ、４．０００ｍｍｏｌ）と窒素でパージしたバイアル中で０℃で合わせた。反応物を１０分後に室温まで加温させ、７２時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、２０ｍＬのメ

タノールでクエンチし、２０分後、室温まで加温した。２時間後、揮発物を回転蒸発により除去し、２０ｍＬのメタノールを再び添加し、蒸発させ、続いて２０ｍＬのＴＨＦを添加し、蒸発を２回行った。得られた生成物をＤＣＭ中に溶解させ、ジオキサン中のＨＣｌ（９００μＬ　４Ｍ、３．６００ｍｍｏｌ）を添加し、揮発物を除去して、（２Ｓ）－２－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１８５ｍｇ、７９％）を得た。

【０８４７】

ステップ２：３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｓ）－２－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸

【化７６４】

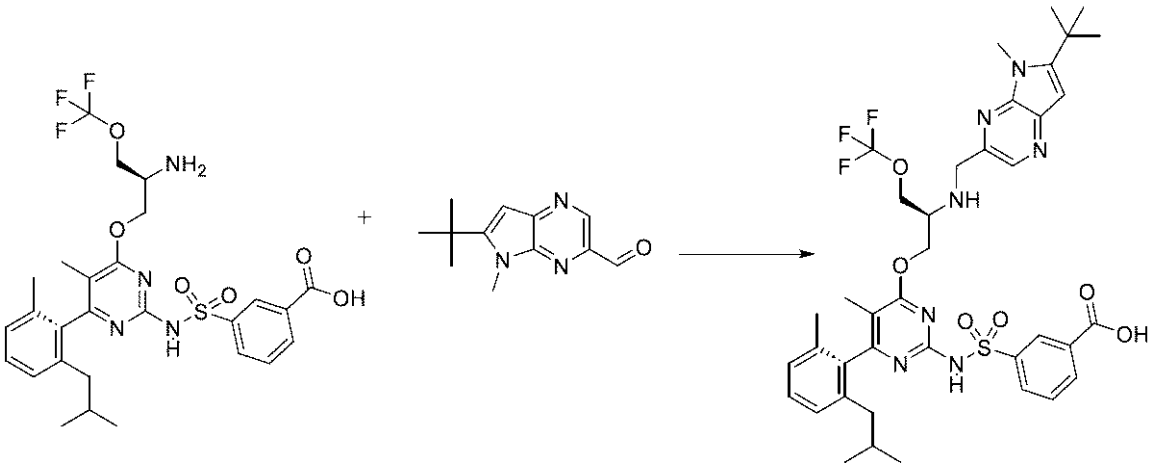


（２Ｓ）－２－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）プロパン－１－オール（塩酸塩）（１００ｍｇ、０．５１１３ｍｍｏｌ）を（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１８５ｍｇ、０．３９０３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（９００μＬ）溶液と合わせた。反応物を室温で１５分間撹拌し、その後ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２５０ｍｇ、２．６０１ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応物が温かい感触になり、追加の外部加熱なしで４５分間撹拌した。次いで、反応混合物を、１ｍＬのジオキサン中４ＭＨＣｌで酸性化し、ＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）によって精製して、３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｓ）－２－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（８２．０ｍｇ、３３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値５９６．１９１６５、実測値５９７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５２分。ＬＣ法Ｂ。

【０８４８】

ステップ３：３－｛［（５Ｐ，５Ｐ）－４－［（２Ｓ）－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－３－（トリフルオロメトキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸

【化７６５】

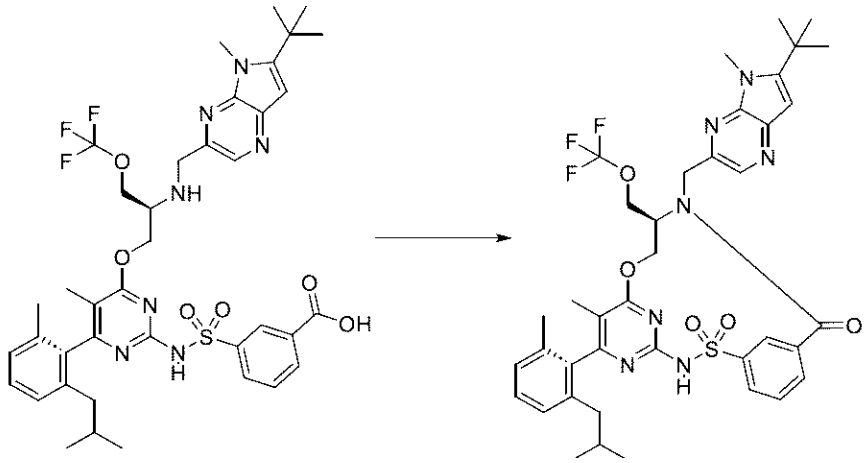


３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｓ）－２－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（１８ｍｇ、０．０２８４３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．４ｍＬ）中６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（７ｍｇ、０．０３２２２ｍｍｏｌ）と合わせた。室温で５分間撹拌した後、ＡｃＯＨ（５μＬ、０．０８７９２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１５分間撹拌を続けた。反応混合物を氷浴中で０℃に冷却し、ＤＩＰＥＡ（２０μＬ、０．１１４８ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１５分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４５ｍｇ、０．２１２３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。０℃で９０分間撹拌した後、反応物を０．３ｍＬの１Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、その後、均質になるまでメタノールで希釈した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－｛［（５Ｐ，５Ｐ）－４－［（２Ｓ）－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－３－（トリフルオロメトキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（１１．１ｍｇ、４７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７９７．３１８２４、実測値７９８．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６６分；ＬＣ法Ｂ。

【０８４９】

ステップ４：（６Ｐ，１１Ｓ）－１２－（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－１１－［（トリフルオロメトキシ）メチル］－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１^｛４，８｝］ノナデカ－１（１７），４，６，８（１９），１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（化合物ＩＶ－７０）

【化７６６】



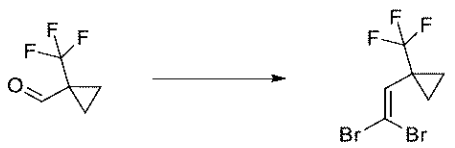
３－｛［（５Ｐ，５Ｐ）－４－［（２Ｓ）－２－［（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－３－（トリフルオロメトキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（１１．１ｍｇ、０．０１３３０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１．５ｍＬ）中ＣＤＭＴ（３．５ｍｇ、０．０１９９４ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（１０μＬ、０．０９０９５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を回転蒸発によって濃縮し、揮発物を除去した後、結果として得られた残渣を１：１　ＤＭＳＯ／メタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）によって精製して、（６Ｐ，１１Ｓ）－１２－（｛６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－１１－［（トリフルオロメトキシ）メチル］－９－オキサ－２λ⁶－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１^｛４，８｝］ノナデカ－１（１７），４，６，８（１９），１４（１８），１５－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（３．８ｍｇ、３６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７７９．３０７７、実測値７８０．５（Ｍ＋１）⁺；保持時間：２．１２分；ＬＣ法Ａ。¹Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ₃）δ　８．９２（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｓ、１Ｈ）、７．１０（ｄｄ、Ｊ＝１５．２、７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、５．６６－５．５９（ｍ、１Ｈ）、５．５５（ｄ、Ｊ＝１５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６３（ｓ、１Ｈ）、４．５２（ｄ、Ｊ＝１５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｔ、Ｊ＝１１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２（ｔ、Ｊ＝９．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｓ、１Ｈ）、４．１４（ｓ、３Ｈ）、２．２２－２．１０（ｍ、２Ｈ）、１．９１（ｓ、３Ｈ）、１．８０－１．７６（ｍ、１Ｈ）、１．７１（ｓ、３Ｈ）、１．５３（ｓ、９Ｈ）、０．８０（ｄｄ、Ｊ＝６．６、１．８　Ｈｚ、６Ｈ）．

【０８５０】

実施例１２４：化合物ＩＶ－７６の調製

ステップ１：１－（２，２－ジブロモビニル）－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン

【化７６７】

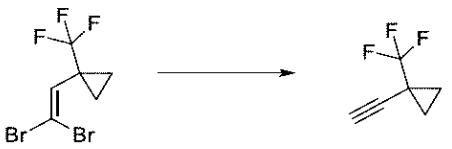


１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルバルデヒド（１３．８８６ｇ、１００．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液に、CBr_4（５０ｇ、１５０．７７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を水浴に入れ、トリフェニルホスフィン（８０ｇ、３０５．０１ｍｍｏｌ）を１時間かけて少量ずつに分けて添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。沈殿物をセライトパッドで濾過し、セライトケーキをＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で慎重に蒸発させ、生成物をペンタン（３００ｍＬ）中で４時間トリチュレーションした。沈殿物をシリカパッドで濾過し、シリカケーキをペンタン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下で慎重に除去して、無色の液体として１－（２，２－ジブロモビニル）－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン（２７．５ｇ、７０％）を得た。

【０８５１】

ステップ２：１－エチニル－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン

【化７６８】

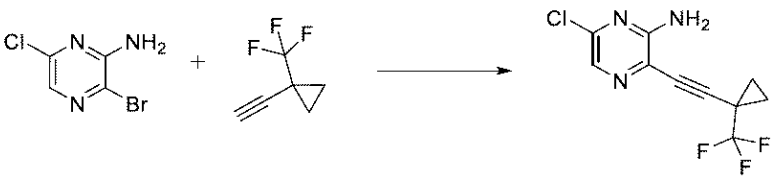


無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の１－（２，２－ジブロモビニル）－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン（２７．５ｇ、７０．１７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン溶液）（６２ｍＬ　２．５Ｍ、１５５．００ｍｍｏｌ）を－７８℃で３０分かけて滴加した。添加後、反応混合物を－７８℃で１．５時間撹拌した。次いで、これを塩化アンモニウム（７ｍＬ）でクエンチし、硫酸マグネシウムで乾燥させ、セライトパッドで濾過して、ＴＨＦ中の溶液として１－エチニル－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンを得た。生成物を次のステップで溶液としてそのまま使用した。

【０８５２】

ステップ３：６－クロロ－３－［２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］エチニル］ピラジン－２－アミン

【化７６９】



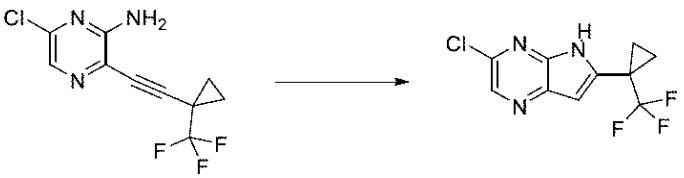
１－エチニル－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン（９．４１０４ｇ、７０．１７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液を含有する窒素雰囲気下のフラスコ内に、３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－アミン（７．２９ｇ、３４．９７３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１１．６１６ｇ、１６ｍＬ、１１４．７９ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２．５３ｇ、３．６０４５ｍｍｏｌ）、及びヨウ化銅（７２５ｍｇ、３．８０６８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物を、窒素雰囲気下（密封管）、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、ケーキをアセトニトリル（５×３０ｍＬ）で洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、結果として得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）

により精製して、橙色の固体として６－クロロ－３－［２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］エチニル］ピラジン－２－アミン（８．８０ｇ、９６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６１．０２８１、実測値２６２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８分。ＬＣ法Ｉ。

【０８５３】

ステップ４：３－クロロ－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化７７０】

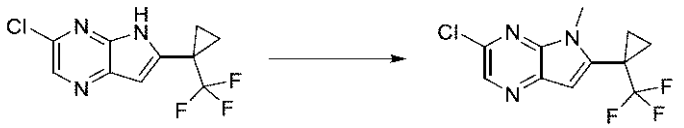


カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１２ｇ、１０６．９４ｍｍｏｌ）を６－クロロ－３－［２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］エチニル］ピラジン－２－アミン（８．８０ｇ、３３．６０２ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（１７０ｍＬ）溶液に添加し、７０℃で１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却させ、次いで水（２０ｍＬ）でクエンチした。揮発物を減圧下で除去し、飽和塩化アンモニウム水溶液（３００ｍＬ）を添加した。混合物を０℃に冷却し、２０分間撹拌した。結果として得られた沈殿物を濾過し、蒸留水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。沈殿物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の固体として３－クロロ－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（８．７４ｇ、９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６１．０２８１、実測値２６２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７４分。この生成物を更に精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ法Ｉ。

【０８５４】

ステップ５：３－クロロ－５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化７７１】



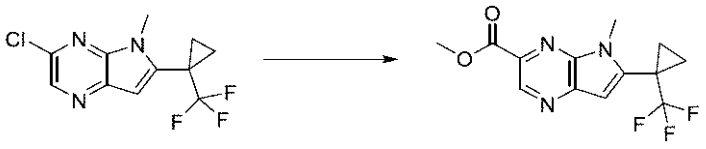
水素化ナトリウム（油中６０％ｗ／ｗ）（１．１８ｇ、２９．５０３ｍｍｏｌ）を３－クロロ－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３．８１ｇ、１４．２４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７６ｍＬ）溶液に０℃で少量ずつ添加した。懸濁液をこの温度で１５分間撹拌した。硫酸ジメチル（２．７９３ｇ、２．１ｍＬ、２２．１９３ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で１５分間撹拌させた。次いで、反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をまた０℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）でクエンチした。結果として得られた沈殿物を濾過し、純水（２×２５ｍＬ）及び少量のヘプタン（５ｍＬ）で洗浄し、その後、高真空下で乾燥させて、褐色の固体として所望の生成物３．６５ｇを得た。濾液を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた沈殿物を逆相クロマトグラフィー（勾配：５～１００％ＭｅＣＮ／水）により精製して、濃黄色の固体として所望の生成物３１８ｍｇを得た。得られた２つの生成物を合わせて、３－クロロ－５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３．９６ｇ、１０１％）を褐色の固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７５．０４３

７、実測値２７６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８９分。ＬＣ法Ｉ。

【０８５５】

ステップ６：５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化７７２】

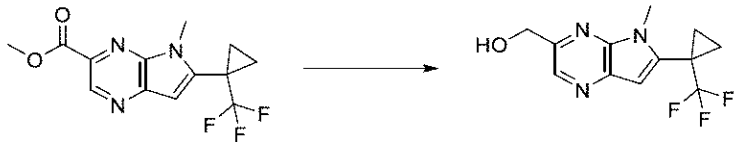


３－クロロ－５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３．９６ｇ、１４．３５１ｍｍｏｌ）の無水メタノール（７２ｍＬ）懸濁液にトリエチルアミン（４．５０１２ｇ、６．２ｍＬ、４４．４８３ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気し、その後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロリド－ジクロロメタン錯体（５９２ｍｇ、０．７２４９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、窒素通気を５分間継続した。その後、混合物を５０ｐｓｉの一酸化炭素圧下で１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、セライトパッドに通して濾過した。セライトケーキをＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。その後、水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、薄黄色の固体として５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（３．７２ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．２４（ｓ、１Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、１．６９－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．３２－１．２７（ｍ、２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－６８．５５（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値２９９．０８８２、実測値３００．０（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：３．９６分。ＬＣ法Ｊ。

【０８５６】

ステップ７：［５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール

【化７７３】



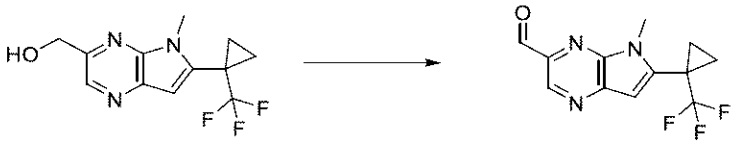
－７８℃の５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１．１ｇ、３．６７２２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（４０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＩＢＡＬ（トルエン溶液）（４ｍＬ　１Ｍ、４．０００ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物をこの温度で１時間撹拌し、その後、ＤＩＢＡＬ（トルエン溶液）（０．５ｍＬ　１Ｍ、０．５０００ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ＤＩＢＡＬ（トルエン溶液）（０．５ｍＬ　１Ｍ、０．５０００ｍｍｏｌ）を再び添加した。反応物を１時間撹拌し、その後、温度を０℃に加温させた。ロッシェル塩の飽和溶液（２０ｍＬ）、続いてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を添加し、混合物をこの温度で１６時間激しく撹拌した。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を無水ＤＣＭ（４０ｍＬ）中に溶解させた。ＤＩＢＡＬ（トルエン溶液

）（４．４ｍＬ　１Ｍ、４．４０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で溶液に滴加した。反応物をこの温度で１時間撹拌し、その後、ＤＩＢＡＬ（トルエン溶液）（１ｍＬ　１Ｍ、１．００００ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、温度を０℃に加温した。ロッシェル塩の飽和溶液（２０ｍＬ）、続いてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を添加し、混合物をこの温度で１時間激しく撹拌した。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体として、［５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール（９２５ｍｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５０（ｓ、１Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、４．９５（ｓ、２Ｈ）、３．９６（ｓ、３Ｈ）、１．６６－１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．３０－１．２４（ｍ、２Ｈ）、（１Ｈ欠落、不安定プロトン）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－６８．６７（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７１．０９３２、実測値２７２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５５分。ＬＣ法Ｉ。

【０８５７】

ステップ８：５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化７７４】



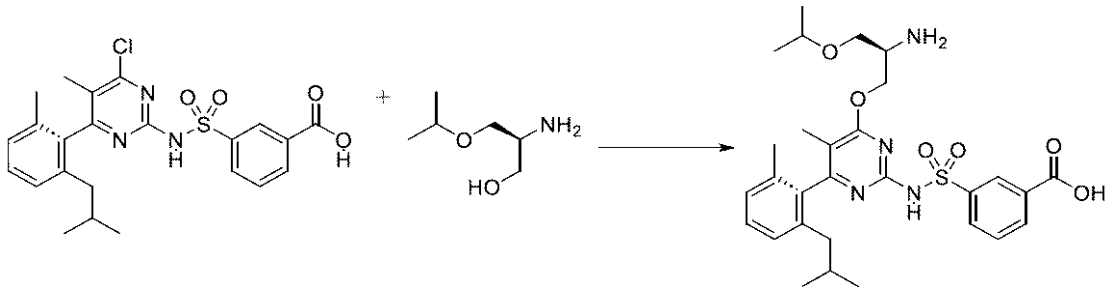
０℃の［５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール（９２５ｍｇ、３．３７６２ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（２４ｍＬ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（１．８ｇ、４．２４３９ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で１時間撹拌した。デス・マーチンペルヨージナン（５００ｍｇ、１．１７８９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）、水（２５ｍＬ）、及び１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（１０ｍＬ、ｐＨ＝９にするため）の混合物を添加し、反応混合物を１０分間撹拌した。相を分離し、水相をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、薄黄色の固体として５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（７９１ｍｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．２０（ｓ、１Ｈ）、９．１２（ｓ、１Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、１．７１－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．３５－１．２９（ｍ、２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－６８．４６（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６９．０７７６、実測値２７０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０２分。ＬＣ法Ｊ。

【０８５８】

ステップ９：３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（プロパン－２－イルオキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸

Ｅ３０５５６－１７７１　Ｊｏｈｎｎｙ　Ｕｙ

【化７７５】

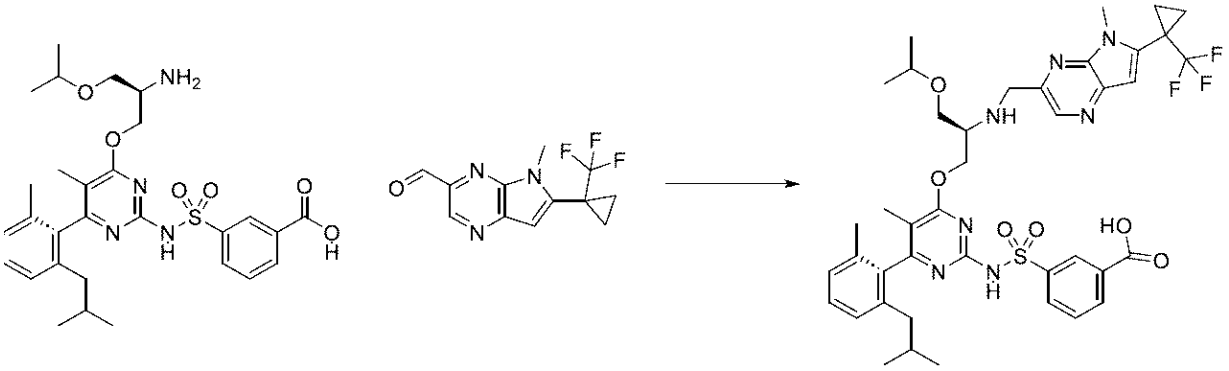


丸底フラスコ内で、（５Ｐ）－３－［［４－クロロ－６－（２－イソブチル－６－メチル－フェニル）－５－メチル－ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（５００ｍｇ、１．０５５ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－アミノ－３－イソプロポキシ－プロパン－１－オール（塩酸塩）（１９７ｍｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（７．５ｍＬ）中で合わせた。室温の水浴中で、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ナトリウム塩）（６０８ｍｇ、６．３２７ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、氷冷１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１５０ｍＬ）でクエンチした。撹拌後、混合物をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。得られた白色固体を、ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨの４：１混合物（１００ｍＬ）に取り込んだ。これをブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）を、得られた白色固体に添加した。懸濁液をスラリーとして３０分間撹拌した。固体を真空濾過により収集し、ＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）ですすいだ。３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（プロパン－２－イルオキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（５８４ｍｇ、９１％）を白色の固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５７０．２５１２、実測値５７１．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１分。ＬＣ法Ａ。

【０８５９】

ステップ１０：３－｛［（３Ｐ，３Ｐ）－５－メチル－４－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－６－［（２Ｒ）－２－［（｛５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－３－（プロパン－２－イルオキシ）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸

【化７７６】



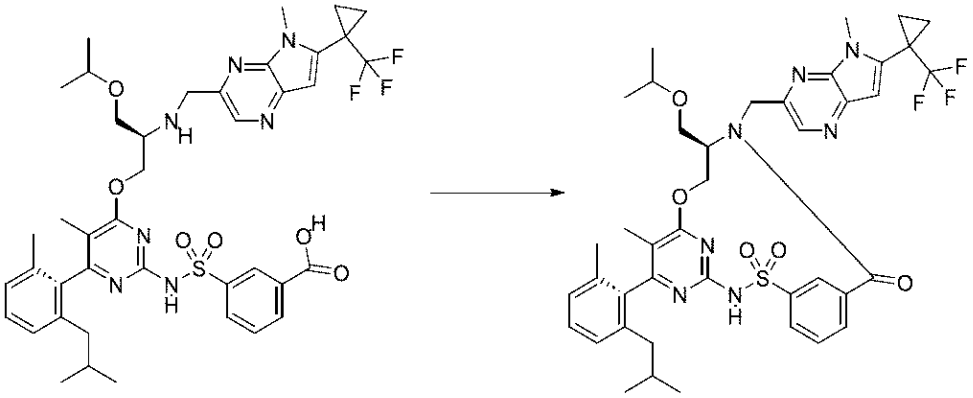
３－｛［（１Ｐ）－４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（プロパン－２－イルオキシ）プロポキシ］－５－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（５０ｍｇ、０．０８２３５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２３ｍｇ、０．

０８５４３ｍｍｏｌ）と合わせた。反応混合物を室温で５分間撹拌した。酢酸（１０μＬ、０．１７５８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で更に１０分間撹拌した。次いで、反応混合物を０℃に冷却し、ＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２２９６ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、５分後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２０ｍｇ、０．５６６２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物を３Ｍ　ＨＣｌ（０．３ｍＬ）でクエンチし、混合物が均質になるまでメタノールで希釈した。濾過後、反応混合物を分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－｛［（３Ｐ，３Ｐ）－５－メチル－４－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－６－［（２Ｒ）－２－［（｛５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－３－（プロパン－２－イルオキシ）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（３６ｍｇ、５１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値８２３．３３３８６、実測値８２４．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６７分；ＬＣ法Ｂ。

【０８６０】

ステップ１０：（５Ｐ，１１Ｒ）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－１２－（｛５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）－１１－［（プロパン－２－イルオキシ）メチル］－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１^｛４，８｝］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（化合物ＩＶ－７６）

【化７７７】



３－｛［（３Ｐ，３Ｐ）－５－メチル－４－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－６－［（２Ｒ）－２－［（｛５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）アミノ］－３－（プロパン－２－イルオキシ）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル｝安息香酸（塩酸塩）（３６ｍｇ、０．０４１８４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）を含むスクリューキャップバイアル中のＣＤＭＴ（１０ｍｇ、０．０５６９６ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（４０μＬ、０．３６３８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をＤＭＦ（３ｍＬ）中、室温で３時間撹拌した。その後、反応混合物を回転蒸発により濃縮した。揮発物を除去した後、得られた残渣を１：１　ＤＭＳＯ／メタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（５Ｐ，１１Ｒ）－７－メチル－６－［２－メチル－６－（２－メチルプロピル）フェニル］－１２－（｛５－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル｝メチル）－１１－［（プロパン－２－イルオキシ）メチル］－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラアザトリシクロ［１２．３．１．１^｛４，８｝］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－２，２，１３－トリオン（２２．３ｍｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値８０５．３２３３、実測値８０６．９（Ｍ＋

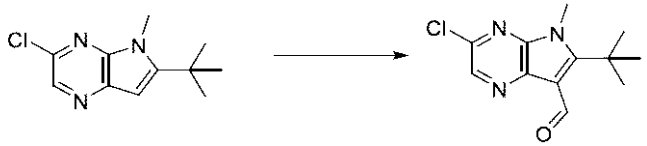
１）$^{+}$；保持時間：２．２５分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．９７（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５７（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．５、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６－７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｓ、１Ｈ）、５．５９－５．５４（ｍ、１Ｈ）、５．５１（ｄ、Ｊ＝１６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｄ、Ｊ＝１６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６－４．３４（ｍ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、３．７１－３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．５２（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２－２．１０（ｍ、２Ｈ）、１．９３（ｓ、３Ｈ）、１．８３－１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．７１（ｓ、３Ｈ）、１．５９（ｄｔ、Ｊ＝９．３、４．６　Ｈｚ、２Ｈ）、１．２４（ｑ、Ｊ＝１０．０　Ｈｚ、２Ｈ）、１．１５（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、３Ｈ）、１．１１（ｄ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、３Ｈ）、０．８０（ｄｄ、Ｊ＝６．６、３．４　Ｈｚ、６Ｈ）．

【０８６１】

実施例１２５：化合物ＩＶ－８２の調製

ステップ１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド

【化７７８】

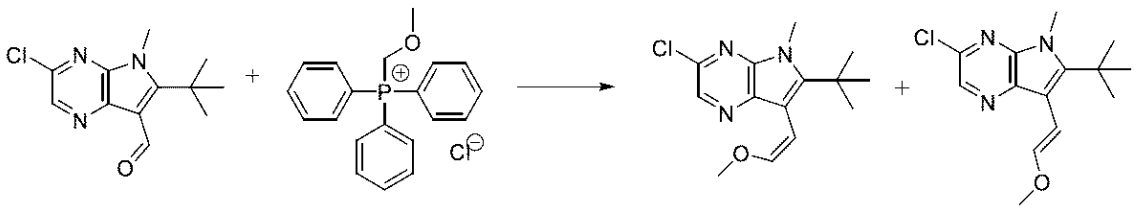


ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（８５０ｍｇ、３．７９５９ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（１．６４５０ｇ、１ｍＬ、１０．７２８ｍｍｏｌ）を室温で滴加した。混合物を一晩７０℃に加熱した。混合物を室温まで冷却し、次いでオキシ塩化リン（８２２．５０ｍｇ、０．５ｍＬ、５．３６４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃まで５時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、次いで水（１０ｍＬ）を滴加してクエンチした（発熱）。混合物を逆相（アセトニトリル／水（０．１％　ギ酸含有）、０～１００％）によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、高真空下で濃縮して、薄黄色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（９５０ｍｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．６９（ｓ、１Ｈ）、８．５５（ｓ、１Ｈ）、４．１０（ｓ、３Ｈ）、１．７１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５１．０８２５、実測値２５２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７１分。ＬＣ法Ｉ。

【０８６２】

ステップ２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－７－［（Ｚ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン及び６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－７－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化７７９】



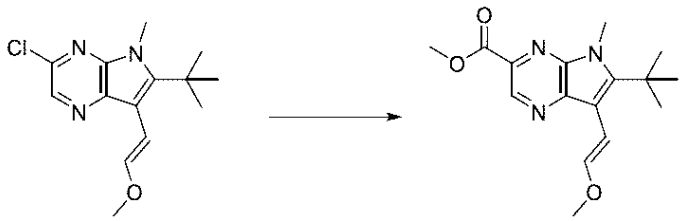
０℃でのメトキシメチル（トリフェニル）ホスホニウムクロリド（１．５ｇ、４．３７５７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）懸濁液に、ＴＨＦ中のＮａＨＭＤＳ（５．５ｍＬ　１Ｍ、５．５０００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で４５分間撹拌した。６－ｔｅ

ｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（７００ｍｇ、２．６６６９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）溶液を滴加した。混合物を０℃で１５分間撹拌した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）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。残渣を逆相クロマトグラフィー（５～１００％ＭｅＣＮ／水（０．１％　ギ酸含有））により精製した。第１の所望のＺ生成物を含む画分を合わせ、高真空下で濃縮して、薄茶色がかった黄色の油として６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－７－［（Ｚ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２３０ｍｇ、３０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３５（ｓ、１Ｈ）、６．２６（ｄ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４７（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、１．５８（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２７９．１１３８、実測値２８０．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９１分、及び第２の所望のＥ生成物を含む画分を合わせ、高真空下で濃縮して、薄黄色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－７－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４５０ｍｇ、６０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３４（ｓ、１Ｈ）、７．２７（ｄ、Ｊ＝１２．７　Ｈｚ、１Ｈ、溶媒と重複）、６．０５（ｄ、Ｊ＝１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、１．６１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７９．１１３８、実測値２８０．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０４分。ＬＣ法Ｉ。

【０８６３】

ステップ３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化７８０】

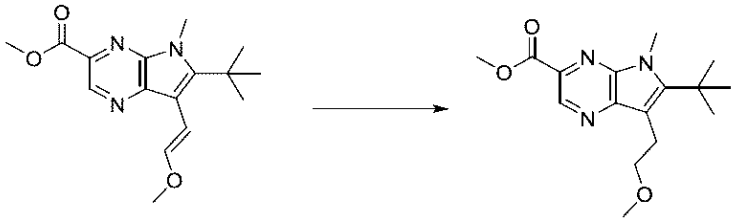


６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－７－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４４５ｍｇ、１．５８９０ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）懸濁液に、トリエチルアミン（４７１．９０ｍｇ、０．６５ｍＬ、４．６６３５ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気し、その後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロリド－ジクロロメタン錯体（（６５ｍｇ、０．０７９６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、窒素通気を５分間継続した。その後、混合物を５０ｐｓｉの一酸化炭素圧下で１００℃で１８時間撹拌した。その後、混合物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過し、真空中で濃縮した。その後、水（１５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０－２５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、薄黄色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（４００ｍｇ、８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　３０３．１５８３、実測値３０４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８５分。ＬＣ法Ｉ。

【０８６４】

ステップ４：６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化７８１】

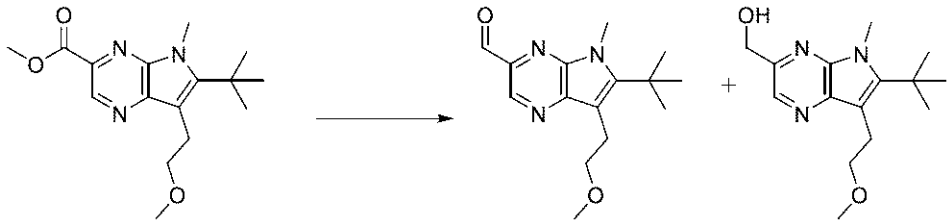


６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（４００ｍｇ、１．３１７３ｍｍｏｌ）、６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－［（Ｚ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、０．９１２８ｍｍｏｌ）、及び６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（５１ｍｇ、０．１６８０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に５分かけて窒素を通気させ、次にパラジウム炭素（１４０ｍｇ、０．１３１６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物に、１０分にわたって水素を通気させ、その後、水素のバルーン下室温で２１時間撹拌した。粗物質をセライトを通して濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、薄黄色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（６３５ｍｇ、８２％）の粗物質を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．１５（ｓ、１Ｈ）、４．１０（ｓ、３Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、３．６１（ｔ、Ｊ＝７．３ Ｈｚ、２Ｈ）、３．４２（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、２Ｈ）、３．３６（ｓ、３Ｈ）、１．６４（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値３０５．１７３９、実測値３０６．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９３分。ＬＣ法Ｉ。

【０８６５】

ステップ５：６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド及び［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール

【化７８２】



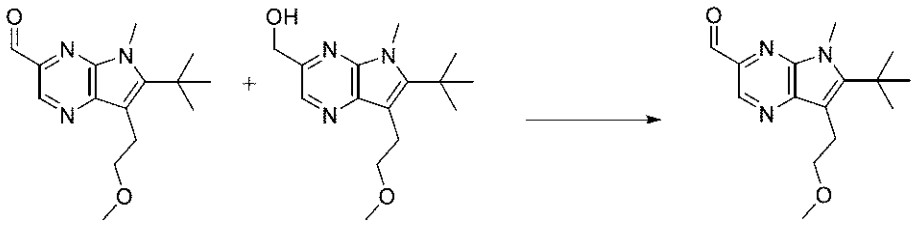
－７８℃の６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（６３５ｍｇ、１．９６０９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、ジクロロメタン中のＤＩＢＡＬ（６ｍＬ １Ｍ、６．０００００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を－７８℃で４時間撹拌した。反応物をメタノール／水（１／１）（１０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）と水（２５ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、次いで、水相を酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド、ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ計算値２７５．１６３４、実測値２７６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９２分、及び［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ計算値 ２７７．１７９、実測値２７８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６７分の粗混合物（おおよその比

３５：６０、総量５３９ｍｇ）を薄茶色がかった油として得た。混合物を更に精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ法Ｉ。

【０８６６】

ステップ６：６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化７８３】

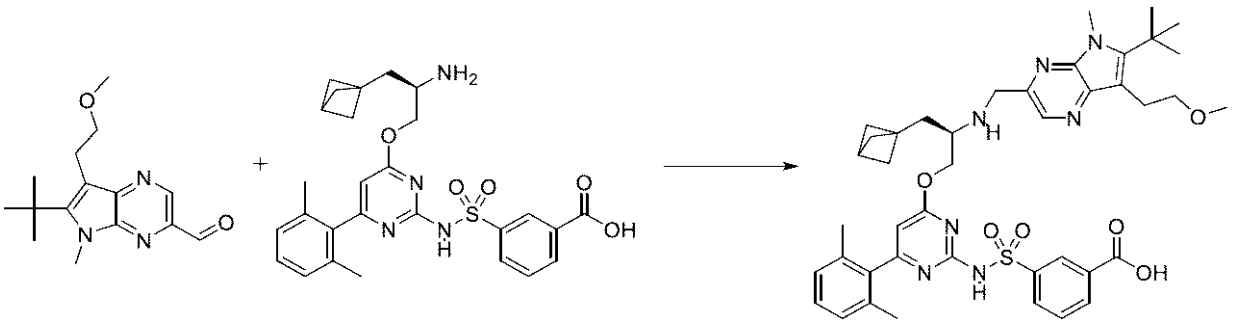


０℃での［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール及び６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（近似比６０：３５、総量、４５０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（６１０ｍｇ、１．４３８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１５分間、その後、室温で５時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）と水（２５ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、水相を酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー（勾配０％～９５％アセトニトリル／水）によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、高真空下で濃縮して、薄黄色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（３５０ｍｇ、８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．０９（ｓ、１Ｈ）、８．９２（ｓ、１Ｈ）、４．０６（ｓ、３Ｈ）、３．５５－３．４５（ｍ、２Ｈ）、３．３４－３．２７（ｍ、２Ｈ）、３．２４（ｓ、３Ｈ）、１．６１（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７５．１６３４、実測値２７６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．２５分。ＬＣ法Ｊ。

【０８６７】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７８４】



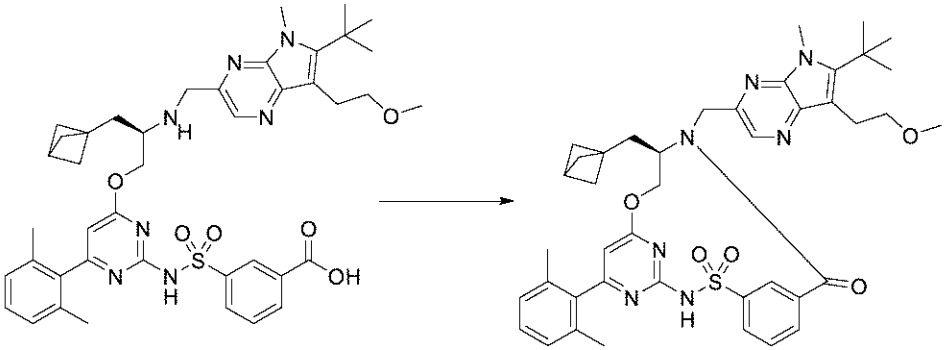
４ｍＬのバイアル中で、６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１２ｍｇ、０．０４３５８ｍｍｏｌ）及び３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（およそ２９．７８ｍｇ、０．０４７９４ｍｍｏ

ｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）中で合わせた。氷酢酸（およそ５．２３４ｍｇ、４．９５６μＬ、０．０８７１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃まで冷却した後、ＤＩＥＡ（およそ１６．８９ｍｇ、２２．７６μＬ、０．１３０７ｍｍｏｌ）を添加した。５分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ４６．１８ｍｇ、０．２１７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で４５分間撹拌した。メタノール及び１Ｍ　ＨＣｌ水溶液を添加して反応物をクエンチした。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２５ｍｇ、７０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７８１．３６２２、実測値７８２．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４７分；ＬＣ法Ａ。

【０８６８】

ステップ８：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－８２）

【化７８５】



４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２５ｍｇ、０．０３０５５ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（およそ８．０４５ｍｇ、０．０４５８２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍＬ）中で合わせた。混合物を０℃に冷却した後、４－メチルモルホリン（およそ１５．４６ｍｇ、１６．８０μＬ、０．１５２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで緩徐に加温させ、２時間撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１０．４ｍｇ、４４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７６３．３５１５６、実測値７６４．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９２分；ＬＣ法Ａ。

【０８６９】

実施例１２６：化合物ＩＶ－８９の調製

ステップ１：（６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）メタノール

【化７８６】



－５℃（ブライン／氷）での６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（７９２ｍｇ、２．９８９１ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（１２１ｍｇ、３．１９８３ｍｍｏｌ）を緩徐に添加した。反応物を－５℃で３０分間撹拌した。反応混合物をブライン（４０ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、ベージュ色の固体として粗（６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）メタノール（８５５ｍｇ、１０６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３２（ｓ、１Ｈ）、５．１７（ｓ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、２．８１－２．６４（ｍ、１Ｈ）、１．６５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２５３．０９８２、実測値２５４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７分，ＬＣ法Ｉ。

【０８７０】

ステップ２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化７８７】

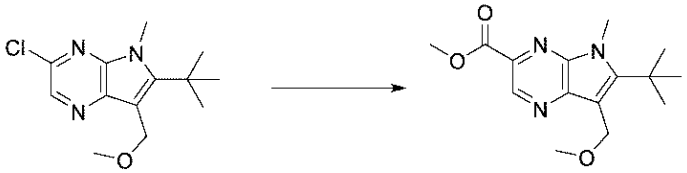


０℃での（６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）メタノール（８５５ｍｇ、３．１７４３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１８ｍＬ）溶液にＮａＨ（６０％、３３０ｍｇ、８．２５０８ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を０℃で４５分間撹拌した。ＭｅＩ（１．５２７６ｇ、０．６７ｍＬ、１０．７６２ｍｍｏｌ）を反応物に滴加し、その後、温度を１時間かけて室温まで緩徐に上昇させた。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）で希釈した。有機相を、水（２ｘ２０ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ベージュ色の固体として粗６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（９８５ｍｇ、１１４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３７（ｓ、１Ｈ）、４．８４（ｓ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、３．３９（ｓ、３Ｈ）、１．６５（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６７．１１３８、実測値２６８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９５分，ＬＣ法Ｉ。

【０８７１】

ステップ３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化７８８】

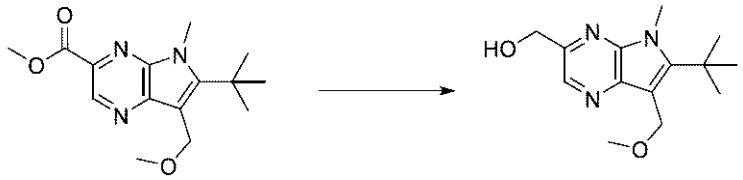


密封管内で、６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．０９７ｇ、３．７７７５ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）溶液を、トリエチルアミン（８７１．２０ｍｇ、１．２ｍＬ、８．６０９５ｍｍｏｌ）と混合した。系を窒素でパージし、その後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロリド－ジクロロメタン錯体（１６８ｍｇ、０．２０５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、一酸化炭素雰囲気下（５０ｐｓｉ）で１００℃で撹拌した。混合物を１００℃で一晩撹拌し、次いで、２５℃まで冷却した。混合物を窒素でパージし、真空下で濃縮した。結果として得られた固体を酢酸エチル（４０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）で希釈した。層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。次いで有機層を合わせ、水（１５ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、１０％～６０％酢酸エチル／ヘプタンから溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーにより精製して、ベージュ色の固体として６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１．０２３ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１９（ｓ、１Ｈ）、４．９０（ｓ、２Ｈ）、４．１３（ｓ、３Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、１．６８（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９１．１５８３、実測値２９２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７５分，ＬＣ法Ｉ。

【０８７２】

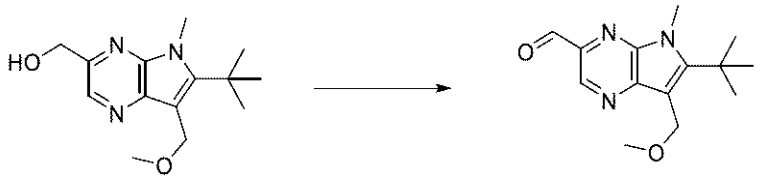
ステップ４：［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール

【化７８９】

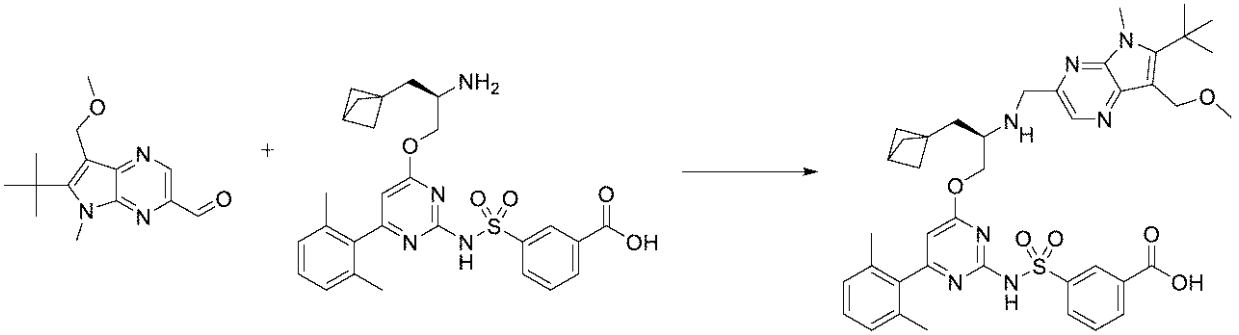


６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１．０２３ｇ、３．５０７８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液を－７８℃で冷却し、次いで、ＤＩＢＡＬのＤＣＭ溶液（１１ｍＬ　１Ｍ、１１．０００ｍｍｏｌ）を添加した。冷却浴を除去し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、メタノール－水（１：１、５ｍＬ）を加えた。混合物を５分間激しく撹拌し、その後室温まで加温した。ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）を反応物に添加し、次いで、真空中で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。残渣をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ベージュ色の固体として粗［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール（７２４ｍｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３９（ｓ、１Ｈ）、４．９３－４．８５（ｍ、４Ｈ）、４．０５（ｓ、３Ｈ）、３．３９（ｓ、３Ｈ）、１．６６（ｓ、９Ｈ），１つのプロトンが欠落している（不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．１６３４、実測値２６４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５２分，ＬＣ法Ｉ。

【０８７３】
ステップ５：６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド
【化７９０】



０℃での［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール（７２４ｍｇ、２．２２７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）撹拌溶液にデス・マーチンペルヨージナン（１．４２ｇ、３．３４７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０分間撹拌し、その後室温で２時間撹拌した。次いで、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）、水（１２ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）及びｐＨを９まで調整するための１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（約１５ｍＬ）を添加して反応混合物をクエンチした。二相混合物を室温で１５分間激しく撹拌した。層を分離し、水層をジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。残渣を、０％～３０％の酢酸エチル／ヘプタンから溶出するシリカゲルカートリッジでのクロマトグラフィーによって精製し、黄色の油として６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２８３ｍｇ、４６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．１７（ｓ、１Ｈ）、９．０７（ｓ、１Ｈ）、４．９０（ｓ、２Ｈ）、４．１４（ｓ、３Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、１．６９（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６１．１４７７、実測値２６２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．１２分。ＬＣ法Ｊ。
【０８７４】
ステップ６：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸
【化７９１】



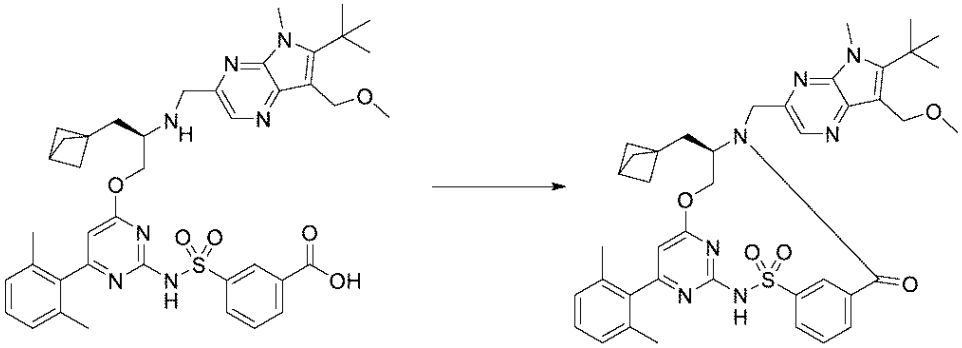
４ｍＬのバイアル中で、６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１２ｍｇ、０．０４５９２ｍｍｏｌ）及び３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（およそ２５．９３ｍｇ、０．０４１７５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中で合わせた。氷酢酸（およそ５．０１３ｍｇ、４．７４７μＬ、０．０８３４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃まで冷却した後、ＤＩＥＡ（およそ１６．１８　ｍｇ、２１．８１μＬ、０．１２５２ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間撹

拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ４４．２３ｍｇ、０．２０８７ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で１時間続けた。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２４ｍｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７６７．３４６５、実測値７６８．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４３分；ＬＣ法Ａ。

【０８７５】

ステップ７：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－８９）

【化７９２】



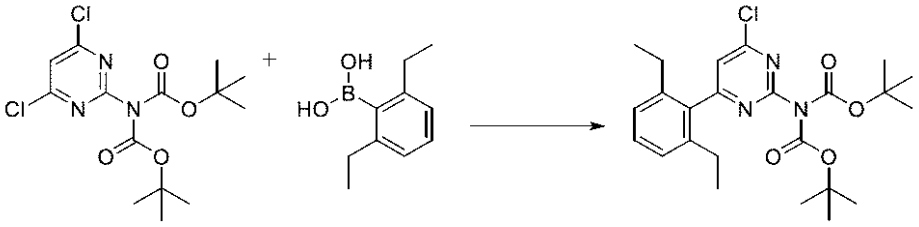
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２４ｍｇ、０．０２９８４ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（およそ７．８５９ｍｇ、０．０４４７６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍＬ）中で合わせた。混合物を０℃に冷却した後、４－メチルモルホリン（およそ１５．０９ｍｇ、１６．４０μＬ、０．１４９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで緩徐に加温させ、３時間撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－１２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（メトキシメチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（５．４ｍｇ、２２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７４９．３３５９４、実測値７５０．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９１分；ＬＣ法Ａ。

【０８７６】

実施例１２７：化合物ＩＶ－９２の調製

ステップ１：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化７９３】

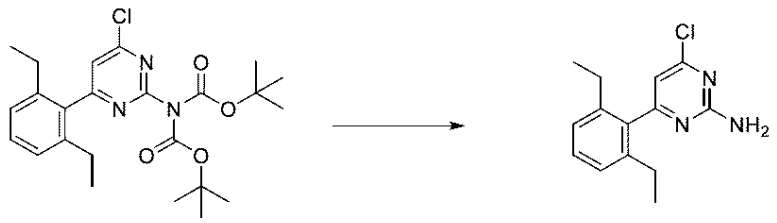


４ｍＬバイアル内で、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．６５ｇ、４．５３０ｍｍｏｌ）及び（２，６－ジエチルフェニル）ボロン酸（８０６ｍｇ、４．５２７ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（１２．４ｍＬ）中で合わせた。炭酸セシウムの水溶液（３．１ｍＬ　２Ｍ、６．２００ｍｍｏｌ）を添加した。［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム－ジクロロメタン錯体（１８６ｍｇ、０．２２７８ｍｍｏｌ）を窒素ガス下で最後に添加した。反応混合物を８５℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、これをＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、水（１×７５ｍＬ）及びブライン（１×７５ｍＬ）で洗浄した。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。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（３０分かけて０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、透明な無色の油としてＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３５ｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４６１．２０８１３、実測値４６２．３（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：２．０９分。ＬＣ法Ａ。

【０８７７】

ステップ２：４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－アミン

【化７９４】

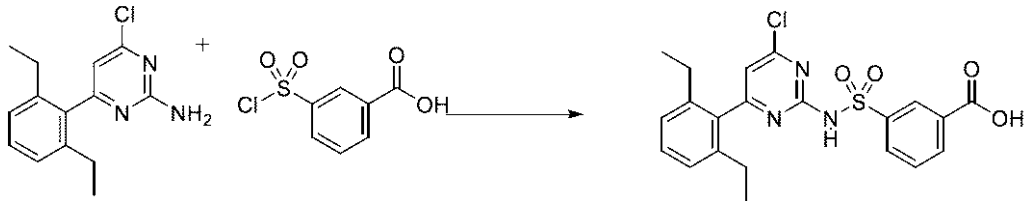


Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３５ｇ、２．９２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．５ｍＬ）溶液を０℃まで冷却した後、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４．０ｍＬ　４Ｍ、１６．００ｍｍｏｌ）を滴加した。氷浴を除去し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＮａＯＨ水溶液（１Ｍ、７５ｍＬ）を添加して反応物をクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（２ｘ　７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－アミン（６１１ｍｇ、８０％）を透明な無色の油（静置時に結晶化した）として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６１．１０３２７、実測値２６２．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．４２分。ＬＣ法Ａ。

【０８７８】

ステップ３：３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７９５】

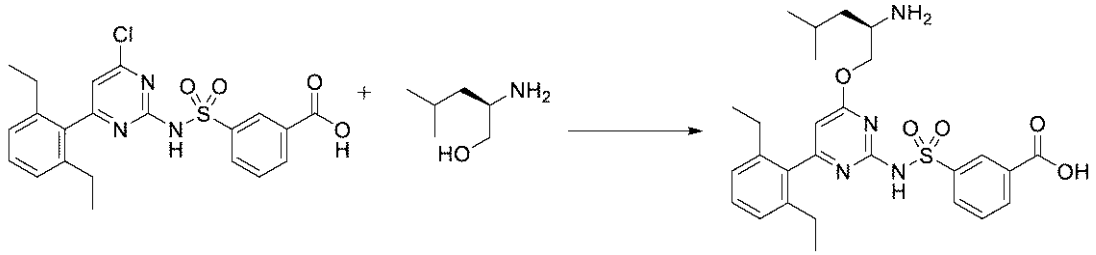


丸底フラスコ内で、４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－アミン（６１１ｍｇ、２．３３４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６ｍＬ）中に溶解させた。固体２－メチルブタン－２－オレート（ナトリウム塩）（１．０３ｇ、９．３５３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を４５℃で１５分間撹拌した。次いで０℃まで冷却し、３－クロロスルホニル安息香酸（６６９ｍｇ、３．０３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を緩徐に滴加した。３０分間撹拌した後、ＨＣｌ水溶液を添加した（１Ｍ、５０ｍＬ）。これをＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（１５分かけて０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製により、透明な無色の油（静置時に結晶化し始めた）として３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（４７８ｍｇ、４６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値４４５．０８６３、実測値４４６．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４９分。ＬＣ法Ａ。

【０８７９】

ステップ４：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチルペントキシ］－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７９６】

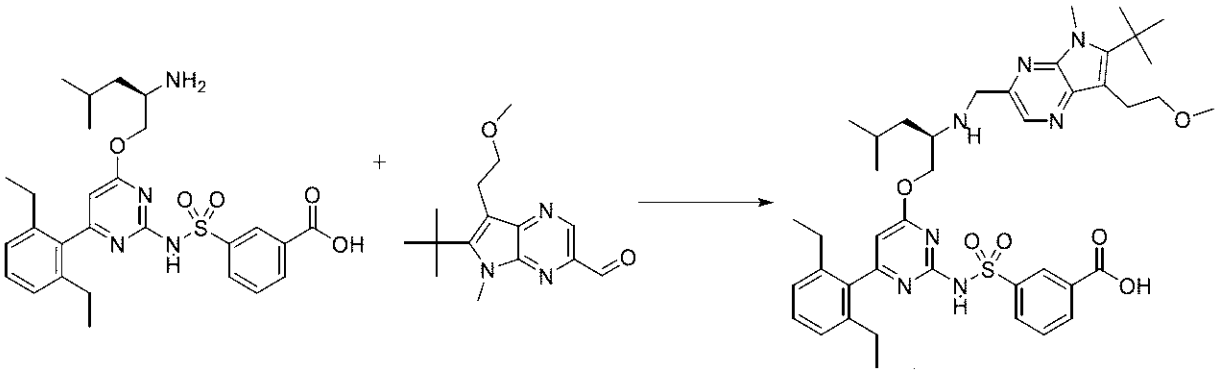


丸底フラスコ内で、（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチル－ペンタン－１－オール（３５ｍｇ、０．２９８７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．４ｍＬ）中に溶解させた。ジオキサン中のＨＣｌ（３７０μＬ　４Ｍ、１．４８０ｍｍｏｌ）を添加した。揮発物を減圧下で除去した。これをＴＨＦ（２．４ｍＬ）中に再溶解させ、３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（１２０ｍｇ、０．２６９１ｍｍｏｌ）を添加した。室温の水浴中で、固体ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１５５ｍｇ、１．６１３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、氷冷１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（７５ｍＬ）でクエンチした。撹拌後、混合物をＥｔＯＡｃ（３×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（１×７５ｍＬ）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ＥｔＯＡｃ（およそ３ｍＬ）中に取り込み、ヘキサン（およそ１０ｍＬ）でトリチュレーションした。固体を真空濾過により収集して、ベージュ色の固体として３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９９ｍｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５２６．２２５、実測値５２７．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１３分。ＬＣ法Ａ。

【０８８０】

ステップ５：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化７９７】

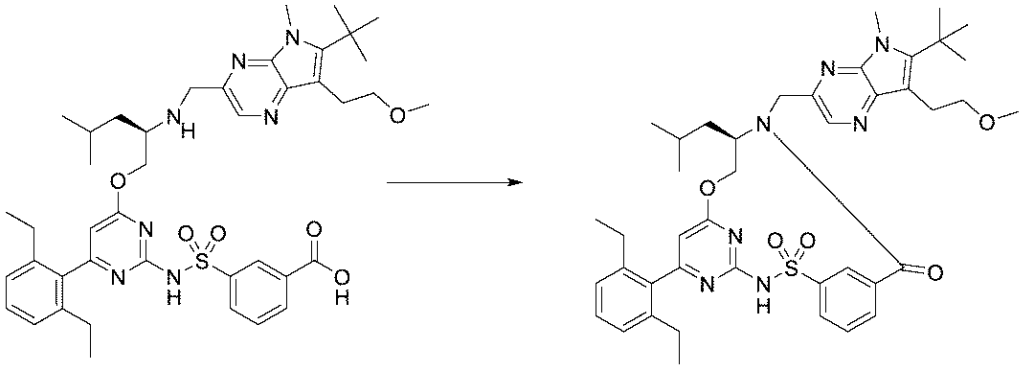


４ｍＬバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２０ｍｇ、０．０３５５２ｍｍｏｌ）及び６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（およそ１０．７６ｍｇ、０．０３９０７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ中で合わせた。氷酢酸（およそ４．２６６ｍｇ、４．０４０μＬ、０．０７１０４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃まで冷却した後、ＤＩＥＡ（およそ１３．７８ｍｇ、１８．５７μＬ、０．１０６６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ３７．６４ｍｇ、０．１７７６ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を０℃で１時間続けた。メタノール及び１Ｍ　ＨＣｌ水溶液を添加して反応物をクエンチした。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１４ｍｇ、４８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７８５．３９３４３、実測値７８６．６（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５２分；ＬＣ法Ａ。

【０８８１】

ステップ６：（１１Ｒ）－１２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－６－（２，６－ジエチルフェニル）－１１－イソブチル－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザ－トリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－９２）

【化７９８】



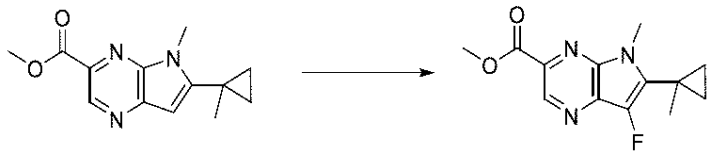
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］－４－メチル－ペントキシ］－６－（２，６－ジエチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１４ｍｇ、０．０１７０２ｍｍｏｌ）及びＣＤＭＴ（およそ４．４８２ｍｇ、０．０２５５３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍＬ）中で合わせた。混合物を０℃に冷却した後、４－メチルモルホリン（およそ８．６０８ｍｇ、９．３５７μＬ、０．０８５１０ｍｍｏｌ）を添加した。冷却浴を除去、反応混合物を室温で２時間撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［［６－ｔｅｒｔ－ブチル－７－（２－メトキシエチル）－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－６－（２，６－ジエチルフェニル）－１１－イソブチル－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（２．９ｍｇ、２２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７６７．３８２９、実測値７６８．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０２分；ＬＣ法Ａ。

【０８８２】

実施例１２８：化合物ＩＶ－９３の調製

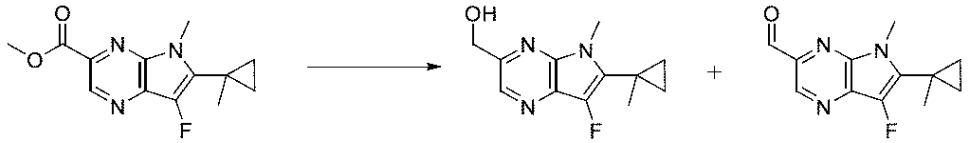
ステップ１：７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化７９９】

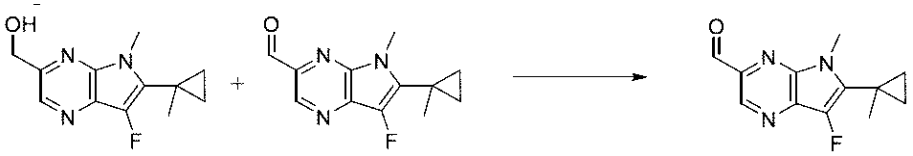


５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（１．８４ｇ、７．４０４２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３７ｍＬ）溶液に、セレクトフルオル（ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ）（３．１５ｇ、８．８９１８ｍｍｏｌ）及びピリジン（４．１２４４ｇ、４．２ｍＬ、５２．１４２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物をその温度で１６時間撹拌した。粗混合物を真空中で濃縮し、次いで、５５～６５％ＭｅＣＮ／水の勾配で溶出するＣ$_{18}$カートリッジでの逆相クロマトグラフィーによって精製して、蒸発後に、黄色の固体として７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（６１２．４ｍｇ、３１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１８（ｓ、１Ｈ）、４．０５（ｓ、３Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、１．４９（ｓ、３Ｈ）、１．１４－１．０９（ｍ、２Ｈ）、１．０３－０．９７（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．１０７、実測値２６４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７３分，ＬＣ法Ｉ。

【０８８３】
ステップ２：７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール及び７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド
【化８００】



－７８℃の７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（５１１．１ｍｇ、１．９３９４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（ヘキサン溶液）（４．３ｍＬ　１Ｍ、４．３０００ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物をその温度で１時間撹拌し、その後、反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を緩徐に添加することによってクエンチした。反応混合物に、ロッシェル塩の１０％水溶液（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加した。混合物を１５分間激しく撹拌し、揮発物を減圧下で除去した。再度ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、水相をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、黄色の固体として、４２６．７ｍｇの、［７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール、ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２３５．１１２１、実測値２３６．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５６分及び７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド、ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２３３．０９６４、実測値２３４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７４分の混合物（おおよその比７０：３０）を得た。ＬＣ法Ｉ。
【０８８４】
ステップ３：７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド
【化８０１】



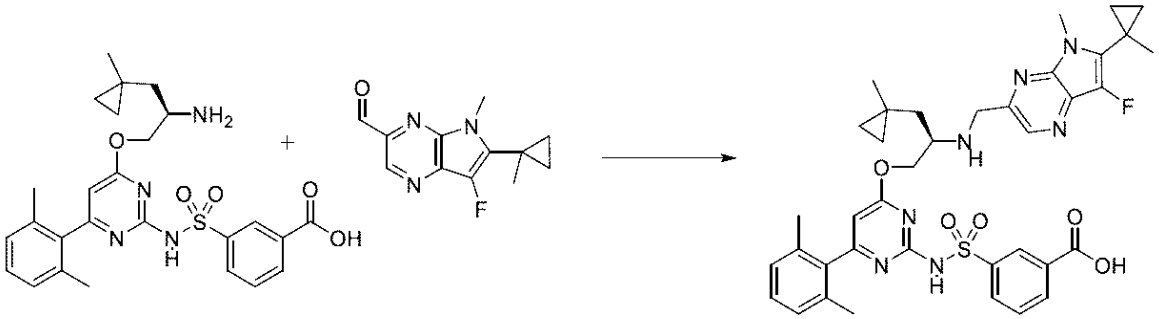
［７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール及び［７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノールの同様の混合物（４２６．７ｍｇ）の０℃のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（６８０ｍｇ、１．６０３２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。$Na_2S_2O_3$飽和水溶液（５０ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、及び１Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ、ｐＨ＝９にするため）の混合物を添加し、反応混合物を４０分間撹拌した。相を分離し、水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、還元した。粗混合物を真空中で濃縮し、その後、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン勾配で溶出するシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、蒸発後に黄色の固体として７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（３８０．８ｍｇ、９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　１０．１６（ｓ、１Ｈ）、９．０６（ｓ、１Ｈ）、４．０１（ｓ、３Ｈ）、１．５１（ｓ、３Ｈ）、１．１６－１．１１（ｍ、２Ｈ）、１．０５－１．００（ｍ、

２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２３３．０９６４、実測値２３４．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．７５分，ＬＣ法Ｉ。

【０８８５】

ステップ４：３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化８０２】

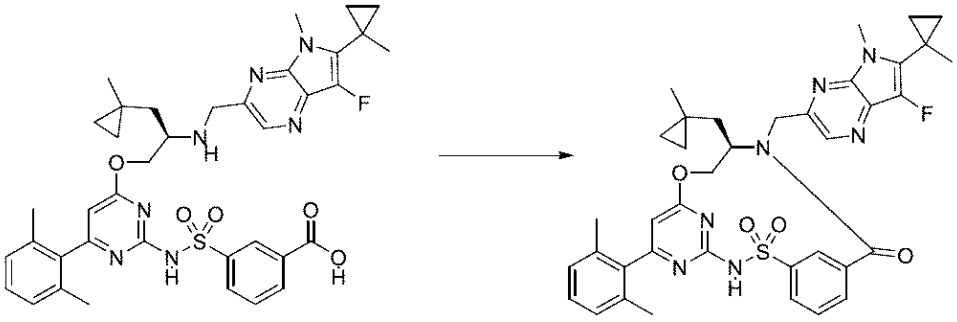


４ｍＬのバイアルに、３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（７９．２ｍｇ、０．１４４８ｍｍｏｌ）、７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（３８．８ｍｇ、０．１６６３ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（０．９ｍＬ）、及び酢酸（９．９μＬ、０．１７４１ｍｍｏｌ）を窒素下で充填した。混合物を氷浴中で冷却した。ＤＩＥＡ（３７．９μＬ、０．２１７６ｍｍｏｌ）、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１５６．２ｍｇ、０．７３７０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間激しく撹拌した。反応物を３Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ＭｅＯＨ及びＤＭＳＯで希釈し、結果として得られた溶液を濾過した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、黄色の固体として３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（８０．８ｍｇ、７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７２７．２９５２、実測値７２８．４（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．５５分。ＬＣ法Ａ。

【０８８６】

ステップ５：（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－９３）

【化８０３】



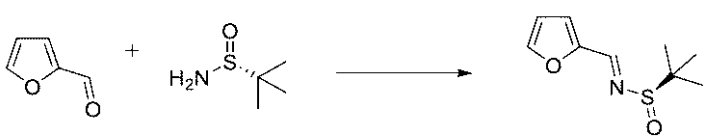
３－［［４－（２，６－ジメチルフェニル）－６－［（２Ｒ）－２－［［７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロポキシ］ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（８０．８ｍｇ、０．１１１０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１１ｍＬ）中ＣＤＭＴ（３１．０ｍｇ、０．１７６６ｍｍｏｌ）と合わせ、０℃まで冷却した。Ｎ－メチルモルホリン（３６．７μＬ、０．３３３８ｍｍｏｌ）をシリンジで添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。その後、氷浴を除去し、室温で更に１６時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）と酢酸エチル（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（２５分かけて１～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、黄色の固体として（１１Ｒ）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［７－フルオロ－５－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－１１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザ－トリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１５．６ｍｇ、２０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．００（ｔ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５１（ｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄｔ、Ｊ＝８．１、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、４．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４１（ｄ、Ｊ＝１６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５－４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．２４（ｄ、Ｊ＝１５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７（ｓ、３Ｈ）、２．０２（ｓ、６Ｈ）、１．８７－１．８３（ｍ、１Ｈ）、１．５０－１．３９（ｍ、４Ｈ）、１．０４（ｔ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、２Ｈ）、０．９７－０．８６（ｍ、２Ｈ）、０．５４（ｓ、３Ｈ）、０．４４－０．３４（ｍ、１Ｈ）、０．３３－０．２４（ｍ、１Ｈ）、０．２０－０．１１（ｍ、１Ｈ）、０．０７－０．０２（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７０９．２８４６７、実測値７１０．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．１２分。ＬＣ法Ａ。

【０８８７】

実施例１２９：化合物ＩＶ－９６の調製

ステップ１：（ＮＥ，Ｒ）－Ｎ－（２－フリルメチレン）－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド

【化８０４】

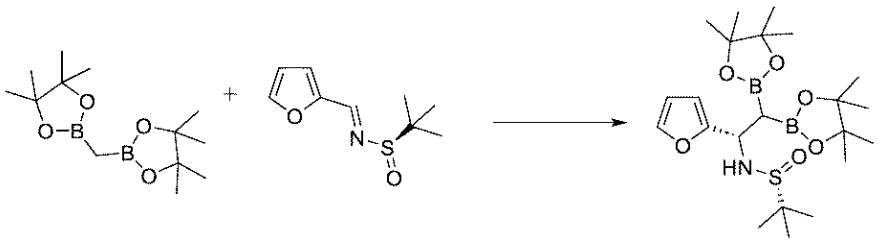


フラン－２－カルバルデヒド（８．１２００ｇ、７ｍＬ、８４．５０９ｍｍｏｌ）のトルエン（２５０ｍＬ）溶液に、（Ｒ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５ｇ、４１．２５４ｍｍｏｌ）及び重硫酸カリウム（１１．５ｇ、８４．４５４ｍｍｏｌ）を添加した。４５℃で２０時間撹拌した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。粗物質を、シリカゲルでのクロマトグラフィー（カラム：１２０ｇ、勾配：０～２５％酢酸エチル／ヘプタン）によって精製し、褐色がかった油として（ＮＥ，Ｒ）－Ｎ－（２－フリルメチレン）－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（５．３ｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３９（ｓ、１Ｈ）、７．６６－７．６０（ｍ、１Ｈ）、７．００（ｄ、Ｊ＝３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、Ｊ＝３．５、１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、１．２４（ｓ、９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１９９．０６６７、実測値２００．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６１分。ＬＣ法Ｉ。

【０８８８】

ステップ２：（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－２，２－ビス（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド

【化８０５】

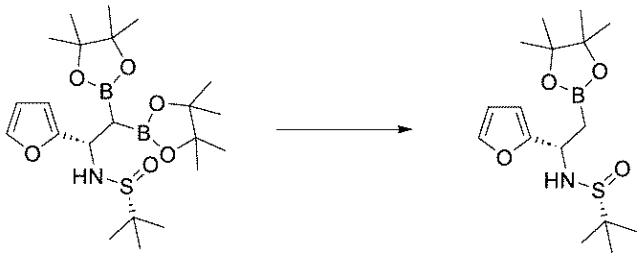


窒素下、０℃でＴＭＰ（４．３２００ｇ、４ｍＬ、３０．５８３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に、ヘキサン中のｎ－ＢｕＬｉ（１２ｍＬ　２．５Ｍ、３０．０００ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。４，４，５，５－テトラメチル－２－［（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）メチル］－１，３，２－ジオキサボロラン（８．３ｇ、３０．９７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液をシリンジで添加した。反応混合物を０℃で１０分間撹拌させた。次いで、反応混合物を－７８℃に冷却し、（ＮＥ，Ｒ）－Ｎ－（２－フリルメチレン）－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（５．２ｇ、２５．８８６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を滴加した。反応混合物を－７８℃で更に４時間撹拌させた。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液（７５ｍＬ）を－７８℃で添加することによってクエンチした。冷却浴を除去し、水性混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン、０～４０％）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、濃縮して、淡黄色の固体として（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－２，２－ビス（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（１２．１ｇ、７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　４６７．２６８４、実測値４６８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．９７分。ＬＣ法Ｉ。

【０８８９】

ステップ３：（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－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）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド

【化８０６】

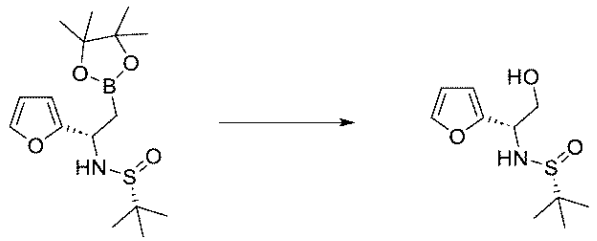


（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－２，２－ビス（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（１２．１ｇ、１９．９６７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１２１ｍＬ）の溶液に、水（４００．００ｍｇ、０．４ｍＬ、２２．２０３ｍｍｏｌ）、続いてＣｓＦ（３．４ｇ、２２．３８３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃まで２時間加熱した。ジエチルエーテル（７５ｍＬ）を添加した。混合物を、短いセライトパッドに通して濾過し、ジエチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン、０～４０％）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、濃縮して、下記を得た：無色の油（これは静置時に固化した）として、（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－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）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（３．６ｇ、４７％）、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３５－７．３０（ｍ、１Ｈ）、６．３０－６．２６（ｍ、１Ｈ）、６．１９－６．１５（ｍ、１Ｈ）、４．６８（ｑ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、１．５５（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、２Ｈ）、１．２３－１．１７（ｍ、２１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　３４１．１８３２、実測値３４２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８分、及び第２バッチの褐色がかった油（これは静置時に固化した）として（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－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）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（１．１ｇ、１３％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値３４１．１８３２、実測値３４２．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８分。ＬＣ法Ｉ。

【０８９０】

ステップ４：（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－２－ヒドロキシ－エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド

【化８０７】



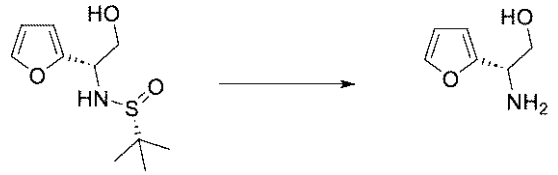
（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（３．５５ｇ、９．１９５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）溶液に過ホウ酸ナトリウム四水和物（７ｇ、４５．４９６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との間で分配した。水相をジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ジクロロメタン、０～５０％）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、高真空下で濃縮して、無色の油として（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－

１－（２－フリル）－２－ヒドロキシ－エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（１．８５ｇ、８４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値　２３１．０９２９、実測値２３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４７分。ＬＣ法Ｉ。

【０８９１】

ステップ５：（２Ｓ）－２－アミノ－２－（２－フリル）エタノール

【化８０８】

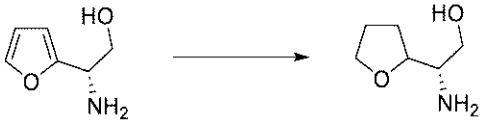


（Ｒ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－フリル）－２－ヒドロキシ－エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（１．８５ｇ、７．７６５９ｍｍｏｌ）のメタノール（４０ｍＬ）溶液にジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ　４Ｍ、４０．０００ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）及びヘプタン（２０ｍＬ）で沈殿させた。沈殿物を冷ジエチルエーテル（１５ｍＬ）で洗浄し、続いてヘプタン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を高真空下で除去して、白色の固体として（２Ｓ）－２－アミノ－２－（２－フリル）エタノール（塩酸塩）（１．２１ｇ、９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６５（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５９（ｄ、Ｊ＝３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、６．４９（ｄｄ、Ｊ＝３．２、１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．６１（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．３４（ｔ、Ｊ＝５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０－３．７１（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１２７．０６３３、実測値１２８．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．２１分，ＬＣ法Ｉ。

【０８９２】

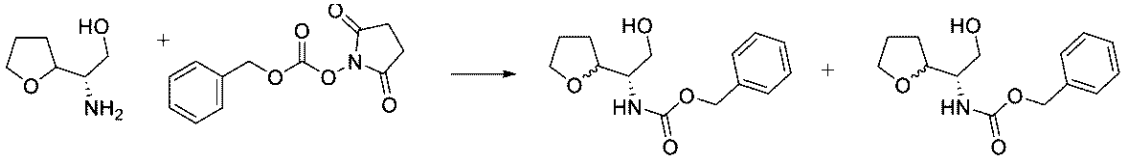
ステップ６：（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール

【化８０９】



（２Ｓ）－２－アミノ－２－（２－フリル）エタノール（塩酸塩）（１．２ｇ、６．９６８１ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－アミノ－２－（２－フリル）エタノール（塩酸塩）（２６５ｍｇ、１．５３８８ｍｍｏｌ）のメタノール（２４ｍＬ）の溶液に水酸化パラジウム（２０％炭素、５０％湿潤）（２５０ｍｇ、１０％（ｗ／ｗ）、０．１７８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素でフラッシュした。反応混合物を水素で３回パージした。これを、１００ｐｓｉの水素下４５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、セライトで濾過し、メタノール（２５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、ＭｅＣＮと共蒸発させ（３回）、凍結乾燥させて、（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール（塩酸塩）（１．４５ｇ、９４％）を粘着性の無色の油として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３０－７．８７（ｍ、３Ｈ）、５．３５（ｔ、Ｊ＝４．９　Ｈｚ、０．５Ｈ）、５．２９（ｔ、Ｊ＝４．４　Ｈｚ、０．５Ｈ）、４．０１－３．８５（ｍ、１Ｈ）、３．８３－３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．７２－３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．５７－３．４８（ｍ、１Ｈ）、３．１５－３．０７（ｍ、０．５Ｈ）、３．０１－２．９３（ｍ、０．５Ｈ）、２．０３－１．９４（ｍ、０．５Ｈ）、１．９３－１．７４（ｍ、３Ｈ）、１．７２－１．５９（ｍ、０．５Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１３１．０９４６、実測値１３２．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５５分。ＬＣ法Ｉ。

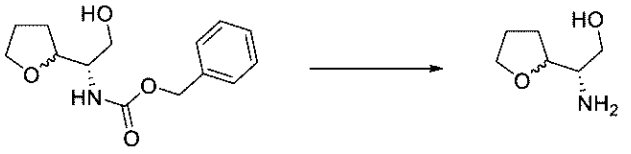
【０８９３】
ステップ７：Ｎ－［（１Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル、ＳＦＣピーク１、異性体Ａ、及びＮ－［（１Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル、ＳＦＣピーク２、異性体Ｂ
【化８１０】



異性体Ａ　　異性体Ｂ

（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール（塩酸塩）（１．２ｇ、６．６０７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）混合物の撹拌溶液に、炭酸（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）ベンジル（２ｇ、８．０２５１ｍｍｏｌ）及び重炭酸ナトリウム（４ｇ、４７．６１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を添加して反応物をクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（４×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油を得た。粗物質を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル／水（０．１％　ギ酸含有）により精製した。所望の生成物を含有する画分を組み合わせて、真空下で濃縮した。結果として得られたジアステレオマーの混合物を、以下の条件を使用したＳＦＣ分離によって精製した：Ｌｕｘカラム５ｕｍ、アミロース１（２５０×３０ｍｍ、４３．７ｍｇ／ｍＬ、２１．８ｍｇ／注入）、４０℃、溶離液：３０％メタノール（１％ＤＥＡ）及び９０％CO_2、流量：１００ｍＬ／分、注入量：５００μＬ、圧力：１００バール、波長：２１０ｎｍ。溶媒の蒸発により、以下のような２つのジアステレオマーを得た。異性体Ａ、ＳＦＣピーク１、無色の油としてＮ－［（１Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル（６３１ｍｇ、３６％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４２－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），４．１０－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｄｄ，Ｊ８．７，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６７（ｍ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値　２６５．１３１４、実測値２６６．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．５１分；並びに異性体Ｂ、ＳＦＣピーク２、無色の油としてＮ－［（１Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル（７００ｍｇ、４０％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４１－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．００（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，３Ｈ），２．７３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６５．１３１４、実測値２６６．２（Ｍ＋１）$^+$；保持時間：１．５１分。ＬＣ法Ｉ。
【０８９４】
ステップ８：（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール、異性体Ａ

【化８１１】



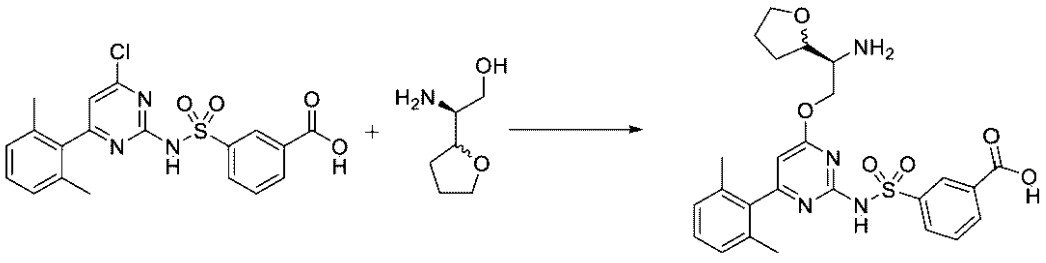
異性体Ａ　　異性体Ａ

Ｎ－［（１Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カルバミン酸ベンジル（６３０ｍｇ、２．３７２３ｍｍｏｌ）（異性体Ａ）のメタノール（２０ｍＬ）溶液を窒素で１０分間スパージし、その後、パラジウム炭素（２５５ｍｇ、１０％ｗ／ｗ、０．２３９６ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を水素で１０分間通気し、その後、水素雰囲気下で一晩撹拌した。懸濁液を窒素で１０分間スパージし、その後セライトを通して及びシリンジフィルターで濾過した。セライトパッドをＭｅＯＨ（２×２５ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液をジエチルエーテル中のＨＣｌ溶液（２Ｍ、５ｍＬ）と共蒸発させた。濾液を減圧下で蒸発させ、ＭｅＣＮと共蒸発させ（３回）、凍結乾燥させて、（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール異性体Ａ（塩酸塩）（３６５ｍｇ、８７％）を褐色がかった油として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０２（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．３３（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．８９（ｑ、Ｊ＝７．３ Ｈｚ、１Ｈ）、３．８１－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｔｄ、Ｊ＝７．８、５．９ Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、４．０ Ｈｚ、１Ｈ）、３．５２（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、６．１ Ｈｚ、１Ｈ）、３．０２－２．９１（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．９２（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．６０（ｍ、１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値１３１．０９４６、実測値１３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５４分，ＬＣ法Ｊ。

【０８９５】

ステップ９：３－［［４－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体Ａ

【化８１２】



異性体Ａ　　異性体Ａ

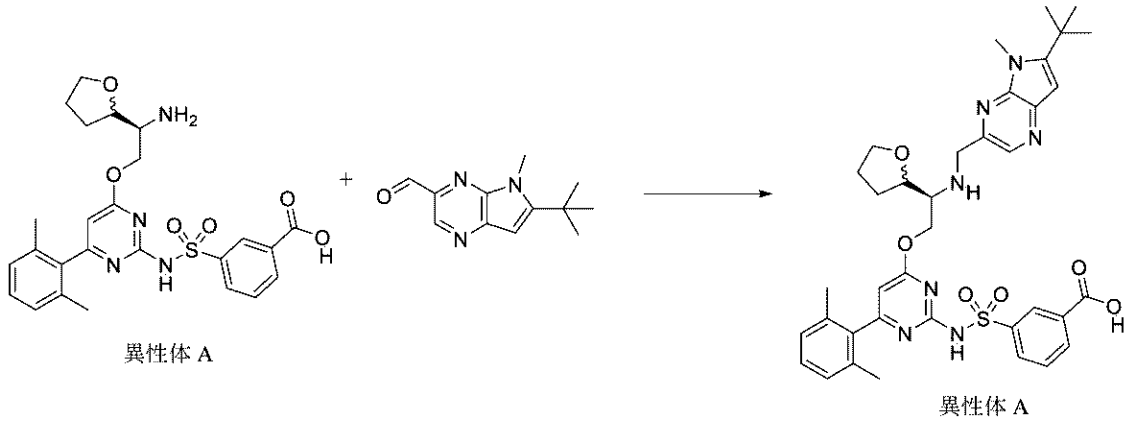
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２００ｍｇ、０．４７８６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．３ｍＬ）中（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール、異性体Ａ（塩酸塩）（およそ９６．２７ｍｇ、０．５７４３ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で５分間撹拌した。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（およそ２７６．０ｍｇ、２．８７２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応容器は、触ると温かくなり、外部加熱することなく１時間撹拌を継続した。その後、反応混合物を１Ｍ ＨＣｌと酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、等体積のブラインを水層に添加し、次いでこれを更に４回酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－［［４－［

（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イルエトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体Ａ（塩酸塩）（２９０．３ｍｇ、９９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５１２．１７３、実測値５１３．４（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．４分；ＬＣ法Ｂ。

【０８９６】

ステップ１０：３－［［４－［（２Ｓ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－２－テトラヒドロフラン－２－イルエトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体Ａ

【化８１３】

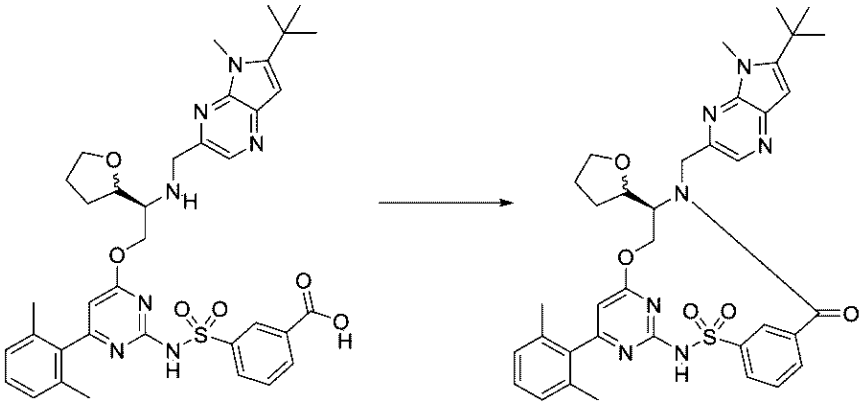


３－［［４－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体Ａ（塩酸塩）（２５ｍｇ、０．０４０９８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．３ｍＬ）中６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（９．９ｍｇ、０．０４５５７ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で５分間撹拌した。ＡｃＯＨ（５μＬ、０．０８７９２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で更に１０分間撹拌し、その後、氷／水浴中で０℃まで冷却した。ＤＩＰＥＡ（２０μＬ、０．１１４８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で更に１５分間撹拌し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６０ｍｇ、０．２８３１ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で４５分後、反応物を０．３ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でクエンチし、その後、メタノールで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｓ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸異性体Ａ（塩酸塩）（１９．８ｍｇ、６４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７１３．２９９５６、実測値７１４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５５分；ＬＣ法Ｂ。

【０８９７】

ステップ１１：（１１Ｓ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－１１－テトラヒドロフラン－２－イル－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体Ａ（化合物ＩＶ－９６）

【化８１４】



異性体Ａ　　異性体Ａ

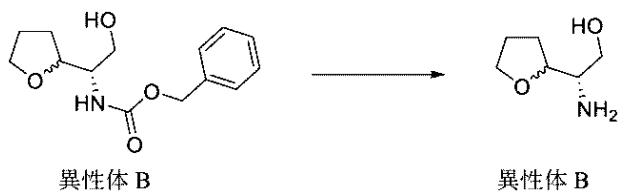
３－［［４－［（２Ｓ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸異性体Ａ（塩酸塩）（１９．８ｍｇ、０．０２６３９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）中ＣＤＭＴ（６ｍｇ、０．０３４１７ｍｍｏｌ）と室温で合わせ、Ｎ－メチルモルホリン（２０μＬ、０．１８１９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０時間撹拌した後、回転蒸発により濃縮した。揮発物を除去した後、結果として得られた残渣をメタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｓ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－１１－テトラヒドロフラン－２－イル－９－オキサ－２λ⁶－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン異性体Ａ（１０．１ｍｇ、５３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ計算値６９５．２８９、実測値６９６．７（Ｍ＋１）⁺；保持時間：１．６７分；ＬＣ法Ａ。¹Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ８．９１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｓ，３Ｈ），４．０９－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｓ，６Ｈ），２．０２－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）。

【０８９８】

実施例１３０：化合物ＩＶ－９７の調製

ステップ１：（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール、異性体Ｂ

【化８１５】



異性体Ｂ　　異性体Ｂ

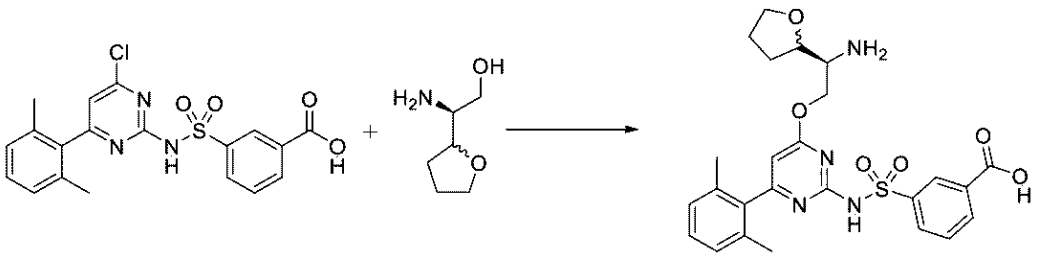
Ｎ－［（１Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－テトラヒドロフラン－２－イル－エチル］カル

バミン酸ベンジル（７００ｍｇ、２．６３５８ｍｍｏｌ）（キラルＳＦＣのピーク２、異性体Ｂ）のメタノール（２０ｍＬ）溶液を窒素で１０分間スパージし、その後、パラジウム炭素（２８０ｍｇ、１０％ｗ／ｗ、０．２６３１ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を水素で１０分間通気し、その後、水素雰囲気下で一晩撹拌した。懸濁液を窒素で１０分間スパージし、その後セライトを通して及びシリンジフィルターで濾過した。セライトパッドをＭｅＯＨ（２×２５ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液をジエチルエーテル中のＨＣｌ溶液（２Ｍ、５ｍＬ）と共蒸発させた。濾液を減圧下で蒸発させ、ＭｅＣＮと共蒸発させ（３回）、凍結乾燥させて、薄茶色がかった油として（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール、異性体Ｂ（塩酸塩）（４４０ｍｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．１３（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．１５（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、３．９５（ｑ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、１Ｈ）、３．８０－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．６９－３．５９（ｍ、２Ｈ）、３．５３（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、６．６ Ｈｚ、１Ｈ）、３．１５－３．０５（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．８５－１．７４（ｍ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値１３１．０９４６、実測値１３２．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５５分。ＬＣ法Ｊ。

【０８９９】

ステップ２：３－［［４－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イルエトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体Ｂ

【化８１６】



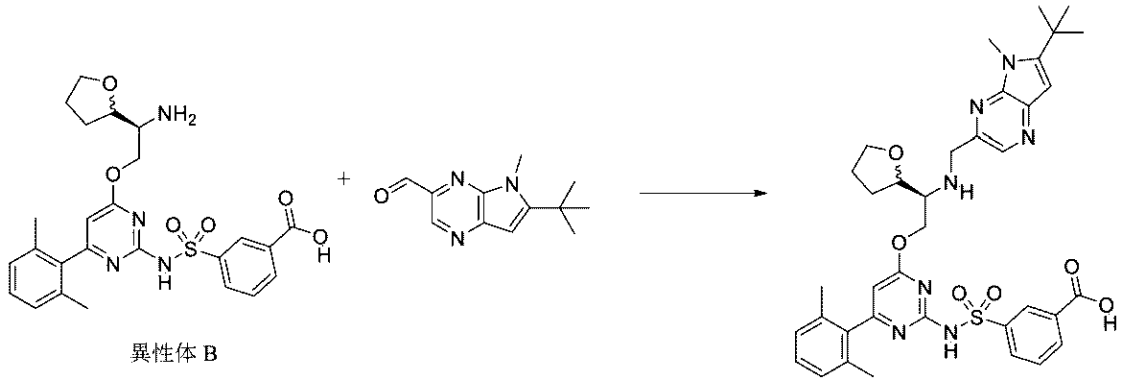
異性体Ｂ　　異性体Ｂ

３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２００ｍｇ、０．４７８６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ中（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エタノール；塩酸塩、異性体Ｂ（およそ９６．２７ｍｇ、０．５７４３ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で５分間撹拌した。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（およそ２７６．０ｍｇ、２．８７２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応容器は、触ると温かくなり、外部加熱することなく１時間撹拌を継続した。その後、反応混合物を１Ｍ ＨＣｌと酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、等体積のブラインを水層に添加し、次いでこれを更に４回酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－［［４－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イルエトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体Ｂ（塩酸塩）（２９３．８ｍｇ、１０１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値５１２．１７３、実測値５１３．５（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．３９分；ＬＣ法Ｂ

【０９００】

ステップ３：３－［［４－［（２Ｓ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－２－テトラヒドロフラン－２－イルエトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体Ｂ

【化８１７】

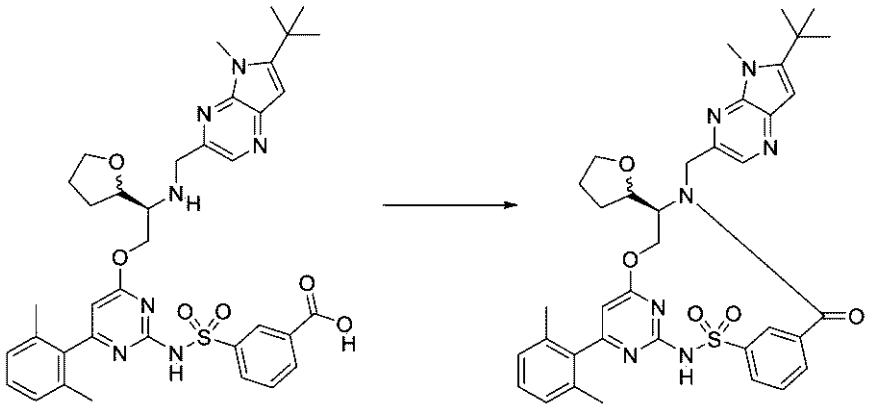


３－［［４－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸、異性体Ｂ（塩酸塩）（２５ｍｇ、０．０４０９８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．３ｍＬ）中６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（９．９ｍｇ、０．０４５５７ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で５分間撹拌した。ＡｃＯＨ（５μＬ、０．０８７９２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で更に１０分間撹拌し、その後、氷／水浴中で０℃まで冷却した。ＤＩＰＥＡ（２０μＬ、０．１１４８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で更に１５分間撹拌し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６０ｍｇ、０．２８３１ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で４５分後、反応物を０．３ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でクエンチし、その後、メタノールで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｓ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸異性体Ｂ（塩酸塩）（２３．３ｍｇ、７６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７１３．２９９５６、実測値７１４．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．５５分；ＬＣ法Ｂ。

【０９０１】

ステップ４：（１１Ｓ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－１１－テトラヒドロフラン－２－イル－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン、異性体Ｂ（化合物ＩＶ－９７）

【化８１８】



異性体Ｂ　　異性体Ｂ

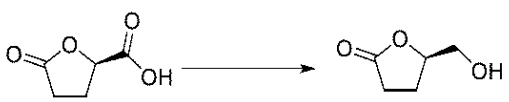
３－［［４－［（２Ｓ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－２－テトラヒドロフラン－２－イル－エトキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸異性体Ｂ（塩酸塩）（２３．３ｍｇ、０．０３１０５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）中ＣＤＭＴ（７ｍｇ、０．０３９８７ｍｍｏｌ）と室温で合わせ、Ｎ－メチルモルホリン（２５μＬ、０．２２７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２０時間撹拌した後、回転蒸発により濃縮した。揮発物を除去した後、結果として得られた残渣をメタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｓ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－２，２－ジオキソ－１１－テトラヒドロフラン－２－イル－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１２．２ｍｇ、５５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値６９５．２８９、実測値６９６．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６７分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．９２（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、６．９５（ｓ、１Ｈ）、６．２６（ｓ、１Ｈ）、５．６１－５．４３（ｍ、２Ｈ）、４．８６（ｄ、Ｊ＝１５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７３－４．６４（ｍ、１Ｈ）、４．２８（ｄ、Ｊ＝１０．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０（ｓ、４Ｈ）、３．８８－３．７４（ｍ、２Ｈ）、２．０８（ｓ、６Ｈ）、１．８３－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．５５（ｓ、９Ｈ）、１．３４－１．２６（ｍ、２Ｈ）．

【０９０２】

実施例１３１：化合物ＩＶ－９８の調製

ステップ１：（５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－オン

【化８１９】



－７８℃で（２Ｒ）－５－オキソテトラヒドロフラン－２－カルボン酸（４ｇ、２９．２０９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２８ｍＬ）溶液にボランテトラヒドロフラン錯体（ＴＨＦ溶液）（４４ｍＬ　１Ｍ、４４．０００ｍｍｏｌ）の溶液を窒素下で滴加した。溶液をドライアイス浴中で室温まで緩徐に室温まで加温させ、１６時間撹拌した。反応物を０℃

に冷却し、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を緩徐に滴加した。溶液を減圧下で蒸発させ、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～５０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって再精製して、橙色の油として（５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－オン（２．６９ｇ、７５％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ ４．６４（ｔｄｄ、Ｊ＝７．３、４．６、２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、３．９２（ｄｄ、Ｊ＝１２．５、２．９ Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６（ｄｄ、Ｊ＝１２．５、４．６ Ｈｚ、１Ｈ）、２．７０－２．５０（ｍ、２Ｈ）、２．４７－２．３３（ｍ、１Ｈ）、２．３２－２．１０（ｍ、２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値１１６．０４７３、実測値１１７．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．２６分。ＬＣ法Ｉ。

【０９０３】

ステップ２：（５Ｒ）－５－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－オン

【化８２０】

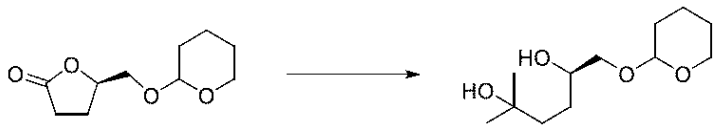


（５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－オン（６．９３ｇ、５９．６８２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（４８ｍＬ）溶液に、室温で３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（５．９９３０ｇ、６．５ｍＬ、７１．２４７ｍｍｏｌ）、続いて、ｐ－トルエンースルホン酸ピリジニウム（１．５８ｇ、６．１６１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をこの温度で１６時間撹拌した。その後、反応物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）でクエンチし、相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、薄黄色の油として（５Ｒ）－５－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－オンのジアステレオマー（３：１）の混合物（１１．３５ｇ、９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２００．１０４９、実測値２０１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．４２分。ＬＣ法Ｉ。

【０９０４】

ステップ３：（２Ｒ）－５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－ヘキサン－２，５－ジオール

【化８２１】



（５Ｒ）－５－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－オン（１１．３５ｇ、５６．６２８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８７ｍＬ）溶液に臭化メチルマグネシウムのＴＨＦ溶液（４３ｍＬ ３Ｍ、１２９．００ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を０℃で４時間撹拌し、その後室温まで温めて１６時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、薄黄色の油として粗（２Ｒ）－５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシヘキサン－２，５－ジオール（１２．７５ｇ、９２％）のジアステレオマーの混合物（２．７：１．０）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ 計算値２３２．１６７５、イオン化なし、保持時間：１．３７

分；ＬＣ法Ｉ。

【０９０５】

ステップ４：［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メタノール

【化８２２】



（２Ｒ）－５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－ヘキサン－２，５－ジオール（１２．７５ｇ、５２．１３８ｍｍｏｌ）をメタノール（１３０ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ水溶液（６３．５ｍＬ　３Ｍ、１９０．５０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を密封管内で８０℃で１６時間加熱し、その後室温で冷却した。ｐＨ＝７になるまで固体重炭酸ナトリウムを添加した。ＭｅＯＨの大部分が除去されるまで混合物を減圧下で蒸発させ、次いで水（１５０ｍＬ）中に溶解させた。水相を、Ｍｅ－ＴＨＦ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、橙色の液体として粗［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メタノール（８．２３ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．１５－４．０７（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．４９（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０３－１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．６１（ｍ、４Ｈ水と重複）、１．２８（ｓ、３Ｈ）、１．２６（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値１３０．０９９４、実測値１３１．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．６分。ＬＣ法Ｉ。

【０９０６】

ステップ５：（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド

【化８２３】

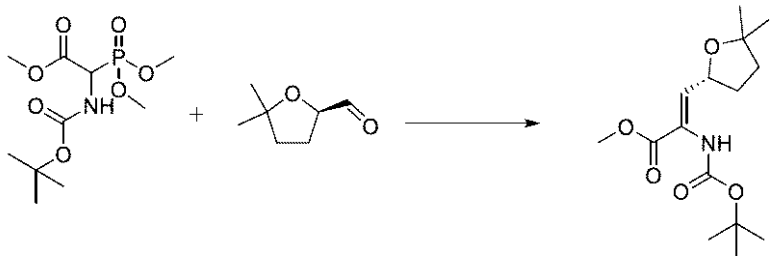


［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メタノール（８．２３ｇ、５０．５７４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液に、水（６０ｍＬ）、臭化ナトリウム（５６０ｍｇ、５．４４２５ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（６．６０ｇ、７８．５６５ｍｍｏｌ）、及びＴＥＭＰＯ（２５０ｍｇ、１．６００１ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。混合物を０℃まで冷却し、ＮａＯＣｌ水溶液（６０ｍＬ　０．９Ｍ、５４．０００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を同じ温度で３時間撹拌させ、その後、ＮａＯＣｌ水溶液（６０ｍＬ　０．９Ｍ、５４．０００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を１時間撹拌し、次いで、セライト濾過した後、相を分離した。水相をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧（３００ｍｂａｒ、３０℃）下で濃縮して、（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－カルバルデヒドをＤＣＭ溶液として得た。粗溶液を次のステップに直接関与させた。

【０９０７】

ステップ６：（Ｚ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパ－２－エン酸メチル

【化８２４】

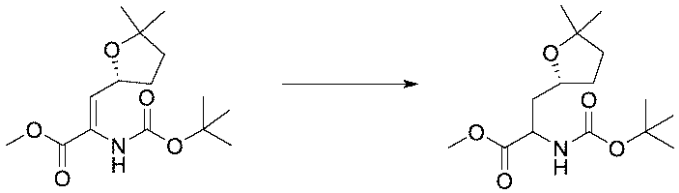


０℃の（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド（推定６．４８ｇ、５０．５５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６６ｍＬ）撹拌溶液に、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（１５．６ｇ、５２．４８２ｍｍｏｌ）、続いてＤＢＵ（２３．４１４ｇ、２３ｍＬ、１５３．８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間、その後、室温で１６時間撹拌した。水（１００ｍＬ）及びＤＣＭ（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×７５ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって２回精製し、無色の油として（Ｚ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパ－２－エン酸メチル（６０２ｍｇ、３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２９９．１７３３、実測値２００．２（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．８分。ＬＣ法Ｉ。

【０９０８】

ステップ７：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸メチル

【化８２５】



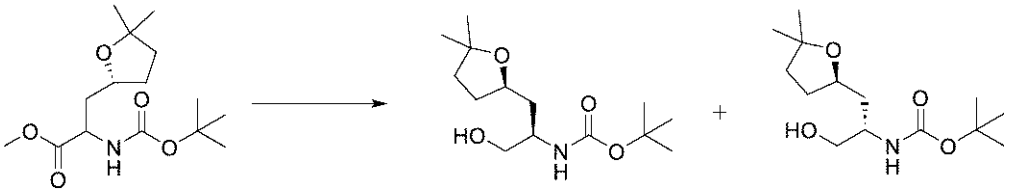
窒素を（Ｚ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパ－２－エン酸メチル（６０２ｍｇ、１．６１２８ｍｍｏｌ）のメタノール（１３ｍＬ）溶液に１５分間通気させた。次に、１，２－ビス［（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジエチルホスホラノ］ベンゼン（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）トリフルオロメタンスルホネート（１０８ｍｇ、０．１４６５ｍｍｏｌ）を添加し、再度窒素を１０分間通気させた。次いで、反応物を水素（３×）でパージし、反応物を１００ｐｓｉの水素下、４５℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、系を窒素でパージした。揮発物を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製した。生成物を含む画分を合わせ、残渣を逆相クロマトグラフィー（アイソクラティック勾配：５０％ＭｅＣＮ／水（０．１％ギ酸含有））により再精製して、無色の油として２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸メチルの２つのジアステレオマーの混合物（３８９ｍｇ、８０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０１．１８８９、実測値２０２．４（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．７７分及び１．８３分ＬＣ法Ｉ。

【０９０９】

ステップ８：Ｎ－［（１Ｒ）－１－［［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン

－２－イル］メチル］－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、及びＮ－［（１Ｓ）－１－［［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メチル］－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８２６】

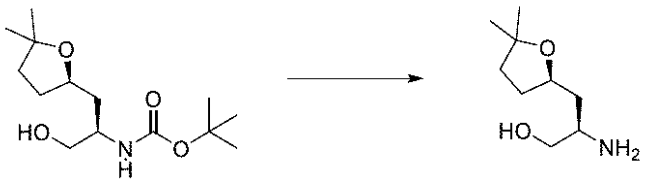


２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸メチル（３８９ｍｇ、１．２８９４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８．２ｍＬ）撹拌溶液を窒素雰囲気下で撹拌し、０℃まで冷却した。次いで、水素化ホウ素リチウム（ＴＨＦ中）（１．９ｍＬ　２Ｍ、３．８０００ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、その後、室温に到達させ、室温で１６時間撹拌した。その後、反応物を０℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）を滴加してクエンチした。次いで、水（２０ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）を添加し、二相混合物を０℃で１５分間激しく撹拌した。その後、層を分離し、水層を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー（アイソクラティック勾配：４０％ＭｅＣＮ／水（０．１％ギ酸を含む））により精製して、無色の油としてＮ－［（１Ｒ）－１－［［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メチル］－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８１ｍｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．３７（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．１３－４．０４（ｍ、１Ｈ）、３．８１－３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．７１－３．５８（ｍ、２Ｈ）、２．１２－１．９７（ｍ、２Ｈ）、１．８３－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．７２－１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）、１．２６（ｓ、３Ｈ）、１．２５（ｓ、３Ｈ）、（１Ｈ欠落、不安定プロトン）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７３．１９４、実測値１７４．４（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．６２分、及び無色の油としてＮ－［（１Ｓ）－１－［［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メチル］－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０．６ｍｇ、２３％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７３．１９４、実測値１７４．４（Ｍ－９９）$^{+}$；保持時間：１．５６分。ＬＣ法Ｉ。

【０９１０】

ステップ９：（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン－１－オール

【化８２７】



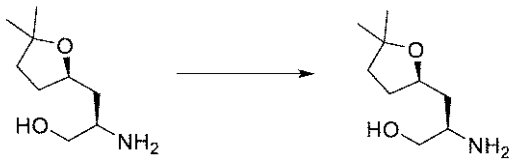
Ｎ－［（１Ｒ）－１－［［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メチル］－２－ヒドロキシ－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８１ｍｇ、０．６０１９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３．５ｍＬ）撹拌溶液に塩化水素の１，４－ジオキサン溶液（３ｍＬ　４Ｍ、１２．０００ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を０℃で１５分間撹拌し、その後、反応物を室温で２０時間撹拌した。その後、反応物を減圧下で濃縮し、その後、高真空下で乾燥させて、黄色の油として（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン－１－オー

ル（塩酸塩）（１５６ｍｇ、１００％）を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接関与させた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９１（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．２９（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、４．０４－３．９３（ｍ、１Ｈ）、３．６５－３．５８（ｍ、１Ｈ）、３．４７（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．１９－３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．１１－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．７８－１．５７（ｍ、４Ｈ）、１．５７－１．４８（ｍ、１Ｈ）、１．１９（ｓ、３Ｈ）、１．１５（ｓ、３Ｈ）．

【０９１１】

ステップ１０：（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン－１－オール

【化８２８】

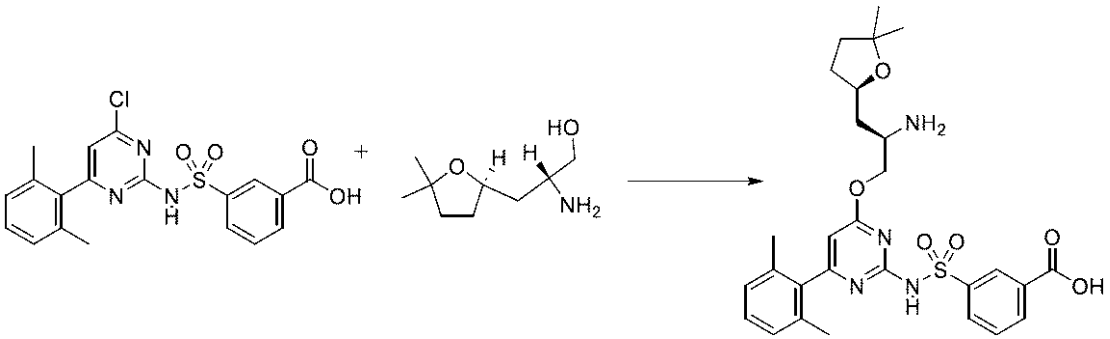


（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（６４ｍｇ、０．２８９９ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（１５６ｍｇ、０．６０２５ｍｍｏｌ）の２つのバッチをＭｅＣＮ（５ｍＬ）中に溶解させ、バイアルに移した。溶媒を減圧下で蒸発させて、（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（１９４ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８３（ｂｒ．ｓ．、３Ｈ）、５．３４－５．２２（ｍ、１Ｈ）、４．０４－３．９２（ｍ、１Ｈ）、３．６５－３．５８（ｍ、１Ｈ）、３．５２－３．４２（ｍ、１Ｈ）、３．２１－３．０８（ｍ、１Ｈ）、２．１０－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．７７－１．４９（ｍ、５Ｈ）、１．１９（ｓ、３Ｈ）、１．１５（ｓ、３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値１７３．１４１６、実測値１７４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．８８分　黄色の固体として。ＬＣ法Ｉ。

【０９１２】

ステップ１１：３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化８２９】



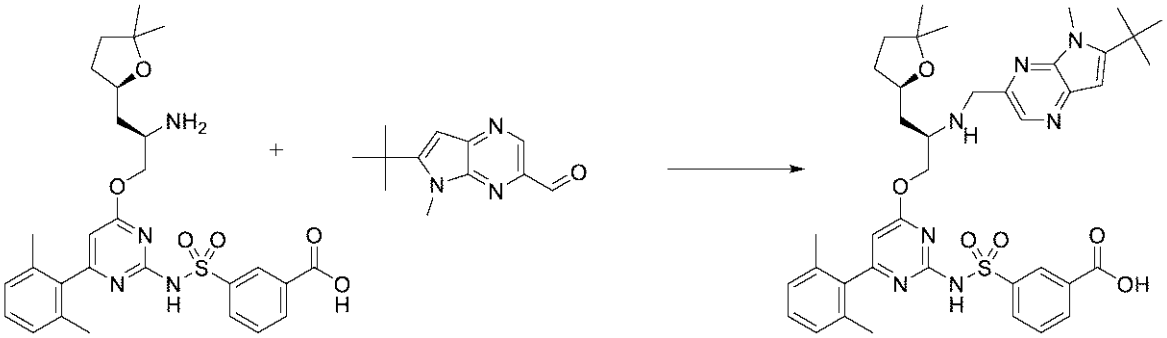
３－［［４－クロロ－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（２００ｍｇ、０．４７８６ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロパン－１－オール（塩酸塩）（１００ｍｇ、０．４７６８ｍｍｏｌ）の両方をＴＨＦ（３ｍＬ）中で合わせた。室温で、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２７６ｍｇ、２．８７２ｍｍｏｌ）

を一度に添加した。反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却した後、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ）を添加してクエンチした。これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）及びＨＣｌ（１Ｍ、５０ｍＬ）と混合した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、ブライン（１×５０ｍＬ）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。得られた固体をＥｔＯＡｃ及びヘキサンでトリチュレーションした。固体を真空濾過により収集し、ヘキサンですすいだ。これにより、白色の固体として　３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２７０ｍｇ、９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値５５４．２１９９、実測値５５５．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．１８分。ＬＣ法Ａ。

【０９１３】

ステップ１２：３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化８３０】

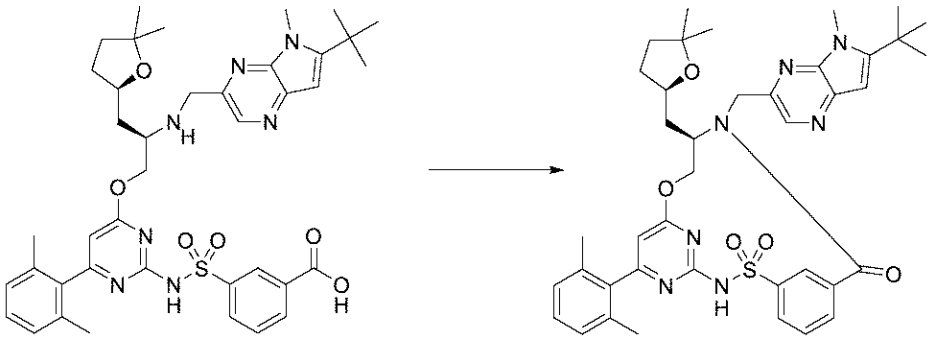


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（１７．７３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（およそ７．１７０ｍｇ、０．０３３００ｍｍｏｌ）の両方をＤＣＭ中で合わせた。氷酢酸（およそ３．６０３ｍｇ、３．４１２μＬ、０．０６０００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃まで冷却した後、ＤＩＥＡ（およそ１１．６３ｍｇ、１５．６７μＬ、０．０９０００ｍｍｏｌ）を添加した。１５分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（およそ３１．７９ｍｇ、０．１５００ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）による精製により、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９ｍｇ、３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７５５．３４６５、実測値７５６．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５６分；ＬＣ法Ａ。

【０９１４】

ステップ１３：（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－９８）

【化８３１】



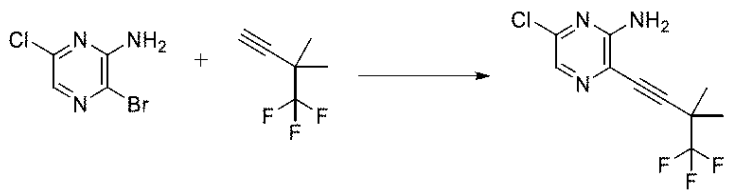
４ｍＬのバイアル中で、３－［［４－［（２Ｒ）－２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチルアミノ］－３－［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（９ｍｇ、０．０１１３６ｍｍｏｌ）及びＣＤＭＴ（およそ２．９９２ｍｇ、０．０１７０４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍＬ）中で合わせた。混合物を０℃まで冷却した後、ＮＭＭ（およそ５．７４５ｍｇ、６．２４５μＬ、０．０５６８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで緩徐に加温させ、一晩撹拌した。逆相ＨＰＬＣ（１５分かけて１０～９９％アセトニトリル／５ｍＭ　ＨＣｌ水溶液）により精製して、（１１Ｒ）－１２－［（６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）メチル］－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１１－［［（２Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（４．９ｍｇ、５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７３７．３３５９４、実測値７３８．３（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８６分；ＬＣ法Ａ。

【０９１５】

実施例１３２：化合物ＩＶ－１０２の調製

ステップ１：６－クロロ－３－（４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン

【化８３２】



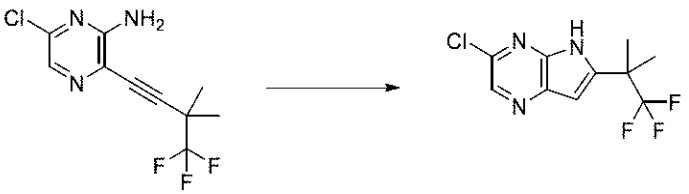
窒素雰囲気下のフラスコ内に、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－６－クロロ－ピラジン－２－アミン（９６３ｍｇ、４．６１９９ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（９３ｍｇ、０．４８８３ｍｍｏｌ）を溶解させた。次いで、４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イン（６９１ｍｇ、５．０７６６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９５８．３２ｍｇ、１．３２ｍＬ、９．４７０５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素で１０分間脱気した。$PdCl_2(PPh_3)_2$（３２６ｍｇ、０．４６４５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を更に５分間再脱気した。フラスコを密封し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。精製を逆相クロマトグラフィー（勾配：０．１％ギ酸を含む５～１００％ＭｅＯＨ／水）によって行い、橙色の固体として６－クロロ－３－（４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチル－ブタ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（６５４ｍｇ

、５４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８９（ｓ、１Ｈ）、５．１０（ｂｒ．ｓ．、２Ｈ）、１．５７（ｓ、６Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－７７．８７（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．０４３７、実測値２６４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．８４分。ＬＣ法Ｉ。

【０９１６】

ステップ２：３－クロロ－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化８３３】

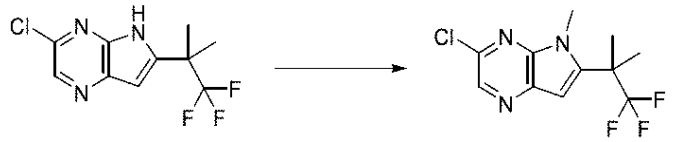


窒素雰囲気下で乾燥フラスコに、６－クロロ－３－（４，４，４－トリフルオロ－３，３－ジメチル－ブター１－イニル）ピラジン－２－アミン（３．８７ｇ、１４．４５９ｍｍｏｌ）を乾燥ＴＨＦ（６０ｍＬ）中に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中１Ｍ溶液）（２８ｍＬ　１Ｍ、２８．０００ｍｍｏｌ）を緩徐に添加した。反応混合物を２時間加熱還流した。粗製物を、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、逆相クロマトグラフィー（勾配：０．１％ギ酸を含む５～１００％ＭｅＯＨ／水）によって精製し、３－クロロ－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．４ｇ、３２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．７８（ｂｒ．ｓ．、１Ｈ）、８．４６（ｓ、１Ｈ）、６．７１（ｄ、Ｊ＝２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、１．６６（ｓ、６Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－７５．８３（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２６３．０４３７、実測値２６４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７７分。ＬＣ法Ｉ。

【０９１７】

ステップ３：３－クロロ－５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【化８３４】



３－クロロ－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチルエチル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３．５５ｇ、１３．４６５ｍｍｏｌ）の０℃でのＤＭＦ（８０ｍＬ）溶液にＮａＨ（６０％鉱油分散溶液）（（１．７　ｇ、４２．５０４ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌し、その後、硫酸ジメチル（３．４５８０ｇ、２．６ｍＬ、２７．４１６ｍｍｏｌ）を２０分かけて滴加した。反応物を室温で２時間撹拌し、０℃まで冷却し、水（２０ｍＬ）、続いてＭｅＴＨＦ（２０ｍＬ）を緩徐に添加した。水相を、ＭｅＴＨＦ（４×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、濾過した。粗混合物を真空中で濃縮し、次いで逆相クロマトグラフィー（勾配：０．１％ギ酸を含む５～１００％ＭｅＣＮ／水）によって精製して、黄褐色の固体として３－クロロ－５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［

２，３－ｂ］ピラジン（３ｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５３（ｓ、１Ｈ）、６．９９（ｓ、１Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、１．７６（ｓ、６Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－７３．７９（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７７．０５９４、実測値２７８．１（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．５４分。ＬＣ法Ｉ。

【０９１８】

ステップ４：５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル

【化８３５】

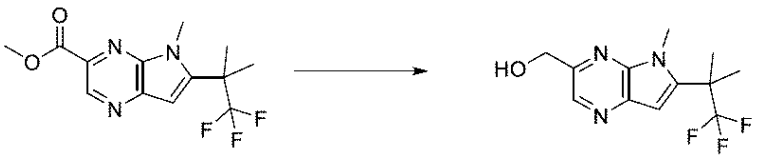


３－クロロ－５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．６ｇ、５．０７０７ｍｍｏｌ）の無水メタノール（１５ｍＬ）懸濁液にトリエチルアミン（１．００８０ｇ、１．４ｍＬ、９．９６１５ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を混合物に１５分間通気し、その後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロリド－ジクロロメタン錯体（４１０ｍｇ、０．５０２１ｍｍｏｌ）を添加した。窒素を５分間通気した。その後、混合物を５０ｐｓｉの一酸化炭素圧下で９０℃で３時間撹拌した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。水（１５ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、薄黄色の固体として５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（９６０ｍｇ、６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０１．１０３８、実測値３０２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０５分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．０９（ｓ、１Ｈ）、７．０５（ｓ、１Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、１．７９（ｓ、６Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－７３．６２（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値３０１．１０３８２、実測値３０２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０５分；ＬＣ法Ｊ。

【０９１９】

ステップ５：［５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール

【化８３６】



５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（４２４ｍｇ、１．４０６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＢＡＬ－Ｈ（トルエン溶液中）（３．５ｍＬ　１Ｍ、３．５０００ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴加した。反応物をその温度で１時間撹拌した。反応物を０℃の浴に入れ、水（８ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の固体として［５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタ

ノール（３３３ｍｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．４５（ｓ、１Ｈ）、６．７９（ｓ、１Ｈ）、４．９３（ｓ、２Ｈ）、４．０７（ｓ、３Ｈ）、１．７９（ｓ、６Ｈ）、（１Ｈ欠落、不安定プロトン）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－７４．６４（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７３．１０８９、実測値２７４．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．５７分。ＬＣ法Ｉ。

【０９２０】

ステップ６：５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド

【化８３７】

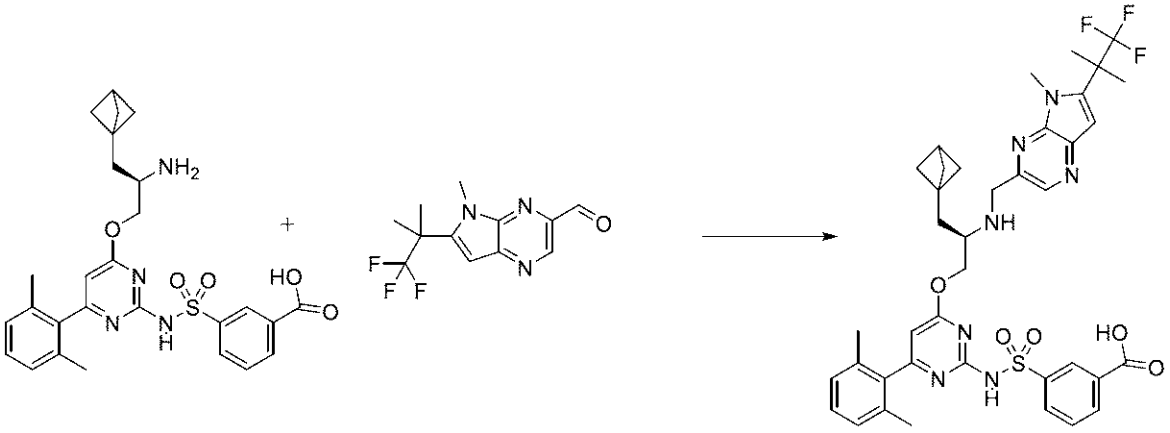


０℃の［５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メタノール（３３３ｍｇ、１．１２８５ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１２ｍＬ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（５８０ｍｇ、１．３６７５ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を室温で２時間撹拌した。混合物に、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（６ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム（６ｍＬ）、水（５ｍＬ）及びＮａＯＨ　１Ｍ水溶液（４ｍＬ、ｐＨ＝９にするため）を添加した。相を分離し、水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体として粗５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（５４０ｍｇ、５４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７１．０９３２、実測値２７２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：１．７６分。ＬＣ方法Ｉ。５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（５４０ｍｇ、１．２３４３ｍｍｏｌ）のこの粗バッチと、５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（９０ｍｇ、０．１８７１ｍｍｏｌ）の別のバッチとを、逆相クロマトグラフィー（勾配：５～１００％ＭｅＣＮ／水（０．１％ギ酸を含有））による精製のために合わせ、５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（２５０ｍｇ）を得た。逆相クロマトグラフィー（勾配：５～７０％ＭｅＣＮ／水（０．１％ギ酸を含む））による第２の精製を実施して、薄黄色の固体として５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１２４．６ｍｇ、１８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．１３（ｓ、１Ｈ）、９．０１（ｓ、１Ｈ）、７．１１（ｓ、１Ｈ）、４．０８（ｓ、３Ｈ）、１．８１（ｓ、６Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－７３．６０（ｓ、３Ｆ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値２７１．０９３２、実測値２７２．２（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：４．０６分。ＬＣ法Ｊ。

【０９２１】

ステップ７：３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸

【化８３８】

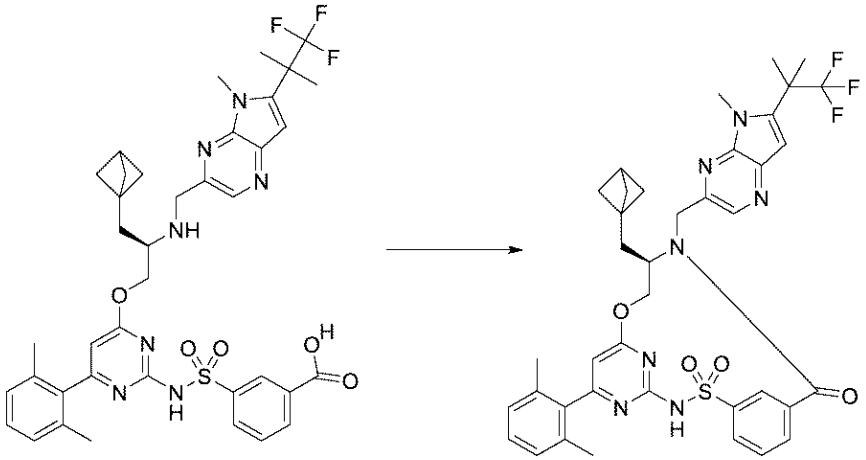


３－［［４－［（２Ｒ）－２－アミノ－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２５ｍｇ、０．０４０２４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５ｍＬ）中５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルバルデヒド（１２ｍｇ、０．０４４２４ｍｍｏｌ）と合わせ、室温で１０分間撹拌した。ＡｃＯＨ（６μＬ、０．１０５５ｍｍｏｌ）を添加し、更に１０分後、反応混合物を０℃まで冷却し、ＤＩＰＥＡ（２５μＬ、０．１４３５ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５５ｍｇ、０．２５９５ｍｍｏｌ）を一度に添加し、０℃で２時間撹拌し続けた。その後、反応混合物を０．３ｍＬの３Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、メタノールで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２４ｍｇ、７３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　計算値７７７．２９２０５、実測値７７８．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：０．６分；ＬＣ法Ｂ。

【０９２２】

ステップ８：（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ６－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（化合物ＩＶ－１０２）

【化８３９】



３－［［４－［（２Ｒ）－３－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル）－２－［［５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチルアミノ］プロポキシ］－６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリミジン－２－イル］スルファモイル］安息香酸（塩酸塩）（２４ｍｇ、０．０２９４７ｍｍｏｌ）をスクリューキャップバイアル中の無水ＤＭＦ（３ｍＬ）中でＣＤＭＴ（６．５ｍｇ、０．０３７０２ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ－メチルモルホリン（２５μＬ、０．２２７４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、揮発物を回転蒸発により除去し、得られた残渣をメタノール中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（１～９９％ＡＣＮ／水、ＨＣｌ修飾剤、１５分間実行）により精製して、（１１Ｒ）－１１－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメチル）－６－（２，６－ジメチルフェニル）－１２－［［５－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル］メチル］－２，２－ジオキソ－９－オキサ－２λ^{6}－チア－３，５，１２，１９－テトラザトリシクロ［１２．３．１．１４，８］ノナデカ－１（１８），４（１９），５，７，１４，１６－ヘキサエン－１３－オン（１４．８ｍｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ計算値７５９．２８１４３、実測値７６０．７（Ｍ＋１）$^{+}$；保持時間：２．０５分；ＬＣ法Ａ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．００（ｔ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．５７（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、６．７８（ｓ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．６１（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、３．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝１５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２（ｄ、Ｊ＝１６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２（ｓ、４Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．４６（ｓ、１Ｈ）、２．０６（ｓ、６Ｈ）、１．９７（ｄｄ、Ｊ＝１５．５、１０．４　Ｈｚ、１Ｈ）、１．８４（ｄｄ、Ｊ＝１５．５、３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．７６（ｓ、６Ｈ）、１．６２－１．５７（ｍ、６Ｈ）．

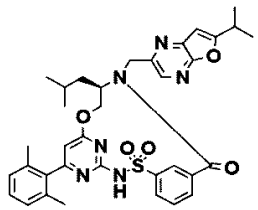
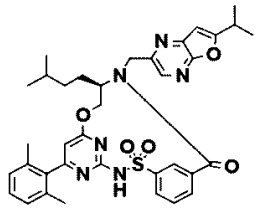
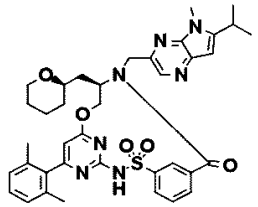
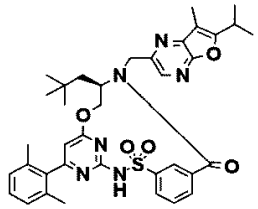
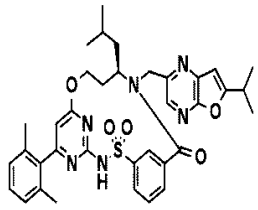
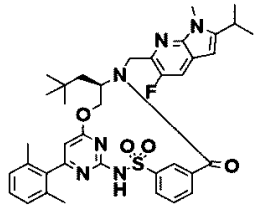
【０９２３】

ＶＩ．化合物の特性解析

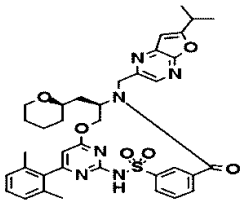
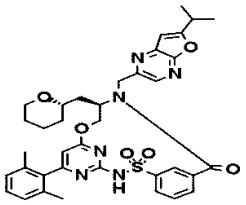
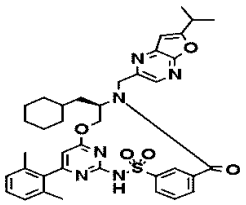
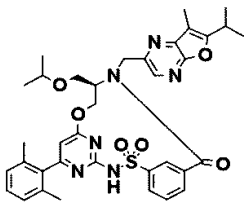
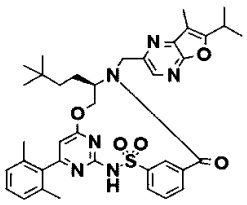
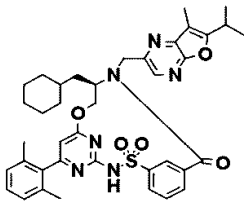
以下の表の化合物を本明細書に開示される手順に類似した手順により調製し、分析データは報告した構造と一致していた。

【表１１－１】

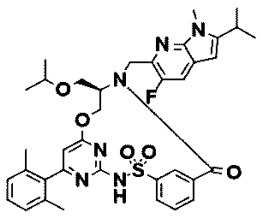
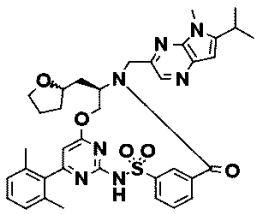
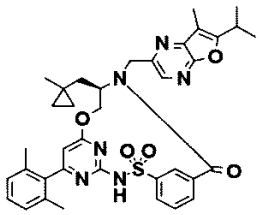
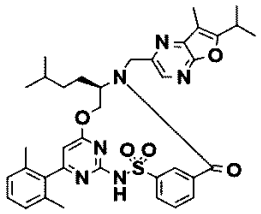
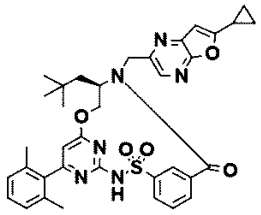
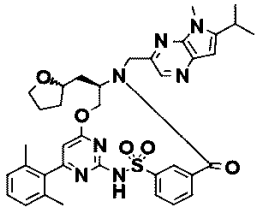
Ａ．ＬＣＭＳデータ

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-1		2.08	654.262	655.7	A
I-2		2.17	668.278	669.7	A
I-3		1.7	709.305	710.65	A
I-4		2.21	682.294	683.68	A
I-5		2.01	668.278	669.2	A
I-6		2.39	698.305	699.9	A

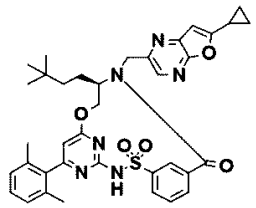
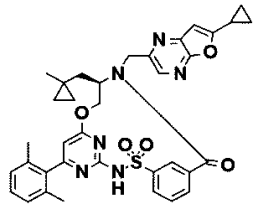
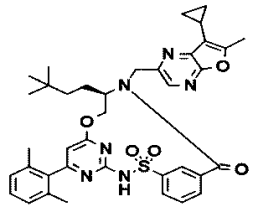
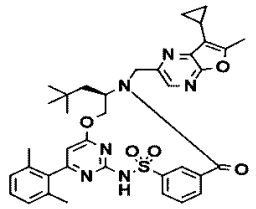
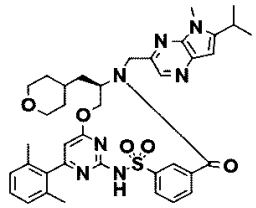
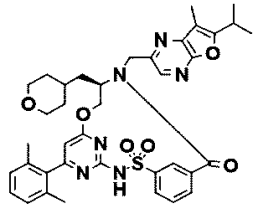
【表１１－２】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-7		1.64	696.273	697.5	A
I-8		1.66	696.273	697.5	A
I-9		1.88	694.294	695.5	A
I-10		2.19	684.273	685.4	A
I-11		2.42	696.309	697.4	A
I-12		2.44	708.309	709.3	A

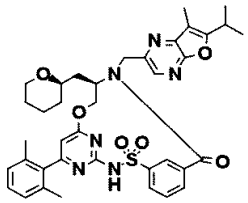
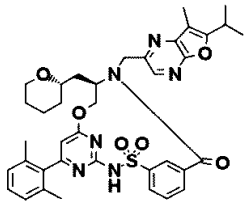
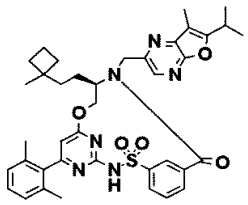
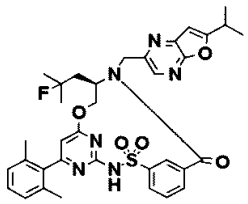
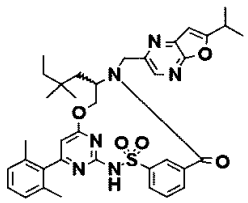
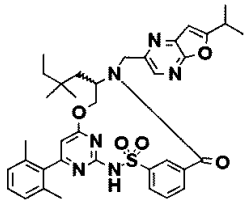
【表１１－３】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-14		2.32	700.284	701.4	A
I-16		1.59	695.289	695.8	A
I-17		2.15	680.278	681.92	A
I-19		2.28	682.294	683.74	A
I-20		2.04	666.262	667.67	A
I-21		1.62	695.289	696.8	A

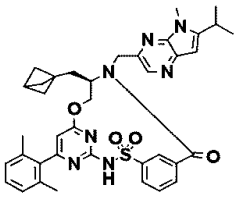
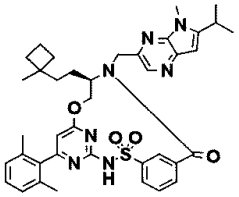
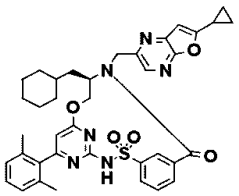
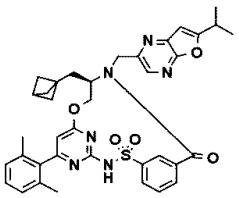
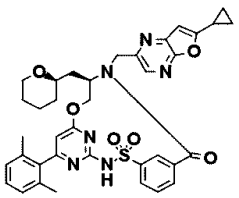
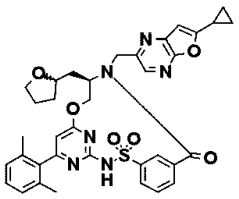
【表１１－４】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-24		2.21	680.278	681.3	A
I-25		2.04	664.247	665.2	A
I-27		2.25	694.294	695.9	A
I-28		2.12	680.278	681.9	A
I-29		1.59	709.305	710.8	A
I-31		1.94	710.289	711.9	A

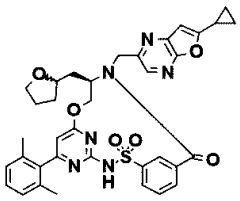
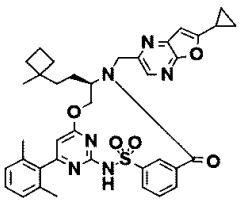
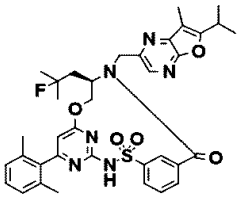
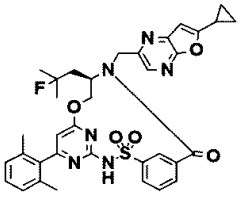
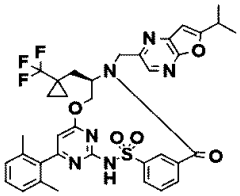
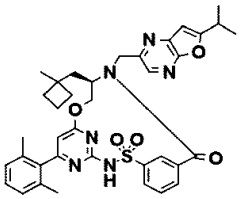
【表１１－５】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-32		2.07	710.289	711.9	A
I-33		2.11	710.289	711.8	A
I-34		2.43	708.309	709.4	A
I-35		1.97	672.253	673.4	A
I-38		2.27	682.294	683.2	A
I-39		2.28	682.294	683.2	A

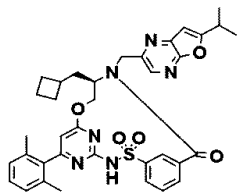
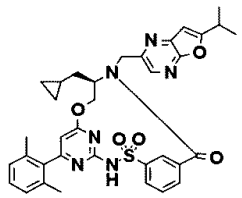
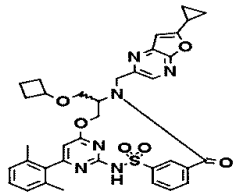
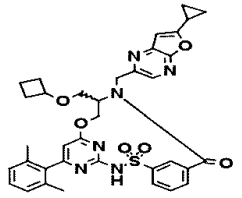
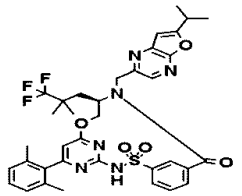
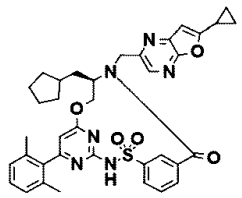
【表１１－６】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-40		1.83	691.294	692.7	A
I-41		2.03	707.325	708.4	A
I-42		2.21	692.278	693.2	A
I-43		2.22	678.262	679.2	A
I-44		1.86	694.257	695.9	A
I-45		1.77	680.242	681.8	A

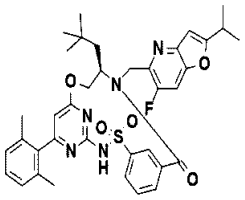
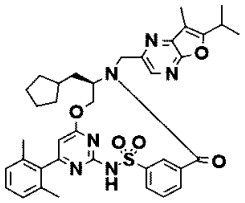
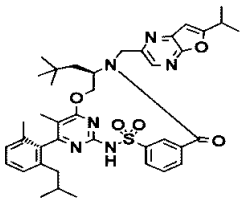
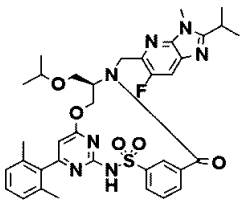
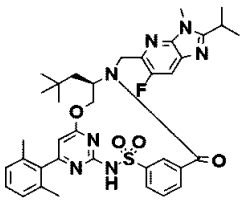
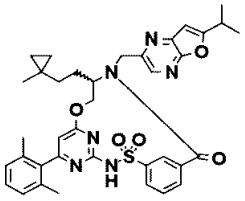
【表１１－７】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-46		1.8	680.242	681.8	A
I-47		2.19	692.278	693.9	A
I-48		1.99	686.269	687.9	A
I-51		1.87	670.237	671.4	A
I-54		1.99	720.234	721.8	A
I-55		2.15	680.278	681.9	A

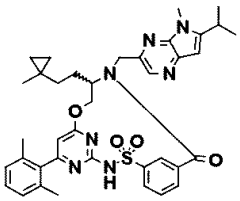
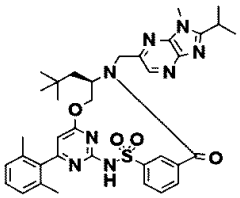
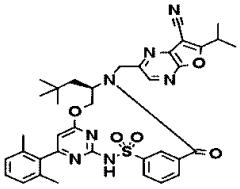
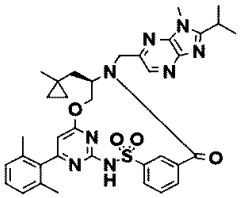
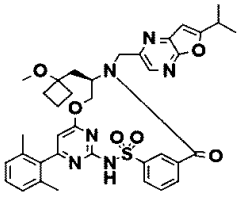
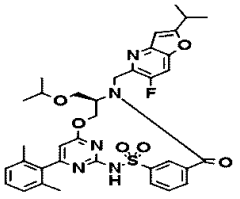
【表１１－８】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-56		2.09	666.262	667.7	A
I-57		2.08	652.247	653.5	A
I-58		1.63	680.242	681.5	A
I-59		1.63	680.242	681.4	A
I-60		1.74	722.25	723.5	A
I-61		2.15	678.262	679.2	A

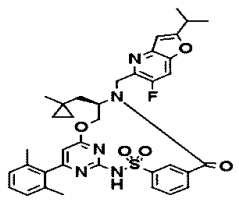
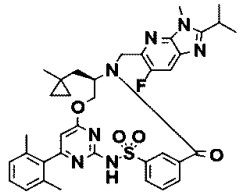
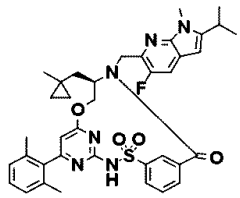
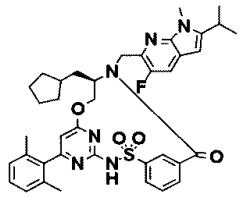
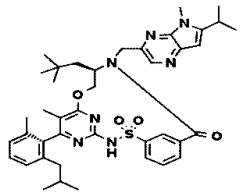
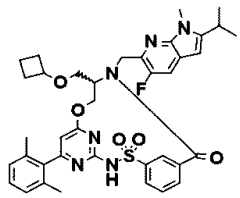
【表１１－９】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-63		5.06	685.273	686.4	J
I-64		2.36	694.294	695.2	A
I-65		2.48	724.341	725.2	A
I-68		1.51	701.28	702.9	A
I-69		1.64	699.3	700.6	A
I-70		2.24	680.278	681.4	A

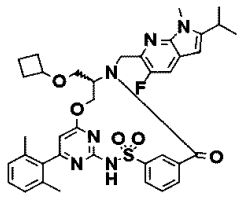
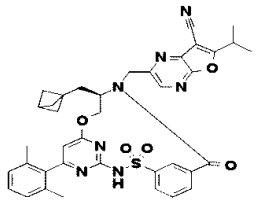
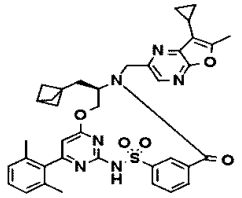
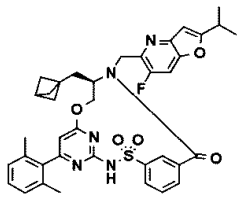
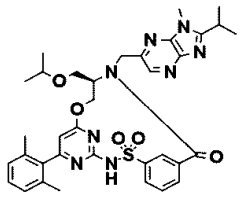
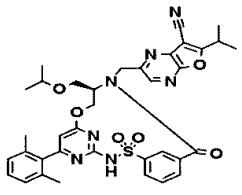
【表１１－１０】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-72		1.94	693.31	694.4	A
I-73		1.7	682.305	683.9	A
I-74		2.06	693.273	694.8	A
I-75		1.64	680.289	681.8	A
I-76		2.05	696.273	697.2	A
I-77		1.81	687.253	688.5	A

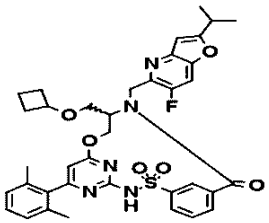
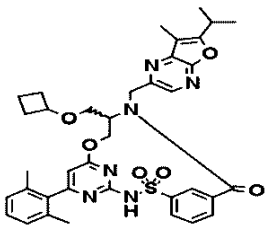
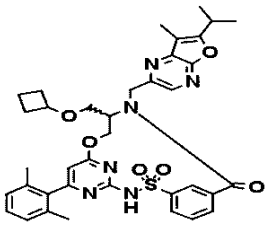
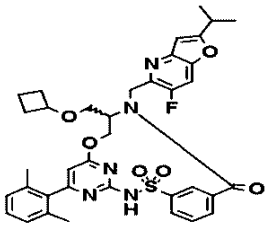
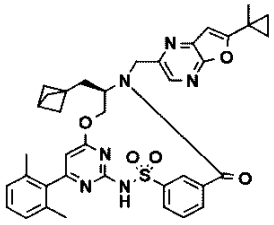
【表１１－１１】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-78		1.85	683.258	684.5	A
I-79		1.59	697.285	698.5	A
I-80		2.39	696.289	697.4	A
I-81		2.51	710.305	711.4	A
I-82		2.17	737.372	738.2	A
I-83		2.36	712.284	713.6	A

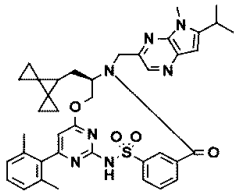
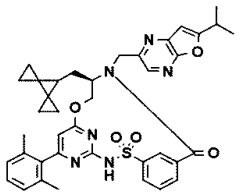
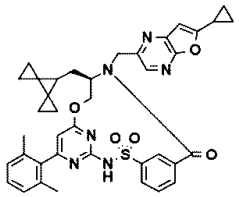
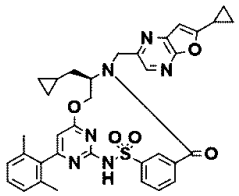
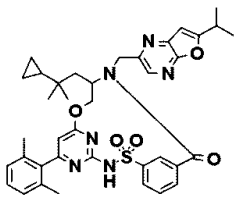
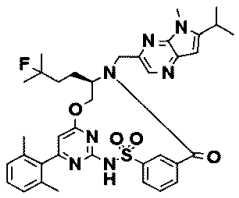
【表１１－１２】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-84		2.4	712.284	713.4	A
I-85		2.1	703.258	704.2	A
I-86		2.21	690.262	691.2	A
I-89		2.34	695.258	696.4	A
I-90		1.58	684.284	685.9	A
I-91		1.95	695.253	696.6	A

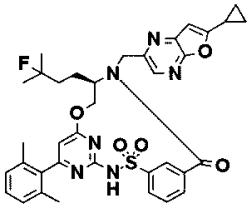
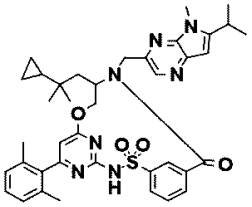
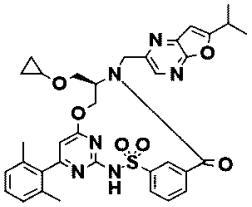
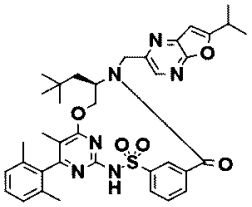
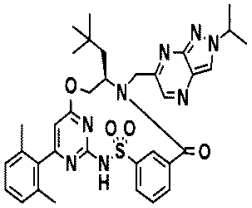
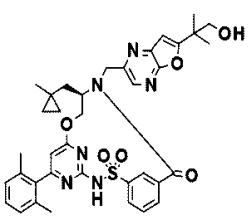
【表１１－１３】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-92		1.85	699.253	700.6	A
I-93		1.78	696.273	697.5	A
I-94		1.78	696.273	697.6	A
I-95		1.85	699.253	700.5	A
I-97		2.26	690.262	691.3	A

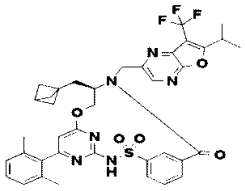
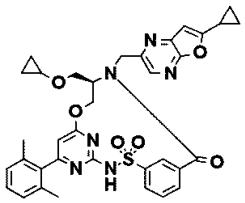
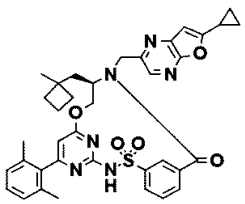
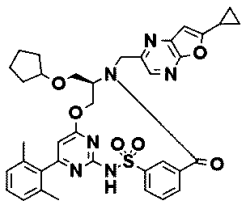
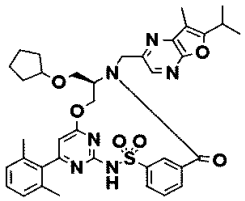
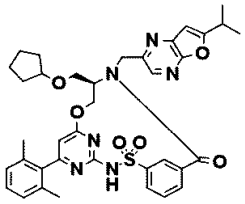
【表１１－１４】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-100		1.91	717.31	718.9	A
I-101		2.19	704.278	705.9	A
I-102		2.11	702.262	703.8	A
I-103		1.88	650.231	651.8	A
I-105		2.26	694.294	695.7	A
I-106		1.75	699.3	700.7	A

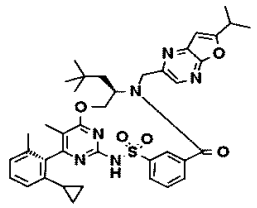
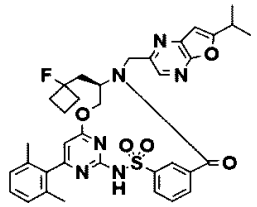
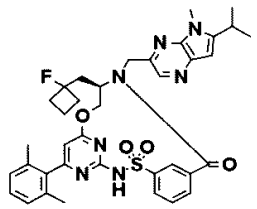
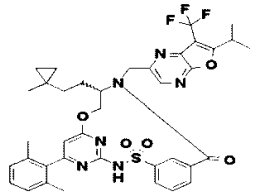
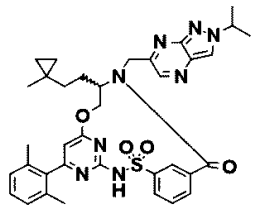
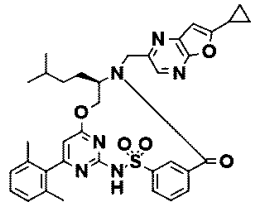
【表１１－１５】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-107		1.91	684.253	685.9	A
I-108		1.91	707.325	708.5	A
I-109		2.02	668.242	669.4	A
I-110		2.27	682.294	683.4	A
I-111		4.17	668.289	669.1	J
I-112		1.88	696.273	697.4	A

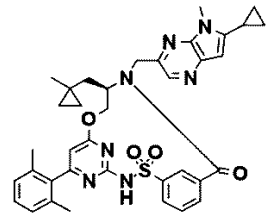
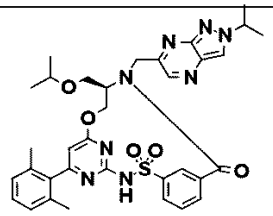
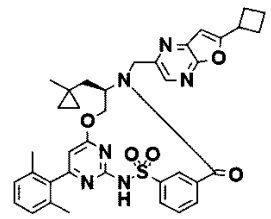
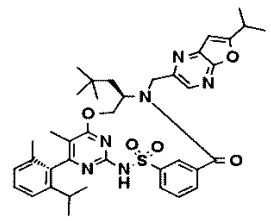
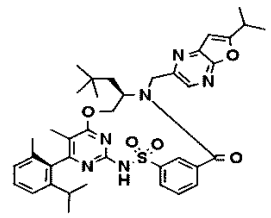
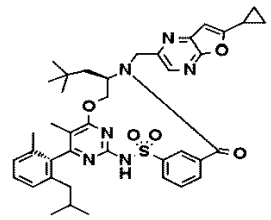
【表１１－１６】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-114		2.26	746.25	747.9	A
I-115		1.93	666.226	667.4	A
I-116		2.07	678.262	679.7	A
I-118		2.07	694.257	695.7	A
I-119		2.23	710.289	711.9	A
I-120		2.14	696.273	697.7	A

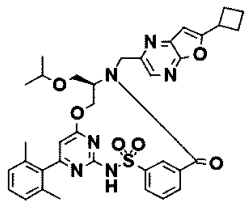
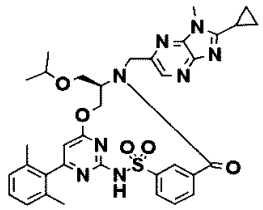
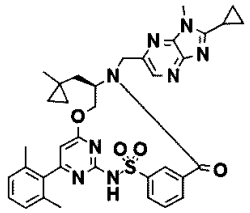
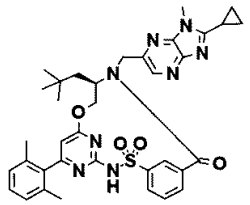
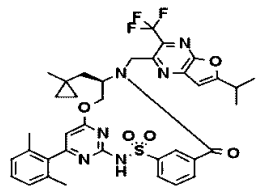
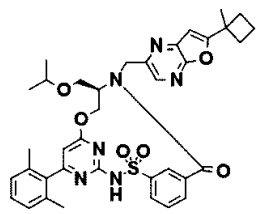
【表１１－１７】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-122		2.27	708.309	709.71	A
I-124		198	684.253	685.8	A
I-125		1.73	697.285	698.8	A
I-127		2.19	748.265	749.1	A
I-129		1.78	680.289	681.2	A
I-130		1.96	666.262	667.2	A

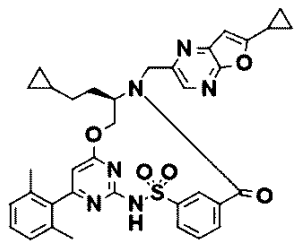
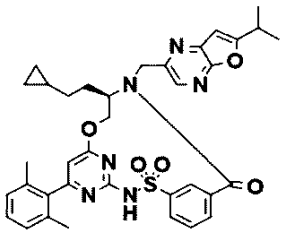
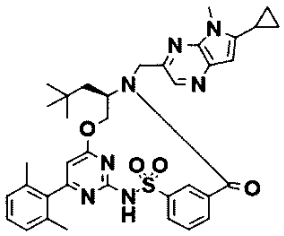
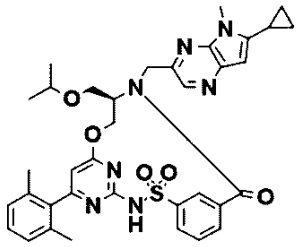
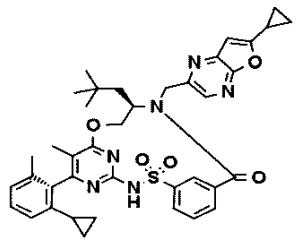
【表１１－１８】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-131		1.6	677.278	678.1	A
I-132		1.62	670.269	671.1	A
I-133		2.17	678.262	679.4	A
I-135		2.28	710.325	711.76	A
I-136		2.24	710.325	711.7	A
I-137		2.27	722.325	723.97	A

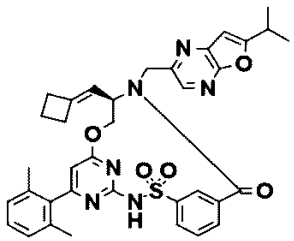
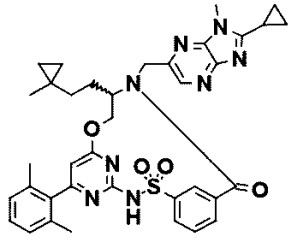
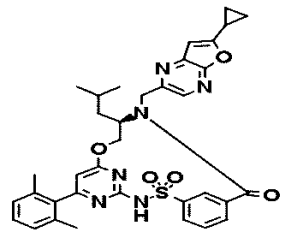
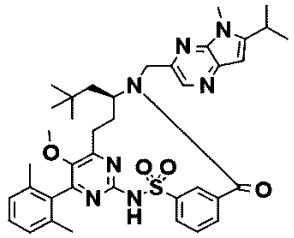
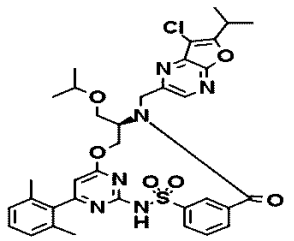
【表１１－１９】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-138		2.11	682.257	683.4	A
I-139		1.53	682.269	683.1	A
I-140		1.58	678.274	679.2	A
I-141		1.63	680.289	681.3	A
I-142		2.16	734.25	735.1	A
I-144		2.22	696.273	697.4	A

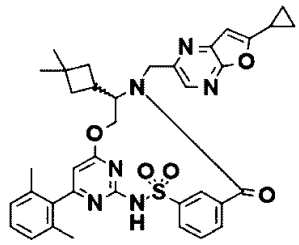
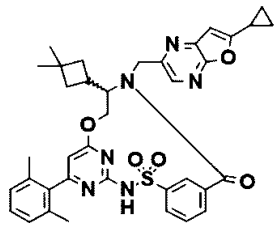
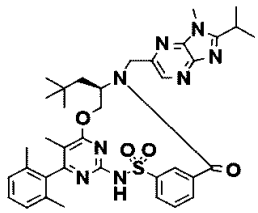
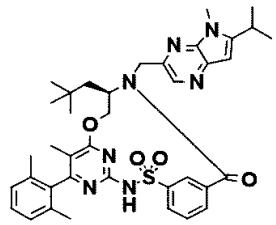
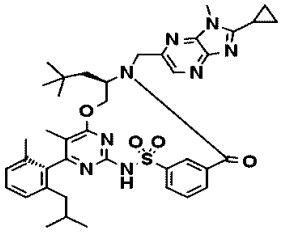
【表１１－２０】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-145		1.95	664.247	665.7	A
I-146		2.03	666.262	667.7	A
I-150		1.63	679.294	680.2	A
I-151		1.56	681.273	682.1	A
I-152		2.13	706.294	707.96	A

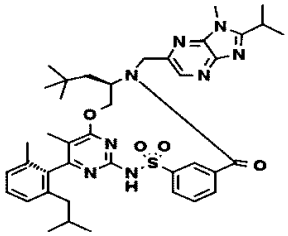
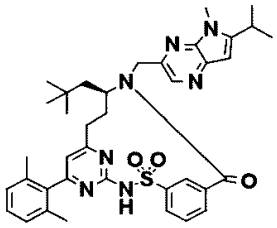
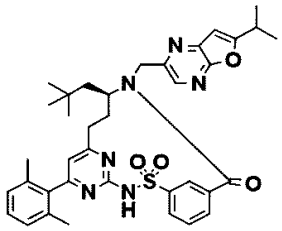
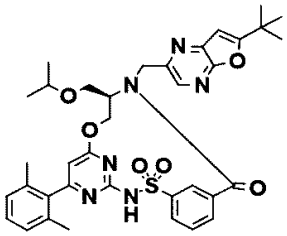
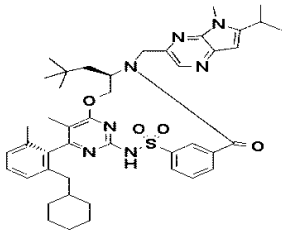
【表１１－２１】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-153		2.05	664.247	665.6	A
I-155		1.7	692.289	693.7	A
I-156		1.93	652.247	653.8	A
I-158		2.02	709.341	710.5	A
I-162		2.09	704.218	705.6	A

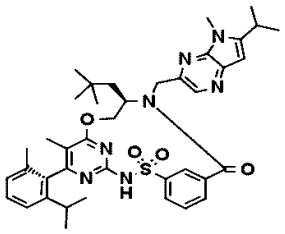
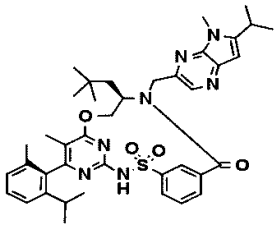
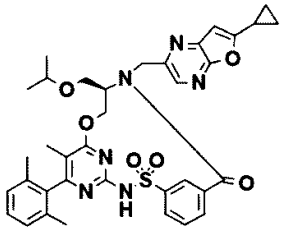
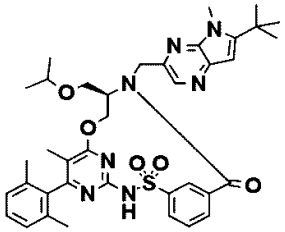
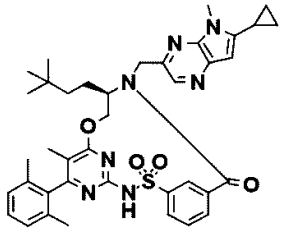
【表１１－２２】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-163		2.05	678.262	679.8	A
I-164		2.05	678.262	679.7	A
I-167		1.81	696.321	697.7	A
I-168		1.94	695.325	696.7	A
I-170		1.88	736.352	737.2	A

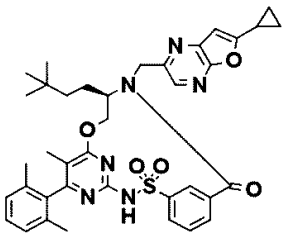
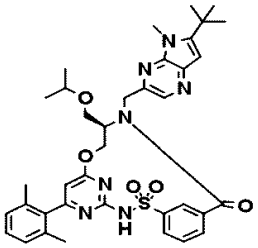
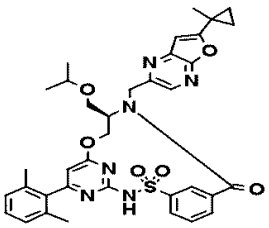
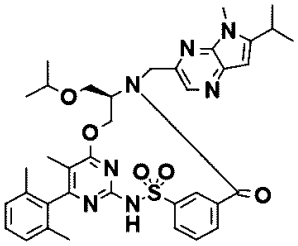
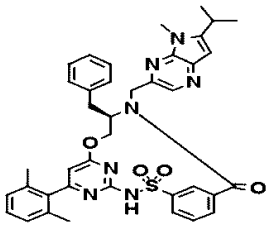
【表１１－２３】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-171		2.9	738.368	739.6	A(5 分の勾配)
I-172		1.93	679.33	680.5	A
I-173		2.26	666.299	667.4	A
I-174		2.16	684.273	685.3	A
I-178		2.23	777.404	778.94	A

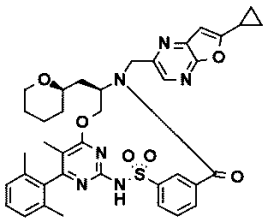
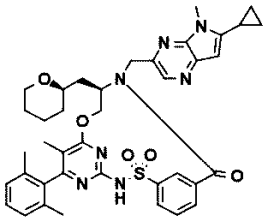
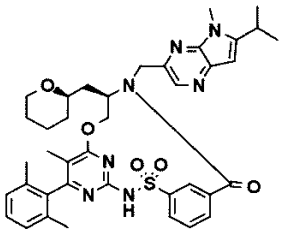
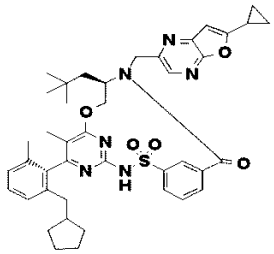
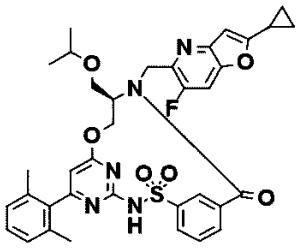
【表１１－２４】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-179		2.08	723.357	724.6	A
I-180		1.9	723.357	724.2	A
I-181		1.89	682.257	683.9	A
I-182		1.78	711.32	712.1	A
I-183		1.8	707.325	708.2	A

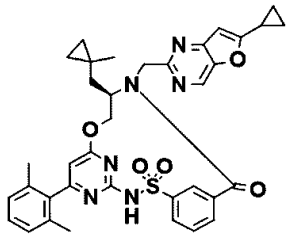
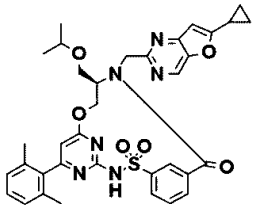
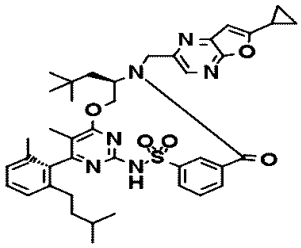
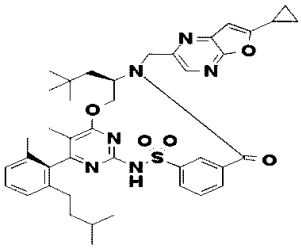
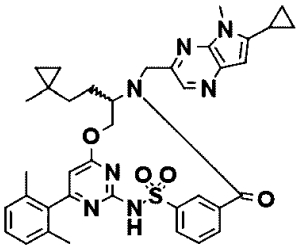
【表１１－２５】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-184		2.06	694.294	695.2	A
I-185		1.76	697.305	698.6	A
I-186		1.96	682.257	683.7	A
I-189		1.71	697.305	698.2	A
I-190		1.7	701.278	702.7	A

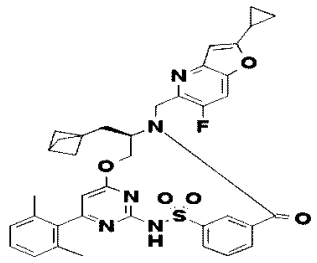
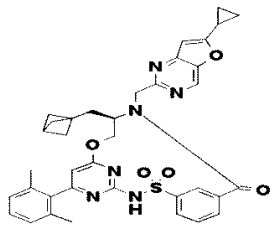
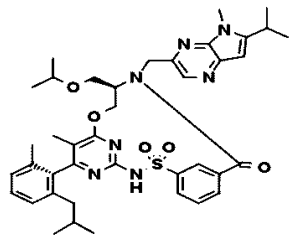
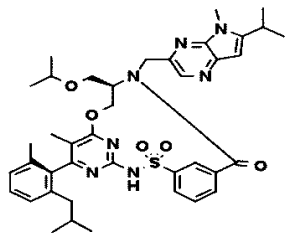
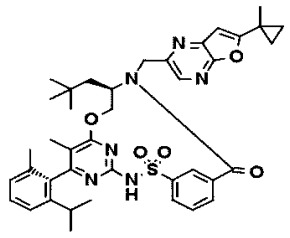
【表１１－２６】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-192		1.84	708.273	709.1	A
I-193		1.57	721.305	722.1	A
I-194		1.64	723.32	724.2	A
I-195		2.52	748.341	749.3	A
I-198		2.02	685.237	686.9	A

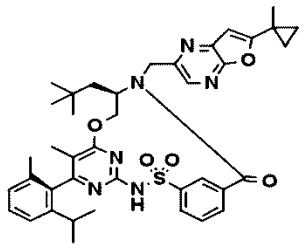
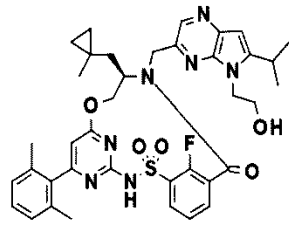
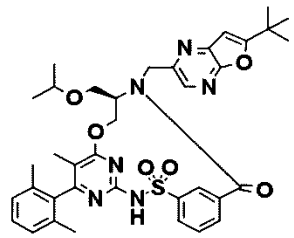
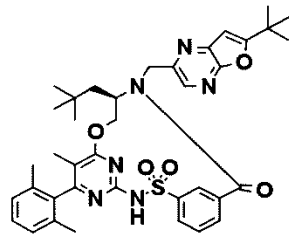
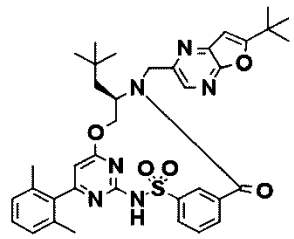
【表１１－２７】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-199		1.81	664.247	665.7	A
I-200		1.76	668.242	669.6	A
I-204		2.27	736.341	737.2	A
I-205		2.23	736.341	737.2	A
I-207		1.73	691.294	692.2	A

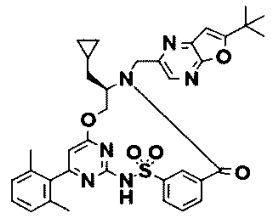
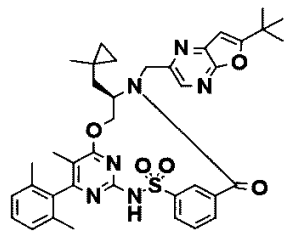
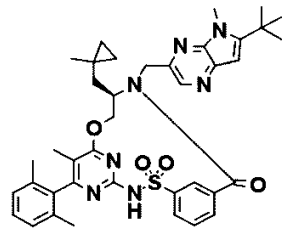
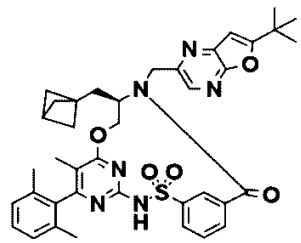
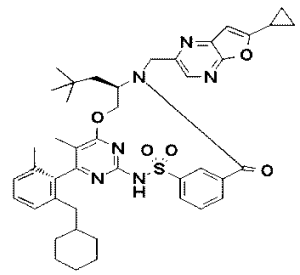
【表１１－２８】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-208		2.14	693.242	694.6	A
I-209		1.89	676.247	677.6	A
I-211		1.9	739.352	740.2	A
I-212		1.87	739.352	740.2	A
I-213		2.21	722.325	723.2	A

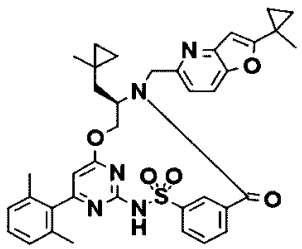
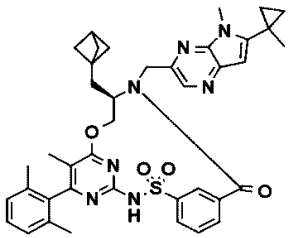
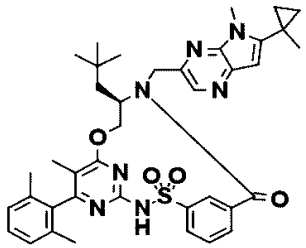
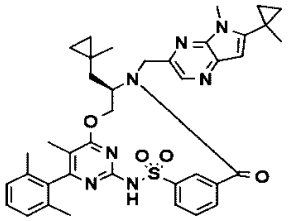
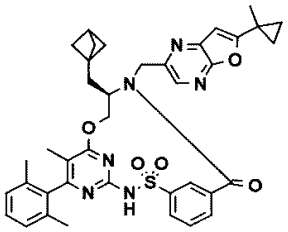
【表１１－２９】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-214		2.17	722.325	723.2	A
I-215		1.53	727.295	728.1	A
I-216		2.02	698.289	699.2	A
I-217		2.11	696.309	697.1	A
I-218		2.13	682.294	683.8	A

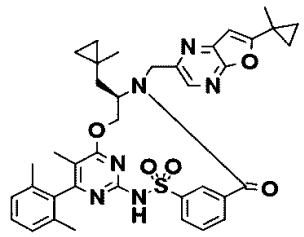
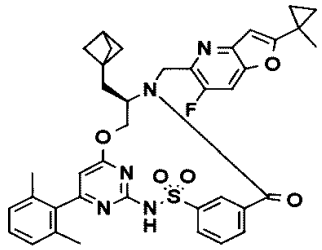
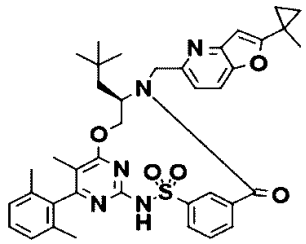
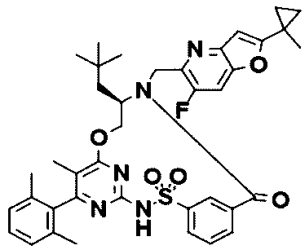
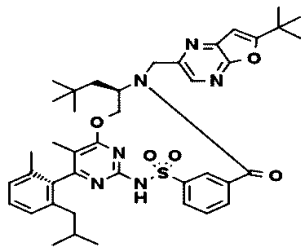
【表１１－３０】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-219		2.01	666.262	667.8	A
I-220		2.12	694.294	695.7	A
I-222		1.83	707.325	708.8	A
I-223		2.02	706.294	707.7	A
I-224		2.03	762.356	763.75	C

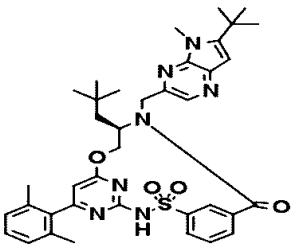
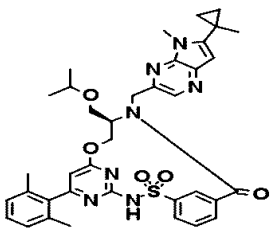
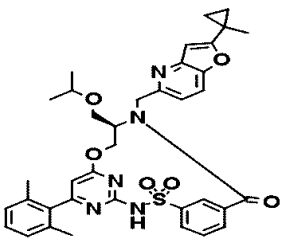
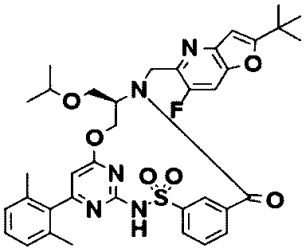
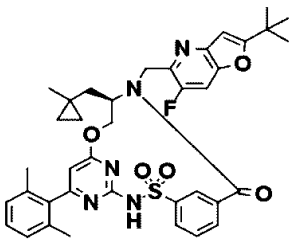
【表１１－３１】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-226		1.85	677.267	678.8	A
I-228		1.91	717.31	718.9	A
I-229		1.89	707.325	708.7	A
I-230		1.83	705.31	706.8	A
I-231		2.16	704.278	705.7	A

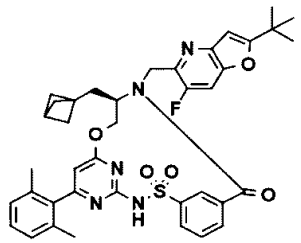
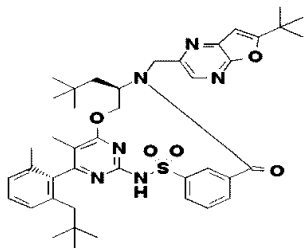
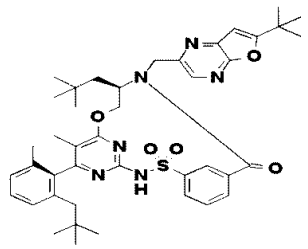
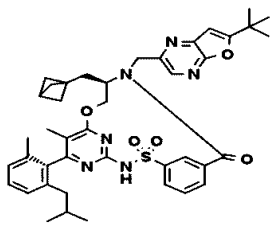
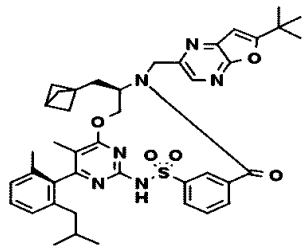
【表１１－３２】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-232		2.07	692.278	693.9	A
I-233		2.25	707.258	708.8	A
I-235		1.95	693.298	694.9	A
I-236		2.29	711.289	712.8	A
I-238		2.32	738.356	739.6	A

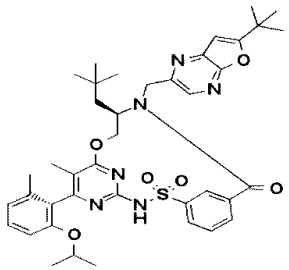
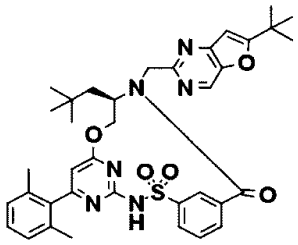
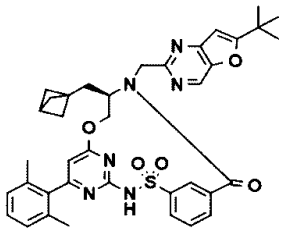
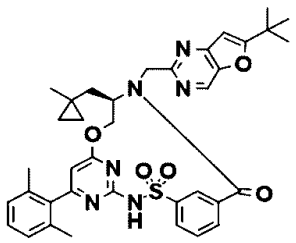
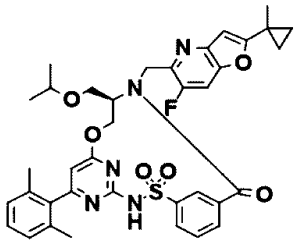
【表１１－３３】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-239		1.87	695.325	696.7	A
I-240		1.75	695.289	696.7	A
I-241		1.69	681.262	682.7	A
I-242		2.11	701.268	702.1	A
I-243		2.14	697.273	698.1	A

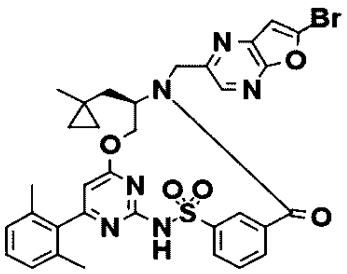
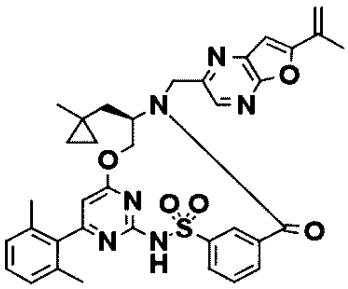
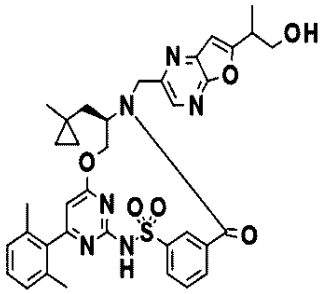
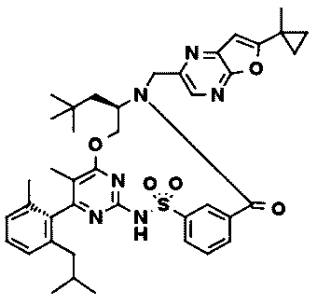
【表１１－３４】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-244		2.22	709.273	710.2	A
I-245		2.36	752.372	753.2	A
I-246		2.32	752.372	753.6	A
I-247		2.32	748.341	749.2	A
I-248		2.31	748.341	749.2	A

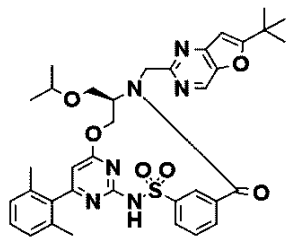
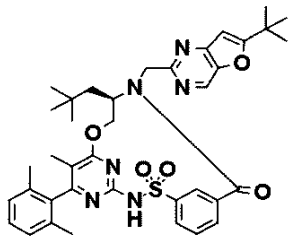
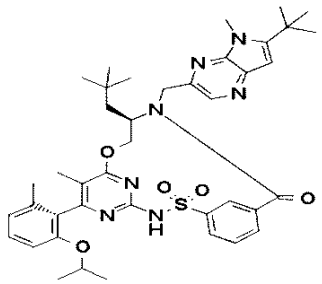
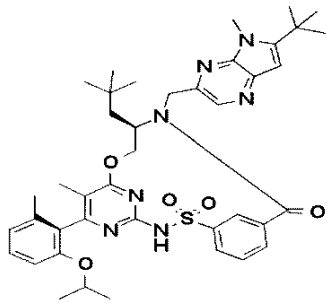
【表１１－３５】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-249		2.29	740.336	741.8	A
I-250		1.98	682.294	683.2	A
I-251		2	692.278	693.1	A
I-252		1.93	680.278	681.3	A
I-253		2.06	699.253	700.1	A

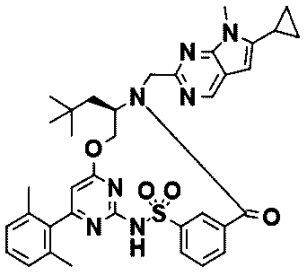
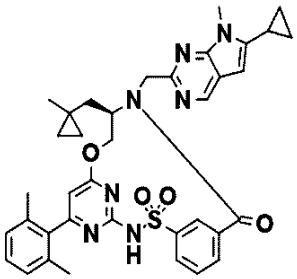
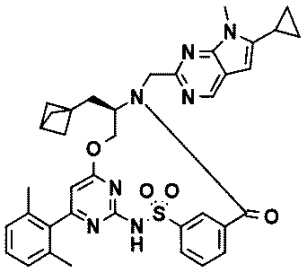
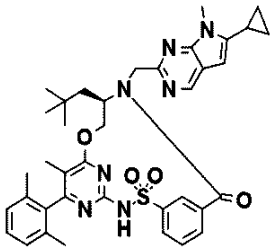
【表１１－３６】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
I-254		1.84	702.126	704.9(M+3)	A
I-255		1.91	664.247	665.1	A
I-256		1.43	682.257	683.61	A
I-257		2.28	736.341	737.9	A

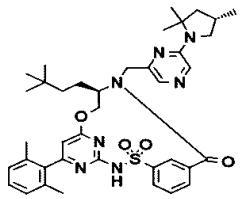
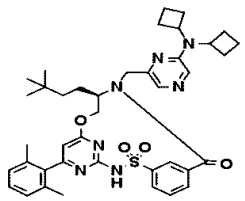
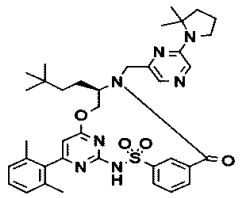
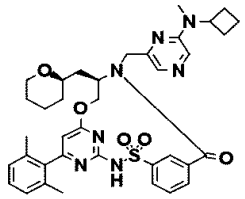
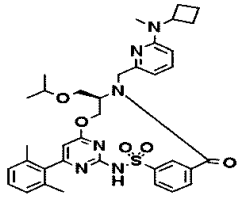
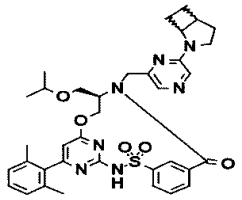
【表１１－３７】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I~258		1.89	684.273	685.6	A
I-259		2.04	696.309	697.7	A
I-260		1.95	753.367	754.7	A
I-261		1.92	753.367	754.6	A

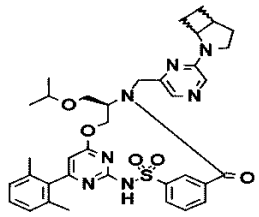
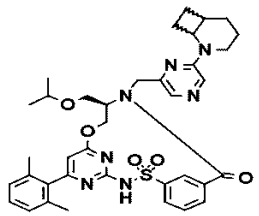
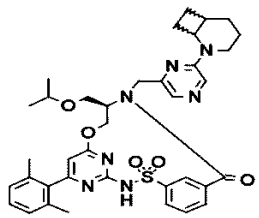
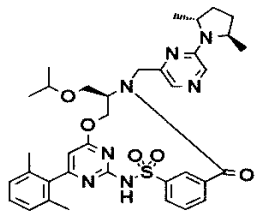
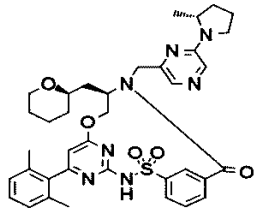
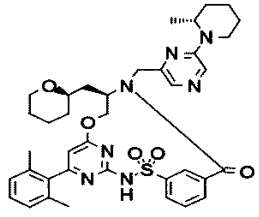
【表１１－３８】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
I-262		1.31	679.294	680.6	A
I-263		1.27	677.278	678.5	A
I-264		1.3	689.278	690.5	A
I-265		1.33	693.31	694.6	A

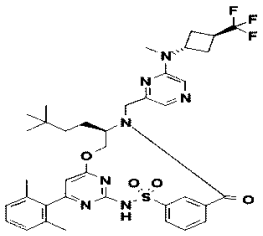
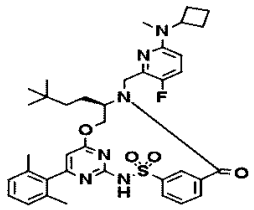
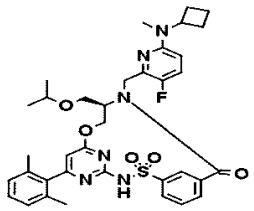
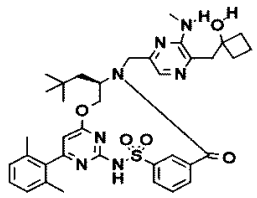
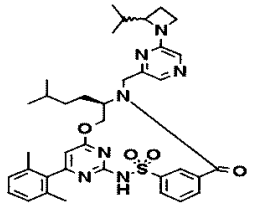
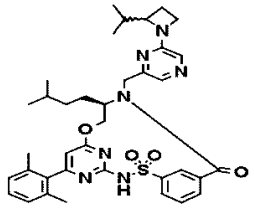
【表１１－３９】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
II-1		2	711.357	712.2	A
II-3		2.09	723.357	724.2	A
II-4		1.91	697.341	698.2	A
II-5		1.76	697.305	698.9	A
II-6		1.19	670.294	671.5	A
II-8		1.8	683.289	684.9	A

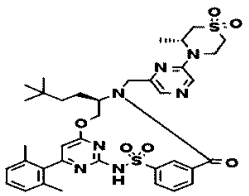
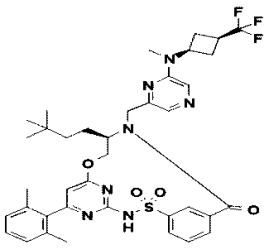
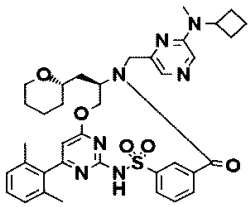
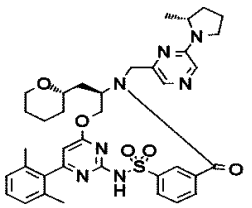
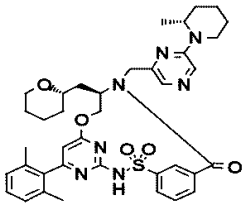
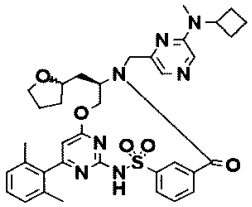
【表１１－４０】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
II-9		1.78	683.289	684.7	A
II-10		1.88	697.305	698.9	A
II-11		1.89	697.305	698.7	A
II-12		1.77	685.305	686.9	A
II-13		1.68	697.305	698.9	A
II-14		1.77	711.32	712.9	A

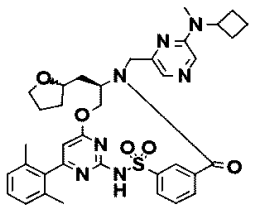
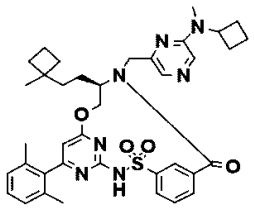
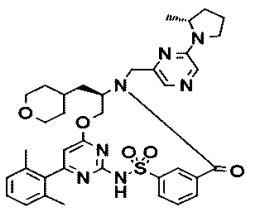
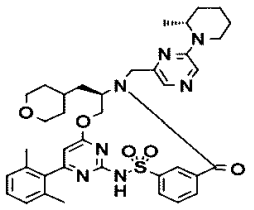
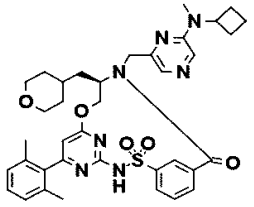
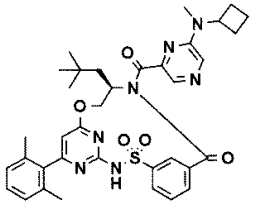
【表１１－４１】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
II-15		1.75	751.313	752.5	A
II-16		1.82	700.321	701.5	A
II-17		1.59	688.284	689.4	A
II-18		1.63	699.32	700.3	A
II-19		1.74	683.325	684.5	A
II-20		1.75	683.325	684.4	A

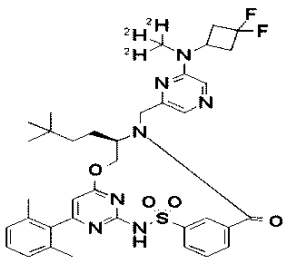
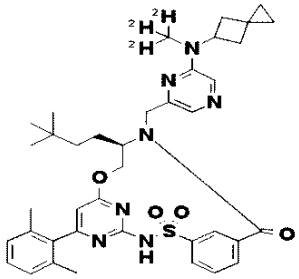
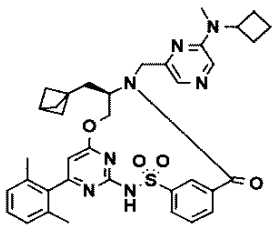
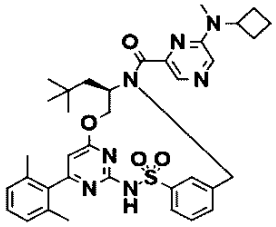
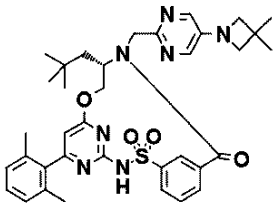
【表１１－４２】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
II-21		1.88	747.287	748.4	A
II-22		1.78	751.313	752.6	A
II-23		1.81	697.305	698.7	A
II-24		1.73	697.305	698.9	A
II-25		1.82	711.32	712.9	A
II-26		1.67	683.289	684.7	A

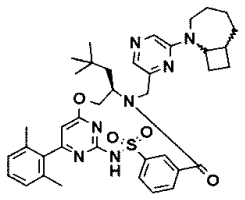
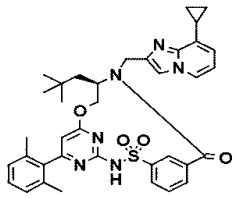
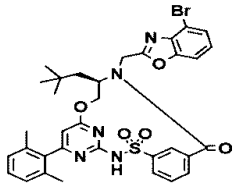
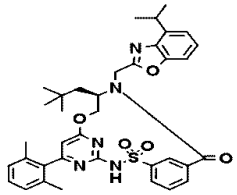
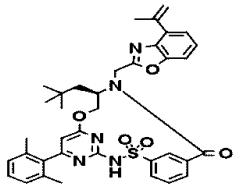
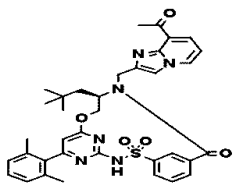
【表１１－４３】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
II-27		1.69	683.289	684.9	A
II-28		2.09	695.325	696.8	A
II-29		1.57	697.305	698.8	A
II-30		1.68	711.32	712.9	A
II-31		1.64	697.305	698.9	A
II-32		2.1	683.289	684.2	A

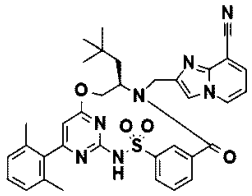
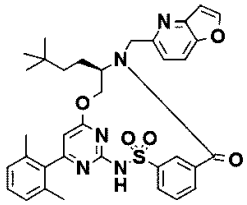
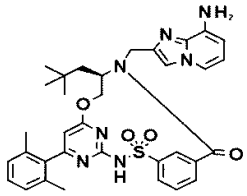
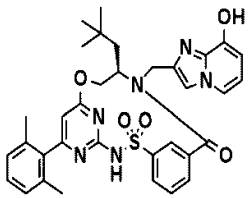
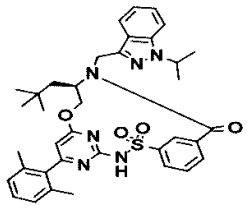
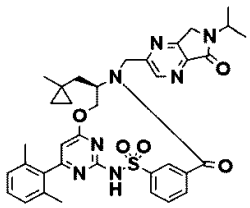
【表１１－４４】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
II-33		1.65	722.325	723.6	A
II-34		1.73	712.36	713.6	A
II-35		1.97	679.294	680.4	A
II-36		2.14	669.31	670.2	A
II-37		2.65	669.31	670.5	A(5 分の勾配)

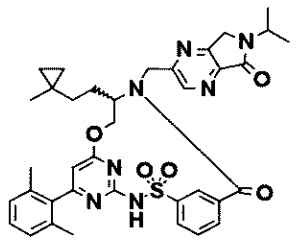
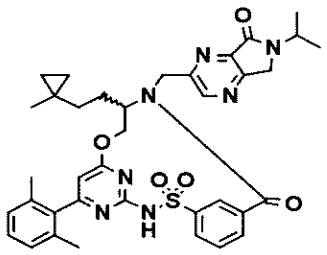
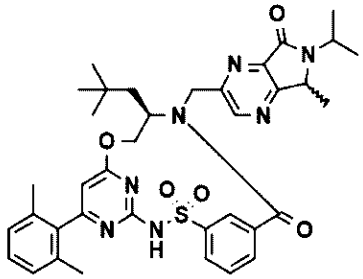
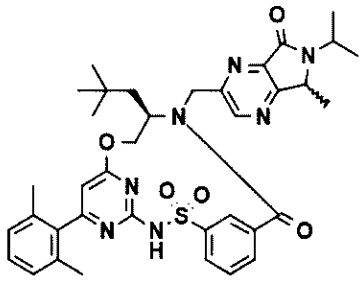
【表１１－４５】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
II-38		4.96	709.341	710.1	J
III-4		1.48	664.283	665.2	A
III-6		4.65	703.146	704.3	J
III-7		4.94	667.283	668.4	J
III-8		4.85	665.267	666.3	J
III-9		1.4	666.262	667.2	A

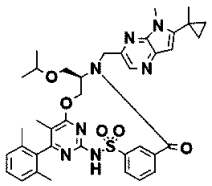
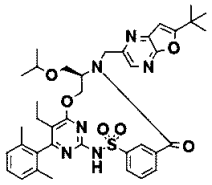
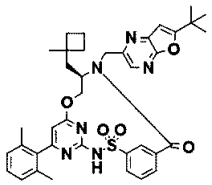
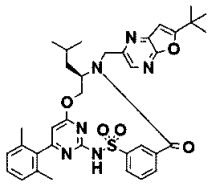
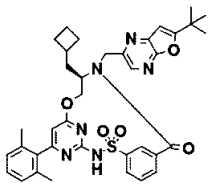
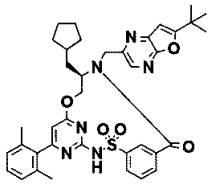
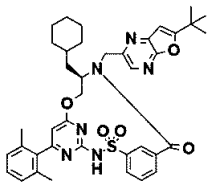
【表１１－４６】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
III-10		1.78	649.247	650.4	A
III-11		1.99	639.252	640.4	A
III-12		1.39	639.263	640.2	A
III-15		1.39	640.247	641.4	A
III-17		2.23	666.299	667.9	A
III-18		1.61	681.273	682.2	A

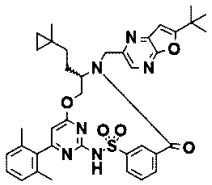
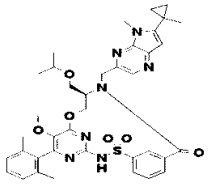
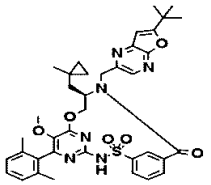
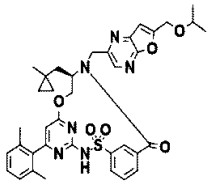
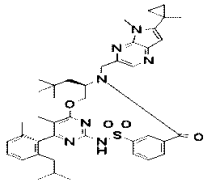
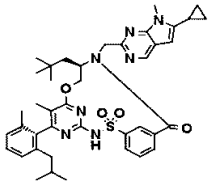
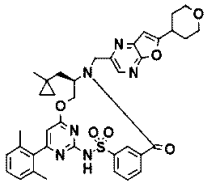
【表１１－４７】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
III-19		1.72	695.289	696.4	A
III-22		1.72	695.289	696.8	A
III-23		4.12	697.305	698.3	J
III-24		4.13	697.305	698.3	J

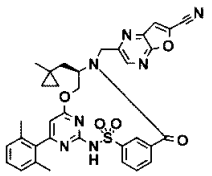
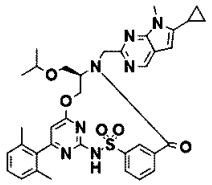
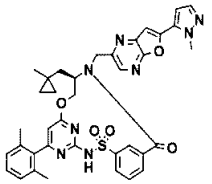
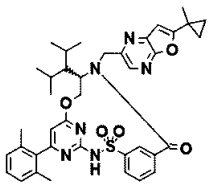
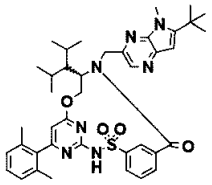
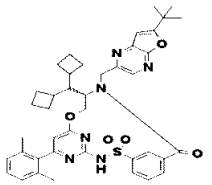
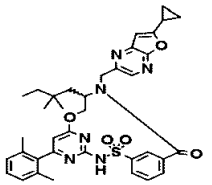
【表１２－１】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-2		1.73	709.305	710.3	A
IV-3		2.07	712.304	713.3	A
IV-5		2.17	694.294	695.7	A
IV-6		2.09	668.278	669.9	A
IV-7		2.17	680.278	681.7	A
IV-8		2.19	694.294	695.7	A
IV-9		2.26	708.309	709.7	A

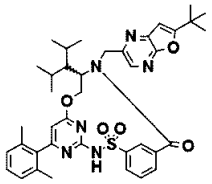
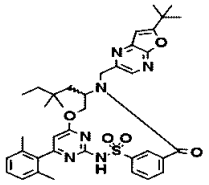
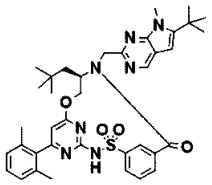
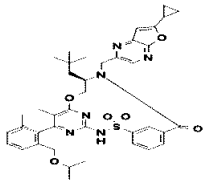
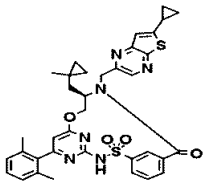
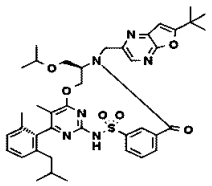
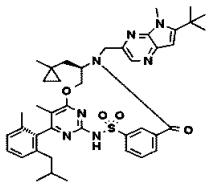
【表１２－２】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-10		1.97	694.294	695.9	A
IV-11		1.78	725.3	726.7	A
IV-12		2.11	710.289	711.9	A
IV-18		1.72	696.273	697.5	A
IV-19		2.02	749.372	750.2	A
IV-25		1.51	735.357	736.6	A
IV-27		1.63	708.273	709.5	A

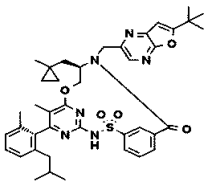
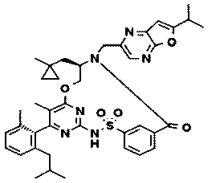
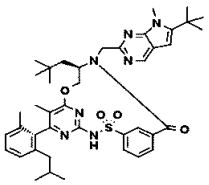
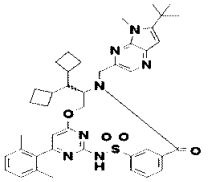
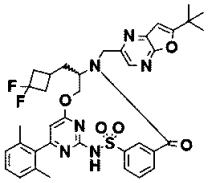
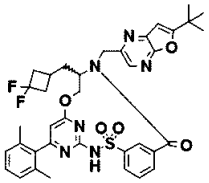
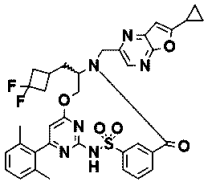
【表１２－３】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-28		1.58	649.211	650.5	A
IV-29		1.22	681.273	682.6	A
IV-30		1.59	704.253	705.6	A
IV-231		2.2	708.309	709.8	A
IV-32		1.99	723.357	724.8	A
IV-33		2.29	734.325	735.6	A
IV-34		1.96	680.278	681.1	A

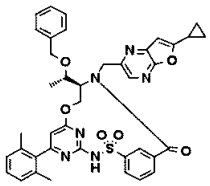
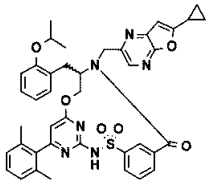
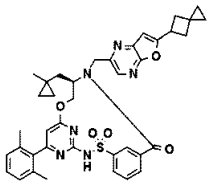
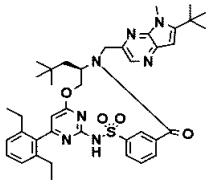
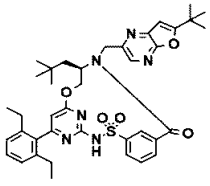
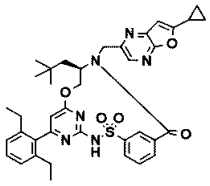
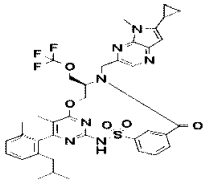
【表１２－４】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-36		2.25	710.325	711.8	A
IV-37		2.1	696.309	697.2	A
IV-38		1.5	695.325	696.2	A
IV-39		2.08	738.32	739.9	A
IV-41		1.97	680.224	681.6	A
IV-43		2.1	740.336	741.6	A
IV-44		1.88	749.372	750.6	A

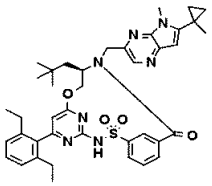
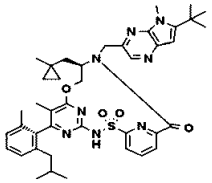
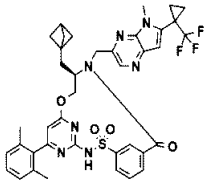
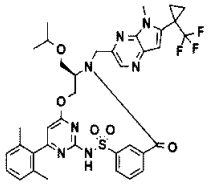
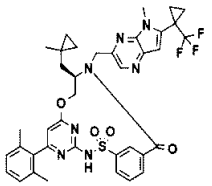
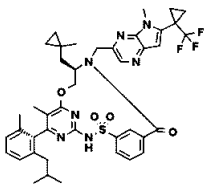
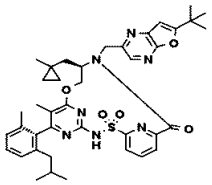
【表１２－５】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-45		2.12	736.341	737.7	A
IV-46		2.06	722.325	723.6	A
IV-47		1.73	751.388	752.2	A
IV-50		2.03	747.357	748.8	A
IV-57		1.79	716.259	717.5	A
IV-58		1.79	716.259	717.6	A
IV-59		1.64	700.228	701.5	A

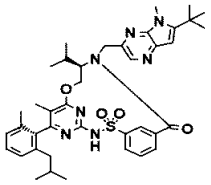
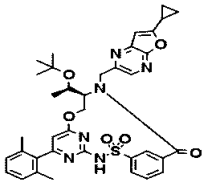
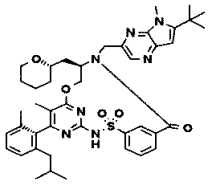
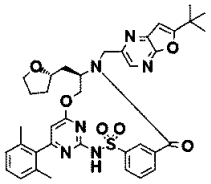
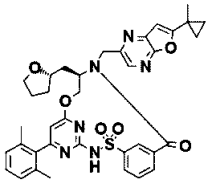
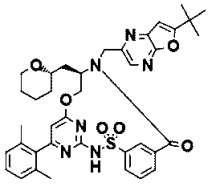
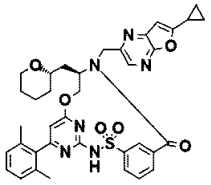
【表１２－６】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-62		2.04	730.257	731.7	A
IV-64		1.81	744.273	745.4	A
IV-65		2.04	704.278	705.2	A
IV-66		2.09	723.357	724.4	A
IV-67		2.42	710.325	711.4	A
IV-68		2.26	694.294	695.2	A
IV-69		1.93	763.276	764.4	A

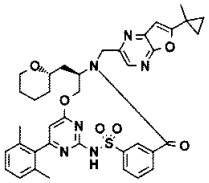
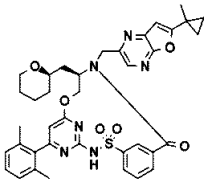
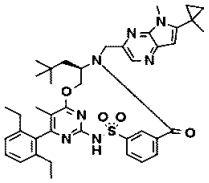
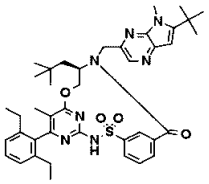
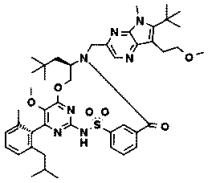
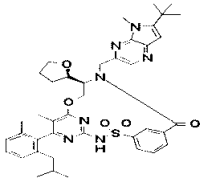
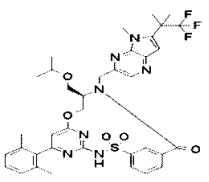
【表１２－７】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-71		1.93	721.341	722.6	A
IV-72		1.93	750.368	751.3	A
IV-73		2.07	757.266	758.7	A
IV-74		1.96	749.261	750.7	A
IV-75		1.99	745.266	746.7	A
IV-77		2.28	801.328	802.8	A
IV-78		2.14	737.336	738.5	A

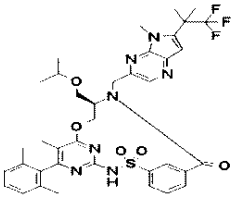
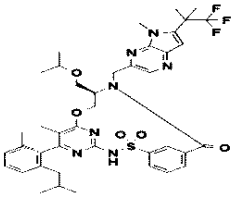
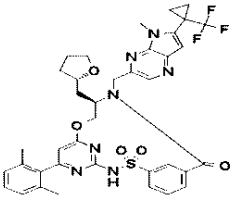
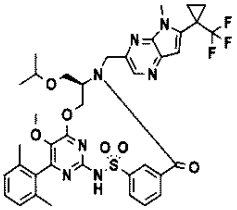
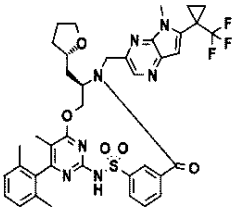
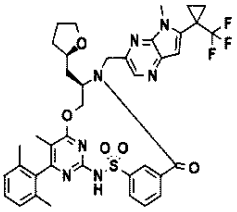
【表１２－８】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-79		1.93	723.357	724.6	A
IV-80		1.96	696.273	697.7	A
IV-81		1.96	779.383	780.8	A
IV-83		1.98	696.273	697.95	A
IV-84		1.92	694.257	695.97	A
IV-85		1.94	710.289	711.5	A
IV-86		1.78	694.257	695.4	A

【表１２－９】

化合物番号	構造	LCMS保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS法
IV-87		1.88	708.273	709.5	A
IV-88		1.86	708.273	709.5	A
IV-90		1.95	735.357	736.6	A
IV-90		1.96	737.372	738.6	A
IV-94		2.37	825.425	826.4	A
IV-95		1.95	751.352	752.8	A
IV-99		1.95	751.276	752.7	A

【表１２－１０】

化合物番号	構造	LCMS 保持時間(分)	計算値 質量	M+1	LCMS 法
IV-100		2.01	765.292	766.7	A
IV-101		2.23	807.339	808.8	A
IV-103		1.83	761.261	762.7	A
IV-104		1.99	779.271	780.2	A
IV-105		1.9	775.276	776.2	A
IV-106		1.88	775.276	776.3	A

【表１３－１】

Ｂ．ＮＭＲデータ

化合物番号	NMR:
I-1	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.67（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.41（s、1H）、8.10（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.81（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.00（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.62（d、*J*＝1.0 Hz、1H）、6.15（s、1H）、5.41（dd、*J*＝11.1、4.1 Hz、1H）、5.32（d、*J*＝14.9 Hz、1H）、4.30（d、*J*＝14.9 Hz、1H）、4.25（t、*J*＝11.3 Hz、1H）、4.10（tt、*J*＝11.2、3.7 Hz、1H）、3.22－3.10（m、1H）、1.95（s、6H）、1.81（ddd、*J*＝14.1、10.7、3.1 Hz、1H）、1.55－1.44（m、1H）、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H）、1.39－1.33（m、1H）、0.85（d、*J*＝6.6 Hz、3H）、0.46（d、*J*＝6.4 Hz、3H）.
I-2	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.61（t、*J*＝1.9 Hz、1H）、8.43（s、1H）、8.11（d、*J*＝8.0 Hz、1H）、7.80（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、6.99（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.61（d、*J*＝1.0 Hz、1H）、6.13（s、1H）、5.41－5.29（m、2H）、4.33－4.20（m、2H）、4.04（tt、*J*＝11.3、3.8 Hz、1H）、3.22－3.10（m、1H）、1.94（s、6H）、1.81－1.70（m、1H）、1.68－1.54（m、1H）、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H）、1.38－1.30（m、1H）、1.18－1.06（m、1H）、0.97－0.87（m、1H）、0.82（d、*J*＝6.5 Hz、3H）、0.80（d、*J*＝6.5 Hz、3H）.
I-3	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.86（s、1H）、8.51（s、1H）、8.05（d、*J*＝8.0 Hz、1H）、7.87－7.81（m、1H）、7.66（t、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.76（s、1H）、6.24（s、1H）、5.52（dd、*J*＝11.2、4.1 Hz、1H）、5.40（d、*J*＝15.8 Hz、1H）、4.39（d、*J*＝15.9 Hz、1H）、4.34－4.27（m、1H）、4.13（t、*J*＝11.4 Hz、1H）、3.97（s、3H）、3.94－3.85（m、1H）、3.28－3.14（m、2H）、3.08－2.97（m、1H）、2.05（s、6H）、1.98－1.87（m、1H）、1.79－1.71（m、2H）、1.55－1.48（m、1H）、1.48－1.45（m、1H）、1.44－1.38（m、6H）、1.38－1.31（m、1H）、1.27（d、*J*＝13.9 Hz、1H）、1.19－1.05（m、1H）.
I-4	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.87（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.33（s、1H）、8.05（dt、*J*＝8.0、1.4 Hz、1H）、7.85（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H）、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.27（s、1H）、5.58－5.47（m、1H）、5.28（d、*J*＝15.1 Hz、1H）、4.37（d、*J*＝15.2 Hz、1H）、4.28－4.11（m、2H）、3.27（hept、*J*＝7.0 Hz、1H）、2.31（s、3H）、2.02（s、6H）、1.80（dd、*J*＝15.2、7.0 Hz、1H）、1.61（d、*J*＝14.9 Hz、1H）、1.37（dd、*J*＝6.9、5.9 Hz、6H）、0.64（s、9H）.
I-5	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.43（s、1H）、8.42（t、*J*＝1.7 Hz、1H）、8.07（s、1H）、7.95（dt、*J*＝8.0、1.6 Hz、1H）、7.78（d、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.59（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.62（d、*J*＝1.1 Hz、1H）、6.21（s、1H）、6.05－5.92（m、1H）、4.91（d、*J*＝14.9 Hz、1H）、4.60（d、*J*＝14.8 Hz、1H）、4.27－4.11（m、2H）、3.24－3.09（m、1H）、2.71（d、*J*＝14.8 Hz、1H）、2.21－2.09（m、1H）、2.01（s、6H）、1.76－1.66（m、1H）、1.41（d、*J*＝6.9 Hz、6H）、1.29－1.19（m、1H）、1.18－1.07（m、1H）、0.59（d、*J*＝6.5 Hz、3H）、-0.02（d、*J*＝6.0 Hz、3H）.
I-6	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.25（s、1H）、8.12（d、*J*＝8.0 Hz、1H）、7.94－7.89（m、1H）、7.68（t、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.48（d、*J*＝10.4 Hz、1H）、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.23（s、1H）、6.15（s、1H）、5.65（dd、*J*＝11.4、4.2 Hz、1H）、5.56－5.49（m、1H）、4.40（d、*J*＝16.8 Hz、1H）、4.30－4.22（m、1H）、3.89（s、3H）、3.81（t、*J*＝11.4 Hz、1H）、3.12－3.04（m、1H）、2.02（s、6H）、1.80－1.74（m、1H）、1.36－1.28（m、7H）、0.67（s、9H）.

【表１３－２】

化合物番号	NMR:
I-7	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.64（s、1H)、8.42（s、1H)、8.17（d、*J*＝7.9、1.5 Hz、1H)、7.80（d、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.00（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.61（d、*J*＝1.0 Hz、1H)、6.14（s、1H)、5.41－5.28（m、2H)、4.36－4.21（m、3H)、3.94－3.87（m、1H)、3.27－3.11（m、2H)、3.06－2.98（m、1H)、1.96（s、6H)、1.77－1.66（m、3H)、1.49－1.43（m、2H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、1.38－1.32（m、1H)、1.29－1.22（m、1H)、1.15－1.04（m、1H).
I-8	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.60（s、1H)、8.39（s、1H)、7.74（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、7.45（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.38－7.29（m、1H)、7.26（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.63（s、1H)、6.18（s、1H)、5.50－5.39（m、2H)、4.39－4.29（m、1H)、4.29－4.16（m、2H)、3.87－3.77（m、1H)、3.41（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、3.26－3.10（m、2H)、2.10（s、6H)、1.89－1.75（m、3H)、1.60－1.46（m、4H)、1.40（d、*J*＝6.8 Hz、6H)、1.26－1.15（m、1H).
I-9	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.66（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.41（s、1H)、8.12（d、*J*＝8.1、1.4 Hz、1H)、7.77（d、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.00（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（d、*J*＝1.0 Hz、1H)、6.14（s、1H)、5.39（dd、*J*＝10.8、3.7 Hz、1H)、5.31（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.31（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.24（t、*J*＝11.2 Hz、1H)、4.19－4.10（m、1H)、3.16（hept、*J*＝6.8、1.1 Hz、1H)、1.95（s、6H)、1.77－1.71（m、1H)、1.71－1.56（m、3H)、1.56－1.47（m、2H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、1.25－1.06（m、3H)、1.06－0.97（m、2H)、0.95－0.84（m、1H)、0.47－0.36（m、1H).
I-10	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.67（s、1H)、8.73（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.32（s、1H)、7.82（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H)、7.66（d、*J*＝8.0 Hz、1H)、7.56（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.24（s、1H)、5.43（dd、*J*＝11.2、4.3 Hz、1H)、5.37（d、*J*＝15.3 Hz、1H)、4.61（d、*J*＝15.3 Hz、1H)、4.45（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.39－4.28（m、1H)、3.70－3.59（m、2H)、3.53－3.44（m、1H)、3.32－3.22（m、1H)、2.30（s、3H)、2.08（s、6H)、1.37（dd、*J*＝6.9、4.5 Hz、6H)、1.13（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.08（d、*J*＝6.1 Hz、3H).
I-11	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.52（s、1H)、8.72（d、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.37（s、1H)、8.06（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.04（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.22（s、1H)、5.42（dd、*J*＝11.4、4.1 Hz、1H)、5.36（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、4.33－4.22（m、2H)、4.08－3.98（m、1H)、3.34－3.20（m、1H)、2.31（s、3H)、2.02（s、6H)、1.73－1.52（m、3H)、1.38（dd、*J*＝7.0、4.6 Hz、6H)、1.19（td、*J*＝12.7、4.9 Hz、1H)、0.83（s、9H).
I-12	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.52（s、1H)、8.77（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.05（dd、*J*＝8.0、1.7 Hz、1H)、7.82（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.25－7.17（m、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.24（s、1H)、5.49－5.40（m、1H)、5.34（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.34（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.28－4.15（m、2H)、3.33－3.22（m、1H)、2.31（s、3H)、2.03（s、6H)、1.77－1.70（m、1H)、1.65－1.52（m、3H)、1.50－1.43（m、2H)、1.37（dd、*J*＝6.9、4.2 Hz、6H)、1.22－1.07（m、2H)、1.07－0.97（m、2H)、0.97－0.87（m、2H)、0.43－0.30（m、1H).

【表１３－３】

化合物番号	NMR:
I-14	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.07（s、1H)、7.87－7.82（m、1H)、7.53（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.47（d、*J*＝10.3 Hz、2H)、7.28－7.22（m、1H)、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.19（s、1H)、6.14（s、1H)、5.64－5.57（m、1H)、5.52（dd、*J*＝11.4、4.4 Hz、1H)、4.66－4.59（m、1H)、4.40－4.31（m、1H)、4.03（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、3.88（s、3H)、3.70－3.60（m、2H)、3.56（p、*J*＝6.1 Hz、1H)、3.08（hept、*J*＝6.5 Hz、1H)、2.07（s、6H)、1.32（dd、*J*＝13.6、6.8 Hz、6H)、1.16（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.12（d、*J*＝6.1 Hz、3H).
I-16	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.83（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.56（s、1H)、7.93（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.81（dt、*J*＝7.6、1.3 Hz、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.24（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.89（s、1H)、6.20（s、1H)、5.55（dd、*J*＝10.8、3.9 Hz、1H)、5.43（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.48（d、*J*＝16.0 Hz、1H)、4.35－4.24（m、1H)、4.17（t、*J*＝11.2 Hz、1H)、4.01（s、3H)、3.81－3.72（m、1H)、3.66－3.54（m、2H)、3.29－3.19（m、1H)、2.05（s、6H)、2.03－1.96（m、1H)、1.88（dt、*J*＝14.9、4.3 Hz、1H)、1.78（tt、*J*＝6.6、4.0 Hz、3H)、1.43（d、*J*＝6.7 Hz、3H)、1.41（d、*J*＝6.9 Hz、3H)、1.27－1.14（m、1H).
I-17	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.83（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.34（s、1H)、8.20－8.03（m、2H)、7.88（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.24－7.18（m、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.27（s、1H)、5.47（dd、*J*＝11.4、4.3 Hz、1H)、5.30（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、4.47－4.38（m、1H)、4.27－4.13（m、2H)、3.28（hept、*J*＝7.0 Hz、1H)、2.31（s、3H)、2.03（s、6H)、1.84（d、*J*＝14.7 Hz、1H)、1.50－1.43（m、1H)、1.38（d、*J*＝4.5 Hz、3H)、1.36（d、*J*＝4.5 Hz、3H)、0.48（s、3H)、0.41－0.32（m、1H)、0.30－0.21（m、1H)、0.17－0.09（m、1H)、0.05－0.01（TMSと重複、m、1H)
I-19	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.10－8.40（m、2H)、8.36（s、1H)、8.03（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.85（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.24（s、1H)、5.42（dd、*J*＝11.3、4.1 Hz、1H)、5.36（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、4.33－4.21（m、2H)、4.14－4.03（m、1H)、3.28（hept、*J*＝6.9 Hz、1H)、2.30（s、3H)、2.04（s、6H)、1.84－1.62（m、2H)、1.40－1.35（m、6H)、1.35－1.27（m、1H)、1.20－1.07（m、1H)、0.99－0.86（m、1H)、0.80（d、*J*＝6.6 Hz、3H)、0.77（d、*J*＝6.5 Hz、3H)
I-20	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.78（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.34（s、1H)、8.08（d、*J*＝8.0 Hz、1H)、7.85（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.26（s、1H)、5.43（dd、*J*＝10.3、3.3 Hz、1H)、5.23（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.33（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.30－4.12（m、2H)、2.17－2.09（m、1H)、2.01（s、6H)、1.80（dd、*J*＝15.2、8.2 Hz、1H)、1.58（水と重複、d、*J*＝13.8 Hz、1H)、1.18－1.12（m、4H)、0.63（s、9H)
I-21	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.86（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.55（s、1H)、7.78（dt、*J*＝7.3、1.6 Hz、1H)、7.52（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.48（d、*J*＝8.1 Hz、1H)、7.26－7.24（m、1H)、7.09（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.72（s、1H)、6.18（s、1H)、5.58（dd、*J*＝11.0、3.9 Hz、1H)、5.51（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.44（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.39－4.26（m、1H)、4.06（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、3.98（s、3H)、3.75－3.64（m、2H)、3.63－3.54（m、1H)、3.21（hept、*J*＝6.8 Hz、1H)、2.10（s、6H)、2.07－1.98（m、2H)、1.92－1.76（m、3H)、1.47－1.42（m、1H)、1.41（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.39（d、*J*＝6.8 Hz、3H).

【表１３－４】

化合物番号	NMR:
I-24	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.78（s、1H)、8.64（s、1H)、8.36（s、1H)、8.17（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.82（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.68（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.01（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.61（s、1H)、6.17（s、1H)、5.39－5.29（m、2H)、4.32－4.18（m、2H)、4.09－3.96（m、1H)、2.13（t、*J*＝6.9 Hz、1H)、1.97（s、6H)、1.75－1.56（m、3H)、1.22－1.11（m、5H)、0.82（s、9H).
I-25	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.74（s、1H)、8.51（s、1H)、8.34（s、1H)、8.07（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.86（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.3 Hz、1H)、7.24－7.18（m、1H)、7.06（d、*J*＝7.5 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.25（s、1H)、5.39（d、*J*＝11.3 Hz、1H)、5.27（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.45－4.35（m、1H)、4.26（t、*J*＝11.7 Hz、1H)、4.15（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、2.18－2.10（m、1H)、2.01（s、6H)、1.81（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、1.53－1.40（m、2H)、1.19－1.10（m、4H)、0.48（s、3H)、0.34（s、1H)、0.24（s、1H)、0.13（s、1H).
I-27	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.66（s、1H)、8.36－8.31（m、1H)、7.99（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.82（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.24－7.17（m、1H)、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.23－6.19（m、1H)、5.42－5.34（m、1H)、5.28（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.28－4.18（m、2H)、4.09－4.01（m、1H)、2.56（s、3H)、2.01（s、6H)、1.87－1.78（m、1H)、1.76－1.64（m、2H)、1.28－1.11（m、3H)、1.03（d、*J*＝8.2 Hz、2H)、0.86－0.76（m、10H).
I-28	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（s、1H)、8.32（s、1H)、7.95（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.85（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.60（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.29（s、1H)、5.53－5.44（m、1H)、5.17（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.35－4.20（m、3H)、2.56（s、3H)、2.03（s、6H)、1.88－1.72（m、3H)、1.29－1.19（m、2H)、1.10－1.00（m、2H)、0.61（s、9H).
I-29	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.90（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.66（s、1H)、8.05（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.79（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.94（s、1H)、6.22（s、1H)、5.59（dd、*J*＝10.5、3.5 Hz、1H)、5.50（d、*J*＝16.0 Hz、1H)、4.65（d、*J*＝16.0 Hz、1H)、4.34－4.21（m、1H)、4.18（t、*J*＝11.0 Hz、1H)、4.04（s、3H)、3.92（dd、*J*＝11.9、4.1 Hz、1H)、3.82－3.72（m、1H)、3.41－3.31（m、1H)、3.30－3.26（m、1H)、3.25－3.19（m、1H)、2.05（s、6H)、1.87（t、*J*＝12.2 Hz、1H)、1.62－1.44（m、3H)、1.43（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.41（d、*J*＝6.9 Hz、3H)、1.32（qd、*J*＝11.9、4.2 Hz、1H)、0.95－0.77（m、2H).
I-31	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.67（s、1H)、8.77（s、1H)、8.35（s、1H)、8.04（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.78（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.20（s、1H)、5.52－5.42（m、1H)、5.38（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.34（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.28－4.12（m、2H)、3.94－3.84（m、1H)、3.76（d、*J*＝11.5 Hz、1H)、3.34（d、*J*＝11.8 Hz、1H)、3.31－3.25（m、1H)、3.21（t、*J*＝11.9 Hz、1H)、2.31（s、3H)、1.99（s、6H)、1.89－1.76（m、1H)、1.60－1.41（m、3H)、1.41－1.35（m、6H)、1.35－1.24（m、1H)、0.96－0.73（m、2H).

【表１３－５】

化合物番号	NMR:
I-32	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.64（s、1H）、8.72（s、1H）、8.36（s、1H）、8.04（d、J＝8.0 Hz、1H）、7.81（d、J＝7.5 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.20（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.03（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.18（d、J＝2.3 Hz、1H）、5.50－5.30（m、2H）、4.37－4.18（m、3H）、3.89（d、J＝11.4 Hz、1H）、3.34－3.13（m、2H）、3.10－2.92（m、1H）、2.31（d、J＝2.3 Hz、3H）、2.00（s、6H）、1.97－1.86（m、1H）、1.73（d、J＝13.5 Hz、2H）、1.54－1.43（m、2H）、1.41－1.35（m、6H）、1.35－1.17（m、2H）、1.16－0.99（m、1H）.
I-33	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.51（s、1H）、8.72（s、1H）、8.33（s、1H）、7.77（d、J＝6.7 Hz、1H）、7.54－7.41（m、2H）、7.26－7.22（m、1H）、7.10（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.22（s、1H）、5.57－5.39（m、2H）、4.45－4.32（m、1H）、4.29－4.15（m、2H）、3.81（d、J＝11.3 Hz、1H）、3.41（t、J＝11.4 Hz、1H）、3.35－3.16（m、2H）、2.31（d、J＝2.1 Hz、3H）、2.13（s、6H）、1.91－1.75（m、3H）、1.62－1.54（m、3H）、1.49－1.43（m、1H）、1.39－1.34（m、6H）、1.26－1.19（m、1H）.
I-34	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.72－8.69（m、1H）、8.38（s、1H）、8.03（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.84（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.20（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.02（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.19（s、1H）、5.43－5.35（m、2H）、4.32－4.21（m、2H）、4.09－3.99（m、1H）、3.33－3.21（m、1H）、2.30（s、3H）、2.00（s、6H）、1.92－1.80（m、1H）、1.78－1.65（m、4H）、1.38（dd、J＝6.9、4.3 Hz、7H）、1.01（s、4H）、0.93－0.79（m、3H）.
I-35	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.71－8.67（m、1H）、8.42（s、1H）、7.98－7.92（m、1H）、7.81（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.60（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.05（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.64－6.61（m、1H）、6.22（s、1H）、5.43（dd、J＝11.1、4.2 Hz、1H）、5.29（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.45－4.36（m、1H）、4.35－4.24（m、2H）、3.22－3.11（m、1H）、2.27－2.12（m、1H）、2.00（s、6H）、1.97－1.83（m、1H）、1.40（d、J＝6.9 Hz、6H）、1.23（d、3H）、0.96（d、3H）.
I-38	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.77（t、J＝1.7 Hz、1H）、8.56（s、1H）、8.40（s、1H）、8.08－8.00（m、1H）、7.84（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.63（d、J＝1.1 Hz、1H）、6.26（s、1H）、5.44（dd、J＝11.0、3.9 Hz、1H）、5.26（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.38－4.24（m、2H）、4.22－4.15（m、1H）、3.23－3.08（m、1H）、2.00（s、6H）、1.76（dd、J＝15.3、8.7 Hz、1H）、1.63－1.59（m、1H）、1.40（d、J＝6.9 Hz、6H）、1.01－0.84（m、2H）、0.62（s、3H）、0.60－0.52（m、6H）.
I-39	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.77（d、J＝1.8 Hz、1H）、8.46（s、1H）、8.40（d、J＝1.3 Hz、1H）、8.08－8.01（m、1H）、7.87－7.81（m、1H）、7.63（t、J＝7.9 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.63（d、J＝1.1 Hz、1H）、6.26（d、J＝1.3 Hz、1H）、5.44（dd、J＝11.0、3.9 Hz、1H）、5.26（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.38－4.24（m、2H）、4.24－4.14（m、1H）、3.22－3.10（m、1H）、2.00（s、6H）、1.76（dd、J＝15.3、8.7 Hz、1H）、1.63－1.59（m、1H）、1.40（d、J＝6.9 Hz、6H）、1.01－0.83（m、2H）、0.62（s、3H）、0.60－0.52（m、6H）.

【表１３－６】

化合物番号	NMR:
I-40	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.00（t、*J*＝1.7 Hz、1H)、8.79（s、1H)、8.48（s、1H)、8.07（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.92（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H)、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.24－7.18（m、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.46（s、1H)、6.21（s、1H)、5.56（dd、*J*＝11.0、3.6 Hz、1H)、5.44（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.29（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.12－4.02（m、1H)、3.97（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、3.90（s、3H)、3.15（hept、*J*＝6.8 Hz、1H)、2.46（s、1H)、2.04（s、6H)、1.98（dd、*J*＝15.4、10.5 Hz、1H)、1.82（dd、*J*＝15.5、3.2 Hz、1H)、1.64－1.56（水と重複、m、6H)、1.41－1.34（m、6H)
I-41	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.88（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.49（s、1H)、7.97（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.88－7.83（m、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.02（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.48（s、1H)、6.16（s、1H)、5.54－5.45（m、2H)、4.29（d、*J*＝15.6 Hz、1H)、4.09－3.99（m、2H)、3.90（s、3H)、3.16（p、*J*＝6.8 Hz、1H)、2.00（s、6H)、1.92－1.81（m、2H)、1.79－1.65（m、4H)、1.44－1.34（m、8H)、1.10－0.99（m、5H).
I-42	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.68（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.11（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.80（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.19（s、1H)、5.37（dd、*J*＝10.1、3.0 Hz、1H)、5.29（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、4.31（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.26－4.09（m、2H)、2.19－2.07（m、1H)、1.99（s、6H)、1.75－1.57（m、4H)、1.51－1.39（m、3H)、1.19－1.11（m、5H)、1.07－0.98（m、2H)、0.98－0.83（m、2H)、0.44－0.32（m、1H).
I-43	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.38（s、1H)、8.72（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.40（s、1H)、8.14（d、*J*＝8.1 Hz、1H)、7.88（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（d、*J*＝1.0 Hz、1H)、6.18（s、1H)、5.41（dd、*J*＝11.4、4.0 Hz、1H)、5.37－5.28（m、1H)、4.27－4.16（m、2H)、4.09－3.97（m、1H)、3.23－3.09（m、1H)、2.45（s、1H)、2.00（s、6H)、1.81（dd、*J*＝15.6、3.3 Hz、1H)、1.61－1.55（m、7H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H).
I-44	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.63（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.36（s、1H)、8.18（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.80（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.00（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.60（s、1H)、6.14（s、1H)、5.38－5.33（m、1H)、5.31（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、4.34－4.20（m、3H)、3.94－3.86（m、1H)、3.22（td、*J*＝11.2、3.6 Hz、1H)、3.06－2.97（m、1H)、2.17－2.09（m、1H)、2.04－1.97（m、1H)、1.95（s、6H)、1.76－1.65（m、2H)、1.51－1.42（m、2H)、1.36（tt、*J*＝12.4、4.1 Hz、1H)、1.29－1.22（m、1H)、1.18－1.04（m、5H).
I-45	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.64（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.36（s、1H)、8.14（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.81（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.01（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.61（s、1H)、6.15（s、1H)、5.42－5.30（m、2H)、4.35－4.24（m、2H)、4.24－4.13（m、1H)、3.78－3.69（m、1H)、3.67－3.54（m、2H)、2.17－2.10（m、1H)、2.10－2.01（m、1H)、1.96（s、6H)、1.83－1.78（m、1H)、1.78－1.69（m、3H)、1.20－1.09（m、5H).

【表１３－７】

化合物番号	NMR:
I-46	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.62（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.34（s、1H）、7.78（dt、J＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.73（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.55（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.63（s、1H）、6.18（s、1H）、5.45－5.33（m、2H）、4.33－4.16（m、3H）、3.71－3.59（m、2H）、3.59－3.49（m、1H）、2.17－2.09（m、1H）、2.04（s、6H）、2.03－1.98（m、1H）、1.98－1.91（m、1H）、1.89－1.73（m、3H）、1.42－1.31（m、1H）、1.20－1.09（m、4H）.
I-47	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.63（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.37（s、1H）、8.17（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.83（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.68（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.18（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.00（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.61（s、1H）、6.15（s、1H）、5.38－5.32（m、2H）、4.31－4.20（m、2H）、4.09－3.99（m、1H）、2.18－2.09（m、1H）、1.96（s、6H）、1.90－1.80（m、1H）、1.68－1.50（m、7H）、1.34（td、J＝12.7、4.6 Hz、1H）、1.21－1.11（m、4H）、1.07－0.96（m、4H）.
I-48	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.77（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.35（s、1H）、7.87－7.79（m、2H）、7.58（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.24（s、1H）、5.48（dd、J＝11.3、4.4 Hz、1H）、5.32（d、J＝15.2 Hz、1H）、4.46－4.37（m、1H）、4.32（d、J＝15.2 Hz、1H）、4.24（t、J＝11.5 Hz、1H）、3.28（hept、J＝6.9 Hz、1H）、2.31（s、3H）、2.25－2.12（m、1H）、2.03（s、6H）、1.99－1.86（m、1H）、1.37（dd、J＝6.9、4.8 Hz、6H）、1.24（d、3H）、0.97（d、3H）.
I-51	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.70（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.36（s、1H）、8.00－7.95（m、1H）、7.84－7.80（m、1H）、7.61（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.62（s、1H）、6.23（s、1H）、5.41（dd、J＝11.3、4.3 Hz、1H）、5.27（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.45－4.36（m、1H）、4.32－4.23（m、2H）、2.25－2.09（m、2H）、2.01（s、6H）、1.96－1.83（m、1H）、1.27－1.19（m、3H）、1.19－1.10（m、4H）、0.95（m、3H）.
I-54	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.69（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.63（s、1H）、8.40（s、1H）、7.88（dt、J＝8.1、1.3 Hz、1H）、7.80（dt、J＝7.8、1.4 Hz、1H）、7.57（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.62（d、J＝1.0 Hz、1H）、6.28（s、1H）、5.44（dd、J＝11.5、4.6 Hz、1H）、5.18（d、J＝14.7 Hz、1H）、4.69－4.55（m、1H）、4.25（t、J＝11.7 Hz、1H）、4.18（d、J＝14.7 Hz、1H）、3.16（pd、J＝6.9、1.1 Hz、1H）、2.47（d、J＝16.1 Hz、1H）、2.02（s、6H）、1.61（dd、J＝16.3、9.8 Hz、1H）、1.40（d、J＝7.0 Hz、6H）、0.96－0.82（m、2H）、0.78－0.64（m、1H）、0.51－0.37（m、1H）.
I-55	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.03（s、1H）、8.72（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.41（s、1H）、8.02（dt、J＝8.2、1.3 Hz、1H）、7.80（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.60（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.05（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.63（d、J＝1.0 Hz、1H）、6.24（s、1H）、5.41（dd、J＝11.1、4.2 Hz、1H）、5.30（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.34（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.29（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.23－4.11（m、1H）、3.16（pd、J＝6.9、1.0 Hz、1H）、1.99（s、6H）、1.97－1.91（m、1H）、1.90－1.74（m、2H）、1.73－1.62（m、2H）、1.58－1.50（m、1H）、1.47－1.41（m、2H）、1.40（d、J＝7.0 Hz、6H）、0.68（s、3H）.

【表１３－８】

化合物番号	NMR:
I-56	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.64（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.40（s、1H)、8.09－8.04（m、1H)、7.82（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（d、*J*＝1.0 Hz、1H)、6.20（s、1H)、5.39－5.30（m、2H)、4.31－4.20（m、2H)、4.07－3.97（m、1H)、3.22－3.10（m、1H)、2.15（p、*J*＝7.8 Hz、1H)、1.99（s、6H)、1.95－1.85（m、1H)、1.85－1.75（m、1H)、1.72－1.64（m、3H)、1.62－1.54（m、2H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、1.18－1.05（m、1H).
I-57	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.64（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.42（s、1H)、8.09（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.81（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.01（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（d、*J*＝1.0 Hz、1H)、6.13（s、1H)、5.45－5.33（m、2H)、4.33－4.07（m、3H)、3.21－3.12（m、1H)、1.97（s、6H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、1.37－1.25（m、2H)、0.55－0.47（m、2H)、0.34－0.25（m、1H)、0.15－0.07（m、1H)、-0.29－－0.37（m、1H).
I-58	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 10.13（s、1H)、8.64（s、1H)、8.32（s、1H)、7.82（d、*J*＝7.5、1.5 Hz、1H)、7.63（d、*J*＝8.0 Hz、1H)、7.55（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.25（t、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（d、*J*＝1.2 Hz、1H)、6.20（d、*J*＝1.3 Hz、1H)、5.41－5.28（m、2H)、4.56（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.43（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.33（d、*J*＝11.8、7.6、3.7 Hz、1H)、3.77（p、*J*＝7.2 Hz、1H)、3.57（t、*J*＝10.7、7.7 Hz、1H)、3.50－3.47（m、1H)、2.17－2.06（m、3H)、2.04（s、6H)、1.86－1.75（m、2H)、1.68－1.63（m、1H)、1.50－1.41（m、1H)、1.19－1.09（m、4H).
I-59	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.63（s、1H)、8.31（s、1H)、7.81（d、*J*＝7.4、1.5 Hz、1H)、7.62－7.49（m、2H)、7.24（t、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.19（s、1H)、5.40－5.29（m、2H)、4.56（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.43（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.36－4.27（m、1H)、3.77（p、*J*＝7.2 Hz、1H)、3.56（t、*J*＝10.7、7.8 Hz、1H)、3.50－3.43（m、1H)、2.18－2.06（m、3H)、2.04（s、6H)、1.85－1.76（m、2H)、1.69－1.62（m、1H)、1.50－1.40（m、1H)、1.18－1.11（m、4H).
I-60	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.78（s、1H)、8.41（s、1H)、8.06（d、*J*＝1.4 Hz、1H)、7.83（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.63（s、1H)、6.29（s、1H)、5.50（dd、*J*＝11.1、3.9 Hz、1H)、5.23（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.42－4.33（m、2H)、4.28（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、3.22－3.11（m、1H)、2.11－1.93（m、8H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、0.98（s、3H)、0.76（s、3H).
I-61	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.27（s、1H)、8.69（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.10（dd、*J*＝7.8、1.8 Hz、1H)、7.83（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.20（s、1H)、5.38（dd、*J*＝11.2、4.1 Hz、1H)、5.32（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、4.35－4.19（m、2H)、4.15－4.05（m、1H)、2.19－2.09（m、1H)、1.99（s、6H)、1.92（ddd、*J*＝14.1、10.5、3.5 Hz、1H)、1.73－1.63（m、2H)、1.53－1.50（m、1H)、1.43－1.36（m、2H)、1.31－1.18（m、2H)、1.18－1.10（m、4H)、1.10－1.01（m、1H)、0.89－0.76（m、1H)、0.52－0.41（m、1H).

【表１３－９】

化合物番号	NMR:
I-63	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.17（t、*J*＝1.6 Hz、1H）、8.10（d、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.86（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.43（dd、*J*＝9.7、0.9 Hz、1H）、7.23－7.17（m、1H）、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.65（t、*J*＝0.9 Hz、1H）、6.24（s、1H）、5.67（dd、*J*＝11.4、4.3 Hz、1H）、5.47（dd、*J*＝16.3、1.6 Hz、1H）、4.32（d、*J*＝14.9 Hz、1H）、4.22－4.12（m、1H）、3.87（t、*J*＝11.5 Hz、1H）、3.15－3.01（m、1H）、2.01（s、6H）、1.78（dd、*J*＝15.2、8.8 Hz、1H）、1.35（dd、*J*＝7.0、2.1 Hz、6H）、0.68（s、9H）、(1H 不安定欠落、1H 重複 H2O).
I-64	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.78（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.57（s、1H）、8.34（s、1H）、8.05（dt、*J*＝8.2、1.5 Hz、1H）、7.85（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H）、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.24－7.16（m、1H）、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.24（s、1H）、5.46（dd、*J*＝11.0、3.9 Hz、1H）、5.36（d、*J*＝15.2 Hz、1H）、4.34（d、*J*＝15.2 Hz、1H）、4.24（t、*J*＝11.4 Hz、1H）、4.18－4.08（m、1H）、3.33－3.22（m、1H）、2.31（s、3H）、2.03（s、6H）、1.98－1.88（m、1H）、1.74－1.66（m、2H）、1.48－1.40（m、2H）、1.37（dd、*J*＝6.9、4.4 Hz、6H）、1.28－1.19（m、2H）、1.09－1.01（m、1H）、0.92－0.77（m、2H）、0.50－0.38（m、1H).
I-65	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.79（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.41（s、1H）、8.09（dt、*J*＝8.1、1.3 Hz、1H）、7.85（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H）、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.24（d、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.12（d、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.06（d、*J*＝7.5 Hz、1H）、6.63（d、*J*＝1.0 Hz、1H）、5.49（dd、*J*＝11.2、4.4 Hz、1H）、5.27（d、*J*＝14.8 Hz、1H）、4.43－4.32（m、2H）、4.26－4.19（m、1H）、3.24－3.09（m、1H）、2.26－2.14（m、2H）、1.87－1.81（m、1H）、1.80（s、3H）、1.80－1.75（m、1H）、1.74（s、3H）、1.59（dd、*J*＝15.1、1.5 Hz、1H）、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H）、0.81（dd、*J*＝6.6、3.2 Hz、6H）、0.61（s、9H).
I-68	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.03（t、*J*＝1.9 Hz、1H）、8.24（d、*J*＝8.4 Hz、1H）、7.83－7.78（m、1H）、7.57（t、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.54－7.48（m、1H）、7.31－7.26（m、1H）、7.09（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.20（s、1H）、5.64－5.55（m、1H）、5.50（dd、*J*＝10.9、4.2 Hz、1H）、4.91－4.83（m、1H）、4.39－4.30（m、1H）、4.14（t、*J*＝11.3 Hz、1H）、4.09（s、3H）、3.67－3.43（m、4H）、2.07（s、6H）、1.66（d、*J*＝7.0 Hz、3H）、1.65－1.62（m、3H）、1.17（d、*J*＝4.8 Hz、3H）、1.16（d、*J*＝4.8 Hz、3H).
I-69	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.19（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.02－7.93（m、2H）、7.86（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.20（s、1H）、5.62（dd、*J*＝11.1、4.2 Hz、1H）、5.57－5.50（m、1H）、4.46－4.37（m、1H）、4.27－4.18（m、1H）、3.99（s、3H）、3.75（t、*J*＝11.3 Hz、1H）、3.34（p、*J*＝6.9 Hz、1H）、2.00（s、6H）、1.73（dd、*J*＝15.0、8.8 Hz、2H）、1.54（d、*J*＝6.9 Hz、3H）、1.51（d、*J*＝6.9 Hz、3H）、0.69（s、9H).
I-70	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.62（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.42（s、1H）、8.12（d、*J*＝8.0 Hz、1H）、7.79（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.01（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.62（d、*J*＝1.0 Hz、1H）、6.17（s、1H）、5.40－5.28（m、2H）、4.35－4.22（m、2H）、4.10－3.99（m、1H）、3.22－3.10（m、1H）、1.97（s、6H）、1.90－1.68（m、3H）、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H）、1.24－1.14（m、1H）、0.93（s、3H）、0.22－0.10（m、4H).

【表１３－１０】

化合物番号	NMR:
I-72	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.88（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.48（s、1H）、7.94（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.82（dt、J＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.62（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.03（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.46（s、1H）、6.18（s、1H）、5.53－5.41（m、2H）、4.29（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.10－4.00（m、2H）、3.89（s、3H）、3.20－3.10（m、1H）、2.01（s、6H）、1.82－1.75（m、2H）、1.38（dd、J＝10.2、6.8 Hz、6H）、1.28－1.20（m、1H）、0.97－0.87（m、4H）、0.24－0.11（m、4H）.
I-73	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.03（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.61（s、1H）、8.00（dt、J＝8.1、1.4 Hz、1H）、7.86（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.64（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.24（s、1H）、5.62（dd、J＝11.1、4.1 Hz、1H）、5.44（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.43（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.24－4.13（m、1H）、4.04－3.96（m、1H）、3.95（s、3H）、3.32（hept、J＝6.9 Hz、1H）、2.02（s、6H）、1.76（dd、J＝15.1、8.8 Hz、1H）、1.60（dd、J＝15.0、1.7 Hz、1H）、1.52（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.49（d、J＝6.8 Hz、3H）、0.68（s、9H）.
I-74	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.29（s、1H）、8.71（s、1H）、8.59（t、J＝1.7 Hz、1H）、8.11（dt、J＝8.1、1.3 Hz、1H）、7.81（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.62（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.05（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.24（s、1H）、5.26（dd、J＝11.3、4.4 Hz、1H）、5.21（d、J＝14.3 Hz、1H）、4.50（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.41（d、J＝14.3 Hz、1H）、4.27－4.16（m、1H）、3.52（hept、J＝6.9 Hz、1H）、1.99（s、6H）、1.86（dd、J＝15.3、8.8 Hz、1H）、1.62（dd、J＝15.3、1.7 Hz、1H）、1.54（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.52（d、J＝6.8 Hz、3H）、0.63（s、9H）.
I-75	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.02（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.58（s、1H）、7.99（dd、J＝7.9、1.8 Hz、1H）、7.87（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.23（s、1H）、5.56（dd、J＝11.2、4.2 Hz、1H）、5.45（d、J＝15.9 Hz、1H）、4.43－4.33（m、1H）、4.26（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.04－3.96（m、1H）、3.94（s、3H）、3.31（hept、J＝6.8 Hz、1H）、2.02（s、6H）、1.84（d、J＝14.9 Hz、1H）、1.51（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.48（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.47－1.38（m、1H）、0.56（s、3H）、0.43－0.35（m、1H）、0.34－0.25（m、1H）、0.20－0.13（m、1H）、0.09－0.01（m、1H）.
I-76	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.64（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.47－8.10（m、2H）、7.99－7.91（m、1H）、7.81（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.59（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.64（d、J＝1.0 Hz、1H）、6.27（s、1H）、5.44－5.31（m、2H）、4.38－4.30（m、2H）、4.30－4.23（m、1H）、3.24－3.09（m、1H）、2.77（s、3H）、2.16－2.09（m、1H）、2.08－2.03（m、1H）、2.03－1.98（m、3H）、1.90（d、J＝15.3 Hz、1H）、1.83－1.68（m、2H）、1.56（s、4H）、1.40（d、J＝6.9 Hz、6H）、1.10－0.99（m、1H）、0.86－0.79（m、1H）.
I-77	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.46（s、1H）、8.99（s、1H）、7.82（d、J＝7.5 Hz、1H）、7.74（s、1H）、7.57（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.41（d、J＝9.6、1.0 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.62（s、1H）、6.19（s、1H）、5.57（dd、J＝16.2、1.8 Hz、1H）、5.51（dd、J＝11.3、4.3 Hz、1H）、4.57（d、J＝16.2、1.7 Hz、1H）、4.33－4.25（m、1H）、4.12（t、J＝11.5 Hz、1H）、3.70－3.59（m、2H）、3.52（hept、J＝6.0 Hz、1H）、3.07（hept、J＝6.9 Hz、1H）、2.05（s、6H）、1.34（dd、J＝6.9、1.5 Hz、6H）、1.14（d、J＝6.0 Hz、3H）、1.09（d、J＝6.0 Hz、3H）.

【表１３－１１】

化合物番号	NMR:
I-78	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.14（s、1H)、8.48（s、1H)、8.07（dt、*J*＝8.0、2.0、1.1 Hz、1H)、7.86（dt、*J*＝7.6、1.3 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.42（d、*J*＝9.7、0.9 Hz、1H)、7.20（t、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.65（s、1H)、6.21（s、1H)、5.60（dd、*J*＝11.4、4.3 Hz、1H)、5.48（dd、*J*＝16.2、1.7 Hz、1H)、4.39－4.30（m、1H)、4.16（dd、*J*＝16.3、1.7 Hz、1H)、3.85（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、3.07（hept、1H)、2.01（s、6H)、1.81（d、*J*＝14.9、2.0 Hz、1H)、1.46（dd、*J*＝15.0、10.2 Hz、1H)、1.34（dd、*J*＝6.9、1.8 Hz、6H)、0.56（s、3H)、0.44－0.38（m、1H)、0.30－0.24（m、1H)、0.17－0.11（m、1H)、0.07－0.02（m、1H).
I-79	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.16（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.09－8.03（m、1H)、8.00（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.87（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.18（s、1H)、5.62－5.48（m、2H)、4.44－4.35（m、1H)、4.28（d、*J*＝17.3 Hz、1H)、4.04（s、3H)、3.75（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、3.44－3.34（m、1H)、2.01（s、6H)、1.83（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、1.57（dd、*J*＝12.7、6.7 Hz、6H)、1.47－1.38（m、1H)、0.58（s、3H)、0.43－0.36（m、1H)、0.34－0.27（m、1H)、0.20－0.13（m、1H)、0.09－0.05（m、1H).
I-80	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.21（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.02－7.97（m、1H)、7.90（dt、*J*＝7.6、1.3 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.47（d、*J*＝10.4 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.20（s、1H)、6.15（d、*J*＝0.8 Hz、1H)、5.58（dd、*J*＝11.3、4.3 Hz、1H)、5.52（dd、*J*＝16.8、1.7 Hz、1H)、4.46－4.38（m、1H)、4.25（dd、*J*＝16.8、1.7 Hz、1H)、3.90（s、3H)、3.78（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、3.13－3.03（m、1H)、2.00（s、6H)、1.79（d、*J*＝14.4 Hz、1H)、1.46（dd、*J*＝15.1、10.2 Hz、1H)、1.34（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.31（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、0.55（s、3H)、0.46－0.39（m、1H)、0.32－0.24（m、1H)、0.18－0.10（m、1H)、0.07－0.01（m、1H).
I-81	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.15（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.01（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.88（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.48（d、*J*＝10.3 Hz、1H)、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.18－6.12（m、2H)、5.61－5.53（m、2H)、4.39－4.31（m、1H)、4.17－4.08（m、1H)、3.89（s、3H)、3.77（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、3.13－3.03（m、1H)、2.00（s、6H)、1.94－1.85（m、1H)、1.61－1.38（m、7H)、1.34（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.31（d、*J*＝6.8 Hz、4H)、1.15－1.05（m、1H)、0.59－0.47（m、1H).
I-82	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.05（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.49（s、1H)、8.10（dt、*J*＝8.2、1.3 Hz、1H)、7.87（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.28－7.24（m、1H)、7.12（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、6.60（s、1H)、5.63（dd、*J*＝10.9、4.1 Hz、1H)、5.43（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.44（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.31－4.17（m、1H)、4.10（t、*J*＝11.2 Hz、1H)、3.95（s、3H)、3.24－3.13（m、1H)、2.25－2.13（m、2H)、1.84－1.75（m、5H)、1.72（s、3H)、1.62（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、1.39（dd、*J*＝10.7、6.8 Hz、6H)、0.81（dd、*J*＝6.6、4.3 Hz、6H)、0.65（s、9H).

【表１３－１２】

化合物番号	NMR:
I-83	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.07（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、7.86（dt、*J*＝7.3、1.5 Hz、1H)、7.57－7.45（m、3H)、7.26－7.23（m、1H)、7.09（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.20（s、1H)、6.16－6.13（m、1H)、5.62（dd、*J*＝16.8、1.7 Hz、1H)、5.53（dd、*J*＝11.5、4.5 Hz、1H)、4.61－4.54（m、1H)、4.42－4.34（m、1H)、4.01（t、*J*＝11.7 Hz、1H)、3.89－3.82（m、4H)、3.63－3.55（m、1H)、3.54－3.48（m、1H)、3.13－3.02（m、1H)、2.24－2.10（m、2H)、2.07（s、6H)、1.94－1.82（m、2H)、1.75－1.65（m、1H)、1.52－1.44（m、1H)、1.34（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.31（d、*J*＝6.8 Hz、3H).
I-84	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 10.17－10.01（m、1H)、9.05（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H)、7.51（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.46（d、*J*＝10.3 Hz、1H)、7.39－7.33（m、1H)、7.26（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.19（s、1H)、6.14（s、1H)、5.61（dd、*J*＝16.7、1.7 Hz、1H)、5.52（dd、*J*＝11.5、4.5 Hz、1H)、4.61－4.53（m、1H)、4.41－4.32（m、1H)、4.00（t、*J*＝11.7 Hz、1H)、3.90－3.81（m、4H)、3.61－3.55（m、1H)、3.51（dd、*J*＝10.7、3.2 Hz、1H)、3.12－3.02（m、1H)、2.24－2.09（m、2H)、2.07（s、6H)、1.94－1.81（m、2H)、1.74－1.64（m、1H)、1.53－1.43（m、1H)、1.33（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.30（d、*J*＝6.8 Hz、3H).
I-85	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.08（s、1H)、8.71（s、1H)、8.61－8.54（m、1H)、8.17（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.88（dt、*J*＝7.9、1.3 Hz、1H)、7.68（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.24（s、1H)、5.33－5.20（m、2H)、4.49（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、4.28（d、*J*＝14.4 Hz、1H)、4.14－4.05（m、1H)、3.55－3.44（m、1H)、2.44（s、1H)、2.04（s、6H)、1.84（dd、*J*＝15.7、3.3 Hz、1H)、1.60－1.50（m、13H).
I-86	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.75（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.32（s、1H)、8.06（dt、*J*＝8.0、1.4 Hz、1H)、7.91（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.25－7.19（m、1H)、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.28（s、1H)、5.46（dd、*J*＝11.2、4.1 Hz、1H)、5.23（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、4.28－4.18（m、2H)、4.15－4.04（m、1H)、2.56（s、3H)、2.43（s、1H)、2.08（s、6H)、2.03－1.95（m、1H)、1.86－1.76（m、2H)、1.56－1.48（m、6H)、1.26－1.18（m、2H)、1.08－0.99（m、2H).
I-89	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 10.44－10.12（m、1H)、9.05（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.11（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.86（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.42（dd、*J*＝9.6、0.9 Hz、1H)、7.18（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、6.99（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.66－6.62（m、1H)、6.09（s、1H)、5.64－5.50（m、2H)、4.25－4.17（m、1H)、4.01－3.91（m、1H)、3.71（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、3.14－3.00（m、1H)、2.46（s、1H)、2.00－1.92（m、6H)、1.78（dd、*J*＝15.5、3.3 Hz、1H)、1.67－1.59（m、7H)、1.35（d、*J*＝1.7 Hz、3H)、1.33（d、*J*＝1.7 Hz、3H).
I-90	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.88（t、*J*＝1.7 Hz、1H)、8.68（s、1H)、7.83（dt、*J*＝7.5、1.4 Hz、1H)、7.69（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.59（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.28（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.10（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.25（s、1H)、5.59－5.42（m、2H)、4.81（d、*J*＝16.3 Hz、1H)、4.43－4.25（m、2H)、4.01（s、3H)、3.65（d、*J*＝4.2 Hz、2H)、3.55（h、*J*＝6.1 Hz、1H)、3.45（hept、*J*＝6.9 Hz、1H)、2.11（s、6H)、1.60（d、*J*＝6.9 Hz、3H)、1.57（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.16（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.13（d、*J*＝6.0 Hz、3H).

【表１３－１３】

化合物番号	NMR:
I-91	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 10.05（s、1H)、8.65（s、1H)、8.53（t、J＝1.8 Hz、1H)、7.90（d、J＝7.9 Hz、1H)、7.80（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.61（t、J＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H)、7.05（d、J＝7.6 Hz、2H)、6.21（s、1H)、5.30（d、J＝14.9 Hz、1H)、5.25（dd、J＝11.2、4.5 Hz、1H)、4.73－4.63（m、2H)、4.41－4.30（m、1H)、3.70－3.58（m、2H)、3.51（hept、J＝7.0 Hz、1H)、3.42（hept、J＝6.1 Hz、1H)、2.03（s、6H)、1.54（d、J＝6.8 Hz、3H)、1.52（d、J＝6.8 Hz、3H)、1.09（d、J＝6.0 Hz、3H)、1.01（d、J＝6.1 Hz、3H).
I-93	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.73（s、1H)、8.33（s、1H)、7.84（dt、J＝7.6、1.4 Hz、1H)、7.68（s、1H)、7.57（t、J＝7.7 Hz、1H)、7.23（d、J＝7.6 Hz、1H)、7.10（s、1H)、7.08（s、1H)、6.25（s、1H)、5.43（dd、J＝11.0、4.1 Hz、1H)、5.38（d、J＝15.3 Hz、1H)、4.59（d、J＝15.3 Hz、1H)、4.45（t、J＝11.4 Hz、1H)、4.40－4.32（m、1H)、3.79（p、J＝8.2、6.9 Hz、1H)、3.59（dd、J＝10.7、7.6 Hz、1H)、3.50（dd、J＝10.7、3.0 Hz、1H)、3.27（p、J＝6.9 Hz、1H)、2.30（s、3H)、2.18－2.13（m、1H)、2.08（s、6H)、1.88－1.77（m、2H)、1.71－1.65（m、1H)、1.51－1.42（m、2H)、1.37（dd、J＝6.9、4.3 Hz、6H).
I-95	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.96（s、1H)、7.81（d、J＝7.4、1.4 Hz、1H)、7.59（s、1H)、7.53（t、J＝7.6 Hz、1H)、7.42（dd、J＝9.6、1.0 Hz、1H)、7.24（t、J＝7.5 Hz、1H)、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H)、6.62（t、J＝1.0 Hz、1H)、6.18（s、1H)、5.58（dd、J＝16.2、1.8 Hz、1H)、5.52（dd、J＝11.4、4.4 Hz、1H)、4.54（dd、J＝16.2、1.7 Hz、1H)、4.34－4.25（m、1H)、4.09（t、J＝11.6 Hz、1H)、3.84（p、1H)、3.62－3.54（m、1H)、3.54－3.46（m、1H)、3.07（hept、J＝6.9、1.1 Hz、1H)、2.22－2.08（m、2H)、2.05（s、6H)、1.92－1.80（m、2H)、1.72－1.65（m、1H)、1.51－1.43（m、1H)、1.34（dd、J＝6.9、1.5 Hz、6H).
I-97	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.91（s、1H)、8.73（t、J＝1.8 Hz、1H)、8.34（s、1H)、8.13（d、J＝8.0 Hz、1H)、7.89（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.67（t、J＝7.8 Hz、1H)、7.23－7.16（m、1H)、7.05（d、J＝7.6 Hz、2H)、6.64（s、1H)、6.21（s、1H)、5.39（dd、J＝11.4、4.0 Hz、1H)、5.31（d、J＝15.0 Hz、1H)、4.26－4.16（m、2H)、4.10－3.99（m、1H)、2.44（s、1H)、2.06－1.95（m、7H)、1.80（dd、J＝15.5、3.2 Hz、1H)、1.58－1.54（m、6H)、1.54（s、3H)、1.42－1.37（m、2H)、0.98－0.88（m、2H).
I-100	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.86（t、J＝1.7 Hz、1H)、8.57（s、1H)、7.81（dt、J＝7.5、1.4 Hz、1H)、7.71（d、J＝7.9 Hz、1H)、7.59（t、J＝7.7 Hz、1H)、7.25（t、J＝7.6 Hz、1H)、7.10（d、J＝7.6 Hz、2H)、6.61（s、1H)、6.30（s、1H)、5.59－5.47（m、1H)、5.43（d、J＝15.6 Hz、1H)、4.40（d、J＝15.7 Hz、1H)、4.24－4.08（m、2H)、3.94（s、3H)、3.19（hept、J＝6.8 Hz、1H)、2.06（s、6H)、2.04－1.98（m、1H)、1.56－1.45（m、1H)、1.41（d、J＝6.9 Hz、3H)、1.39（d、J＝6.8 Hz、3H)、1.31－1.24（m、1H)、0.75（dt、J＝9.0、4.5 Hz、1H)、0.66（dt、J＝8.9、4.5 Hz、1H)、0.57（dt、J＝8.9、4.4 Hz、1H)、0.44（dt、J＝9.0、4.7 Hz、1H)、0.37（dt、J＝9.0、4.5 Hz、1H)、0.31（dt、J＝9.1、4.7 Hz、1H)、-0.04（dt、J＝9.0、4.7 Hz、1H)、-0.53（dt、J＝9.1、4.6 Hz、1H).

【表１３－１４】

化合物番号	NMR:
I-101	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.71－8.66（m、1H）、8.43（s、1H）、7.98（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.83（dt、J＝7.8、1.3 Hz、1H）、7.64（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.08（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.62（d、J＝1.0 Hz、1H）、6.30（s、1H）、5.35（dd、J＝11.4、4.4 Hz、1H）、5.30（d、J＝14.8 Hz、1H）、4.39－4.28（m、2H）、4.21－4.10（m、1H）、3.22－3.10（m、1H）、2.16－2.08（m、1H）、2.04（s、6H）、1.50－1.43（m、1H）、1.40（d、J＝6.9 Hz、6H）、1.23－1.19（m、1H）、0.69（dt、J＝8.8、4.3 Hz、1H）、0.62（dt、J＝8.7、4.2 Hz、1H）、0.54（dt、J＝8.5、4.2 Hz、1H）、0.41（dt、J＝9.1、4.8 Hz、1H）、0.34（dt、J＝8.9、4.5 Hz、1H）、0.29（dt、J＝9.2、4.7 Hz、1H）、-0.08（dt、J＝9.1、4.6 Hz、1H）、-0.58（dt、J＝9.1、4.7 Hz、1H）.
I-102	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.66（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.37（s、1H）、7.85－7.73（m、2H）、7.59（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.08（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.61（s、1H）、6.29（s、1H）、5.32（dd、J＝11.4、4.4 Hz、1H）、5.28（d、J＝14.8 Hz、1H）、4.38－4.26（m、2H）、4.15（tt、J＝11.2、3.7 Hz、1H）、2.17－2.08（m、2H）、2.04（s、6H）、1.45（ddd、J＝14.3、10.0、3.2 Hz、1H）、1.23－1.18（m、1H）、1.18－1.14（m、3H）、1.14－1.11（m、1H）、0.71－0.65（m、1H）、0.61（dt、J＝8.7、4.3 Hz、1H）、0.53（dt、J＝8.6、4.2 Hz、1H）、0.41（dt、J＝9.1、4.7 Hz、1H）、0.33（dt、J＝8.9、4.5 Hz、1H）、0.28（dt、J＝9.1、4.6 Hz、1H）、-0.08（dt、J＝9.0、4.6 Hz、1H）、-0.58（dt、J＝9.1、4.7 Hz、1H）.
I-103	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.64（s、1H）、8.37（s、1H）、8.11（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.85（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.66（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.05（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.63（s、1H）、6.21（s、1H）、5.45－5.36（m、2H）、4.33（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.25（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.22－4.13（m、1H）、2.18－2.09（m、1H）、2.03（s、6H）、1.93（ddd、J＝14.4、10.3、4.9 Hz、1H）、1.35－1.27（m、1H）、1.20－1.15（m、3H）、1.15－1.12（m、1H）、0.58－0.42（m、2H）、0.33－0.24（m、1H）、0.10（dt、J＝9.3、4.8 Hz、1H）、-0.33－－0.43（m、1H）.
I-105	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.40（s、1H）、7.88（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.82（dt、J＝7.8、1.3 Hz、1H）、7.58（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.62（d、J＝1.1 Hz、1H）、6.26（s、1H）、5.46（dd、J＝11.3、4.3 Hz、1H）、5.24（d、J＝14.8 Hz、1H）、4.51－4.43（m、1H）、4.38（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.30（t、J＝11.6 Hz、1H）、3.22－3.10（m、1H）、2.01（s、6H）、1.88（dd、J＝15.2、8.4 Hz、1H）、1.74－1.68（m、1H）、1.42－1.40（m、3H）、1.40－1.38（m、3H）、0.66（s、3H）、0.41（s、3H）、0.10－0.03（m、1H）、-0.12－－0.22（m、2H）、-0.42－－0.54（m、2H）.
I-106	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.86（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.50（s、1H）、7.81（dt、J＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.77－7.69（m、1H）、7.59（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.24（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.54（s、1H）、6.20（s、1H）、5.55－5.44（m、2H）、4.33（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.15－4.02（m、2H）、3.92（s、3H）、3.17（hept、J＝6.8 Hz、1H）、2.04（s、6H）、1.92－1.83（m、2H）、1.68－1.53（m、1H）、1.40（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.38（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.34（d、J＝2.7 Hz、3H）、1.31－1.24（m、4H）.

【表１３－１５】

化合物番号	NMR:
I-107	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.62（t、1H)、8.36（s、1H)、8.01－7.95（m、1H)、7.80（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.02（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.61（s、1H)、6.17（s、1H)、5.40－5.30（m、2H)、4.32－4.21（m、2H)、4.12－4.01（m、1H)、2.18－2.08（m、1H)、2.01（s、6H)、1.92－1.77（m、2H)、1.35－1.29（m、4H)、1.29－1.23（m、4H)、1.20－1.11（m、4H).
I-109	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.63（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.36（s、1H)、7.80（dt、*J*＝7.5、1.5 Hz、1H)、7.69－7.63（m、1H)、7.55（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.28－7.21（m、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（d、*J*＝1.1 Hz、1H)、6.21（s、1H)、5.38（dd、*J*＝11.3、4.4 Hz、1H)、5.31（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、4.52（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、4.44（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、4.37－4.26（m、1H)、3.79－3.71（m、1H)、3.67（dd、*J*＝10.8、3.1 Hz、1H)、3.22－3.10（m、2H)、2.04（s、6H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、0.53－0.39（m、4H).
I-110	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.80（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.41（s、1H)、8.09（ddd、*J*＝7.9、1.9、1.1 Hz、1H)、8.01－7.69（m、2H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.11（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、6.63（d、*J*＝1.0 Hz、1H)、5.46（dd、*J*＝11.2、4.3 Hz、1H)、5.30－5.24（m、1H)、4.42－4.32（m、2H)、4.29－4.19（m、1H)、3.22－3.09（m、1H)、2.03（s、3H)、1.88－1.78（m、4H)、1.75（s、3H)、1.60（dd、*J*＝15.1、1.6 Hz、1H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、0.61（s、9H).
I-111	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.82（s、1H)、8.69（s、1H)、8.30（s、1H)、8.12（d、*J*＝8.1 Hz、1H)、7.86（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.24－7.17（m、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.25（s、1H)、5.36（dd、*J*＝11.5、4.4 Hz、1H)、5.30（d、*J*＝14.4 Hz、1H)、4.86（spt、*J*＝6.6 Hz、1H)、4.49（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、4.37（d、*J*＝14.4 Hz、1H)、4.31－4.22（m、1H)、2.01（s、6H)、1.84（dd、*J*＝15.4、8.8 Hz、1H)、1.72（d、*J*＝6.8 Hz、6H)、1.67－1.54（m、1H,水と重複)、0.63（s、9H).1 つの欠落している不安定プロトン。
I-112	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.71（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.43（s、1H)、8.11（dd、*J*＝8.0、1.7 Hz、1H)、7.88（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.09（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.76（s、1H)、6.31（s、1H)、5.43（d、*J*＝7.3 Hz、1H)、5.28（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.47－4.31（m、2H)、4.16（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、3.85－3.75（m、2H)、2.06（s、6H)、1.81（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、1.54－1.46（m、1H)、1.43（d、*J*＝2.8 Hz、6H)、0.48（s、3H)、0.41－0.31（m、1H)、0.31－0.21（m、1H)、0.19－0.10（m、1H)、0.06－0.01（m、1H).
I-114	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.61（d、*J*＝2.9 Hz、2H)、8.08（dt、*J*＝8.0、1.4 Hz、1H)、7.86（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.04（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.20（s、1H)、5.33（dd、*J*＝11.5、4.1 Hz、1H)、5.28（d、*J*＝14.7 Hz、1H)、4.39（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、4.28（d、*J*＝14.6 Hz、1H)、4.07（tt、*J*＝11.3、3.7 Hz、1H)、3.57（hept、*J*＝6.9 Hz、1H)、2.43（s、1H)、2.02（s、7H)、1.82（dd、*J*＝15.7、3.3 Hz、1H)、1.58－1.51（m、6H)、1.45（d、*J*＝1.6 Hz、3H)、1.43（d、*J*＝1.6 Hz、3H).

【表１３－１６】

化合物番号	NMR:
I-115	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.64（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.30（s、1H）、7.80（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.71－7.64（m、1H）、7.55（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.27－7.21（m、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.61（s、1H）、6.21（s、1H）、5.36（dd、J＝11.2、4.3 Hz、1H）、5.29（d、J＝15.2 Hz、1H）、4.51（d、J＝15.1 Hz、1H）、4.41（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.36－4.26（m、1H）、3.79－3.70（m、1H）、3.66（dd、J＝10.8、3.1 Hz、1H）、3.21－3.11（m、1H）、2.18－2.08（m、1H）、2.04（s、6H）、1.18－1.11（m、4H）、0.53－0.38（m、4H).
I-116	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.74（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.34（s、1H）、8.18（s、1H）、8.07（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.82（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.63（s、1H）、6.28（s、1H）、5.39（dd、J＝11.0、3.9 Hz、1H）、5.28（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.34（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.28（t、J＝11.4 Hz、1H）、4.22－4.13（m、1H）、2.17－2.08（m、1H）、2.02（s、6H）、1.98－1.91（m、1H）、1.88－1.74（m、2H）、1.73－1.62（m、2H）、1.39（t、J＝7.7 Hz、2H）、1.20－1.08（m、4H）、0.67（s、3H).(欠落しているシクロブチルプロトン。備考を参照)
I-118	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.74（s、1H）、8.66（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.30（s、1H）、7.81（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.77（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.58（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.61（s、1H）、6.20（s、1H）、5.39－5.27（m、2H）、4.56（d、J＝15.2 Hz、1H）、4.43（t、J＝11.6 Hz、1H）、4.37－4.27（m、1H）、3.80－3.71（m、1H）、3.62（dd、J＝10.7、7.7 Hz、1H）、3.52（dd、J＝10.6、3.1 Hz、1H）、2.13（tt、J＝8.1、5.3 Hz、1H）、2.04（s、6H）、1.63－1.57（m、4H）、1.56－1.42（m、4H）、1.20－1.09（m、4H).
I-119	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.62（s、1H）、8.72（t、J＝1.9 Hz、1H）、8.31（s、1H）、7.81（dt、J＝7.3、1.5 Hz、1H）、7.60（d、J＝8.0 Hz、1H）、7.54（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.24（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.08（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.23（s、1H）、5.40（dd、J＝11.1、4.3 Hz、1H）、5.36（d、J＝15.3 Hz、1H）、4.61（d、J＝15.3 Hz、1H）、4.44（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.37－4.27（m、1H）、3.82－3.75（m、1H）、3.64（dd、J＝10.7、7.6 Hz、1H）、3.55（dd、J＝10.7、3.1 Hz、1H）、3.27（hept、J＝7.0 Hz、1H）、2.30（s、3H）、2.07（s、6H）、1.66－1.60（m、4H）、1.58－1.46（m、4H）、1.38（d、J＝6.7 Hz、3H）、1.36（d、J＝6.7 Hz、3H).
I-120	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.66（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.37（s、1H）、7.81（dd、J＝7.3、1.5 Hz、2H）、7.58（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.62（d、J＝1.0 Hz、1H）、6.21（s、1H）、5.42－5.27（m、2H）、4.58（d、J＝15.1 Hz、1H）、4.46（t、J＝11.6 Hz、1H）、4.39－4.27（m、1H）、3.83－3.71（m、1H）、3.63（dd、J＝10.6、7.8 Hz、1H）、3.53（dd、J＝10.6、3.1 Hz、1H）、3.16（dhept、J＝7.0、0.9 Hz、1H）、2.04（s、6H）、1.66－1.57（m、5H）、1.55－1.46（m、3H）、1.40（d、J＝6.9 Hz、6H).
I-122	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.80（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.41（s、1H）、8.10（dt、J＝8.0、1.4 Hz、1H）、7.84（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.03（d、J＝7.5 Hz、1H）、6.77（d、J＝7.9 Hz、1H）、6.62（d、J＝1.0 Hz、1H）、5.47（dd、J＝11.1、4.3 Hz、1H）、5.26（d、J＝14.8 Hz、1H）、4.48－4.31（m、2H）、4.31－4.18（m、1H）、3.24－3.07（m、1H）、1.88－1.80（m、4H）、1.79（s、3H）、1.47－1.42（m、1H）、1.40（d、J＝7.0 Hz、6H）、0.91－0.68（m、4H）、0.61（s、9H）、0.57－0.51（m、1H）

【表１３－１７】

化合物番号	NMR:
I-124	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.65（t、J＝1.7 Hz、1H）、8.42（s、1H）、7.92（d、J＝7.8 Hz、1H）、7.79（d、J＝7.5 Hz、1H）、7.59（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.63（d、J＝1.0 Hz、1H）、6.25（s、1H）、5.40（dd、J＝10.1、3.0 Hz、1H）、5.33（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.49－4.38（m、1H）、4.38－4.30（m、1H）、4.26（d、J＝14.9 Hz、1H）、3.24－3.10（m、1H）、2.33－2.15（m、2H）、2.13－2.05（m、1H）、2.03（s、6H）、2.01－1.90（m、2H）、1.82－1.73（m、1H）、1.51－1.42（m、1H）、1.40（d、J＝7.0 Hz、6H）、1.38－1.28（m、1H）.
I-125	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.85（s、1H）、8.59（s、1H）、7.85（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.80（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.61（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.24（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.09（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.86（s、1H）、6.25（s、1H）、5.63－5.52（m、1H）、5.52－5.36（m、1H）、4.70－4.36（m、2H）、4.33－4.08（m、1H）、4.02（s、3H）、3.24（hept、J＝6.7 Hz、1H）、2.49－2.13（m、3H）、2.07（s、6H）、2.06－1.92（m、3H）、1.88－1.77（m、1H）、1.57－1.47（m、1H）、1.43（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.41（d、J＝6.7 Hz、3H）.
I-127	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.64－8.60（m、1H）、8.55－8.51（m、1H）、8.07－8.01（m、1H）、7.78（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.03（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.20（s、1H）、5.32－5.25（m、2H）、4.48（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.31（d、J＝14.5 Hz、1H）、4.13－4.03（m、1H）、3.57（hept、J＝7.0 Hz、1H）、2.04－1.97（m、6H）、1.92－1.70（m、2H）、1.45（d、J＝1.4 Hz、6H）、1.23－1.10（m、1H）、0.93－0.89（m、3H）、0.89－0.83（m、1H）、0.20－0.05（m、4H）.
I-129	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（s、1H）、8.54－8.51（m、1H）、8.33（s、1H）、8.24（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.78（dt、J＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.67（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.18（t、J＝7.6 Hz、1H）、6.98（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.11（s、1H）、5.40（d、J＝14.5 Hz、1H）、5.25（dd、J＝11.4、4.2 Hz、1H）、4.85（h、J＝6.8 Hz、1H）、4.44（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.27（d、J＝14.5 Hz、1H）、4.11－3.98（m、1H）、2.00－1.80（m、7H）、1.72（d、J＝6.6 Hz、7H）、1.23－1.11（m、1H）、0.94－0.82（m、4H）、0.22－0.15（m、2H）、0.15－0.10（m、2H）.
I-130	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 10.7（br、1H）. 8.62（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.37（s、1H）、8.12（d、J＝8.0 Hz、1H）、7.80（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.19（t、J＝7.6 Hz、1H）、6.99（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.61（s、1H）、6.13（s、1H）、5.42－5.27（m、2H）、4.25（d、J＝9.9 Hz、1H）、4.25（d、J＝13.2 Hz、1H）、4.04（tt、J＝11.3、3.9 Hz、1H）、2.13（tt、J＝8.1、5.3 Hz、1H）、1.94（s、6H）、1.81－1.69（m、1H）、1.68－1.55（m、1H）、1.44－1.30（m、1H）、1.21－1.13（m、4H）、1.13－1.05（m、1H）、1.00－0.86（m、1H）、0.81（d、J＝6.6 Hz、3H）、0.79（d、J＝6.5 Hz、3H）.
I-131	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.99（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.95（br s、1H）、8.45（s、1H）、8.01（dt、J＝8.3、1.3 Hz、1H）、7.88（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.27（d、J＝0.9 Hz、1H）、6.23（s、1H）、5.54（dd、J＝11.3、4.3 Hz、1H）、5.41（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.49－4.32（m、1H）、4.23（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.04（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.00（s、3H）、2.02（s、6H）、2.00－1.94（m、1H）、1.83（d、J＝14.9 Hz、1H）、1.46（dd、J＝15.1、10.2 Hz、1H）、1.18－1.06（m、2H）、0.95－0.78（m、2H）、0.53（s、3H）、0.39（dt、J＝9.7、5.0 Hz、1H）、0.28（dt、J＝9.8、5.0 Hz、1H）、0.15（dt、J＝9.3、4.8 Hz、1H）、0.04（dt、J＝9.5、4.8 Hz、1H）.

【表１３－１８】

化合物番号	NMR:
I-132	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.75（s、1H)、8.58（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.30（s、1H)、7.93（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.83（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.61（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.04（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.16（s、1H)、5.36（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、5.28（dd、*J*＝11.3、4.5 Hz、1H)、4.85（hept、*J*＝6.7 Hz、1H)、4.66（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、4.58（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、4.40－4.28（m、1H)、3.72－3.54（m、2H)、3.39（hept、*J*＝6.0 Hz、1H)、2.01（s、6H)、1.71（d、*J*＝6.7 Hz、6H)、1.06（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、0.98（d、*J*＝6.0 Hz、3H).
I-133	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.72（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.40（s、1H)、8.11（dt、*J*＝8.2、1.4 Hz、1H)、7.89（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.09（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.65（d、*J*＝0.8 Hz、1H)、6.31（s、1H)、5.44（dd、*J*＝10.2、3.2 Hz、1H)、5.28（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.46－4.29（m、2H)、4.16（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、3.80－3.67（m、1H)、2.48－2.37（m、4H)、2.20－1.96（m、8H)、1.81（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、1.49（dd、*J*＝15.1、9.3 Hz、1H)、0.48（s、3H)、0.36（dt、*J*＝9.7、5.0 Hz、1H)、0.30－0.21（m、1H)、0.15（p、*J*＝4.9 Hz、1H)、0.07－0.01（m、1H)+1Hは観察されなかった。
I-135	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.81（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.41（s、1H)、8.09（dt、*J*＝8.1、1.4 Hz、1H)、7.85（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.31（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.24（d、*J*＝8.0 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.4 Hz、1H)、6.63（d、*J*＝1.0 Hz、1H)、5.48（dd、*J*＝11.2、4.3 Hz、1H)、5.26（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.42－4.32（m、2H)、4.28－4.18（m、1H)、3.24－3.09（m、1H)、2.49（hept、*J*＝6.7 Hz、1H)、1.80（s、4H)、1.76（s、3H)、1.60（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、1.15（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.10（d、*J*＝6.9 Hz、3H)、0.61（s、9H).
I-136	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.79（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.42（s、1H)、7.94（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.85（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.33（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.19（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.13（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、6.63（d、*J*＝1.1 Hz、1H)、5.44（dd、*J*＝11.2、4.3 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.44－4.32（m、2H)、4.32－4.23（m、1H)、3.24－3.08（m、1H)、2.19（hept、*J*＝6.5 Hz、1H)、2.04（s、3H)、1.82（dd、*J*＝15.2、8.4 Hz、1H)、1.75（s、3H)、1.58（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、0.98（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、0.59（s、9H).
I-137	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.80（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.09（dt、*J*＝8.0、1.4 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.26－7.22（m、1H)、7.12（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、6.63（s、1H)、5.47（dd、*J*＝11.2、4.3 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.40－4.28（m、2H)、4.26－4.10（m、1H)、2.27－2.06（m、3H)、1.88－1.76（m、5H)、1.74（s、3H)、1.58（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、1.19－1.08（m、4H)、0.85－0.75（m、6H)、0.60（s、9H)
I-138	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.43（s、1H)、8.68（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.37（s、1H)、7.88－7.79（m、2H)、7.60（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.65（d、*J*＝0.8 Hz、1H)、6.22（s、1H)、5.42－5.30（m、2H)、4.58（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.47（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、4.38－4.28（m、1H)、3.80－3.62（m、2H)、3.62－3.55（m、1H)、3.53－3.39（m、1H)、2.47－2.37（m、4H)、2.19－2.05（m、2H)、2.05（s、6H)、1.11（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.06（d、*J*＝6.1 Hz、3H).

【表１３－１９】

化合物番号	NMR:
I-139	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.89－8.86（m、1H）、8.53（s、1H）、7.84－7.80（m、1H）、7.57－7.47（m、2H）、7.27（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.09（d、*J*＝7.7 Hz、2H）、6.22（s、1H）、5.53－5.42（m、2H）、4.70（d、*J*＝16.1 Hz、1H）、4.36－4.20（m、2H）、4.01（s、3H）、3.63（d、*J*＝4.5 Hz、2H）、3.53（hept、*J*＝6.1 Hz、1H）、2.15－2.04（m、7H）、1.62－1.47（m、2H）、1.29（dd、*J*＝8.2、3.4 Hz、2H）、1.16（d、*J*＝6.0 Hz、3H）、1.12（d、*J*＝6.1 Hz、3H).
I-140	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.99（s、1H）、8.56（s、1H）、8.07（d、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.89（d、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.67（t、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.27（s、1H）、5.59－5.52（m、1H）、5.43（d、*J*＝15.7 Hz、1H）、4.44－4.34（m、1H）、4.25（d、*J*＝16.0 Hz、1H）、4.07－3.95（m、4H）、2.14－2.08（m、1H）、2.05（s、6H）、1.85（d、*J*＝14.9 Hz、1H）、1.66－1.50（m、2H）、1.50－1.39（m、1H）、1.33－1.28（m、2H）、0.54（s、3H）、0.42－0.35（m、1H）、0.33－0.26（m、1H）、0.21－0.13（m、1H）、0.06－0.02（m、1H).
I-141	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.96（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.61（s、1H）、8.03－7.95（m、1H）、7.83（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.24（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.25（s、1H）、5.60（dd、*J*＝10.9、4.0 Hz、1H）、5.41（d、*J*＝16.0 Hz、1H）、4.45（d、*J*＝16.1 Hz、1H）、4.20－4.12（m、1H）、4.07（s、3H）、4.06－3.98（m、1H）、2.21－2.11（m、1H）、2.05（s、6H）、1.82－1.71（m、2H）、1.67－1.55（m、2H）、1.40－1.33（m、2H）、0.68（s、9H).
I-142	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.23（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.04（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.84（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.04（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.87－6.82（m、1H）、6.18（s、1H）、5.68－5.57（m、2H）、4.41－4.30（m、2H）、3.66（t、*J*＝11.4 Hz、1H）、3.20（hept、*J*＝6.9 Hz、1H）、1.98（s、6H）、1.86－1.79（m、1H）、1.46－1.36（m、7H）、0.62（s、3H）、0.45－0.36（m、1H）、0.35－0.26（m、1H）、0.21－0.13（m、1H）、0.11－0.07（m、1H).
I-144	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.80（s、1H）、8.66（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.38（s、1H）、7.82（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.77（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.58（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.64（s、1H）、6.21（s、1H）、5.42－5.31（m、2H）、4.57（d、*J*＝15.1 Hz、1H）、4.48（t、*J*＝11.6 Hz、1H）、4.39－4.28（m、1H）、3.66（dd、*J*＝10.7、7.8 Hz、1H）、3.59（dd、*J*＝10.7、3.3 Hz、1H）、3.54－3.40（m、1H）、2.67－2.54（m、2H）、2.16－2.04（m、4H）、2.04（s、6H）、1.62（s、3H）、1.12（d、*J*＝6.1 Hz、3H）、1.07（d、*J*＝6.0 Hz、3H).
I-145	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.64（s、1H）、8.35（s、1H）、8.06（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.80（d、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.63（t、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.03（d、*J*＝7.5 Hz、2H）、6.61（s、1H）、6.19（s、1H）、5.39－5.23（m、2H）、4.27（t、*J*＝12.3 Hz、2H）、4.18－4.03（m、1H）、2.19－2.07（m、1H）、1.99（s、6H）、1.91－1.84（m、1H）、1.80－1.73（m、1H）、1.20－1.12（m、4H）、1.09－0.99（m、2H）、0.52－0.38（m、1H）、0.37－0.25（m、2H）、-0.05－－0.19（m、2H).（スルホンアミド-NHは見られない）

【表１３－２０】

化合物番号	NMR:
I-146	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.65（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.41（s、1H)、8.07（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.81（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（d、*J*＝1.1 Hz、1H)、6.20（s、1H)、5.41－5.28（m、2H)、4.35－4.22（m、2H)、4.19－4.08（m、1H)、3.16（hept、*J*＝6.9、1.1 Hz、1H)、2.00（s、6H)、1.91－1.83（m、1H)、1.82－1.75（m、1H)、1.40（d、*J*＝6.9 Hz、6H)、1.09－1.00（m、2H)、0.50－0.38（m、1H)、0.36－0.25（m、2H)、-0.06－－0.18（m、2H). スルホンアミドNHは見られない
I-150	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.95（t、*J*＝1.7 Hz、1H)、8.43（s、1H)、8.05（dt、*J*＝7.6、1.6 Hz、1H)、7.75（dt、*J*＝7.7、1.5 Hz、1H)、7.70（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.28（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.15（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.30（s、1H)、6.26（d、*J*＝0.8 Hz、1H)、5.78（dd、*J*＝10.8、4.0 Hz、1H)、5.21（d、*J*＝16.0 Hz、1H)、4.72（d、*J*＝16.0 Hz、1H)、4.31（t、*J*＝11.2 Hz、1H)、4.25－4.15（m、1H)、4.05（s、3H)、2.38－2.13（m、1H)、2.10（s、6H)、1.91（dd、*J*＝15.2、8.8 Hz、1H)、1.65（d、*J*＝14.4 Hz、1H)、1.23－1.15（m、2H)、0.94－0.86（m、2H)、0.71（s、9H).
I-151	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.74（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.56（s、1H)、8.00（dt、*J*＝7.5、1.7 Hz、1H)、7.72（dt、*J*＝7.6、1.6 Hz、1H)、7.68（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.28（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.15（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.43（s、1H)、6.29（s、1H)、5.69（dd、*J*＝11.1、4.3 Hz、1H)、5.28（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.94（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.61（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、4.38－4.27（m、1H)、4.14（s、3H)、3.82（dd、*J*＝11.0、8.2 Hz、1H)、3.66（dd、*J*＝11.0、3.3 Hz、1H)、3.52（hept、*J*＝6.1 Hz、1H)、2.33（tt、*J*＝8.3、5.1 Hz、1H)、2.14（s、6H)、1.40－1.31（m、2H)、1.12（d、*J*＝6.0 Hz、3H)、1.09－1.03（m、2H)、1.06（d、*J*＝6.0 Hz、3H).
I-152	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.81－8.76（m、1H)、8.36（s、1H)、8.10（dt、*J*＝7.9、1.4 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.03（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、6.77（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、6.62（s、1H)、5.45（dd、*J*＝11.1、4.2 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.40－4.30（m、2H)、4.28－4.16（m、1H)、2.16－2.07（m、1H)、1.88－1.80（m、4H)、1.79（s、3H)、1.59（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、1.47－1.38（m、1H)、1.21－1.08（m、4H)、0.88－0.70（m、3H)、0.65－0.51（m、10H).
I-153	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.33（s、1H)、8.66（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.39（s、1H)、8.07（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.04（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.61（d、*J*＝1.1 Hz、1H)、6.19（s、1H)、5.38－5.29（m、2H)、5.26（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、4.71－4.61（m、1H)、4.48－4.35（m、2H)、3.23－3.10（m、1H)、2.73－2.51（m、2H)、2.36－2.22（m、1H)、2.00（s、6H)、1.96－1.82（m、2H)、1.82－1.70（m、1H)、1.41（d、*J*＝6.9 Hz、6H).
I-155	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.89（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.53（s、1H)、7.93－7.87（m、1H)、7.81（dt、*J*＝7.6、1.3 Hz、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.04（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.19（s、1H)、5.52－5.43（m、2H)、4.29（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.07－3.92（m、6H)、2.13－2.05（m、1H)、2.03－1.99（m、6H)、1.82－1.74（m、2H)、1.48－1.40（m、2H)、1.26－1.22（m、3H)、0.95（s、3H)、0.24－0.12（m、4H).

【表１３－２１】

化合物番号	NMR:
I-156	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.70（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.11（d、*J*＝8.0 Hz、1H)、7.86（d、*J*＝8.0 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.28（s、1H)、5.42（dd、*J*＝11.2、4.1 Hz、1H)、5.29（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.38－4.25（m、2H)、4.14（t、*J*＝11.0 Hz、1H)、2.17－2.10（m、1H)、2.06（s、6H)、1.86－1.79（m、1H)、1.52－1.44（m、1H)、1.37（ddd、*J*＝13.7、10.4、3.0 Hz、1H)、1.28－1.24（m、1H)、1.19－1.13（m、3H)、0.87－0.79（m、3H)、0.40（d、*J*＝6.3 Hz、3H).
I-158	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.08（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.48（s、1H)、8.07（dt、*J*＝8.0、1.5 Hz、1H)、7.93－7.82（m、2H)、7.61（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.11（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、6.48（s、1H)、5.37（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.43（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.09－3.98（m、1H)、3.89（s、3H)、3.27（m、4H)、3.24－3.11（m、2H)、2.85－2.76（m、1H)、2.09（s、3H)、2.01－1.91（m、1H)、1.88（s、3H)、1.61（dd、*J*＝15.0、9.4 Hz、1H)、1.39（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.38－1.32（m、4H)、0.62（s、9H).
I-162	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.69（t、*J*＝1.6 Hz、1H)、8.48（s、1H)、7.98－7.88（m、1H)、7.85（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.27（s、1H)、5.40（dd、*J*＝11.4、4.5 Hz、1H)、5.33（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.68（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.60（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、4.37（ddt、*J*＝11.9、7.9、4.1 Hz、1H)、3.70－3.58（m、2H)、3.49－3.40（m、2H)、2.08（s、6H)、1.42（d、*J*＝7.0、1.2 Hz、6H)、1.10（d、*J*＝6.0 Hz、3H)、1.04（d、*J*＝6.1 Hz、3H). スルホンアミド-NH は見られない
I-163	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.63（d、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.36（s、1H)、8.20（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.91－7.86（m、1H)、7.71（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.04（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.60（d、*J*＝1.2 Hz、1H)、6.13（s、1H)、5.39（dd、*J*＝11.5、4.1 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.41（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.21（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、3.95（td、*J*＝10.7、4.0 Hz、1H)、2.79（q、*J*＝8.8 Hz、1H)、2.13（ddd、*J*＝13.6、8.1、5.2 Hz、1H)、2.00（s、6H)、1.83（q、*J*＝6.2、4.6 Hz、1H)、1.72（t、*J*＝9.2 Hz、1H)、1.19－1.13（m、4H)、1.09（s、3H)、0.89－0.83（m、2H)、0.78（s、3H). スルホンアミド-NH は見られない
I-164	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.64（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.36（s、1H)、8.18（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.90（dt、*J*＝7.5、1.4 Hz、1H)、7.71（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.61（s、1H)、6.15（s、1H)、5.39（dd、*J*＝11.5、4.1 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.42（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.21（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、3.95（td、*J*＝10.9、4.0 Hz、1H)、2.80（h、*J*＝8.8 Hz、1H)、2.13（tt、*J*＝8.1、5.3 Hz、1H)、2.02（s、6H)、1.87－1.81（m、1H)、1.74－1.69（m、1H)、1.16（ddd、*J*＝10.4、6.5、2.4 Hz、4H)、1.09（s、3H)、0.90－0.83（m、2H)、0.78（s、3H). スルホンアミド-NH は見られない

【表１３－２２】

化合物番号	NMR:
I-167	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.08（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.59（s、1H）、8.10（dt、J＝7.9、1.4 Hz、1H）、7.87（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.66（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.11（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.5 Hz、1H）、5.65（dd、J＝11.0、4.2 Hz、1H）、5.46（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.43（d、J＝16.1 Hz、1H）、4.28－4.17（m、1H）、4.05（t、J＝11.3 Hz、1H）、3.93（s、3H）、3.29（hept、J＝6.8 Hz、1H）、2.03（s、3H）、1.85（s、3H）、1.79（dd、J＝15.0、8.5 Hz、1H）、1.73（s、3H）、1.61（dd、J＝15.0、1.7 Hz、1H）、1.50（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.47（d、J＝6.9 Hz、3H）、0.66（s、9H）.
I-168	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.06（t、J＝1.9 Hz、1H）、8.48（s、1H）、8.08（dt、J＝8.2、1.3 Hz、1H）、7.86（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.64（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.10（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、1H）、6.47（s、1H）、5.64（dd、J＝11.0、4.2 Hz、1H）、5.42（d、J＝15.9 Hz、1H）、4.42（d、J＝15.8 Hz、1H）、4.28－4.21（m、1H）、4.10（t、J＝11.3 Hz、1H）、3.92（s、3H）、3.16（hept、J＝6.8 Hz、1H）、2.02（s、3H）、1.84（s、3H）、1.83－1.76（m、1H）、1.73（s、3H）、1.65－1.57（m、1H）、1.39（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.37（d、J＝6.8 Hz、3H）、0.65（s、9H）.
I-170	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.01（t、J＝2.9 Hz、1H）、8.59（s、1H）、8.15－8.09（m、1H）、7.90－7.84（m、1H）、7.67（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.29（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.14（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.08（d、J＝7.6 Hz、1H）、5.70－5.60（m、1H）、5.46（d、J＝14.5 Hz、1H）、4.53－4.40（m、2H）、4.25－3.96（m、7H）、2.22（d、J＝7.3 Hz、2H）、2.17－2.07（m、1H）、1.84（s、3H）、1.74（s、3H）、1.68－1.60（m、2H）、1.35－1.30（m、2H）、0.83（d、J＝6.6 Hz、3H）、0.81（d、J＝6.5 Hz、3H）、0.66（s、9H）.
I-171	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.10（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.58（s、1H）、8.11（dt、J＝8.1、1.3 Hz、1H）、7.87（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.25（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.12（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.5 Hz、1H）、5.64（dd、J＝11.0、4.2 Hz、1H）、5.48（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.44（d、J＝16.1 Hz、1H）、4.27－4.17（m、1H）、4.02（t、J＝11.3 Hz、1H）、3.93（s、3H）、3.27（hept、J＝6.8 Hz、1H）、2.27－2.11（m、3H）、1.80（s、3H）、1.79－1.75（m、1H）、1.71（s、3H）、1.65－1.57（m、1H）、1.49（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.46（d、J＝6.8 Hz、3H）、0.81（d、J＝4.2 Hz、3H）、0.79（d、J＝4.1 Hz、3H）、0.66（s、9H）.
I-172	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.04（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.47（s、1H）、8.03（dt、J＝7.9、1.5 Hz、1H）、7.89（dt、J＝7.7、1.5 Hz、1H）、7.61（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.73（s、1H）、6.54（s、1H）、5.36（d、J＝15.8 Hz、1H）、4.44（d、J＝15.9 Hz、1H）、4.04－3.95（m、1H）、3.91（s、3H）、3.29－3.10（m、3H）、2.82－2.69（m、1H）、2.01（s、1H）、1.94（s、6H）、1.62（dd、J＝15.0、9.7 Hz、1H）、1.40（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.37（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.34－1.28（m、1H）、0.61（s、9H）.
I-173	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.81（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.43（s、1H）、8.02（dt、J＝8.0、1.5 Hz、1H）、7.89－7.85（m、1H）、7.60（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.74（s、1H）、6.62（d、J＝1.0 Hz、1H）、5.24（d、J＝15.1 Hz、1H）、4.40（d、J＝15.1 Hz、1H）、4.08－3.96（m、1H）、3.23－3.11（m、2H）、3.06－2.94（m、1H）、2.84－2.68（m、1H）、2.18－2.05（m、1H）、1.95（s、6H）、1.67（dd、J＝15.1、9.6 Hz、1H）、1.40（d、J＝6.9 Hz、6H）、1.27（dd、J＝15.0、2.4 Hz、1H）、0.54（s、9H）.

【表１３－２３】

化合物番号	NMR:
I-174	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.67（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.38（s、1H）、7.92－7.80（m、2H）、7.60（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.61（s、1H）、6.23（s、1H）、5.42－5.30（m、2H）、4.60－4.44（m、2H）、4.40－4.30（m、1H）、3.66（dd、*J*＝10.7、7.8 Hz、1H）、3.59（dd、*J*＝10.6、3.3 Hz、1H）、3.54－3.42（m、1H）、2.05（s、6H）、1.43（s、9H）、1.12（d、*J*＝6.1 Hz、3H）、1.07（d、*J*＝6.1 Hz、3H）.
I-178	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.07（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.48（s、1H）、8.10（dt、*J*＝8.0、1.4 Hz、1H）、7.87（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.25－7.21（m、1H）、7.11（d、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.05（d、*J*＝7.5 Hz、1H）、6.45（s、1H）、5.61（dd、*J*＝11.1、4.1 Hz、1H）、5.44（d、*J*＝15.8 Hz、1H）、4.41（d、*J*＝15.8 Hz、1H）、4.28－4.14（m、1H）、4.08（t、*J*＝11.3 Hz、1H）、3.92（s、3H）、3.16（h、*J*＝6.8 Hz、1H）、2.28－2.08（m、2H）、1.86－1.77（m、4H）、1.71（s、3H）、1.66－1.57（m、5H）、1.53－1.47（m、2H）、1.41－1.35（m、6H）、1.17－1.08（m、3H）、0.83－0.71（m、2H）、0.65（s、9H）.
I-179	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.07（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.48（s、1H）、8.10（dt、*J*＝7.9、1.5 Hz、1H）、7.87（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.31（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.26－7.20（m、1H）、7.06（d、*J*＝7.4 Hz、1H）、6.52（s、1H）、5.64（dd、*J*＝10.9、4.2 Hz、1H）、5.42（d、*J*＝15.6 Hz、1H）、4.42（d、*J*＝15.7 Hz、1H）、4.30－4.21（m、1H）、4.11（t、*J*＝11.3 Hz、1H）、3.93（s、3H）、3.16（h、*J*＝6.8 Hz、1H）、2.49（h、*J*＝6.8 Hz、1H）、1.82－1.79（m、4H）、1.73（s、3H）、1.59（d、1H）、1.40（d、*J*＝6.8 Hz、3H）、1.37（d、*J*＝6.8 Hz、3H）、1.14（d、*J*＝6.8 Hz、3H）、1.09（d、*J*＝6.9 Hz、3H）、0.65（s、9H）.
I-180	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.06（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.49（s、1H）、7.93（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.91－7.84（m、1H）、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.32（t、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.19（d、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.12（d、*J*＝7.5 Hz、1H）、6.42（s、1H）、5.61（dd、*J*＝11.1、4.3 Hz、1H）、5.42（d、*J*＝15.7 Hz、1H）、4.40（d、*J*＝15.7 Hz、1H）、4.33－4.23（m、1H）、4.12（t、*J*＝11.4 Hz、1H）、3.89（s、3H）、3.14（hept、*J*＝6.8 Hz、1H）、2.19（hept、*J*＝6.7 Hz、1H）、2.03（s、3H）、1.79（dd、*J*＝15.0、8.5 Hz、1H）、1.72（s、3H）、1.61（s、1H）、1.39（d、*J*＝6.8 Hz、3H）、1.36（d、*J*＝6.8 Hz、3H）、0.97（d、*J*＝6.8 Hz、6H）、0.63（s、9H）.
I-181	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.70（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.32（s、1H）、7.92（dt、*J*＝8.1、1.4 Hz、1H）、7.82（dt、*J*＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.60（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.09（d、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、1H）、6.62（s、1H）、5.42－5.37（m、1H）、5.37－5.31（m、1H）、4.61（d、*J*＝15.1 Hz、1H）、4.51（t、*J*＝11.6 Hz、1H）、4.39－4.28（m、1H）、3.72－3.63（m、1H）、3.59（dd、*J*＝10.7、3.2 Hz、1H）、3.45（hept、*J*＝6.1 Hz、1H）、2.18－2.06（m、1H）、1.97（s、3H）、1.94（s、3H）、1.69（s、3H）、1.20－1.14（m、3H）、1.14－1.10（m、4H）、1.06（d、*J*＝6.1 Hz、3H）.
I-182	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.95（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.46（s、1H）、7.84（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.80（dt、*J*＝8.0、1.4 Hz、1H）、7.58（t、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.10（d、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、*J*＝7.5 Hz、1H）、6.47（s、1H）、5.56－5.47（m、2H）、4.66（d、*J*＝15.9 Hz、1H）、4.38－4.33（m、2H）、4.09（s、3H）、3.73－3.62（m、2H）、3.54（hept、*J*＝6.1 Hz、1H）、1.98（s、3H）、1.97（s、3H）、1.68（s、3H）、1.50（s、9H）、1.16（d、*J*＝6.1 Hz、3H）、1.13（d、*J*＝6.1 Hz、3H）.

【表１３－２４】

化合物番号	NMR:
I-183	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.83（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.47（s、1H)、8.00（dt、*J*＝7.0、1.9 Hz、1H)、7.73－7.65（m、2H)、7.31（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.20（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.17（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、6.29（d、*J*＝0.8 Hz、1H)、5.77（dd、*J*＝11.0、4.1 Hz、1H)、5.24（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.70（d、*J*＝15.7 Hz、1H)、4.44（t、*J*＝11.2 Hz、1H)、4.07（s、3H)、4.05－3.97（m、1H)、2.24－2.15（m、1H)、2.11（s、3H)、1.99（s、3H)、1.94－1.81（m、1H)、1.79－1.72（m、1H)、1.71（s、3H)、1.28－1.18（m、3H)、0.95－0.89（m、2H)、0.89－0.83（m、1H)、0.82（s、9H).
I-184	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.68（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.31（s、1H)、7.99（dt、*J*＝6.8、2.0 Hz、1H)、7.69（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.5 Hz、1H)、7.30（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.19（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.16（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、6.77（s、1H)、5.59（dd、*J*＝11.0、4.1 Hz、1H)、5.14（d、*J*＝15.5 Hz、1H)、4.62（d、*J*＝15.5 Hz、1H)、4.42（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、3.98（tt、*J*＝11.2、3.8 Hz、1H)、2.28－2.18（m、1H)、2.11（s、3H)、1.97（s、3H)、1.92－1.78（m、1H)、1.70（s、3H)、1.66（dt、*J*＝14.8、4.1 Hz、1H)、1.24－1.18（m、1H)、1.18－1.14（m、2H)、1.14－1.09（m、2H)、0.84－0.79（m、1H)、0.78（s、9H).
I-185	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.86（s、1H)、8.49（s、1H)、7.84（dd、*J*＝14.7、7.7 Hz、2H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.26－7.20（m、1H)、7.10（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.94（s、1H)、6.28（s、1H)、5.52（d、*J*＝9.4 Hz、1H)、5.42（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.92（d、*J*＝16.0 Hz、1H)、4.50－4.33（m、2H)、4.20（s、3H)、3.69－3.61（m、2H)、3.54（hept、*J*＝6.0 Hz、1H)、2.09（s、6H)、1.54（s、9H)、1.15（d、*J*＝5.9 Hz、3H)、1.12（d、*J*＝6.0 Hz、3H). スルホンアミドNHは見られない
I-186	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.69（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.31（s、1H)、7.95（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.85（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.64（s、1H)、6.25（s、1H)、5.37（dd、*J*＝11.4、4.4 Hz、1H)、5.33（d、*J*＝15.2 Hz、1H)、4.56（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、4.47（t、*J*＝11.6 Hz、1H)、4.36（tt、*J*＝7.8、3.7 Hz、1H)、3.66（dd、*J*＝10.7、7.8 Hz、1H)、3.58（dd、*J*＝10.6、3.3 Hz、1H)、3.45（hept、*J*＝6.1 Hz、1H)、2.06（s、6H)、1.54（s、3H)、1.40（q、*J*＝4.3 Hz、2H)、1.11（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.06（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、0.96－0.92（m、2H).スルホンアミド NHは見られない。
I-189	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.89（s、1H)、7.92－7.68（m、2H)、7.57（s、1H)、7.27－7.18（m、2H)、7.18－6.98（m、2H)、6.70（s、1H)、5.52（s、2H)、4.39（s、2H)、3.98（s、3H)、3.86－3.43（m、3H)、3.22（s、1H)、1.99（s、6H)、1.69（s、3H)、1.51－1.28（m、6H)、1.15（d、*J*＝15.7 Hz、7H).
I-190	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.80（d、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.50（s、1H)、7.97（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.50（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.26－7.16（m、5H)、7.09（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.87－6.79（m、2H)、6.59（s、1H)、6.29（s、1H)、5.59（dd、*J*＝11.1、4.0 Hz、1H)、5.41（d、*J*＝15.6 Hz、1H)、4.45（dd、*J*＝22.6、12.7 Hz、2H)、4.28（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、3.94（s、3H)、3.18（hept、*J*＝6.8 Hz、1H)、3.06（dd、*J*＝14.6、3.7 Hz、1H)、2.94（dd、*J*＝14.6、10.7 Hz、1H)、2.08（s、6H)、1.41（d、*J*＝6.7 Hz、3H)、1.38（d、*J*＝6.8 Hz、3H). スルホンアミド-NHは見られない

【表１３－２５】

化合物番号	NMR:
I-192	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.67（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.29（s、1H)、7.98（dt、*J*＝7.1、1.8 Hz、1H)、7.73－7.62（m、2H)、7.30（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.19（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、7.16（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、6.76（s、1H)、5.55（dd、*J*＝10.9、4.2 Hz、1H)、5.14（d、*J*＝15.6 Hz、1H)、4.58（d、*J*＝15.6 Hz、1H)、4.43（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、4.32－4.21（m、1H)、3.83－3.74（m、1H)、3.21－3.11（m、1H)、3.03－2.93（m、1H)、2.22（tt、*J*＝8.3、5.1 Hz、1H)、2.11（s、3H)、2.00（s、3H)、1.99－1.93（m、1H)、1.78（ddd、*J*＝14.9、4.9、3.4 Hz、1H)、1.75－1.70（m、1H)、1.69（s、3H)、1.47－1.39（m、2H)、1.39－1.30（m、1H)、1.30－1.22（m、1H)、1.20－1.14（m、2H)、1.14－1.10（m、2H)、1.10－0.99（m、1H).
I-193	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.73（t、*J*＝1.7 Hz、1H)、8.60（s、1H)、8.00（dt、*J*＝6.8、1.9 Hz、1H)、7.74－7.64（m、2H)、7.32（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.21（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.18（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、6.49（s、1H)、5.72（dd、*J*＝10.9、4.2 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.74（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.57（t、*J*＝11.2 Hz、1H)、4.40－4.27（m、1H)、4.18（s、3H)、3.89－3.81（m、1H)、3.28－3.17（m、1H)、3.10－2.99（m、1H)、2.38（tt、*J*＝8.3、5.0 Hz、1H)、2.12（s、3H)、2.08－2.03（m、1H)、2.03（s、3H)、2.03－1.98（m、1H)、1.86（dt、*J*＝14.9、3.7 Hz、1H)、1.79－1.73（m、1H)、1.72（s、3H)、1.51－1.44（m、2H)、1.43－1.37（m、3H)、1.22－1.14（m、1H)、1.14－1.07（m、2H).
I-194	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.76（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.63（s、1H)、7.99（dt、*J*＝7.0、1.9 Hz、1H)、7.74－7.64（m、2H)、7.32（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.20（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、7.18（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、6.70（s、1H)、5.72（dd、*J*＝10.8、4.1 Hz、1H)、5.27（d、*J*＝16.0 Hz、1H)、4.74（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.52（t、*J*＝11.2 Hz、1H)、4.38－4.27（m、1H)、4.08（s、3H)、3.89－3.79（m、1H)、3.44（hept、*J*＝6.7 Hz、1H)、3.26－3.17（m、1H)、3.10－2.98（m、1H)、2.11（s、3H)、2.08－2.03（m、1H)、2.02（s、3H)、2.01－1.95（m、1H)、1.85（dt、*J*＝15.0、3.8 Hz、1H)、1.79－1.72（m、1H)、1.71（s、3H)、1.51－1.46（m、1H)、1.45（d、*J*＝6.0 Hz、3H)、1.44（d、*J*＝6.0 Hz、3H)、1.42－1.38（m、1H)、1.36（dd、*J*＝14.1、3.6 Hz、1H)、1.21－1.09（m、1H).
I-195	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.08（dt、*J*＝8.1、1.3 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.26－7.21（m、1H)、7.16（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.4 Hz、1H)、6.63（s、1H)、5.47（dd、*J*＝11.2、4.3 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.39－4.29（m、2H)、4.26－4.16（m、1H)、2.32（dd、*J*＝7.5、2.9 Hz、2H)、2.18－2.08（m、1H)、2.04－1.91（m、1H)、1.88－1.82（m、1H)、1.80（s、3H)、1.74（s、3H)、1.71－1.56（m、5H)、1.52－1.45（m、2H)、1.18－0.97（m、6H)、0.60（s、9H).
I-198	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.98（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、7.86（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.78（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.58（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.39（d、*J*＝9.5 Hz、1H)、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.65（s、1H)、6.20（s、1H)、5.56（dd、*J*＝16.3、1.8 Hz、1H)、5.49（dd、*J*＝11.2、4.3 Hz、1H)、4.59（d、*J*＝16.3 Hz、1H)、4.27（dt、*J*＝9.8、5.2 Hz、1H)、4.11（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、3.65（d、*J*＝5.1 Hz、2H)、3.49（h、*J*＝6.1 Hz、1H)、2.09－2.00（m、7H)、1.13（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.06（d、*J*＝6.2 Hz、3H)、1.05－0.94（m、4H). スルホンアミドNHは見られない

【表１３－２６】

化合物番号	NMR:
I-199	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.12（t、*J*＝1.7 Hz、1H)、8.67（d、*J*＝0.8 Hz、1H)、8.10（d、*J*＝8.0 Hz、1H)、7.88（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.63（s、1H)、6.23（s、1H)、5.58（dd、*J*＝11.3、4.3 Hz、1H)、5.49（d、*J*＝16.7 Hz、1H)、4.33（d、*J*＝16.7 Hz、2H)、3.78（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、2.19－2.12（m、1H)、2.03（s、6H)、1.78（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、1.44（d、*J*＝4.8 Hz、1H)、1.21－1.13（m、4H)、0.55（s、3H)、0.45－0.39（m、1H)、0.29－0.24（m、1H)、0.15－0.10（m、1H)、0.06－0.01（m、1H).
I-200	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.03（s、1H)、8.67（s、1H)、7.85（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、7.59（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.60（s、1H)、6.20（s、1H)、5.59－5.47（m、2H)、4.74（d、*J*＝16.8 Hz、1H)、4.35－4.25（m、1H)、4.11（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、3.67－3.58（m、2H)、3.49（p、*J*＝5.7 Hz、1H)、2.20－2.10（m、1H)、2.05（s、6H)、1.19－1.09（m、7H)、1.05（d、*J*＝6.1 Hz、3H). スルホンアミドNHは見られない。
I-204	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.80（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.36（s、1H)、8.09（dt、*J*＝8.0、1.5 Hz、1H)、7.85（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.25－7.20（m、1H)、7.13（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、6.63（s、1H)、5.44（dd、*J*＝11.1、4.2 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.42－4.28（m、2H)、4.28－4.18（m、1H)、2.39－2.19（m、2H)、2.18－2.07（m、1H)、1.87－1.81（m、1H)、1.80（s、3H)、1.76（s、3H)、1.51－1.24（m、4H)、1.19－1.12（m、4H)、0.83（d、*J*＝6.4 Hz、6H)、0.60（s、9H).
I-205	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.05（dt、*J*＝7.9、1.4 Hz、1H)、7.82（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.61（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.26－7.20（m、1H)、7.09（t、*J*＝7.8 Hz、2H)、6.64（s、1H)、5.47（dd、*J*＝11.1、4.2 Hz、1H)、5.26（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.35（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.28（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、4.20－4.09（m、1H)、2.24－2.07（m、2H)、2.03－1.91（m、4H)、1.84（dd、*J*＝15.2、9.3 Hz、1H)、1.74（s、3H)、1.63－1.51（m、1H)、1.31－1.08（m、7H)、0.68－0.63（m、12H)、0.58（d、*J*＝6.1 Hz、3H).
I-207	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.87（s、1H)、8.40（s、1H)、8.01（d、*J*＝6.7 Hz、1H)、7.68－7.63（m、1H)、7.43－7.33（m、1H)、7.29－7.22（m、1H)、7.13（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.25（s、1H)、6.21（s、1H)、5.73（dd、*J*＝11.0、4.0 Hz、1H)、5.21（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.65（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.29（t、*J*＝11.2 Hz、1H)、4.08（t、*J*＝10.6 Hz、1H)、4.02（s、3H)、2.19－2.15（m、1H)、2.14－2.06（m、6H)、2.00－1.78（m、3H)、1.28－1.20（m、1H)、1.17－1.11（m、2H)、0.92（s、3H)、0.87－0.82（m、2H)、0.19－0.01（m、4H).
I-208	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.09（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.11（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.89（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.37（dd、*J*＝9.6、0.9 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.17（s、1H)、5.61－5.49（m、2H)、4.21（dd、*J*＝16.2、1.7 Hz、1H)、3.98（tt、*J*＝11.1、3.6 Hz、1H)、3.71（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、2.45（s、1H)、2.10－2.04（m、1H)、2.02（s、6H)、1.98－1.92（m、1H)、1.79（dd、*J*＝15.4、3.3 Hz、1H)、1.66－1.59（m、6H)、1.08－0.95（m、4H). (スルホンアミドNHは見られない)

【表１３－２７】

化合物番号	NMR:
I-209	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.11（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.66（s、1H)、8.12（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.90（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.60（s、1H)、6.20（s、1H)、5.62（dd、*J*＝11.4、4.0 Hz、1H)、5.48（d、*J*＝16.7 Hz、1H)、4.35（d、*J*＝16.7 Hz、1H)、4.02（ddd、*J*＝11.1、7.5、3.8 Hz、1H)、3.71（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、2.44（s、1H)、2.14（ddd、*J*＝8.1、5.1、2.8 Hz、1H)、2.05（s、6H)、1.93（dd、*J*＝15.5、10.9 Hz、1H)、1.78（dd、*J*＝15.5、3.5 Hz、1H)、1.59（s、6H)、1.21－1.08（m、4H). スルホンアミドNHは見られない
I-211	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.95（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.47（s、1H)、8.07（dt、*J*＝8.1、1.4 Hz、1H)、7.88（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.26－7.23（m、1H)、7.12（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.10－7.04（m、1H)、6.60（s、1H)、5.55－5.48（m、2H)、4.76（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.43－4.33（m、2H)、3.94（s、3H)、3.70－3.60（m、2H)、3.52（hept、*J*＝6.1 Hz、1H)、3.19（hept、*J*＝6.8 Hz、1H)、2.19－2.13（m、2H)、1.93（s、3H)、1.82－1.74（m、1H)、1.69（s、3H)、1.41（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.39（d、*J*＝6.8 Hz、3H)、1.16（d、*J*＝6.0 Hz、3H)、1.11（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、0.80（d、*J*＝2.8 Hz、3H)、0.79（d、*J*＝2.8 Hz、3H).
I-212	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.94（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.47（s、1H)、8.06（dt、*J*＝7.9、1.4 Hz、1H)、7.87（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.26－7.22（m、1H)、7.09（t、*J*＝8.0 Hz、2H)、6.59（s、1H)、5.55－5.45（m、1H)、4.73（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.43－4.32（m、2H)、3.94（s、3H)、3.72－3.58（m、2H)、3.50（hept、*J*＝6.1 Hz、1H)、3.18（hept、*J*＝6.7 Hz、1H)、2.16－2.01（m、2H)、1.98（s、3H)、1.73－1.61（m、5H)、1.43－1.37（m、6H)、1.15（d、*J*＝6.0 Hz、3H)、1.10（d、*J*＝6.0 Hz、3H)、0.71（t、*J*＝6.5 Hz、6H).
I-216	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.69（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.34（s、1H)、7.98（dt、*J*＝7.6、1.6 Hz、1H)、7.73－7.62（m、2H)、7.30（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.18（dd、*J*＝12.3、7.6 Hz、2H)、6.79（s、1H)、5.56（dd、*J*＝11.0、4.5 Hz、1H)、5.21（d、*J*＝15.7 Hz、1H)、4.60（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.30－4.21（m、1H)、3.78（dd、*J*＝10.9、7.8 Hz、1H)、3.62（dd、*J*＝10.8、3.1 Hz、1H)、3.43（hept、*J*＝6.1 Hz、1H)、2.65（s、1H)、2.11（s、3H)、2.01（s、3H)、1.69（s、3H)、1.44（s、9H)、1.07（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、0.99（d、*J*＝6.1 Hz、3H).
I-217	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.81（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.03（dt、*J*＝7.5、1.6 Hz、1H)、7.74－7.63（m、2H)、7.31（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.20（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.16（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、6.80（s、1H)、5.65（dd、*J*＝10.9、4.3 Hz、1H)、5.15（d、*J*＝15.5 Hz、1H)、4.68（d、*J*＝15.6 Hz、1H)、4.40（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、4.23－4.14（m、1H)、2.13（s、3H)、2.05－1.93（m、1H)、1.91（s、3H)、1.72（s、3H)、1.65－1.55（m、1H)、1.44（s、9H)、0.66（s、9H).
I-218	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.77（d、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.40（s、1H)、8.09（dt、*J*＝8.0、1.5 Hz、1H)、7.86（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.28（s、1H)、5.45（dd、*J*＝11.2、4.1 Hz、1H)、5.25（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.39－4.27（m、2H)、4.26－4.17（m、1H)、2.02（s、6H)、1.81（dd、*J*＝15.1、8.7 Hz、1H)、1.59（dd、*J*＝15.3、1.6 Hz、1H)、1.43（s、9H)、0.64（s、9H).

【表１３－２８】

化合物番号	NMR:
I-219	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.66（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.43（s、1H）、8.09（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.85（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.62（s、1H）、6.20（s、1H）、5.45－5.32（m、2H）、4.34（t、*J*＝11.5 Hz、1H）、4.28－4.17（m、2H）、2.02（s、6H）、1.96－1.88（m、1H）、1.43（s、9H）、1.33（dt、*J*＝11.8、4.1 Hz、1H）、0.55－0.47（m、2H）、0.33－0.24（m、1H）、0.14－0.06（m、1H）、-0.33－－0.44（m、1H）.
I-221	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.74（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.42（s、1H）、8.08（dt、*J*＝8.0、1.5 Hz、1H）、7.87（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.09（dd、*J*＝17.5、7.6 Hz、2H）、6.62（s、1H）、5.42（dd、*J*＝10.1、3.3 Hz、1H）、5.28（d、*J*＝14.7 Hz、1H）、4.51－4.37（m、2H）、4.17（d、*J*＝14.7 Hz、1H）、2.02（s、3H）、1.87（s、3H）、1.81（d、*J*＝15.0 Hz、1H）、1.76（s、3H）、1.48（dd、*J*＝15.0、9.4 Hz、1H）、1.43（s、9H）、0.44（s、3H）、0.38－0.31（m、1H）、0.28－0.21（m、1H）、0.16－0.10（m、1H）、0.03－0.00（m、1H）.
I-222	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.01（t、*J*＝1.9 Hz、1H）、8.49（s、1H）、8.11（dt、*J*＝7.9、1.5 Hz、1H）、7.89（dt、*J*＝7.9、1.5 Hz、1H）、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.09（dd、*J*＝15.5、7.5 Hz、2H）、6.66（s、1H）、5.61（dd、*J*＝11.1、4.4 Hz、1H）、5.40（d、*J*＝15.8 Hz、1H）、4.48（t、*J*＝10.0 Hz、1H）、4.28（d、*J*＝15.9 Hz、1H）、4.20－4.08（m、4H）、2.03（s、3H）、1.87（s、3H）、1.84（s、1H）、1.75（s、3H）、1.52（s、9H）、1.46－1.41（m、1H）、0.49（s、3H）、0.42－0.36（m、1H）、0.32－0.26（m、1H）、0.20－0.13（m、1H）、0.07－0.01（m、1H）.
I-223	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.75（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.42（s、1H）、8.10（dt、*J*＝8.2、1.3 Hz、1H）、7.90（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.09（dd、*J*＝11.6、7.6 Hz、2H）、6.62（s、1H）、5.42（dd、*J*＝11.4、4.1 Hz、1H）、5.32（d、*J*＝14.9 Hz、1H）、4.35（t、*J*＝11.5 Hz、1H）、4.24（d、*J*＝14.9 Hz、1H）、4.10（tt、*J*＝11.2、3.8 Hz、1H）、2.44（s、1H）、2.04（dd、*J*＝15.4、10.5 Hz、1H）、1.99（s、3H）、1.95（s、3H）、1.77（dd、*J*＝15.5、3.2 Hz、1H）、1.74（s、3H）、1.57－1.50（m、6H）、1.42（s、9H）.
I-224	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.79（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.35（s、1H）、8.08（dt、*J*＝8.0、1.4 Hz、1H）、7.84（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.26－7.20（m、1H）、7.12（d、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.05（d、*J*＝7.5 Hz、1H）、6.63（s、1H）、5.47（dd、*J*＝11.2、4.3 Hz、1H）、5.25（d、*J*＝14.8 Hz、1H）、4.39－4.29（m、2H）、4.26－4.15（m、1H）、2.24（dd、*J*＝14.0、7.2 Hz、1H）、2.19－2.08（m、2H）、1.88－1.77（m、4H）、1.74（s、3H）、1.68－1.61（m、2H）、1.61－1.55（m、3H）、1.54－1.48（m、2H）、1.18－1.10（m、6H）、0.89－0.75（m、3H）、0.60（s、9H）.
I-226	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.72（s、1H）、8.64（s、1H）、8.10（dt、*J*＝8.0、1.5 Hz、1H）、7.89（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.40（s、1H）、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.66（s、1H）、6.20（s、1H）、5.48（d、*J*＝15.0 Hz、1H）、5.13（s、1H）、4.38（t、*J*＝11.2 Hz、1H）、4.21（s、2H）、1.99（s、6H）、1.78（d、*J*＝15.0 Hz、1H）、1.55－1.50（m、4H）、1.31（s、2H）、0.91（s、2H）、0.47（s、3H）、0.35（dt、*J*＝9.7、5.0 Hz、1H）、0.22（dt、*J*＝9.8、5.0 Hz、1H）、0.11（dt、*J*＝9.4、4.9 Hz、1H）、0.06－0.00（m、1H）.

【表１３－２９】

化合物番号	NMR:
I-228	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.06（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.48（s、1H)、8.10（dt、*J*＝8.1、1.4 Hz、1H)、7.92（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H)、7.68（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.12－7.05（m、2H)、6.46（s、1H)、5.62（dd、*J*＝10.5、3.3 Hz、1H)、5.44（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.32（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.19－4.09（m、1H)、4.05（q、*J*＝11.0 Hz、1H)、4.01（s、3H)、2.45（s、1H)、2.01（s、3H)、1.95（s、3H)、1.80（dd、*J*＝15.5、3.1 Hz、1H)、1.72（s、3H)、1.61－1.55（m、7H)、1.45（s、3H)、1.03－0.92（m、2H)、0.89－0.81（m、2H).
I-229	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.07（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.49（s、1H)、8.16－8.06（m、1H)、7.91－7.84（m、1H)、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.09（dd、*J*＝18.4、7.6 Hz、2H)、6.57（s、1H)、5.67（dd、*J*＝11.0、4.2 Hz、1H)、5.41（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.43（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.33－4.22（m、1H)、4.12（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、4.05（s、3H)、2.04（s、3H)、1.84（s、3H)、1.82－1.76（m、1H)、1.75（s、3H)、1.64－1.61（m、1H)、1.46（s、3H)、1.04－0.96（m、2H)、0.92－0.85（m、2H)、0.65（s、9H).
I-230	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.02（s、1H)、8.49（s、1H)、8.11（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.89（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.09（dd、*J*＝15.6、7.5 Hz、2H)、6.64（s、1H)、5.62（dd、*J*＝11.1、4.3 Hz、1H)、5.39（d、*J*＝15.7 Hz、1H)、4.48（t、*J*＝10.0 Hz、1H)、4.28（d、*J*＝15.8 Hz、1H)、4.15（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.07（s、3H)、2.04（s、3H)、1.87（s、3H)、1.86－1.82（m、1H)、1.75（s、3H)、1.47（s、3H)、1.44－1.39（m、1H)、1.07－0.98（m、2H)、0.95－0.90（m、2H)、0.49（s、3H)、0.38（dt、*J*＝9.8、5.0 Hz、1H)、0.28（dt、*J*＝9.7、5.0 Hz、1H)、0.20－0.14（m、1H)、0.07－0.01（m、1H).
I-231	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.74（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.10（ddd、*J*＝7.9、1.8、1.1 Hz、1H)、7.89（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.09（dd、*J*＝11.3、7.6 Hz、2H)、6.64（s、1H)、5.41（dd、*J*＝11.4、4.2 Hz、1H)、5.31（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、4.32（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.23（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、4.08（tt、*J*＝11.1、3.7 Hz、1H)、2.43（s、1H)、2.04（dd、*J*＝15.4、10.6 Hz、1H)、1.99（s、3H)、1.96（s、3H)、1.82－1.74（m、1H)、1.74（s、3H)、1.58－1.49（m、9H)、1.43－1.38（m、2H)、0.97－0.92（m、2H).
I-232	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.74（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.08（dt、*J*＝8.1、1.3 Hz、1H)、7.86（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.08（dd、*J*＝17.9、7.6 Hz、2H)、6.65（s、1H)、5.40（dd、*J*＝10.9、4.0 Hz、1H)、5.27（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.51－4.42（m、1H)、4.41－4.34（m、1H)、4.16（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、2.02（s、3H)、1.86（s、3H)、1.81（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、1.75（s、3H)、1.54（s、3H)、1.47（dd、*J*＝15.1、9.8 Hz、1H)、1.43－1.38（m、2H)、0.97－0.92（m、2H)、0.43（s、3H)、0.38－0.32（m、1H)、0.26－0.20（m、1H)、0.15－0.09（m、1H)、-0.00－－0.04（m、1H).

【表１３－３０】

化合物番号	NMR:
I-233	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.07（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.12（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.90（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.37（d、*J*＝9.6、0.9 Hz、1H)、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.65（d、*J*＝1.0 Hz、1H)、6.19（s、1H)、5.61－5.50（m、2H)、4.22（dd、*J*＝16.2、1.7 Hz、1H)、3.99（ddt、*J*＝12.2、8.2、4.1 Hz、1H)、3.75（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、2.45（s、1H)、2.03（s、6H)、1.98（dd、*J*＝15.4、10.8 Hz、1H)、1.79（dd、*J*＝15.5、3.3 Hz、1H)、1.60（q、*J*＝1.4 Hz、6H)、1.49（s、3H)、1.26－1.21（m、2H)、0.89－0.82（m、2H).
I-235	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.81（s、1H)、8.10（dt、*J*＝8.1、1.4 Hz、1H)、7.87（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H)、7.70－7.54（m、2H)、7.44－7.32（m、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（dd、*J*＝19.2、7.6 Hz、2H)、6.63（s、1H)、5.42（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、5.25（s、1H)、4.40（s、1H)、4.29－4.14（m、2H)、2.01（s、3H)、1.97－1.87（m、1H)、1.82（s、3H)、1.72（s、3H)、1.57－1.56（m、1H)、1.53（s、3H)、1.30（s、2H)、0.89（s、2H)、0.59（s、9H).
I-236	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.14（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.11（dt、*J*＝8.0、1.5 Hz、1H)、7.85（dt、*J*＝7.7、1.5 Hz、1H)、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.36（dd、*J*＝9.6、0.9 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.08（dd、*J*＝17.7、7.6 Hz、2H)、6.65（d、*J*＝0.9 Hz、1H)、5.66（dd、*J*＝11.3、4.3 Hz、1H)、5.47（dd、*J*＝16.1、1.7 Hz、1H)、4.32（dd、*J*＝16.2、1.7 Hz、1H)、4.22－4.14（m、1H)、3.96（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、2.02（s、3H)、1.84（s、3H)、1.83－1.76（m、1H)、1.72（s、3H)、1.57（d、*J*＝13.2 Hz、1H)、1.49（s、3H)、1.26－1.20（m、2H)、0.87－0.81（m、2H)、0.65（s、9H).
I-238	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.81（t、*J*＝2.0 Hz、1H)、8.35（s、1H)、8.02（dt、*J*＝7.5、1.7 Hz、1H)、7.74－7.64（m、2H)、7.35（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.21（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.17（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、6.81（s、1H)、5.67（dd、*J*＝11.0、4.3 Hz、1H)、5.15（d、*J*＝15.5 Hz、1H)、4.68（d、*J*＝15.5 Hz、1H)、4.41（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、4.22－4.13（m、1H)、2.32－2.26（m、2H)、2.05－1.92（m、1H)、1.90（s、3H)、1.80（hept、*J*＝6.8 Hz、1H)、1.71（s、3H)、1.60（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、1.44（s、9H)、0.86（d、*J*＝2.6 Hz、3H)、0.85（d、*J*＝2.5 Hz、3H)、0.66（s、9H).
I-239	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.06（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.49（s、1H)、8.09（dt、*J*＝8.1、1.2 Hz、1H)、7.89（dt、*J*＝7.8、1.3 Hz、1H)、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.52（s、1H)、6.27（s、1H)、5.63（dd、*J*＝11.2、4.1 Hz、1H)、5.40（d、*J*＝15.6 Hz、1H)、4.40（d、*J*＝15.7 Hz、1H)、4.25（t、*J*＝8.9 Hz、1H)、4.13－3.99（m、4H)、2.02（s、6H)、1.77（dd、*J*＝15.0、8.7 Hz、1H)、1.67－1.61（m、1H)、1.50（s、9H)、0.67（s、9H).
I-240	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.93（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.47（s、1H)、7.93－7.77（m、2H)、7.61（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.09（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.50（s、1H)、6.25（s、1H)、5.55－5.50（m、1H)、5.47（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.67（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.41－4.29（m、2H)、4.02（s、3H)、3.69－3.59（m、2H)、3.54（h、*J*＝6.1 Hz、1H)、2.08（s、6H)、1.46（s、3H)、1.15（d、*J*＝6.0 Hz、3H)、1.11（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.03－0.95（m、2H)、0.91－0.81（m、2H).

【表１３－３１】

化合物番号	NMR:
I-241	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.27－8.99（m、1H)、8.63（s、1H)、7.90（s、1H)、7.84（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.82－7.65（m、1H)、7.62（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.57－7.39（m、1H)、7.22（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.20（s、1H)、5.53（d、*J*＝15.6 Hz、1H)、5.15（d、*J*＝10.0 Hz、1H)、4.87－4.45（m、2H)、4.37（s、1H)、3.73（d、*J*＝69.5 Hz、2H)、3.44（p、*J*＝6.1 Hz、1H)、2.05（s、6H)、1.56－1.50（m、5H)、1.43－1.28（m、2H)、1.08（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、0.99（s、3H).
I-242	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.95（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.00（dt、*J*＝7.5、1.6 Hz、1H)、7.76－7.71（m、1H)、7.71－7.69（m、1H)、7.66（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.27（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.14（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.73（d、*J*＝0.9 Hz、1H)、6.21（s、1H)、5.63（d、*J*＝7.0 Hz、1H)、5.38（dd、*J*＝16.4、1.8 Hz、1H)、4.76（dd、*J*＝16.4、1.6 Hz、1H)、4.30－4.16（m、2H)、3.82－3.73（m、1H)、3.63（dd、*J*＝10.8、2.4 Hz、1H)、3.50（hept、*J*＝6.1 Hz、1H)、2.12（s、6H)、1.40（s、9H)、1.12（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.03（d、*J*＝6.1 Hz、3H).
I-243	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 9.08（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.03（dt、*J*＝7.8、1.5 Hz、1H)、7.74（dt、*J*＝7.6、1.5 Hz、1H)、7.72－7.63（m、2H)、7.27（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.14（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.74（d、*J*＝0.9 Hz、1H)、6.24（s、1H)、5.71（dd、*J*＝11.0、4.2 Hz、1H)、5.28（dd、*J*＝16.4、1.9 Hz、1H)、4.46（dd、*J*＝16.5、1.5 Hz、1H)、4.40－4.27（m、1H)、4.04（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、2.10（s、6H)、1.81（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、1.57（dd、*J*＝15.3、10.0 Hz、1H)、1.40（s、9H)、0.57（s、3H)、0.42（dt、*J*＝9.5、4.9 Hz、1H)、0.28（dt、*J*＝9.5、4.9 Hz、1H)、0.16（dt、*J*＝9.3、4.8 Hz、1H)、0.08（dt、*J*＝9.7、4.9 Hz、1H).
I-244	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 9.08（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.04（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.80－7.74（m、1H)、7.73－7.65（m、2H)、7.27（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.14（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.74（d、*J*＝0.9 Hz、1H)、6.22（s、1H)、5.76（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、5.33（dd、*J*＝16.5、1.9 Hz、1H)、4.50（d、*J*＝16.7 Hz、1H)、4.05－3.90（m、2H)、2.44（s、1H)、2.12（s、6H)、2.09－2.02（m、1H)、1.83（dd、*J*＝15.0、2.5 Hz、1H)、1.63（s、6H)、1.40（s、9H).
I-245	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.78（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.42（s、1H)、8.08（dt、*J*＝8.1、1.3 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.17（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、7.08（d、*J*＝7.4 Hz、1H)、6.63（s、1H)、5.48（dd、*J*＝11.3、4.4 Hz、1H)、5.26（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.44－4.31（m、2H)、4.29－4.17（m、1H)、2.43（d、*J*＝13.5 Hz、1H)、2.22（d、*J*＝13.4 Hz、1H)、1.89－1.77（m、4H)、1.73（s、3H)、1.62－1.58（m、1H)、1.42（s、9H)、0.83（s、9H)、0.60（s、9H).
I-246	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.78（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.42（s、1H)、8.09（dt、*J*＝8.0、1.5 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.12（t、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.63（s、1H)、5.44（dd、*J*＝11.0、4.1 Hz、1H)、5.27（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.42－4.32（m、2H)、4.32－4.23（m、1H)、2.28（d、*J*＝13.4 Hz、1H)、2.06－1.97（m、4H)、1.90－1.79（m、1H)、1.73（s、3H)、1.42（s、10H)、0.66（s、9H)、0.65（s、9H).

【表１３－３２】

化合物番号	NMR:
I-247	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.75（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.42（s、1H）、8.09（dt、J＝8.1、1.3 Hz、1H）、7.90（dt、J＝7.8、1.4 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.26－7.23（m、1H）、7.12（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.08（d、J＝7.5 Hz、1H）、6.63（s、1H）、5.42（dd、J＝11.4、4.2 Hz、1H）、5.33（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.36（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.25（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.16－4.03（m、1H）、2.43（s、1H）、2.25－2.10（m、2H）、2.08－2.00（m、1H）、1.90（s、3H）、1.81－1.76（m、1H）、1.73（s、3H）、1.55－1.48（m、7H）、1.43（s、9H）、0.81（d、J＝2.4 Hz、3H）、0.80（d、J＝2.4 Hz、3H）.
I-248	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.75（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.42（s、1H）、8.09（dt、J＝8.0、1.4 Hz、1H）、7.89（dt、J＝7.8、1.4 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.26－7.21（m、1H）、7.12（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、1H）、6.62（s、1H）、5.42（dd、J＝11.4、4.3 Hz、1H）、5.31（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.38（t、J＝11.6 Hz、1H）、4.25（d、J＝14.9 Hz、1H）、4.20－4.11（m、1H）、2.41（s、1H）、2.10－1.98（m、6H）、1.77－1.71（m、4H）、1.57－1.51（m、1H）、1.51－1.44（m、6H）、1.43（s、9H）、0.66（t、J＝6.9 Hz、6H）.
I-249	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.77（d、J＝1.8 Hz、1H）、8.41（s、1H）、8.09（d、J＝8.2 Hz、1H）、7.81（d、J＝7.2 Hz、1H）、7.62（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.24（s、1H）、6.80（d、J＝8.0 Hz、2H）、6.62（s、1H）、5.49（dd、J＝11.3、4.3 Hz、1H）、5.26（d、J＝14.8 Hz、1H）、4.52（hept、J＝6.1 Hz、1H）、4.44－4.30（m、2H）、4.28－4.19（m、1H）、1.86（s、3H）、1.85－1.78（m、1H）、1.77（s、3H）、1.57（d、J＝15.0 Hz、1H）、1.42（s、9H）、1.23（t、J＝5.6 Hz、6H）、0.61（s、9H）.
I-250	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 9.04（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.87（d、J＝0.8 Hz、1H）、8.05（dt、J＝7.3、1.7 Hz、1H）、7.73（dt、J＝7.6、1.6 Hz、1H）、7.69（t、J＝7.5 Hz、1H）、7.27（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.14（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.77（d、J＝0.8 Hz、1H）、6.27（s、1H）、5.77（dd、J＝10.5、3.7 Hz、1H）、5.19（d、J＝16.6 Hz、1H）、4.72（d、J＝16.7 Hz、1H）、4.18（td、J＝9.9、3.6 Hz、1H）、4.14－4.05（m、1H）、2.09（s、6H）、1.86（dd、J＝15.2、8.7 Hz、1H）、1.60（d、J＝15.1 Hz、1H）、1.44（s、9H）、0.70（s、9H）.
I-251	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 9.03（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.87（d、J＝0.8 Hz、1H）、8.05（dt、J＝7.8、1.5 Hz、1H）、7.77（dt、J＝7.7、1.5 Hz、1H）、7.70（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.27（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.14（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.77（d、J＝0.8 Hz、1H）、6.24（s、1H）、5.84－5.73（m、1H）、5.21（d、J＝16.7 Hz、1H）、4.63（d、J＝16.7 Hz、1H）、4.09－3.98（m、2H）、2.43（s、1H）、2.13（s、6H）、2.08－2.00（m、1H）、1.82（dd、J＝15.7、2.3 Hz、1H）、1.61（s、6H）、1.44（s、9H）.
I-252	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 9.01（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.88（d、J＝0.8 Hz、1H）、8.04（dt、J＝7.7、1.6 Hz、1H）、7.74（dt、J＝7.6、1.5 Hz、1H）、7.68（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.27（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.14（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.78（d、J＝0.8 Hz、1H）、6.26（s、1H）、5.73（dd、J＝11.0、4.3 Hz、1H）、5.18（d、J＝16.6 Hz、1H）、4.59（d、J＝16.7 Hz、1H）、4.43－4.30（m、1H）、4.10（t、J＝11.4 Hz、1H）、2.10（s、6H）、1.81（d、J＝15.0 Hz、1H）、1.55（dd、J＝15.2、10.2 Hz、1H）、1.44（s、9H）、0.56（s、3H）、0.42（dt、J＝9.6、4.9 Hz、1H）、0.28（dt、J＝9.6、4.9 Hz、1H）、0.16（dt、J＝9.3、4.8 Hz、1H）、0.06（dt、J＝9.7、4.9 Hz、1H）.

【表１３－３３】

化合物番号	NMR:
I-253	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.94（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.00（dt、J＝7.5、1.7 Hz、1H）、7.71（dt、J＝7.6、1.6 Hz、1H）、7.68（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.65（d、J＝7.8 Hz、1H）、7.27（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.14（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.74（d、J＝0.9 Hz、1H）、6.21（s、1H）、5.66－5.59（m、1H）、5.36（dd、J＝16.5、1.8 Hz、1H）、4.75（dd、J＝16.5、1.6 Hz、1H）、4.29－4.18（m、2H）、3.82－3.73（m、1H）、3.62（dd、J＝10.8、2.4 Hz、1H）、3.49（hept、J＝6.1 Hz、1H）、2.12（s、6H）、1.52（s、3H）、1.29－1.22（m、2H）、1.12（d、J＝6.0 Hz、3H）、1.02（d、J＝6.0 Hz、3H）、0.94－0.87（m、2H）.
I-254	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.74（t、J＝1.7 Hz、1H）、8.42（s、1H）、8.02（dt、J＝7.8、1.5 Hz、1H）、7.75（dt、J＝7.7、1.5 Hz、1H）、7.67（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.31－7.23（m、2H）、7.14（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.29（s、1H）、5.57（dd、J＝10.6、3.9 Hz、1H）、5.13（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.53（d、J＝15.6 Hz、1H）、4.45－4.35（m、1H）、4.30（t、J＝11.2 Hz、1H）、2.10（s、6H）、1.82（d、J＝15.1 Hz、1H）、1.56（dd、J＝15.3、9.8 Hz、1H）、0.50（s、3H）、0.39（dt、J＝9.5、5.1 Hz、1H）、0.25（dt、J＝9.7、4.9 Hz、1H）、0.15（dt、J＝9.3、4.8 Hz、1H）、0.06（dt、J＝9.5、4.9 Hz、1H）.
I-255	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.78（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.39（s、1H）、8.06－7.98（m、1H）、7.79－7.72（m、1H）、7.68（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.27（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.14（d、J＝7.7 Hz、2H）、7.09（s、1H）、6.29（s、1H）、5.99（s、1H）、5.60（dd、J＝10.6、3.8 Hz、1H）、5.44（t、J＝1.6 Hz、1H）、5.14（d、J＝15.6 Hz、1H）、4.52（d、J＝15.6 Hz、1H）、4.47－4.36（m、1H）、4.32（t、J＝11.1 Hz、1H）、2.20（s、3H）、2.10（s、6H）、1.83（d、J＝15.1 Hz、1H）、1.59（dd、J＝15.3、9.8 Hz、1H）、0.52（s、3H）、0.40（dt、J＝9.7、4.4 Hz、1H）、0.26（dt、J＝9.5、4.9 Hz、1H）、0.16（dt、J＝9.3、4.9 Hz、1H）、0.07（dt、J＝9.6、4.8 Hz、1H）.
I-257	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（t、J＝1.9 Hz、1H）、8.35（s、1H）、8.08（dt、J＝7.9、1.5 Hz、1H）、7.84（dt、J＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.26－7.21（m、1H）、7.12（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.5 Hz、1H）、6.65（s、1H）、5.47（dd、J＝11.2、4.4 Hz、1H）、5.25（d、J＝14.8 Hz、1H）、4.41－4.32（m、2H）、4.27－4.18（m、1H）、2.27－2.12（m、2H）、1.87－1.76（m、5H）、1.74（s、3H）、1.62－1.59（m、1H）、1.54（s、3H）、1.43－1.37（m、2H）、0.98－0.91（m、2H）、0.82（d、J＝2.6 Hz、3H）、0.80（d、J＝2.6 Hz、3H）、0.60（s、9H）.
I-263	1H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.17（s、1H）、8.84（s、1H）、8.03（d、J＝1.4 Hz、1H）、7.89（d、J＝1.4 Hz、1H）、7.66（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.36（s、1H）、6.19（s、1H）、5.75（d、J＝17.6 Hz、1H）、5.55（dd、J＝10.9、4.2 Hz、1H）、4.72（d、J＝17.7 Hz、1H）、4.44－4.34（m、1H）、4.05（s、3H）、3.82（t、J＝11.3 Hz、1H）、2.02（s、6H）、1.98－1.90（m、1H）、1.83（d、J＝1.9 Hz、1H）、1.50（dd、J＝15.1、10.1 Hz、1H）、1.19－1.13（m、2H）、0.92－0.79（m、2H）、0.56（s、3H）、0.48－0.40（m、1H）、0.31－0.24（m、1H）、0.18－0.13（m、1H）、0.13－0.06（m、1H）.
II-4	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.80－8.77（m、1H）、8.06（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.89－7.84（m、3H）、7.66（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.20（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.23（s、1H）、5.39－5.34（m、1H）、5.16（d、J＝15.3 Hz、1H）、4.11－3.96（m、3H）、3.62－3.56（m、2H）、2.05（s、6H）、1.99－1.92（m、4H）、1.60（s、6H）、1.20－1.12（m、3H）、0.80（s、10H）.

【表１３－３４】

化合物番号	NMR:
II-5	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.75（t、J=1.8 Hz、1H）、8.05（d、J=7.9 Hz、1H）、7.89（d、J=8.1 Hz、2H）、7.81（dt、J=7.7、1.4 Hz、1H）、7.64（t、J=7.8 Hz、1H）、7.21（t、J=7.6 Hz、1H）、7.03（d、J=7.6 Hz、2H）、6.15（s、1H）、5.35（dd、J=11.2、4.2 Hz、1H）、5.19（d、J=15.8 Hz、1H）、4.60－4.47（m、1H）、4.34－4.21（m、1H）、4.10－3.98（m、2H）、3.92－3.81（m、1H）、3.20（td、J=11.2、3.6 Hz、1H）、3.14（s、3H）、3.05－2.93（m、1H）、2.35－2.26（m、2H）、2.25－2.14（m、2H）、2.00（s、6H）、1.96－1.86（m、1H）、1.79－1.63（m、4H）、1.54－1.40（m、2H）、1.39－1.25（m、1H）、1.25－1.16（m、1H）、1.12－0.99（m、1H）.
II-6	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-d）δ 14.32（s、1H）、8.61（s、1H）、7.84（d、J=7.5 Hz、1H）、7.82－7.73（m、2H）、7.61（t、J=7.7 Hz、1H）、7.28－7.23（m、1H）、7.07（d、J=7.7 Hz、2H）、7.03（d、J=7.3 Hz、1H）、6.82（s、1H）、6.20（s、1H）、5.65（d、J=16.8 Hz、1H）、5.42（d、J=17.0 Hz、1H）、5.14（dd、J=10.7、4.2 Hz、1H）、4.77－4.63（m、2H）、4.48－4.38（m、1H）、4.03（t、J=10.5 Hz、1H）、3.61－3.49（m、2H）、3.43（s、3H）、2.53－2.43（m、2H）、2.31－2.22（m、2H）、2.07（s、6H）、1.90－1.82（m、2H）、1.10（d、J=6.0 Hz、3H）、1.02（d、J=6.0 Hz、3H）.
II-9	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（s、1H）、7.86－7.80（m、2H）、7.64－7.54（m、3H）、7.26－7.24（m、1H）、7.10（d、J=7.5 Hz、2H）、6.27（s、1H）、5.48－5.45（m、1H）、5.12（d、J=16.0 Hz、1H）、4.57（d、J=16.1 Hz、1H）、4.37－4.33（m、2H）、4.08（s、1H）、3.85－3.74（m、1H）、3.60－3.56（m、2H）、3.49（p、J=6.1 Hz、1H）、3.35－3.28（m、1H）、2.46（s、1H）、2.27－2.19（m、1H）、2.11（s、6H）、2.03－1.94（m、2H）、1.82－1.72（m、3H）、1.13（d、J=6.0 Hz、3H）、1.08（d、J=6.1 Hz、3H）.
II-10	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.82－8.78（m、1H）、7.88－7.82（m、3H）、7.76（s、1H）、7.62（t、J=7.7 Hz、1H）、7.25－7.20（m、1H）、7.08（d、J=7.6 Hz、2H）、6.25（s、1H）、5.38－5.30（m、1H）、5.20（d、J=16.2 Hz、1H）、4.57（d、J=15.9 Hz、1H）、4.42－4.32（m、2H）、4.27（t、J=11.2 Hz、1H）、3.95－3.85（m、1H）、3.60－3.53（m、2H）、3.50－3.34（m、2H）、2.76－2.66（m、1H）、2.38－2.29（m、1H）、2.11－1.90（m、13H）、1.12（d、J=6.0 Hz、3H）、1.06（d、J=6.1 Hz、3H）.
II-11	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.77－8.73（m、1H）、7.89－7.75（m、4H）、7.61（t、J=7.8 Hz、1H）、7.25－7.20（m、1H）、7.09（d、J=7.6 Hz、2H）、6.26（s、1H）、5.42－5.31（m、1H）、5.11（d、J=15.9 Hz、1H）、4.50（d、J=16.0 Hz、1H）、4.39－4.30（m、3H）、3.98－3.91（m、1H）、3.59－3.54（m、2H）、3.51－3.43（m、1H）、3.40－3.31（m、1H）、2.76－2.67（m、1H）、2.44－2.36（m、1H）、2.11－1.92（m、12H）、1.62－1.59（m、1H）、1.12（d、J=6.0 Hz、3H）、1.05（d、J=6.1 Hz、3H）.
II-12	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.74（s、1H）、7.88－7.81（m、3H）、7.76－7.71（m、1H）、7.65－7.58（m、1H）、7.24－7.19（m、1H）、7.09（d、J=7.4 Hz、2H）、6.26（s、1H）、5.46－5.40（m、1H）、5.05（d、J=13.8 Hz、1H）、4.46－4.25（m、6H）、3.59（s、2H）、3.51－3.44（m、1H）、2.09（s、7H）、1.25－1.21（m、6H）、1.12（d、J=5.7 Hz、4H）、1.05（d、J=5.9 Hz、4H）.

【表１３－３５】

化合物番号	NMR:
II-13	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.76（t、J＝1.8 Hz、1H）、7.96（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.86（s、1H）、7.81（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.69（s、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.21（s、1H）、5.45（dd、J＝11.2、4.2 Hz、1H）、5.10（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.37－4.27（m、1H）、4.27－4.17（m、1H）、4.17－4.03（m、2H）、3.95－3.84（m、1H）、3.76－3.63（m、1H）、3.56－3.45（m、1H）、3.18（td、J＝11.3、3.3 Hz、1H）、3.02－2.92（m、1H）、2.18－2.08（m、3H）、2.05（s、6H）、1.91－1.80（m、2H）、1.76－1.65（m、2H）、1.55－1.40（m、2H）、1.39－1.30（m、1H）、1.29（d、J＝6.3 Hz、3H）、1.26－1.18（m、1H）、1.16－1.03（m、1H）.
II-14	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.68（t、J＝1.9 Hz、1H）、7.98（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.96－7.81（m、2H）、7.80（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.64（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.22（s、1H）、5.36（dd、J＝11.0、4.3 Hz、1H）、5.06（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.62（s、1H）、4.40－4.28（m、1H）、4.28－4.19（m、1H）、4.17（d、J＝16.1 Hz、1H）、4.06（t、J＝11.4 Hz、1H）、3.92－3.82（m、1H）、3.21－3.04（m、2H）、3.00－2.88（m、1H）、2.05（s、6H）、1.97－1.87（m、1H）、1.87－1.79（m、1H）、1.79－1.61（m、6H）、1.62－1.39（m、3H）、1.35（dt、J＝12.8、4.1 Hz、1H）、1.29（d、J＝6.8 Hz、3H）、1.26－1.20（m、1H）、1.15－1.03（m、1H）.
II-15	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.64（s、1H）、8.15（d、J＝7.9 Hz、1H）、8.01（s、1H）、7.92（s、1H）、7.82（d、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.67（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.19（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.01（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.18（s、1H）、5.43（dd、J＝11.2、4.0 Hz、1H）、5.25－5.14（m、1H）、5.11（d、J＝15.1 Hz、1H）、4.17（t、J＝11.4 Hz、1H）、4.06－3.93（m、2H）、3.13（s、3H）、2.90－2.77（m、1H）、2.69－2.52（m、4H）、1.99（s、6H）、1.63（q、J＝7.9 Hz、3H）、1.21－1.12（m、1H）、0.83（s、9H）.
II-18	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.81（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.07（dt、J＝8.1、1.4 Hz、1H）、7.82（s、1H）、7.77（dd、J＝7.7、1.7 Hz、1H）、7.62（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.26（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.11（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.08（s、1H）、5.61（dd、J＝10.7、3.9 Hz、1H）、5.01（d、J＝15.6 Hz、1H）、4.28－4.04（m、3H）、3.30（d、J＝14.9 Hz、1H）、3.14（d、1H）、3.11（s、3H）、2.24－2.15（m、4H）、2.14－2.05（m、6H）、1.96－1.86（m、1H）、1.84－1.74（m、1H）、1.69（dd、J＝15.1、8.5 Hz、1H）、1.55（d、J＝15.0 Hz、1H）、0.64（s、9H）.
II-21	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.70（s、1H）、8.23（d、J＝7.9 Hz、1H）、8.18（s、1H）、8.05（s、1H）、7.87－7.82（m、1H）、7.71（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.20（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.03（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.18（s、1H）、5.37（dd、J＝10.8、3.9 Hz、1H）、5.24－5.12（m、2H）、4.76－4.69（m、1H）、4.14－4.03（m、2H）、4.00－3.86（m、2H）、3.37－3.29（m、1H）、3.22－3.06（m、3H）、2.00（s、6H）、1.66－1.53（m、7H）、0.83（s、9H）.
II-23	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.72（t、J＝1.8 Hz、1H）、7.90（s、1H）、7.83（s、1H）、7.76（dt、J＝7.6、1.4 Hz、1H）、7.47（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.34（s、1H）、7.29（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.11（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.21（s、1H）、5.47（dd、J＝11.0、4.0 Hz、1H）、5.27（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.53－4.34（m、2H）、4.10（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.03（t、J＝11.4 Hz、1H）、3.78（d、J＝11.1 Hz、1H）、3.44－3.32（m、1H）、3.20（s、4H）、2.35－2.27（m、2H）、2.27－2.18（m、2H）、2.14（s、6H）、1.85－1.68（m、5H）、1.63－1.49（m、3H）、1.48－1.38（m、1H）、1.20（p、J＝10.4 Hz、1H）.

【表１３－３６】

化合物番号	NMR:
II-24	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.74（s、1H)、7.90（s、1H)、7.81（dt、J=7.5、1.5 Hz、1H)、7.74－7.60（m、2H)、7.57（t、J=7.7 Hz、1H)、7.30（t、J=7.6 Hz、1H)、7.13（d、J=7.6 Hz、2H)、6.31（s、1H)、5.65－5.51（m、1H)、5.24（d、J=15.9 Hz、1H)、4.53－4.41（m、1H)、4.33（d、J=16.1 Hz、1H)、4.18（t、J=11.4 Hz、2H)、3.78－3.63（m、2H)、3.57（s、1H)、3.34（t、J=11.5 Hz、1H)、3.18（t、J=10.7 Hz、1H)、2.19（s、6H)、2.18－2.09（m、3H)、1.96－1.68（m、4H)、1.61（d、J=13.9 Hz、1H)、1.56－1.47（m、2H)、1.47－1.37（m、1H)、1.29（d、J=6.2 Hz、3H)、1.22－1.10（m、1H).
II-25	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.66（t、J=1.7 Hz、1H)、7.97（s、1H)、7.86（s、1H)、7.77（dt、J=7.6、1.4 Hz、1H)、7.46（t、J=7.7 Hz、1H)、7.34（d、J=8.0 Hz、1H)、7.28（t、J=7.6 Hz、1H)、7.11（d、J=7.6 Hz、2H)、6.21（s、1H)、5.40（dd、J=11.2、4.1 Hz、1H)、5.22（d、J=15.3 Hz、1H)、4.70－4.57（m、1H)、4.46－4.32（m、1H)、4.25（d、J=13.4 Hz、1H)、4.04（t、J=11.5 Hz、1H)、3.98（d、J=15.3 Hz、1H)、3.82－3.70（m、1H)、3.44－3.31（m、1H)、3.23－3.12（m、1H)、3.00（td、J=13.0、3.2 Hz、1H)、2.14（s、6H)、1.88－1.72（m、5H)、1.72－1.61（m、3H)、1.61－1.47（m、4H)、1.47－1.34（m、1H)、1.23（d、J=6.8 Hz、3H)、1.20－1.10（m、1H).
II-26	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.75（t、J=1.8 Hz、1H)、8.02（d、J=7.9 Hz、1H)、7.90（s、1H)、7.87（s、1H)、7.82（dt、J=7.7、1.4 Hz、1H)、7.63（t、J=7.8 Hz、1H)、7.21（t、J=7.6 Hz、1H)、7.04（d、J=7.6 Hz、2H)、6.16（s、1H)、5.38（dd、J=11.1、4.2 Hz、1H)、5.21（d、J=15.8 Hz、1H)、4.61－4.48（m、1H)、4.31－4.18（m、1H)、4.13－4.01（m、2H)、3.77－3.67（m、1H)、3.65－3.52（m、2H)、3.14（s、3H)、2.33－2.26（m、2H)、2.25－2.14（m、2H)、2.10－2.02（m、1H)、2.01（s、6H)、1.82－1.65（m、6H)、1.15－1.03（m、1H).
II-27	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.73（t、J=1.8 Hz、1H)、7.92（s、1H)、7.84－7.76（m、2H)、7.72（d、J=7.9 Hz、1H)、7.57（t、J=7.8 Hz、1H)、7.25（t、J=7.6 Hz、1H)、7.10（d、J=7.6 Hz、2H)、6.22（s、1H)、5.48（dd、J=11.0、4.1 Hz、1H)、5.21（d、J=15.9 Hz、1H)、4.54－4.42（m、1H)、4.42－4.30（m、1H)、4.20（d、J=15.9 Hz、1H)、4.06（t、J=11.4 Hz、1H)、3.66－3.60（m、1H)、3.61－3.56（m、1H)、3.56－3.50（m、1H)、3.23（s、3H)、2.41－2.29（m、2H)、2.28－2.17（m、2H)、2.10（s、6H)、2.01－1.90（m、2H)、1.90－1.69（m、5H)、1.41－1.28（m、1H).
II-28	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.77－8.74（m、1H)、8.05（d、J=7.9 Hz、1H)、7.91（d、J=5.7 Hz、2H)、7.86（d、J=1.4 Hz、1H)、7.66（t、J=7.8 Hz、1H)、7.20（t、J=7.6 Hz、1H)、7.04（d、J=7.6 Hz、2H)、6.19（s、1H)、5.37（d、J=7.2 Hz、1H)、5.30（s、1H)、5.21（d、J=15.5 Hz、1H)、4.61－4.51（m、1H)、4.16－3.97（m、4H)、3.13（s、3H)、2.33－2.16（m、5H)、2.01（s、6H)、1.93－1.81（m、2H)、1.44－1.28（m、3H)、1.00（s、3H)、0.97（d、J=6.6 Hz、1H)、0.91－0.83（m、3H).
II-29	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.83（t、J=1.8 Hz、1H)、8.08（d、J=7.9 Hz、1H)、7.89（s、1H)、7.83－7.76（m、1H)、7.69－7.66（m、1H)、7.66－7.62（m、1H)、7.24（t、J=7.6 Hz、1H)、7.08（d、J=7.6 Hz、2H)、6.27（s、1H)、5.59－5.45（m、1H)、5.20（d、J=16.2 Hz、1H)、4.41－4.19（m、3H)、4.06（t、J=11.3 Hz、1H)、3.95－3.86（m、1H)、3.81－3.69（m、2H)、3.57－3.46（m、1H)、3.38－3.29（m、1H)、3.18（td、J=11.1、3.6 Hz、1H)、2.24－2.13（m、3H)、2.06（s、6H)、1.91－1.82（m、1H)、1.74（t、J=12.7 Hz、1H)、1.54－1.43（m、2H)、1.42－1.25（m、2H)、1.21（d、J=6.3 Hz、3H)、0.85－0.70（m、2H).

【表１３－３７】

化合物番号	NMR:
II-30	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.75（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.01（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.99－7.82（m、2H）、7.79（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H）、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.26－7.21（m、1H）、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.23（s、1H）、5.44（dd、*J*＝10.8、4.1 Hz、1H）、5.15（d、*J*＝16.1 Hz、1H）、4.64（s、1H）、4.36（d、*J*＝16.5 Hz、1H）、4.32－4.16（m、2H）、4.09（t、*J*＝11.2 Hz、1H）、3.95－3.83（m、1H）、3.77－3.66（m、1H）、3.33（td、*J*＝11.6、2.1 Hz、1H）、3.26－3.09（m、2H）、2.06（s、6H）、1.98－1.87（m、1H）、1.86－1.63（m、5H）、1.63－1.41（m、3H）、1.41－1.32（m、1H）、1.28（td、*J*＝11.7、3.9 Hz、1H）、1.21（d、*J*＝6.8 Hz、3H）、0.83－0.66（m、2H）.
II-31	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.06（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.99（s、1H）、7.85－7.75（m、2H）、7.64（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.26－7.20（m、1H）、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.23（s、1H）、5.47（dd、*J*＝10.8、4.1 Hz、1H）、5.20（d、*J*＝16.0 Hz、1H）、4.57－4.40（m、1H）、4.34（d、*J*＝16.4 Hz、1H）、4.30－4.19（m、1H）、4.09（t、*J*＝11.2 Hz、1H）、3.94－3.85（m、1H）、3.79－3.68（m、1H）、3.37－3.28（m、1H）、3.24（s、3H）、3.18（td、*J*＝11.3、3.4 Hz、1H）、2.41－2.29（m、2H）、2.29－2.19（m、2H）、2.05（s、6H）、1.87－1.69（m、3H）、1.56－1.43（m、2H）、1.43－1.34（m、1H）、1.28（qd、*J*＝11.5、4.2 Hz、1H）、0.85－0.70（m、2H）.
II-32	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.28（t、*J*＝1.8 Hz、1H）、8.87（s、1H）、8.38－8.27（m、2H）、8.11（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H）、8.05（s、1H）、7.75（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、*J*＝7.7 Hz、1H）、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.22（s、1H）、5.48（dd、*J*＝10.5、3.3 Hz、1H）、4.90（t、*J*＝10.7 Hz、1H）、4.52－4.39（m、1H）、3.80－3.71（m、1H）、2.74（s、3H）、2.54（dd、*J*＝15.5、6.0 Hz、1H）、2.16－2.04（m、2H）、2.02（d、*J*＝5.6 Hz、6H）、2.00－1.95（m、1H）、1.95－1.88（m、1H）、1.58－1.53（m、2H）、1.39－1.29（m、1H）、0.64（s、9H）.
II-33	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.70（s、1H）、8.15（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、8.03（s、1H）、7.96（s、1H）、7.85（d、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.69（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.19（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.02（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.18（s、1H）、5.39－5.30（m、1H）、5.21（d、*J*＝15.5 Hz、1H）、4.79－4.68（m、1H）、4.07－3.97（m、3H）、3.06－2.94（m、2H）、2.85－2.66（m、2H）、1.99（s、6H）、1.64－1.59（m、3H）、1.20－1.10（m、1H）、0.82（s、9H）.
II-34	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.75（s、1H）、8.10（d、*J*＝7.9 Hz、1H）、7.93（d、*J*＝4.8 Hz、1H）、7.84（d、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.20（t、*J*＝7.6 Hz、1H）、7.03（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.18（s、1H）、5.40（d、*J*＝8.3 Hz、1H）、5.19（d、*J*＝15.4 Hz、1H）、4.91（q、*J*＝8.1 Hz、1H）、4.12－3.96（m、3H）、2.51（td、*J*＝11.9、8.3 Hz、2H）、2.31－2.24（m、2H）、2.01（s、6H）、1.63－1.59（m、2H）、1.16（td、*J*＝12.5、12.1、5.4 Hz、1H）、0.82（s、11H）、0.51－0.41（m、4H）.
II-35	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 9.49－8.76（m、2H）、8.07（d、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.91（dd、*J*＝7.8、2.8 Hz、3H）、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H）、7.24－7.17（m、1H）、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H）、6.21（s、1H）、5.42（dd、*J*＝10.9、3.6 Hz、1H）、5.16（d、*J*＝15.6 Hz、1H）、4.60－4.47（m、1H）、4.12－4.02（m、1H）、4.02－3.90（m、2H）、3.13（s、3H）、2.43（s、1H）、2.33－2.25（m、2H）、2.25－2.15（m、2H）、2.04（s、6H）、1.96－1.87（m、1H）、1.79－1.72（m、2H）、1.72－1.68（m、1H）、1.58－1.50（m、6H）.

【表１３－３８】

化合物番号	NMR:
II-36	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.94（s、1H)、8.49（s、1H)、8.19（s、1H)、8.03－7.93（m、2H)、7.53（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.39－7.33（m、1H)、7.23－7.15（m、1H)、7.05（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.16（s、1H)、5.69（dd、*J*＝11.2、2.0 Hz、1H)、5.26（d、*J*＝17.1 Hz、1H)、5.07（dd、*J*＝11.2、9.4 Hz、1H)、4.58－4.45（m、1H)、4.37（d、*J*＝17.1 Hz、1H)、2.90－2.83（m、1H)、2.80（s、3H)、2.31（dd、*J*＝15.2、5.5 Hz、1H)、2.22（dd、*J*＝15.2、4.7 Hz、1H)、2.19－2.13（m、1H)、2.11－2.04（m、1H)、2.03（s、6H)、2.01－1.93（m、1H)、1.72－1.60（m、2H)、1.54－1.51（m、1H)、0.90（s、9H).
II-38	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.92－8.73（m、1H)、8.11－8.05（m、1H)、7.91（d、*J*＝11.0 Hz、1H)、7.83（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.75（d、*J*＝5.9 Hz、1H)、7.65－7.53（m、1H)、7.22－7.14（m、1H)、7.07－6.99（m、2H)、6.22－6.16（m、1H)、5.52－5.33（m、1H)、5.07（dd、*J*＝15.5、7.5 Hz、1H)、4.83（td、*J*＝15.1、8.2 Hz、1H)、4.30－4.21（m、1H)、4.15－3.95（m、2H)、3.66－3.53（m、1H)、3.39－3.20（m、1H)、2.49－2.40（m、2H)、2.02（br. s.、6H)、1.96－1.82（m、4H)、1.77－1.67（m、2H)、1.53（d、*J*＝14.7 Hz、1H)、1.44－1.33（m、4H)、0.69－0.52（m、9H)、(1つの交換可能なプロトンが欠落している).
III-4	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.56（s、1H)、8.16－7.98（m、3H)、7.83（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.25－7.18（m、2H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.21（s、1H)、5.45－5.24（m、2H)、5.21（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、5.07－4.95（m、1H)、4.21－4.12（m、1H)、3.00－2.87（m、1H)、2.01（s、6H)、1.73（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、1.60－1.54（m、3H)、1.50－1.38（m、2H)、0.98－0.86（m、2H)、0.61（s、9H).
III-6	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.89（t、*J*＝1.6 Hz、1H)、8.15（dt、*J*＝8.1、1.0 Hz、1H)、7.88（dt、*J*＝7.8、1.0 Hz、1H)、7.69（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.57－7.52（m、2H)、7.26－7.18（m、2H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.25（s、1H)、5.48－5.37（m、2H)、4.57（d、*J*＝16.6 Hz、1H)、4.31－4.19（m、1H)、3.99（t、*J*＝11.4 Hz、1H)、1.99（s、6H)、1.80（dd、*J*＝15.2、8.8 Hz、1H)、1.58（d、*J*＝13.7 Hz、1H,水と重複)、0.64（s、9H);1つの不安定プロトンが欠落している。
III-7	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.92（s、1H)、8.17－8.05（m、1H)、7.82（br. s.、1H)、7.59（br. s.、1H)、7.39（d、*J*＝8.3 Hz、1H)、7.31－7.27（m、1H,$CHCl_3$と重複)、7.23－7.11（m、2H)、7.09－6.97（m、2H)、6.21（br. s.、1H)、5.52（dd、*J*＝10.9、4.0 Hz、1H)、5.38（d、*J*＝16.1 Hz、1H)、4.50（d、*J*＝16.9 Hz、1H)、4.29－4.15（m、1H)、4.05－3.90（m、1H)、3.58（dt、*J*＝13.9、7.1 Hz、1H)、1.99（br. s.、6H)、1.78（dd、*J*＝14.9、9.0 Hz、1H)、1.61（s、1H)、1.42（s、3H)、1.40（s、3H)、0.64（s、9H);1つの不安定プロトンが欠落している。
III-8	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.94（s、1H)、8.37（br. s.、1H)、8.13（d、*J*＝8.1 Hz、1H)、7.88（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.68（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.47（dd、*J*＝7.6、1.7 Hz、1H)、7.38－7.29（m、2H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.8 Hz、2H)、6.26（s、1H)、6.06（d、*J*＝0.7 Hz、1H)、5.53（dd、*J*＝11.2、4.4 Hz、1H)、5.47（t、*J*＝1.5 Hz、1H)、5.42（d、*J*＝16.6 Hz、1H)、4.49（d、*J*＝16.6 Hz、1H)、4.31－4.21（m、1H)、3.99（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、2.35（s、3H)、2.01（s、6H)、1.74（dd、*J*＝15.3、8.9 Hz、1H)、1.61－1.59（m.、1H、水と重複)、0.64（s、9H).

【表１３－３９】

化合物番号	NMR:
III-9	^{1}H NMR（400 MHz,メタノール-d_4）δ 9.01（dd、J=6.8、1.0 Hz、1H)、8.78－8.64（m、2H)、8.48（s、1H)、8.09（dt、J=7.9、1.4 Hz、1H)、7.82（dt、J=7.8、1.4 Hz、1H)、7.74（t、J=7.7 Hz、1H)、7.67（dd、J=7.6、6.7 Hz、1H)、7.28（t、J=7.6 Hz、1H)、7.15（d、J=7.7 Hz、2H)、6.34（s、1H)、5.41（dd、J=10.4、4.2 Hz、1H)、5.21（dd、J=16.1、0.9 Hz、1H)、4.90（d、J=16.3 Hz、1H)、4.37（dd、J=11.8、10.4 Hz、1H)、4.31－4.21（m、1H)、2.81（s、3H)、2.25－1.94（m、6H)、1.88（dd、J=15.5、8.8 Hz、1H)、1.67－1.58（m、1H)、0.61（s、9H).
III-10	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.52（t、J=1.8 Hz、1H)、8.35（dd、J=6.9、1.1 Hz、1H)、8.13－8.08（m、1H)、7.98（s、1H)、7.78（dt、J=7.8、1.5 Hz、1H)、7.70－7.60（m、2H)、7.21（t、J=7.6 Hz、1H)、7.04（d、J=7.6 Hz、2H)、6.94（t、J=7.0 Hz、1H)、6.22（s、1H)、5.22（d、J=14.8 Hz、1H)、5.05（dd、J=11.3、4.5 Hz、1H)、4.59（t、J=11.5 Hz、1H)、4.50（d、J=14.8 Hz、1H)、4.16－4.05（m、1H)、2.00（s、7H)、1.60－1.51（m、1H)、0.59（s、9H).
III-11	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-d）δ 9.98（s、1H)、8.70－8.65（m、1H)、8.22（d、J=7.9 Hz、1H)、7.88（d、J=2.3 Hz、1H)、7.87－7.76（m、2H)、7.70（t、J=7.8 Hz、1H)、7.51（d、J=8.5 Hz、1H)、7.17（t、J=7.6 Hz、1H)、7.03－6.95（m、3H)、6.13（s、1H)、5.53（d、J=15.1 Hz、1H)、5.18（dd、J=11.1、3.9 Hz、1H)、4.28（d、J=15.1 Hz、1H)、4.14（t、J=11.4 Hz、1H)、4.08－3.97（m、1H)、1.94（s、6H)、1.82－1.73（m、1H)、1.31－1.21（m、1H)、1.21－1.12（m、1H)、0.82（s、9H)、0.81－0.76（m、1H).
III-12	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-d）δ 8.53（d、J=1.8 Hz、1H)、8.18（d、J=7.8 Hz、1H)、7.92－7.85（m、2H)、7.71（t、J=7.8 Hz、1H)、7.66（d、J=6.5 Hz、1H)、7.27－7.23（m、1H)、7.12（dd、J=7.9、6.5 Hz、1H)、7.09（d、J=7.6 Hz、2H)、6.83（d、J=7.8 Hz、1H)、6.33（s、1H)、5.27（t、J=11.2 Hz、1H)、5.20（d、J=15.0 Hz、1H)、5.12（dd、J=10.7、4.3 Hz、1H)、4.62（d、J=15.1 Hz、1H)、4.23－4.11（m、1H)、2.06（s、6H)、1.89（dd、J=15.6、8.9 Hz、1H)、1.69（d、J=15.5 Hz、1H)、0.61（s、9H).
III-15	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.61（s、1H)、8.09（d、J=7.9 Hz、1H)、7.82（d、J=7.6 Hz、1H)、7.78（s、1H)、7.72（d、J=6.6 Hz、1H)、7.63（t、J=7.8 Hz、1H)、7.18（t、J=7.6 Hz、1H)、7.01（d、J=7.6 Hz、2H)、6.77（t、J=7.1 Hz、1H)、6.71－6.63（m、1H)、6.13（s、1H)、5.21（d、J=15.1 Hz、1H)、5.07－4.97（m、1H)、4.67（d、J=15.2 Hz、1H)、4.32（t、J=11.3 Hz、1H)、4.16－4.04（m、1H)、2.10－1.96（m、2H)、1.94（s、6H)、1.46－1.38（m、1H)、0.53（s、9H).
III-17	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.67（t、J=1.8 Hz、1H)、8.36（s、1H)、8.04（dt、J=8.1、1.3 Hz、1H)、7.96（dt、J=8.2、1.0 Hz、1H)、7.89（dt、J=7.7、1.3 Hz、1H)、7.64（t、J=7.8 Hz、1H)、7.41（dt、J=8.6、1.1 Hz、1H)、7.39－7.33（m、1H)、7.19（t、J=7.6 Hz、1H)、7.15（ddd、J=7.9、6.5、1.1 Hz、1H)、7.05（d、J=7.6 Hz、2H)、6.20（s、1H)、5.73（d、J=15.3 Hz、1H)、5.14－5.02（m、1H)、4.83（hept、J=6.7 Hz、1H)、4.54（d、J=15.3 Hz、1H)、4.23－4.08（m、2H)、2.10－2.00（m、1H)、1.98（s、6H)、1.62（d、J=6.5 Hz、3H)、1.61（d、J=6.5 Hz、3H)、1.58－1.55（m、1H)、0.65（s、9H).

【表１３－４０】

化合物番号	NMR:
III-18	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.94（s、1H）、8.80（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.05－7.99（m、1H）、7.83（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.62（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.23（s、1H）、5.53（dd、J＝11.3、4.3 Hz、1H）、5.26（d、J＝15.5 Hz、1H）、4.88－4.77（m、1H）、4.48（s、2H）、4.46－4.36（m、1H）、4.19（d、J＝15.5 Hz、1H）、4.10（t、J＝11.5 Hz、1H）、2.03－1.98（m、6H）、1.88－1.81（m、1H）、1.41（dd、J＝15.2、10.2 Hz、1H）、1.35（d、J＝4.0 Hz、3H）、1.33（d、J＝4.1 Hz、3H）、0.53（s、3H）、0.38－0.32（m、1H）、0.32－0.24（m、1H）、0.20－0.13（m、1H）、0.06－0.01（m、1H）.
III-19	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.95（s、1H）、8.71（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.06（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.78（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.03（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.20（s、1H）、5.51（dd、J＝10.6、3.4 Hz、1H）、5.25（d、J＝15.5 Hz、1H）、4.83（hept、J＝6.8 Hz、1H）、4.49－4.43（m、2H）、4.29（d、J＝15.5 Hz、1H）、4.20－4.03（m、2H）、2.02－1.97（m、7H）、1.81－1.73（m、2H）、1.35（d、J＝4.7 Hz、3H）、1.33（d、J＝4.6 Hz、3H）、0.96－0.87（m、4H）、0.23－0.16（m、2H）、0.16－0.10（m、2H）.
III-22	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.05（s、1H）、8.44（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.26（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.78（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.68（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.18（t、J＝7.6 Hz、1H）、6.98（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.12（s、1H）、5.39（d、J＝14.5 Hz、1H）、5.10（dd、J＝11.2、4.2 Hz、1H）、4.84（hept、J＝6.8 Hz、1H）、4.53－4.42（m、3H）、4.36（d、J＝14.5 Hz、1H）、4.09－3.98（m、1H）、2.00－1.79（m、6H）、1.79－1.66（m、2H）、1.38（d、J＝2.6 Hz、3H）、1.36（d、J＝2.7 Hz、3H）、1.19－1.07（m、1H）、0.92（s、3H）、0.90－0.80（m、1H）、0.22－0.10（m、4H）.
III-23	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.89（m、2H）、8.14－8.09（m、1H）、7.87－7.82（m、1H）、7.68（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.23－7.19（$CDCl_3$ と重複、m、1H）、7.12－7.06（m、2H）、6.30（s、1H）、5.68（dd、J＝11.0、4.2 Hz、1H）、5.24（d、J＝16.1 Hz、1H）、4.79－4.71（m、1H）、4.60－4.50（m、1H）、4.36（d、J＝15.9 Hz、1H）、4.26－4.17（m、1H）、4.06（t、J＝11.5 Hz、1H）、2.04（br. s、6H）、1.73－1.61（水と重複、m、5H）、1.47（d、J＝7.1 Hz、3H）、1.44（d、J＝6.8 Hz、3H）、0.68（s、9H）. (1H 欠落、不安定 H)。
III-24	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.91（s、1H）、8.91－8.88（m、1H）、8.15－8.07（m、1H）、7.93－7.80（m、1H）、7.73－7.62（m、1H）、7.26－7.16（m、1H）、7.13－7.05（m、2H）、6.30（s、1H）、5.50（dd、J＝11.1、4.3 Hz、1H）、5.29（d、J＝15.9 Hz、1H）、4.73（q、J＝6.8 Hz、1H）、4.58－4.49（m、1H）、4.39（d、J＝15.9 Hz、1H）、4.32－4.23（m、1H）、4.07（t、J＝11.4 Hz、1H）、2.04（br. s、6H）、1.76－1.69（水と重複、m、4H）、1.65－1.59（水と重複、m、1H）、1.48（d、J＝7.1 Hz、3H）、1.45（d、J＝7.1 Hz、3H）、0.65（s、9H）. (1H 欠落、不安定 H)。
IV-2	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.90（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.51（s、1H）、7.84－7.78（m、2H）、7.58（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.26－7.20（m、1H）、7.12（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、1H）、6.73（s、1H）、5.55（dd、J＝10.5、3.9 Hz、1H）、5.49（d、J＝16.1 Hz、1H）、4.87（d、J＝16.1 Hz、1H）、4.44（t、J＝11.1 Hz、1H）、4.39－4.30（m、1H）、4.08（s、3H）、3.72－3.62（m、2H）、3.55（hept、J＝6.0 Hz、1H）、2.00（s、3H）、1.98（s、3H）、1.69（s、3H）、1.48（s、3H）、1.16（d、J＝6.1 Hz、3H）、1.13（d、J＝6.1 Hz、3H）、1.08－0.99（m、2H）、0.99－0.90（m、2H）.

【表１３－４１】

化合物番号	NMR:
IV-3	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.71（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.39（s、1H)、8.03（dt、*J*＝7.9、1.5 Hz、1H)、7.85（dt、*J*＝7.6、1.4 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.23（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.10（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、6.63（s、1H)、5.42（dd、*J*＝11.3、4.5 Hz、1H)、5.36（d、*J*＝15.1 Hz、1H)、4.66－4.55（m、2H)、4.46－4.36（m、1H)、3.74－3.67（m、1H)、3.61（dd、*J*＝10.6、3.1 Hz、1H)、3.46（hept、*J*＝5.9 Hz、1H)、2.28－2.17（m、1H)、2.17－2.07（m、1H)、1.99（s、3H)、1.98（s、3H)、1.43（s、9H)、1.13（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、1.07（d、*J*＝6.1 Hz、3H)、0.86（t、*J*＝7.4 Hz、3H).
IV-5	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.71（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.41（s、1H)、8.10（dt、*J*＝8.0、1.5 Hz、1H)、7.84（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.09（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.32（s、1H)、5.44（dd、*J*＝11.4、4.3 Hz、1H)、5.30（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.43－4.30（m、2H)、4.18（td、*J*＝11.0、4.3 Hz、1H)、2.06（s、6H)、1.99（dd、*J*＝15.0、9.6 Hz、2H)、1.88－1.82（m、1H)、1.80－1.75（m、1H)、1.72－1.66（m、2H)、1.57－1.51（m、1H)、1.43（s、9H)、1.39（d、*J*＝7.8 Hz、1H)、0.67（s、3H).
IV-6	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.70（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.41（s、1H)、8.11（dt、*J*＝8.2、1.4 Hz、1H)、7.87（dt、*J*＝7.9、1.3 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝3.6 Hz、1H)、7.08（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.29（s、1H)、5.43（dd、*J*＝11.3、4.2 Hz、1H)、5.31（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.40－4.29（m、2H)、4.16（ddd、*J*＝11.0、7.4、3.6 Hz、1H)、2.06（s、6H)、1.86－1.80（m、2H)、1.43（s、9H)、1.39－1.34（m、1H)、0.85（d、*J*＝6.5 Hz、3H)、0.41（d、*J*＝6.3 Hz、3H).
IV-7	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.65（t、*J*＝1.7 Hz、1H)、8.40（s、1H)、8.08（d、*J*＝7.9 Hz、1H)、7.87－7.82（m、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.07（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.61（s、1H)、6.28（s、1H)、5.38（dd、*J*＝11.4、4.2 Hz、1H)、5.33（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.34（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.24（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.04（tt、*J*＝11.1、3.9 Hz、1H)、2.17－2.10（m、1H)、2.06（s、6H)、2.03－1.98（m、1H)、1.94－1.87（m、1H)、1.84－1.76（m、1H)、1.72－1.64（m、3H)、1.61－1.56（m、1H)、1.43（s、9H)、1.08（p、*J*＝9.3 Hz、1H).
IV-8	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.68（t、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.41（s、1H)、8.12（dt、*J*＝8.1、1.4 Hz、1H)、7.87（dt、*J*＝7.8、1.4 Hz、1H)、7.67（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.25－7.20（m、1H)、7.08（d、*J*＝7.7 Hz、2H)、6.62（s、1H)、6.29（s、1H)、5.43（dd、*J*＝11.4、4.2 Hz、1H)、5.33（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.37（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.31（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.19－4.07（m、1H)、2.07（s、6H)、1.99－1.90（m、2H)、1.71－1.64（m、2H)、1.55－1.48（m、2H)、1.43（s、9H)、1.41－1.36（m、2H)、1.28－1.18（m、1H)、1.11－1.02（m、1H)、0.48－0.38（m、1H).

【表１３－４２】

化合物番号	NMR:
IV-9	^{1}H NMR（400 MHz,クロロホルム-*d*）δ 8.67（d、*J*＝1.8 Hz、1H)、8.42（s、1H)、8.12（dt、*J*＝8.0、1.4 Hz、1H)、7.82（dt、*J*＝7.7、1.4 Hz、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.22（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.61（s、1H)、6.24（s、1H)、5.40（dd、*J*＝11.1、4.1 Hz、1H)、5.30（d、*J*＝14.9 Hz、1H)、4.38－4.27（m、2H)、4.24－4.13（m、1H)、2.03（s、6H)、1.74（ddd、*J*＝14.2、10.7、3.0 Hz、1H)、1.68－1.58（m、2H)、1.55－1.46（m、2H)、1.43（s、9H)、1.39（t、*J*＝2.9 Hz、1H)、1.24－1.08（m、2H)、1.08－0.99（m、2H)、0.97－0.84（m、2H)、0.37（q、*J*＝11.9 Hz、1H).
IV-18	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.71（s、1H)、8.48（s、1H)、8.05（d、*J*＝8.2 Hz、1H)、7.84（d、*J*＝1.4 Hz、1H)、7.61（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.04（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.93（s、1H)、6.21（s、1H)、5.42（dd、*J*＝11.1、4.1 Hz、1H)、5.29（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.69（s、2H)、4.40（tdd、*J*＝9.8、4.4、2.3 Hz、1H)、4.27（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.18（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、3.81（hept、*J*＝6.1 Hz、1H)、1.99（s、6H)、1.81（d、1H)、1.48（dd、*J*＝15.2、9.9 Hz、1H)、1.26（dd、*J*＝6.1、1.5 Hz、6H)、0.50（s、3H)、0.38－0.32（m、1H)、0.28－0.22（m、1H)、0.17－0.11（m、1H)、0.05－0.01（m、1H).
IV-19	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.10（t、*J*＝1.9 Hz、1H)、8.48（s、1H)、8.10（dt、*J*＝7.9、1.5 Hz、1H)、7.89－7.85（m、1H)、7.65（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.26－7.21（m、1H)、7.12（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、6.44（s、1H)、5.65（dd、*J*＝11.0、4.2 Hz、1H)、5.43（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.42（d、*J*＝15.9 Hz、1H)、4.28－4.20（m、1H)、4.09（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、4.02（s、3H)、2.26－2.12（m、2H)、1.85－1.75（m、5H)、1.72（s、3H)、1.62（d、1H)、1.45（s、3H)、1.03－0.93（m、2H)、0.89－0.84（m、2H)、0.81（d、*J*＝4.7 Hz、3H)、0.80（d、*J*＝4.5 Hz、3H)、0.65（s、9H).
IV-25	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.28（s、1H)、8.73（s、1H)、8.12（d、*J*＝1.4 Hz、1H)、7.89（d、*J*＝1.4 Hz、1H)、7.66（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.23（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.10（d、*J*＝7.7 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.5 Hz、1H)、6.14（s、1H)、5.70－5.59（m、2H)、4.61（d、*J*＝17.2 Hz、1H)、4.25－4.18（m、1H)、3.98（s、3H)、3.83（t、*J*＝11.3 Hz、1H)、2.22－2.14（m、2H)、1.94－1.86（m、1H)、1.81（s、3H)、1.80－1.71（m、2H)、1.68（s、3H)、1.57（d、*J*＝1.6 Hz、1H)、1.06（dd、*J*＝8.4、2.5 Hz、2H)、0.83－0.71（m、8H)、0.66（s、9H).
IV-27	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.74（s、1H)、8.43（s、1H)、8.07（d、*J*＝8.1 Hz、1H)、7.86（d、*J*＝1.4 Hz、1H)、7.63（t、*J*＝7.8 Hz、1H)、7.21（t、*J*＝7.6 Hz、1H)、7.06（d、*J*＝7.6 Hz、2H)、6.67（s、1H)、6.24（s、1H)、5.42（dd、*J*＝11.2、4.2 Hz、1H)、5.28（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.46－4.37（m、1H)、4.28（t、*J*＝11.5 Hz、1H)、4.16（d、*J*＝14.8 Hz、1H)、4.13－4.06（m、2H)、3.58（td、*J*＝11.7、2.2 Hz、2H)、3.17－3.08（m、1H)、2.62（s、1H)、2.11－2.03（m、2H)、2.01（s、6H)、1.82（d、*J*＝15.0 Hz、1H)、1.48（dd、*J*＝15.1、10.0 Hz、2H)、0.49（s、3H)、0.38－0.32（m、1H)、0.28－0.22（m、1H)、0.17－0.10（m、1H)、0.05－0.01（m、1H).

【表１３－４３】

化合物番号	NMR:
IV-33	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 8.82 (t、J=1.8 Hz、1H)、8.32 (s、1H)、8.05－8.00 (m、1H)、7.91－7.86 (m、1H)、7.60 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.22 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.09 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.64 (s、1H)、6.39 (s、1H)、5.59 (dd、J=11.7、5.0 Hz、1H)、5.38 (d、J=14.9 Hz、1H)、4.56 (t、J=11.9 Hz、1H)、4.38 (d、J=14.9 Hz、1H)、4.31－4.21 (m、1H)、2.47－2.33 (m、1H)、2.31－2.22 (m、1H)、2.08 (s、6H)、2.05－1.96 (m、2H)、1.94－1.88 (m、2H)、1.86－1.78 (m、2H)、1.73－1.69 (m、2H)、1.65－1.59 (m、2H)、1.41 (s、9H)、0.95－0.82 (m、3H).
IV-34	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 8.76 (t、J=1.9 Hz、1H)、8.34 (s、1H)、8.05－7.99 (m、1H)、7.86－7.80 (m、1H)、7.61 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.21 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.06 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.62 (s、1H)、6.24 (s、1H)、5.43 (dd、J=11.0、3.8 Hz、1H)、5.25 (d、J=14.9 Hz、1H)、4.39－4.13 (m、3H)、2.18－2.08 (m、1H)、2.00 (s、6H)、1.76 (dd、J=15.3、8.7 Hz、1H)、1.61 (s、1H)、1.18－1.11 (m、4H)、0.99－0.93 (m、1H)、0.87－0.82 (m、1H)、0.61 (s、3H)、0.59－0.53 (m、6H).
IV-37	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 8.75 (t、J=1.8 Hz、1H)、8.41 (s、1H)、8.05－7.99 (m、1H)、7.83 (dt、J=7.7、1.4 Hz、1H)、7.61 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.22 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.06 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.62 (s、1H)、6.25 (s、1H)、5.45 (dd、J=11.3、4.2 Hz、1H)、5.27 (d、J=14.8 Hz、1H)、4.37－4.26 (m、2H)、4.22－4.13 (m、1H)、2.00 (s、6H)、1.76 (dd、J=15.3、8.9 Hz、1H)、1.62 (d、1H)、1.43 (s、9H)、1.01－0.83 (m、2H)、0.62 (s、3H)、0.60－0.53 (m、6H).
IV-38	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 9.17 (t、J=1.9 Hz、1H)、8.90 (s、1H)、8.07－8.01 (m、1H)、7.89－7.84 (m、1H)、7.67 (t、J=7.7 Hz、1H)、7.23 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.08 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.62 (s、1H)、6.22 (s、1H)、5.81 (d、J=17.4 Hz、1H)、5.69－5.61 (m、1H)、4.85 (d、J=17.7 Hz、1H)、4.29－4.20 (m、1H)、4.16 (s、3H)、3.86 (t、J=11.1 Hz、1H)、2.03 (s、6H)、1.83－1.77 (m、1H)、1.62 (d、J=4.0 Hz、1H)、1.50 (s、9H)、0.67 (s、9H).
IV-39	^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 12.98 (s、1H)、8.60 (s、1H)、8.32 (s、1H)、7.92 (s、1H)、7.65 (s、2H)、7.40－7.30 (m、2H)、7.25 (s、1H)、6.91 (s、1H)、5.35 (s、1H)、4.97 (d、J=15.4 Hz、1H)、4.68 (d、J=15.4 Hz、1H)、4.42 (s、1H)、4.21 (s、2H)、4.04 (s、1H)、3.43 (s、1H)、2.26 (ddd、J=13.2、8.5、5.1 Hz、1H)、1.90 (dd、J=14.8、9.1 Hz、1H)、1.81 (s、3H)、1.62 (s、3H)、1.42 (d、J=15.2 Hz、1H)、1.17－1.05 (m、4H)、1.01 (d、J=6.1 Hz、6H)、0.54 (s、9H).
IV-41	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 8.84 (t、J=1.8 Hz、1H)、8.58 (s、1H)、8.09 (dt、J=8.1、1.3 Hz、1H)、7.87 (dt、J=7.6、1.4 Hz、1H)、7.65 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.21 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.16 (d、J=0.8 Hz、1H)、7.07 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.26 (s、1H)、5.45 (dd、J=11.4、4.3 Hz、1H)、5.31 (d、J=15.1 Hz、1H)、4.48－4.37 (m、1H)、4.25－4.15 (m、2H)、2.25 (ddd、J=13.3、8.5、4.9 Hz、1H)、2.03 (s、6H)、1.82 (d、J=14.9 Hz、1H)、1.47 (dd、J=15.2、10.1 Hz、1H)、1.23－1.15 (m、2H)、1.02－0.93 (m、2H)、0.49 (s、3H)、0.42－0.33 (m、1H)、0.29－0.21 (m、1H)、0.17－0.11 (m、1H)、0.05－0.01 (m、1H).

【表１３－４４】

化合物番号	NMR:
IV-43	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.71（s、1H）、8.39（s、1H）、8.05（d、1H）、7.85（d、J＝1.7 Hz、1H）、7.62（t、J＝2.0 Hz、1H）、7.25（t、1H）、7.11（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.5 Hz、1H）、6.63（s、1H）、5.45－5.40（m、1H）、5.38（d、1H）、4.64－4.55（m、2H）、4.43－4.34（m、1H）、3.72－3.65（m、1H）、3.58（dd、J＝10.7、3.2 Hz、1H）、3.46（hept、J＝6.1 Hz、1H）、2.23－2.08（m、2H）、1.92（s、3H）、1.83－1.72（m、1H）、1.71（s、3H）、1.43（s、9H）、1.12（d、J＝6.0 Hz、3H）、1.06（d、J＝6.1 Hz、3H）、0.80（dd、J＝6.6、1.4 Hz、6H）.
IV-44	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.04（s、1H）、8.48（s、1H）、8.09（d、J＝1.6 Hz、1H）、7.89（d、J＝1.4 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.24（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.12（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.5 Hz、1H）、6.54（s、1H）、5.59（dd、J＝11.1、4.4 Hz、1H）、5.43（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.50－4.41（m、1H）、4.26（d、J＝15.7 Hz、1H）、4.17－4.08（m、4H）、2.25－2.11（m、2H）、1.86－1.75（m、5H）、1.72（s、3H）、1.51（s、8H）、1.48－1.40（m、2H）、0.80（dd、J＝6.6、5.2 Hz、6H）、0.47（s、3H）、0.44－0.36（m、1H）、0.31－0.25（m、1H）、0.18－0.12（m、1H）、0.05－0.01（m、1H）.
IV-45	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.74（s、1H）、8.42（s、1H）、8.06（d、1H）、7.87（d、1H）、7.62（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.26（t、J＝4.6 Hz、1H）、7.12（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.06（d、J＝7.5 Hz、1H）、6.63（s、1H）、5.43（dd、J＝10.2、3.3 Hz、1H）、5.29（d、J＝14.7 Hz、1H）、4.50－4.36（m、2H）、4.17（d、J＝14.7 Hz、1H）、2.26－2.11（m、2H）、1.86－1.71（m、8H）、1.52－1.46（m、1H）、1.43（s、9H）、0.81（dd、J＝6.6、3.2 Hz、6H）、0.42（s、3H）、0.40－0.32（m、1H）、0.27－0.21（m、1H）、0.16－0.09（m、1H）、-0.01－－0.05（m、1H）.
IV-47	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.22（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.85（s、1H）、8.13（dt、J＝8.0、1.4 Hz、1H）、7.88（dt、J＝7.8、1.3 Hz、1H）、7.68（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.26－7.24（m、1H）、7.12（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.5 Hz、1H）、6.53（s、1H）、5.77（d、J＝17.4 Hz、1H）、5.68（dd、J＝10.8、4.1 Hz、1H）、4.82（d、J＝17.6 Hz、1H）、4.30－4.21（m、1H）、4.15（s、3H）、3.91（t、J＝11.2 Hz、1H）、2.25－2.12（m、2H）、1.84－1.75（m、5H）、1.70（s、3H）、1.58（s、1H）、1.49（s、9H）、0.83－0.77（m、6H）、0.66（s、9H）.
IV-50	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.01（s、1H）、8.47（s、1H）、7.91（t、J＝7.1 Hz、2H）、7.59（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.23（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.10（s、1H）、7.08（s、1H）、6.54（s、1H）、6.39（s、1H）、5.67（d、J＝8.2 Hz、1H）、5.49（d、J＝15.0 Hz、1H）、4.48（d、J＝15.2 Hz、1H）、4.43－4.30（m、2H）、4.09（s、3H）、2.48－2.36（m、1H）、2.33－2.20（m、1H）、2.08（s、6H）、2.06－1.78（m、7H）、1.77－1.67（m、2H）、1.67－1.58（m、2H）、1.49（s、9H）、1.28－1.16（m、1H）、0.94－0.81（m、1H）.
IV-62	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.79（s、1H）、8.21（s、1H）、8.05（d、J＝7.8 Hz、1H）、7.83（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.38－7.27（m、4H）、7.24－7.19（m、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.64（s、1H）、6.13（s、1H）、5.43－5.35（m、2H）、5.01（d、J＝15.5 Hz、1H）、4.78（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.70（d、J＝11.7 Hz、1H）、4.45（d、J＝11.7 Hz、1H）、4.10（dt、J＝11.5、4.3 Hz、1H）、3.67（dd、J＝6.4、3.9 Hz、1H）、2.11（ddd、J＝13.6、8.2、5.3 Hz、1H）、2.04（s、6H）、1.14（d、J＝6.4 Hz、5H）、1.12－1.08（m、1H）、0.98－0.81（m、2H）.

【表１３－４５】

化合物番号	NMR:
IV-65	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 8.75 (t、J=2.2 Hz、1H)、8.41 (s、1H)、8.08 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.87 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.64 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.21 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.08 (s、1H)、7.06 (s、1H)、6.71 (s、1H)、6.26 (s、1H)、5.41 (dd、J=11.3、4.2 Hz、1H)、5.29 (d、J=14.8 Hz、1H)、4.48－4.37 (m、1H)、4.29 (t、J=11.5 Hz、1H)、4.17 (d、J=14.8 Hz、1H)、3.89 (p、J=8.1 Hz、1H)、2.64－2.56 (m、2H)、2.55－2.45 (m、2H)、2.02 (s、6H)、1.54－1.48 (m、2H)、0.59－0.50 (m、4H)、0.48 (s、3H)、0.40－0.31 (m、1H)、0.28－0.21 (m、1H)、0.18－0.09 (m、1H)、0.05－0.01 (m、0H)、0.01 (s、0H)、0.06－－0.00 (m、1H).
IV-66	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 9.05 (s、1H)、8.49 (s、1H)、8.09－8.04 (m、1H)、7.89 (d、J=1.4 Hz、1H)、7.66 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.32 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.13 (s、2H)、6.52 (s、1H)、6.30 (s、1H)、5.62 (dd、J=11.2、4.2 Hz、1H)、5.40 (d、J=15.8 Hz、1H)、4.40 (d、J=15.8 Hz、1H)、4.32－4.23 (m、1H)、4.10 (s、3H)、2.40－2.11 (m、4H)、1.77 (dd、J=15.1、8.8 Hz、1H)、1.67－1.56 (m、2H)、1.50 (s、9H)、1.10 (s、3H)、0.96 (s、3H)、0.67 (s、9H).
IV-69	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 8.87 (s、1H)、8.51 (s、1H)、8.11 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.88 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.70 (t、J=7.7 Hz、1H)、7.29 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.11 (dd、J=15.6、7.6 Hz、2H)、6.57 (s、1H)、5.67－5.59 (m、1H)、5.49 (d、J=15.3 Hz、1H)、4.64 (d、J=16.8 Hz、2H)、4.45 (t、J=11.5 Hz、1H)、4.33 (t、J=9.5 Hz、1H)、4.16 (d、J=10.4 Hz、1H)、4.09 (s、3H)、2.21－2.13 (m、2H)、2.10－2.04 (m、1H)、1.92 (s、3H)、1.82－1.77 (m、1H)、1.72 (s、3H)、1.32 (d、J=8.4 Hz、2H)、1.06－0.99 (m、2H)、0.81 (dd、J=6.6、1.9 Hz、6H).
IV-72	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 8.58 (s、1H)、8.22 (d、J=7.8 Hz、1H)、8.02 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.94 (d、J=7.7 Hz、1H)、7.29 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.14 (d、J=7.7 Hz、1H)、7.09 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.72 (s、1H)、6.08 (dd、J=10.2、4.9 Hz、1H)、5.36 (d、J=15.4 Hz、1H)、4.66－4.62 (m、1H)、4.45 (d、J=15.5 Hz、1H)、4.24－4.18 (m、1H)、4.17 (s、3H)、2.29－2.16 (m、2H)、1.88 (s、3H)、1.87－1.76 (m、2H)、1.73 (s、3H)、1.54-1.48 (m、1H)、1.51 (s、9H)、0.84 (d、J=6.8 Hz、3H)、0.81 (d、J=6.9 Hz、3H)、0.49 (s、3H)、0.42－0.34 (m、1H)、0.28－0.20 (m、1H)、0.17－0.08 (m、1H)、0.06－0.00 (m、1H).
IV-73	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 9.00 (t、J=1.9 Hz、1H)、8.59 (s、1H)、8.11 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.92 (dt、J=7.7、1.3 Hz、1H)、7.69 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.25－7.20 (m、1H)、7.08 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.84 (s、1H)、6.26 (s、1H)、5.64 (dd、J=10.5、3.2 Hz、1H)、5.41 (d、J=15.9 Hz、1H)、4.34 (d、J=16.0 Hz、1H)、4.15－4.08 (m、1H)、4.05 (d、J=10.8 Hz、1H)、4.02 (s、3H)、2.47 (s、1H)、2.08 (s、6H)、1.96 (dd、J=15.5、10.1 Hz、1H)、1.87－1.82 (m、1H)、1.62－1.56 (m、8H)、1.24 (d、J=13.5 Hz、2H).
IV-74	^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ 8.92 (t、J=1.8 Hz、1H)、8.57 (s、1H)、7.85 (dt、J=7.7、1.3 Hz、1H)、7.77 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.60 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.23 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.09 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.80 (s、1H)、6.25 (s、1H)、5.55 (d、J=7.0 Hz、1H)、5.47 (d、J=16.0 Hz、1H)、4.71 (d、J=16.0 Hz、1H)、4.40－4.30 (m、2H)、4.01 (s、3H)、3.69－3.60 (m、2H)、3.53 (hept、J=6.1 Hz、1H)、2.08 (s、6H)、1.61－1.57 (m、2H)、1.24 (q、J=9.9 Hz、2H)、1.13 (dd、J=16.2、6.1 Hz、6H).

【表１３－４６】

化合物番号	NMR:
IV-75	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.00（s、1H）、8.60（s、1H）、8.09（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.89（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.66（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.09（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.86（s、1H）、6.28（s、1H）、5.62（dd、J＝11.2、4.2 Hz、1H）、5.40（d、J＝15.8 Hz、1H）、4.51－4.40（m、1H）、4.28（d、J＝15.8 Hz、1H）、4.10（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.04（s、3H）、2.05（s、6H）、1.86（d、J＝15.0 Hz、1H）、1.64－1.58（m、2H）、1.45（dd、J＝15.1、10.2 Hz、1H）、1.25（q、J＝9.9 Hz、2H）、0.53（s、3H）、0.42－0.36（m、1H）、0.32－0.25（m、1H）、0.20－0.14（m、1H）、0.08－0.02（m、1H）.
IV-77	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.04（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.58（s、1H）、8.10（dt、J＝8.1、1.3 Hz、1H）、7.88（dt、J＝7.8、1.3 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.25－7.21（m、1H）、7.12（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.5 Hz、1H）、6.78（s、1H）、5.63（dd、J＝11.2、4.4 Hz、1H）、5.42（d、J＝15.8 Hz、1H）、4.50－4.41（m、1H）、4.27（d、J＝15.9 Hz、1H）、4.13（t、J＝11.5 Hz、1H）、4.03（s、3H）、2.25－2.13（m、2H）、1.91－1.84（m、1H）、1.83（s、3H）、1.80－1.75（m、1H）、1.73（s、3H）、1.59（d、J＝109.2 Hz、2H）、1.44（dd、J＝14.3、10.7 Hz、1H）、1.24（q、J＝10.2 Hz、2H）、0.81（dd、J＝6.6、5.4 Hz、6H）、0.48（s、3H）、0.43－0.37（m、1H）、0.31－0.25（m、1H）、0.18－0.13（m、1H）、0.06－0.01（m、1H）.
IV-78	^{1}H NMR（400 MHz、MeOD）δ 8.49（s、1H）、8.21－8.10（m、2H）、7.85（dd、J＝7.1、1.5 Hz、1H）、7.36（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.22（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.19（d、J＝7.6 Hz、1H）、6.76（s、1H）、5.84－5.77（m、1H）、5.10（d、J＝15.1 Hz、1H）、4.59（d、J＝15.1 Hz、1H）、4.54－4.43（m、2H）、2.30（d、J＝7.3 Hz、2H）、1.94（s、3H）、1.86－1.73（m、3H）、1.73（s、3H）、1.44（s、9H）、0.86（d、J＝6.5 Hz、3H）、0.85（d、J＝6.4 Hz、3H）、0.44（s、3H）、0.43－0.35（m、1H）、0.24－0.17（m、1H）、0.16－0.08（m、1H）、0.07－0.00（m、1H）.
IV-80	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.77（s、1H）、8.30（s、1H）、8.03（d、J＝8.0 Hz、1H）、7.88（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.63（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.22（t、J＝9.0 Hz、1H）、7.08（d、J＝7.7 Hz、2H）、6.65（s、1H）、6.31（s、1H）、5.54（dd、J＝11.8、4.3 Hz、1H）、5.35（d、J＝15.0 Hz、1H）、4.54（t、J＝11.9 Hz、1H）、4.42－4.31（m、2H）、3.92－3.85（m、1H）、2.16－2.09（m、1H）、2.04（s、6H）、1.21（d、J＝6.4 Hz、3H）、1.18－1.10（m、4H）、0.90（s、9H）.
IV-83	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.63（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.41（s、1H）、7.94（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.83（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.61（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.08（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.62（s、1H）、6.24（s、1H）、5.44（d、J＝7.1 Hz、1H）、5.39（d、J＝14.8 Hz、1H）、4.41－4.28（m、2H）、4.23（d、J＝14.8 Hz、1H）、3.68－3.51（m、3H）、2.08（s、6H）、2.04－1.92（m、2H）、1.86－1.72（m、3H）、1.43（s、9H）、1.40－1.32（m、1H）.
IV-84	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.62（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.34（s、1H）、7.86－7.77（m、2H）、7.57（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.07（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.65（s、1H）、6.21（s、1H）、5.48－5.32（m、2H）、4.33－4.15（m、3H）、3.70－3.50（m、3H）、2.06（s、6H）、2.04－1.90（m、2H）、1.86－1.72（m、3H）、1.54（s、3H）、1.45－1.30（m、3H）、0.99－0.90（m、2H）.

【表１３－４７】

化合物番号	NMR:
IV-86	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 9.02（s、1H）、8.66（s、1H）、8.34（s、1H）、7.79（d、J＝1.3 Hz、1H）、7.72（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.54（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.09（s、1H）、7.07（s、1H）、6.62（s、1H）、6.21（s、1H）、5.48－5.36（m、2H）、4.45－4.34（m、1H）、4.29－4.16（m、2H）、3.78（d、J＝11.3 Hz、1H）、3.39（t、J＝11.0 Hz、1H）、3.20（t、J＝10.7 Hz、1H）、2.09（s、6H）、1.92－1.72（m、3H）、1.55（s、6H）、1.20－1.11（m、4H）.
IV-95	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.98（s、1H）、8.47（s、1H）、8.10（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.88（d、J＝7.3 Hz、1H）、7.67（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.29（d、J＝7.8 Hz、1H）、7.11（dd、J＝19.5、7.7 Hz、2H）、6.86（s、1H）、5.61（s、1H）、5.47（d、J＝14.4 Hz、1H）、5.12－5.01（m、1H）、4.66（s、1H）、4.32－4.22（m、1H）、4.19（s、3H）、4.08－4.00（m、1H）、3.99－3.91（m、1H）、3.87－3.77（m、1H）、2.98－2.86（m、1H）、2.25－2.12（m、2H）、2.02－1.95（m、2H）、1.94（s、3H）、1.90－1.85（m、1H）、1.83－1.78（m、1H）、1.75（s、3H）、1.53（s、9H）、0.85－0.77（m、6H）.
IV-99	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.89（t、J＝1.9 Hz、1H）、8.58（s、1H）、7.96（d、J＝8.0 Hz、1H）、7.88（d、J＝7.7 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.7 Hz、1H）、7.23（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.09（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.94（s、1H）、6.28（s、1H）、5.54（d、J＝6.8 Hz、1H）、5.45（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.79（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.45－4.36（m、2H）、4.17（s、3H）、3.69－3.59（m、2H）、3.53（p、J＝6.1 Hz、1H）、2.09（s、6H）、1.78（s、6H）、1.15（d、J＝6.1 Hz、3H）、1.11（d、J＝6.1 Hz、3H）.
IV-100	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.95（t、J＝1.7 Hz、1H）、8.57（s、1H）、8.03（dt、J＝8.1、1.4 Hz、1H）、7.87（dt、J＝7.7、1.3 Hz、1H）、7.64（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.09（dd、J＝13.0、7.5 Hz、2H）、6.81（s、1H）、5.56（d、J＝6.9 Hz、1H）、5.50（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.75（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.48－4.37（m、2H）、4.14（s、3H）、3.71－3.60（m、2H）、3.52（h、J＝6.1 Hz、1H）、1.99（d、J＝17.0 Hz、6H）、1.77（s、6H）、1.72（s、3H）、1.16（d、J＝6.1 Hz、3H）、1.12（d、J＝6.1 Hz、3H）.
IV-101	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.97（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.56（s、1H）、8.07（ddd、J＝7.9、1.9、1.1 Hz、1H）、7.88（dt、J＝7.8、1.3 Hz、1H）、7.65（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.24（d、J＝7.6 Hz、1H）、7.09（dd、J＝17.4、7.6 Hz、2H）、6.78（s、1H）、5.59－5.47（m、2H）、4.73（d、J＝16.0 Hz、1H）、4.46－4.36（m、2H）、4.13（s、3H）、3.65（qd、J＝10.7、4.3 Hz、2H）、3.52（hept、J＝6.0 Hz、1H）、2.24－2.08（m、2H）、1.93（s、3H）、1.77（s、7H）、1.70（s、3H）、1.15（d、J＝6.1 Hz、3H）、1.11（d、J＝6.1 Hz、3H）、0.80（dd、J＝6.6、3.1 Hz、6H）.
IV-103	^{1}H NMR（400 MHz、$CDCl_3$）δ 8.93（t、J＝1.8 Hz、1H）、8.58（s、1H）、7.99（d、J＝7.9 Hz、1H）、7.85（dt、J＝7.7、1.4 Hz、1H）、7.64（t、J＝7.8 Hz、1H）、7.23（t、J＝7.5 Hz、1H）、7.09（d、J＝7.6 Hz、2H）、6.84（s、1H）、6.25（s、1H）、5.64（dd、J＝11.2、4.0 Hz、1H）、5.50（d、J＝15.8 Hz、1H）、4.44－4.37（m、1H）、4.34（d、J＝15.9 Hz、1H）、4.10（t、J＝11.4 Hz、1H）、4.04（s、3H）、3.75－3.66（m、1H）、3.66－3.53（m、2H）、2.09（s、6H）、2.06－1.96（m、2H）、1.88－1.77（m、3H）、1.62－1.59（m、2H）、1.43－1.38（m、1H）、1.30－1.20（m、2H）.

【０９２４】

Ｃ．生物活性データ

１．ＨＢＥアッセイ手順

（ａ）ＣＦＴＲ媒介性の短絡電流のＵｓｓｉｎｇチャンバーアッセイ

Ｕｓｓｉｎｇチャンバー実験を、Ｆ５０８ｄｅｌ及び最小機能ＣＦＴＲ変異（Ｆ５０８ｄｅｌ／ＭＦ－ＨＢＥ）に対してヘテロ接合性であるＣＦ対象に由来し、かつ以前に説明されたように（Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ Ｔ，Ｂｕｒｔｏｎ Ｂ，Ｃｌａｒｋ Ｈ，Ｖａｎ Ｇｏｏｒ Ｆ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２０１１：７４１：３９－５４）培養したヒト気管支上皮（ＨＢＥ）細胞を使用して行った。４日後、頂端膜側培地を除去し

、使用前に細胞を気液界面で１４日間超かけて成長させた。これにより、ヒト気管支気道上皮に特有の特徴である繊毛性の十分に分化した円柱細胞の単層を得た。

【０９２５】

ＣＦＴＲ媒介性短絡（I_{SC}）電流を分離するために、Ｃｏｓｔａｒ（登録商標）Ｓｎａｐｗｅｌｌ（商標）細胞培養インサート上で成長させたＦ５０８ｄｅｌ／ＭＦ－ＨＢＥをＵｓｓｉｎｇチャンバーに取り付け、経上皮I_{SC}を電圧固定記録条件（V_{hold}＝０ｍＶ）下で、３７℃で測定した。基底外側部の溶液（ｍＭ単位）は、１４５ｍＭのＮａＣｌ、０．８３ｍＭのK_2HPO_4、３．３ｍＭのKH_2PO_4、１．２ｍＭの$MgCl_2$、１．２ｍＭの$CaCl_2$、１０ｍＭのグルコース、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨをＮａＯＨで７．４に調整済）を含み、頂端膜側の溶液（ｍＭ単位）は、１４５ｍＭのＮａＧｌｕｃｏｎａｔｅ（グルコン酸ナトリウム）、１．２ｍＭの$MgCl_2$、１．２ｍＭの$CaCl_2$、１０ｍＭのグルコース、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨをＮａＯＨで７．４に調整済）、及び上皮性ナトリウムチャネルを遮断するための３０μＭのアミロライドを含んだ。フォルスコリン（２０μＭ）を頂端膜側表面に添加してＣＦＴＲを活性化し、その後、ＢＰＯ、ＧｌｙＨ－１０１、及びＣＦＴＲ阻害剤１７２（各々２０μＭの最終アッセイ濃度）からなるＣＦＴＲ阻害剤カクテルを頂端膜側に添加してＣＦＴＲ電流を特異的に分離した。各々の条件のＣＦＴＲ媒介性I_{SC}（μＡ／cm^2）を、阻害後の定常電流に対するピークフォルスコリン応答から決定した。

【０９２６】

（ｂ）補正剤化合物の特定

ＣＦＴＲ媒介性I_{SC}におけるＣＦＴＲ補正剤化合物の活性を、上記に記載されるＵｓｓｉｎｇチャンバー研究で決定した。Ｆ５０８ｄｅｌ／ＭＦ－ＨＢＥ細胞培養物は、３３ｎＭの（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール及び１８μＭのテザカフトールと組み合わせた様々な濃度の補正剤化合物と、又は４４ｎＭの（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール及び１８μＭのテザカフトールと組み合わせた１μＭの単一固定濃度の補正剤化合物と、のいずれかで、２０％ヒト血清の存在下で、３７℃で１８～２４時間インキュベートした。１８～２４時間のインキュベーション中の４４ｎＭ又は３３ｎＭの（６Ｒ，１２Ｒ）－１７－アミノ－１２－メチル－６，１５－ビス（トリフルオロメチル）－１３，１９－ジオキサ－３，４，１８－トリアザトリシクロ［１２．３．１．１２，５］ノナデカ－１（１８），２，４，１４，１６－ペンタエン－６－オール及び１８　μＭのテザカフトールを伴う補正剤化合物の濃度は、化合物が全実験期間にわたって存在することを確実にするため、ＣＦＴＲ媒介性I_{SC}のＵｓｓｉｎｇチャンバー測定期間にわたって一定に保たれた。推定Ｆ５０８ｄｅｌ補正剤の有効性及び効力を、１８μＭのテザカフトール及び１μＭのイバカフトールと組み合わせた、既知のＶｅｒｔｅｘ補正剤（１４Ｓ）－８－［３－（２－｛ジスピロ［２．０．２．１］ヘプタン－７－イル｝エトキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１２，１２－ジメチル－２λ⁶－チア－３，９，１１，１８，２３－ペンタアザテトラシクロ［１７．３．１．１１１，１４．０５，１０］テトラコサ－１（２２），５，７，９，１９（２３），２０－ヘキサエン－２，２，４－トリオンの有効性及び効力と比較した。

【０９２７】

（ｃ）効力及び有効性を測定するための濃度の範囲

アッセイＡ：０．１μＭ～２５μＭ、６濃度

アッセイＢ：０．００００１μＭ～２５μＭ、１２濃度

アッセイＣ：０．０２６μＭ～２５μＭ、６濃度

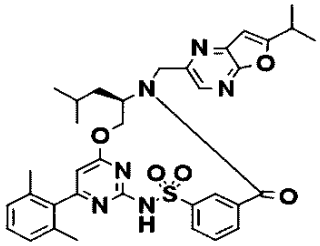
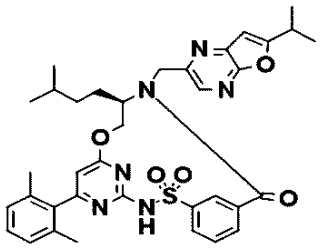
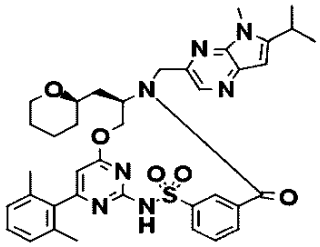
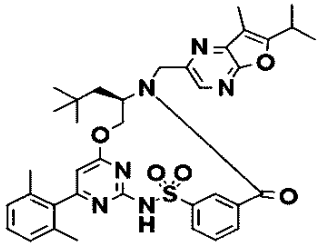
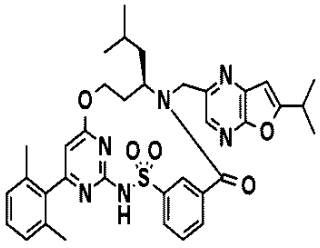
アッセイＤ：１μＭの単一濃度での活性

【０９２８】

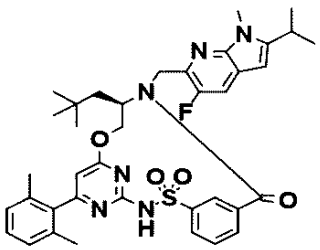
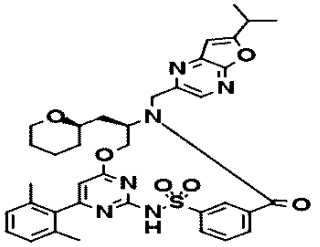
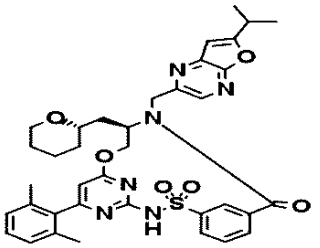
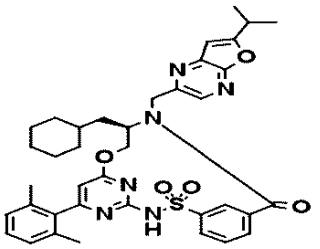
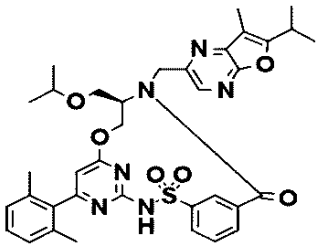
２．生物活性データ

以下の表は、本明細書に開示されるアッセイのうちの１つ以上を使用して生成された本発明の代表的な化合物のＣＦＴＲ調節活性を表す。％　活性：＋＋＋は＞６０％であり、＋＋は３０～６０％であり、＋は＜３０％まで検出可能である；ＥＣ５０：＋＋＋は＜１μＭであり、＋＋は１～＜３μＭであり、＋は３～＜３０μＭである。

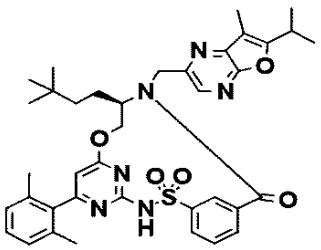
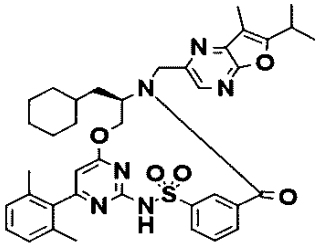
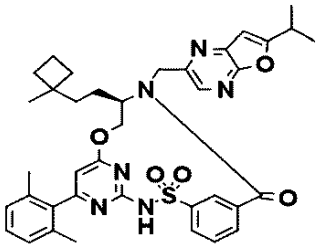
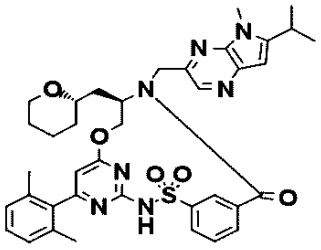
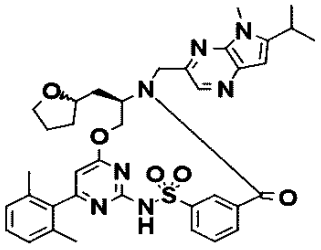
【表１４－１】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-1		+++			
I-2		+++			
I-3		+++			
I-4		+++			
I-5					+++

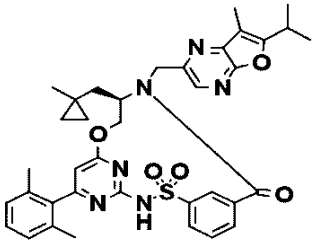
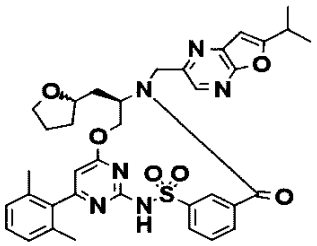
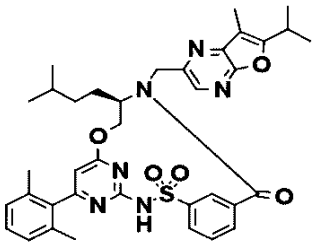
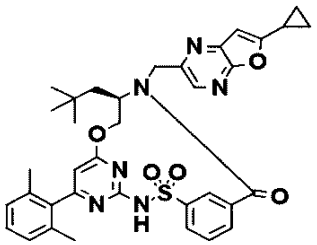
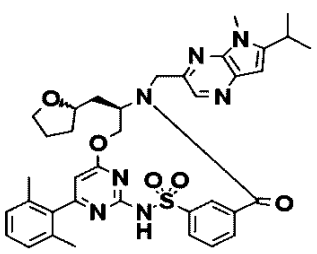
【表１４－２】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-6		+++			
I-7		+++			
I-8					+++
I-9		+++			
I-10		+++			

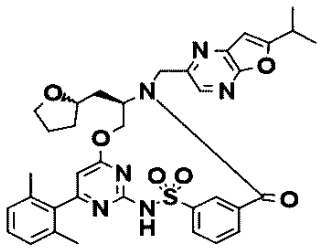
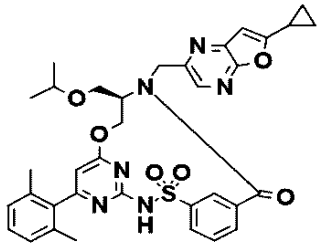
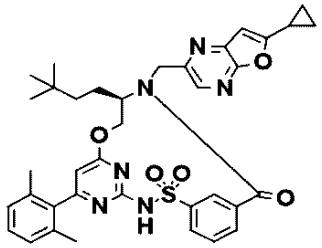
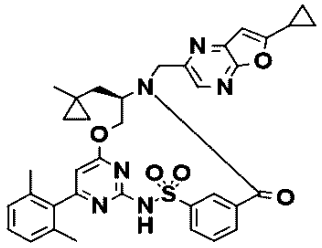
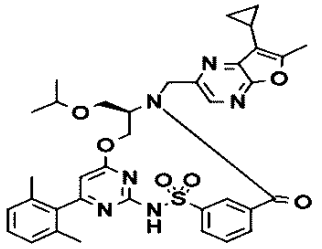
【表１４－３】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-11		+++			
I-12		+++			
I-13		+++			
I-15					+++
I-16		+++			

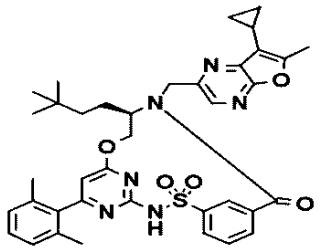
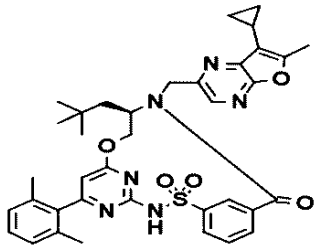
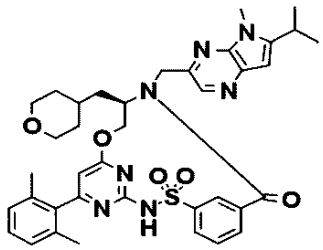
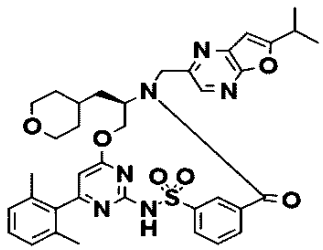
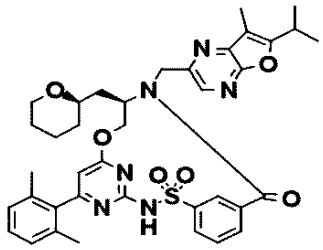
【表１４－４】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-17		+++			
I-18		+++			
I-19		+++			
I-20		+++			
I-21		+++			

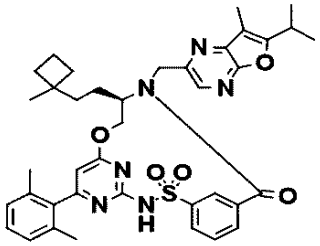
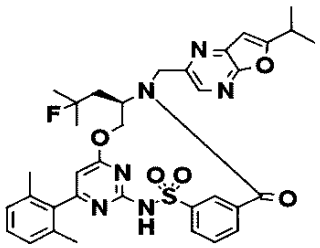
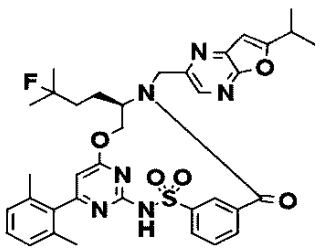
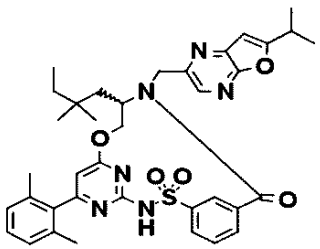
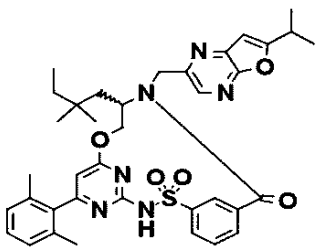
【表１４－５】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-22					+++
I-23		+++	+++		
I-24		+++	+++		
I-25		+++			
I-26		+++			

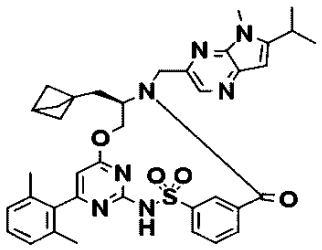
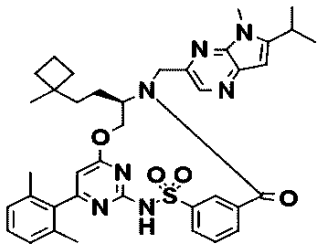
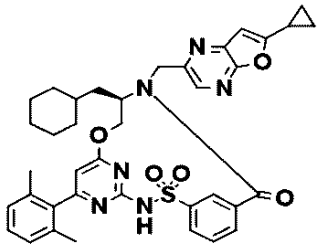
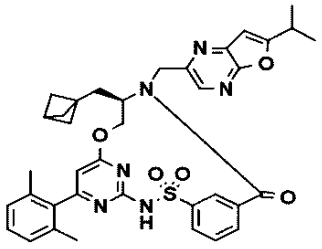
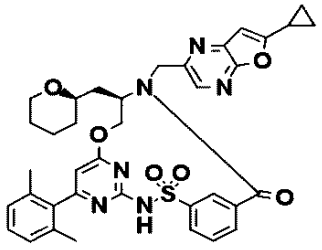
【表１４－６】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-27		+++			
I-28					+++
I-29					++
I-30		++			
I-32		+++			

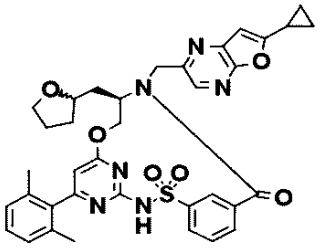
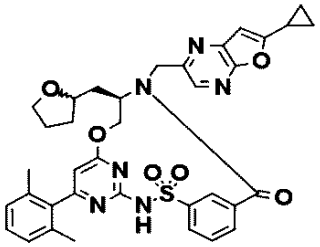
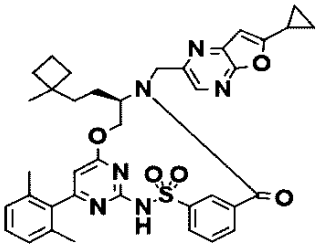
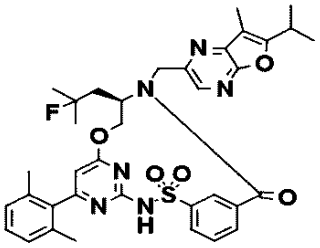
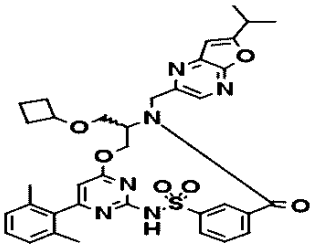
【表１４－７】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-34		+++			
I-35		+++			
I-36		+++			
I-38					+++
I-39					++

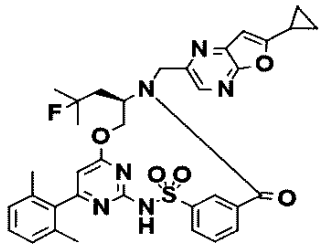
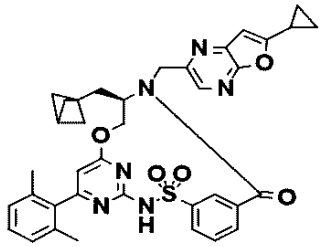
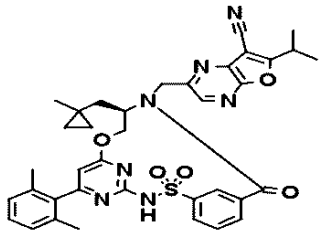
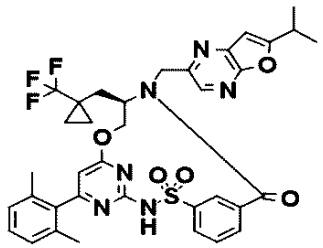
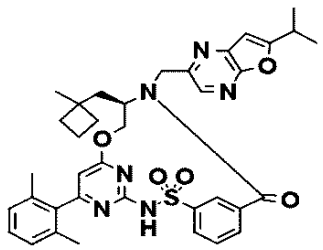
【表１４－８】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-40		+++			
I-41		+++			
I-42		+++			
I-43		+++	+++		
I-44		+++			

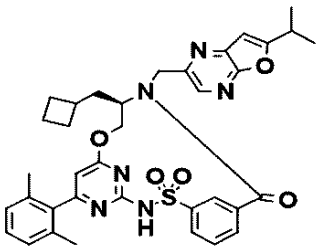
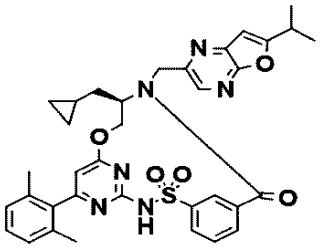
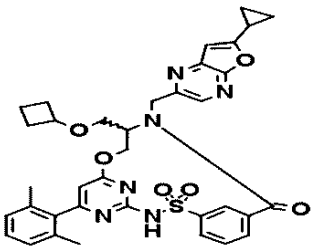
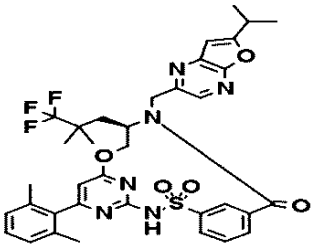
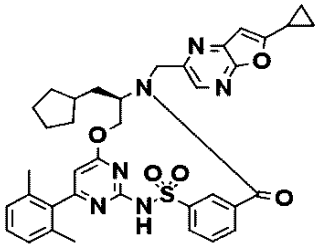
【表１４－９】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-45					+++
I-46					+++
I-47		+++			
I-48					+++
I-49		+++			

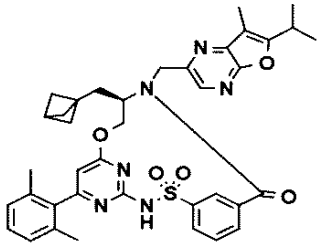
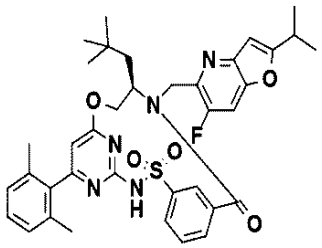
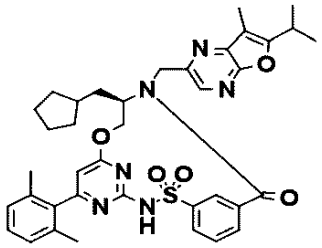
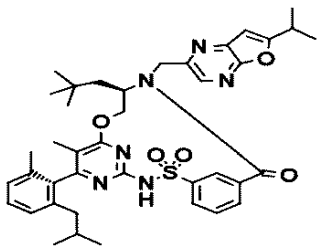
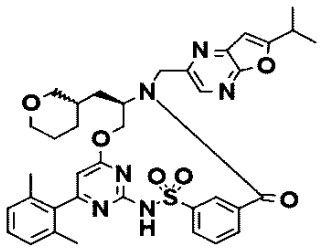
【表１４－１０】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-51		+++			
I-52		+++	+++		
I-53		+++			
I-54		+++			
I-55					+++

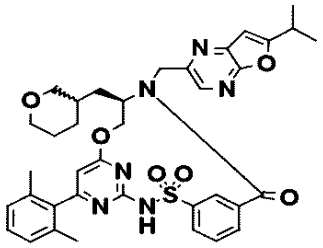
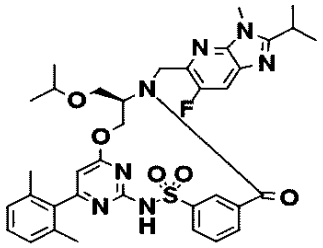
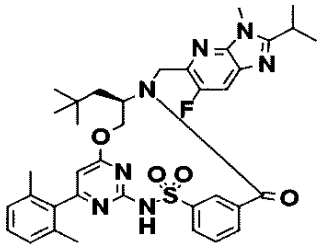
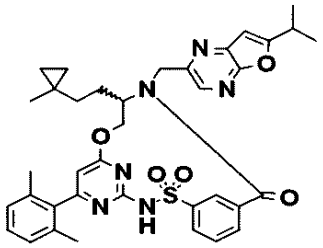
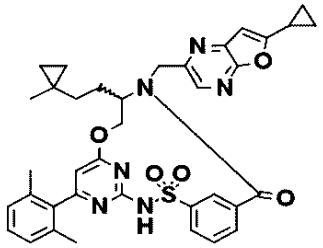
【表１４－１１】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-56		+++	+++		
I-57		+++	+++		
I-58		+++			
I-60					+++
I-61			+++		

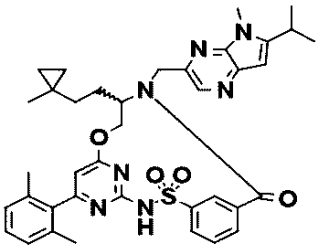
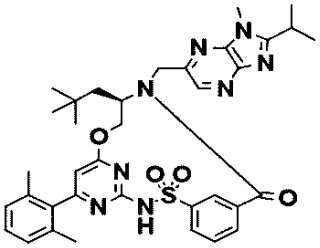
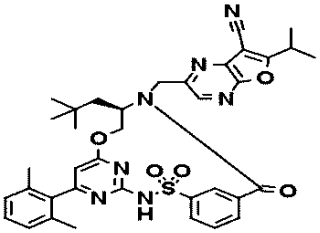
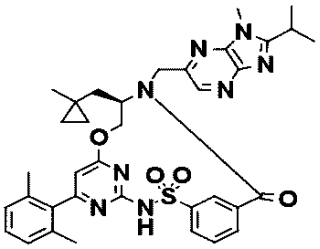
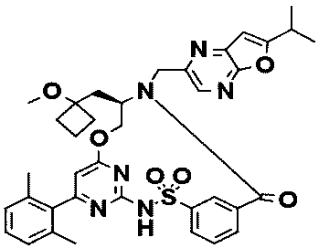
【表１４－１２】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-62		+++			
I-63		+++			
I-64		+++			
I-65		+++	+++		
I-66					+++

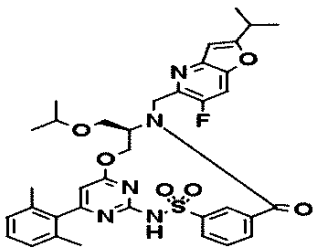
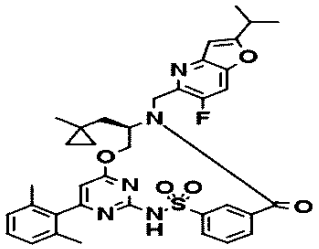
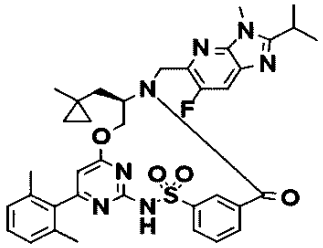
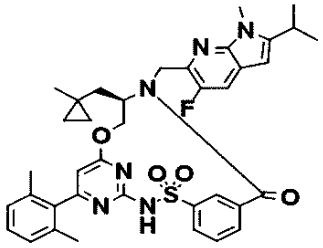
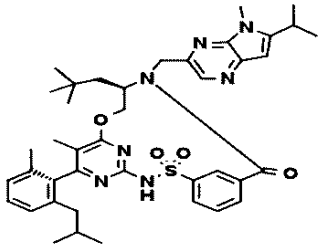
【表１４－１３】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-67		+++			
I-68					+++
I-69		+++			
I-70		+++	+++		
I-71		+++	+++		

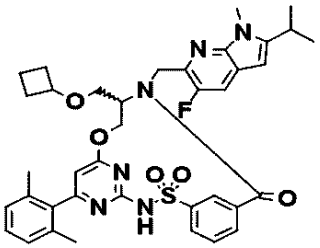
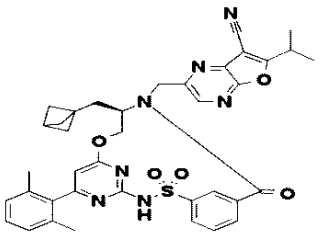
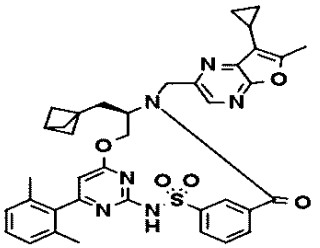
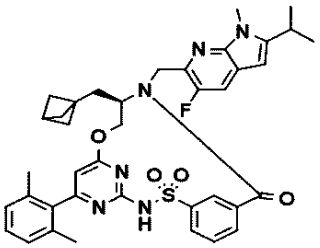
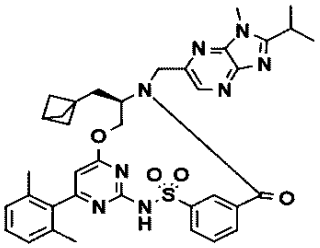
【表１４－１４】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-72		+++			
I-73					+++
I-74					+++
I-75		+++			
I-76					+++

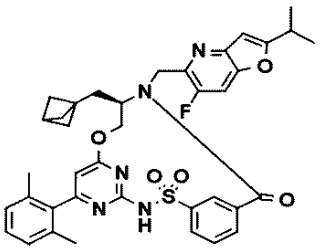
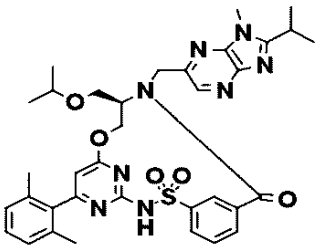
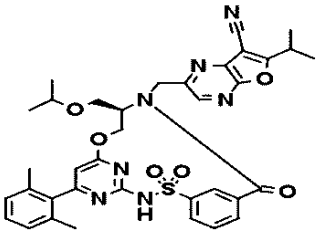
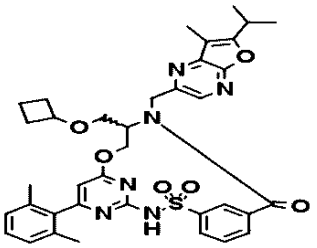
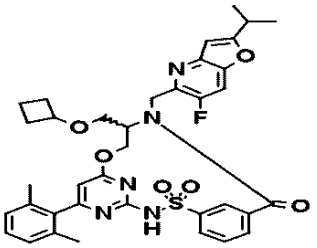
【表１４－１５】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-77					+++
I-78		+++			
I-79					+++
I-80		+++			
I-82		+++	+++		

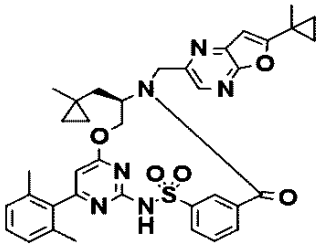
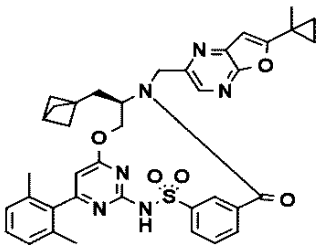
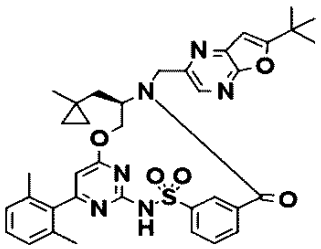
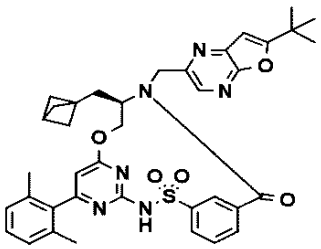
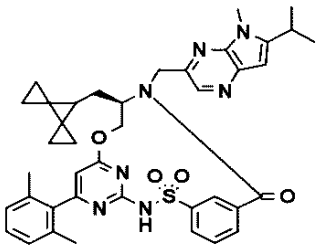
【表１４－１６】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-84		+++			
I-85		+++			
I-86				+++	+++
I-87		+++			
I-88		+++	+++		

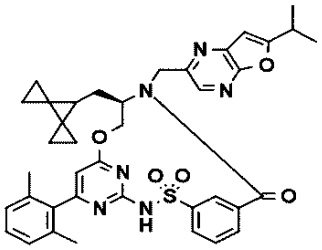
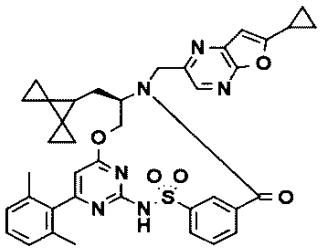
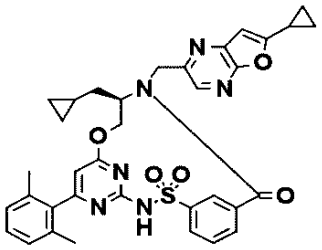
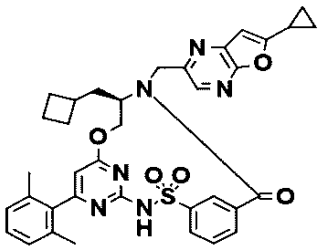
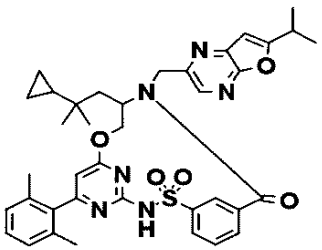
【表１４－１７】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-89		+++	+++		
I-90		+++			
I-91		+++			
I-93		+++			
I-95		+++			

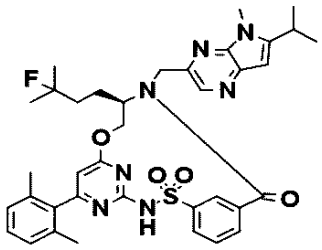
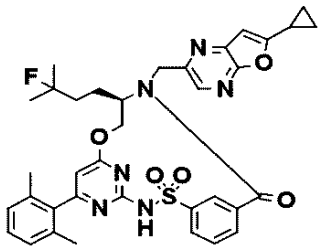
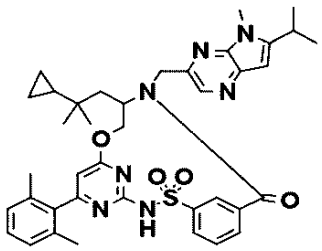
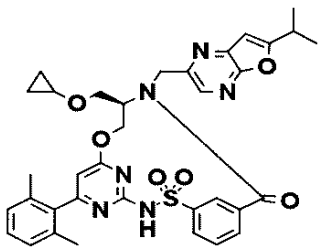
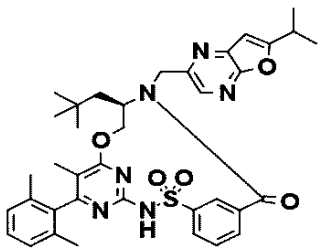
【表１４－１８】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-96		+++	+++		
I-97		+++	+++		
I-98		+++	+++		
I-99		+++	+++		+++
I-100		+++			

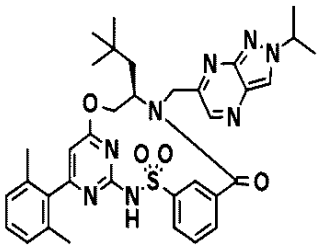
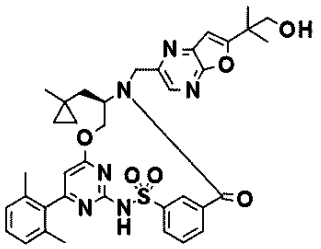
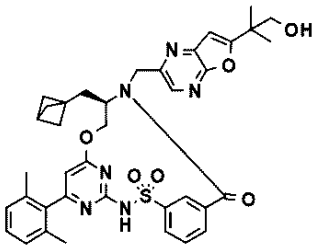
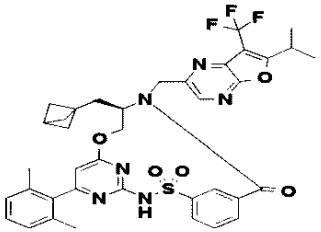
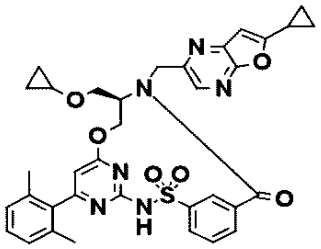
【表１４－１９】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-101		+++			
I-102		+++			
I-103		+++	+++		
I-104		+++	+++		
I-105					+++

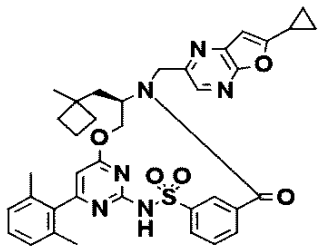
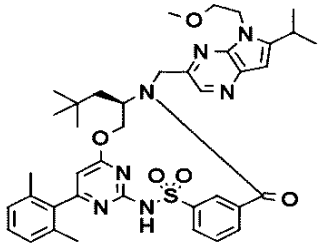
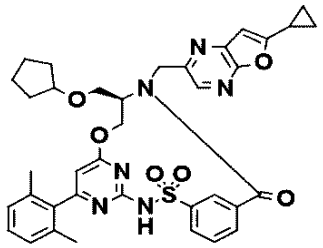
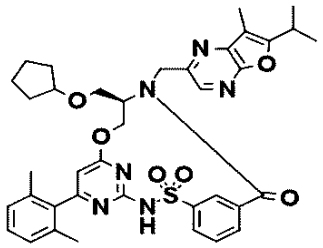
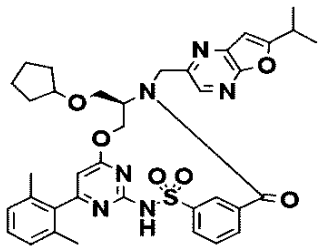
【表１４－２０】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-106		+++			
I-107		+++			
I-108					+++
I-109					+++
I-110				+++	+++

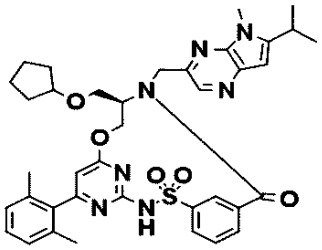
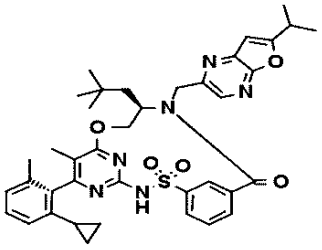
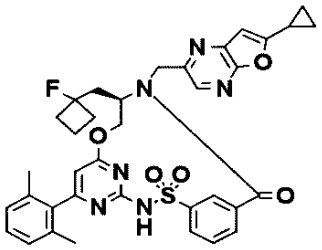
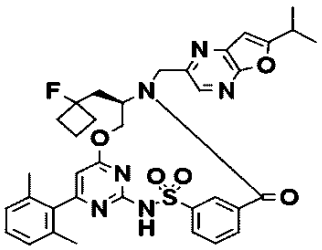
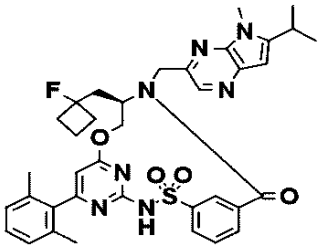
【表１４－２１】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-111					+++
I-112				+++	
I-113				+++	+++
I-114					+++
I-115					+++

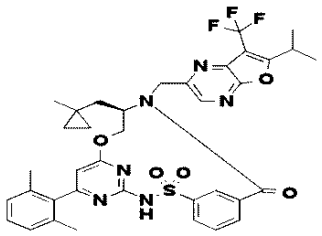
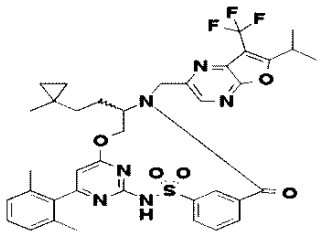
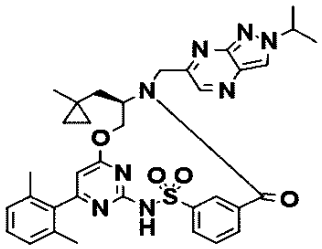
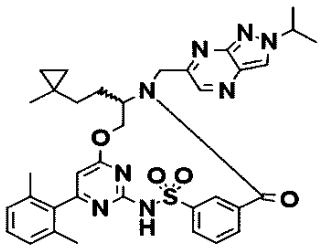
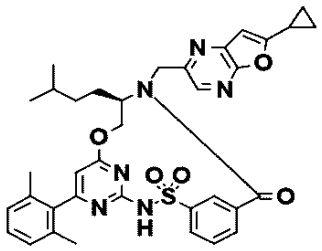
【表１４－２２】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-116					+++
I-117					+++
I-118			+++		
I-119					+++
I-120					+++

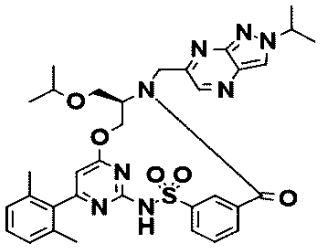
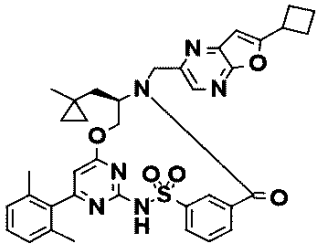
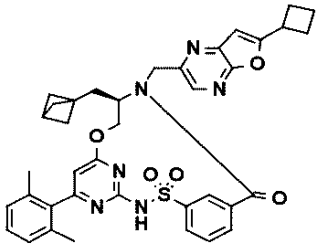
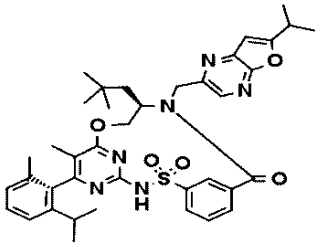
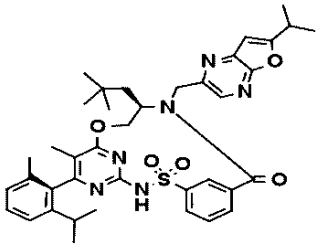
【表１４－２３】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-121					+++
I-122					+++
I-123			+++		
I-124					+++
I-125					+++

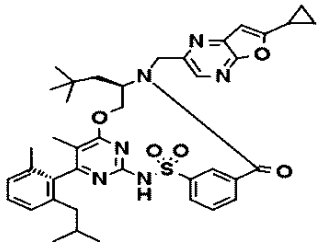
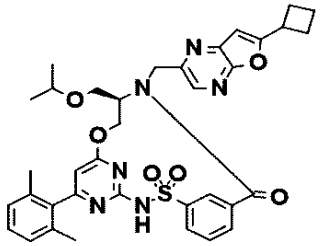
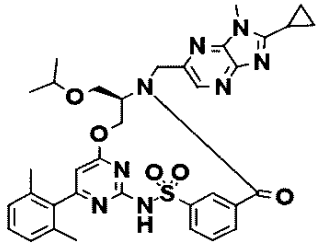
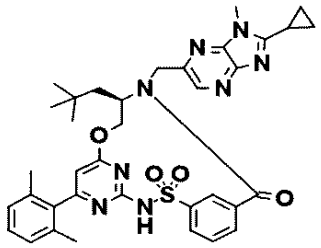
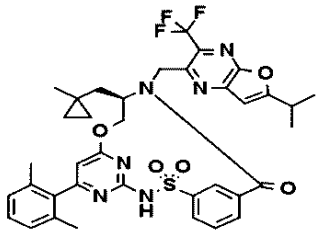
【表１４－２４】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-126					+++
I-127					+++
I-128			+++		
I-129					+++
I-130			+++		

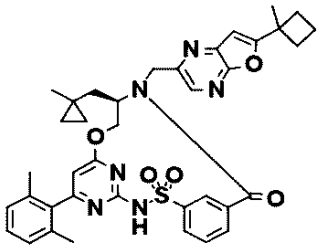
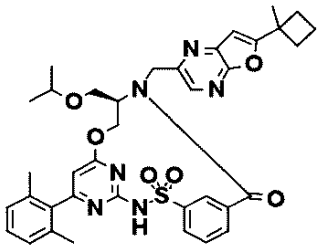
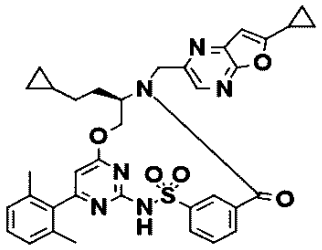
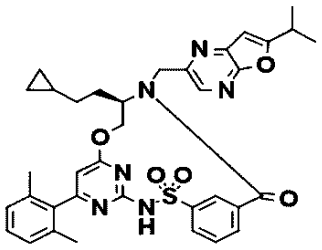
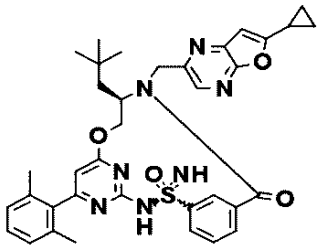
【表１４－２５】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-132					+++
I-133				+++	
I-134			+++		
I-135					+++
I-136					+++

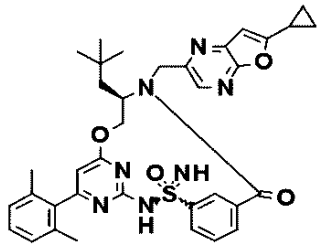
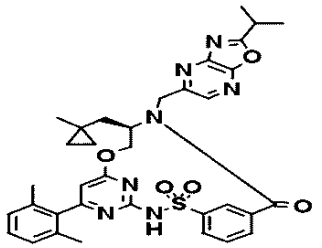
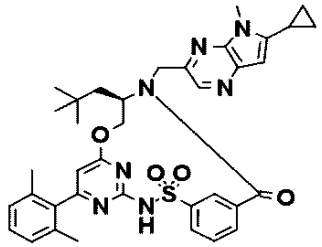
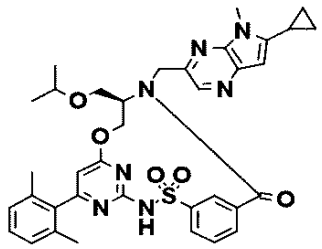
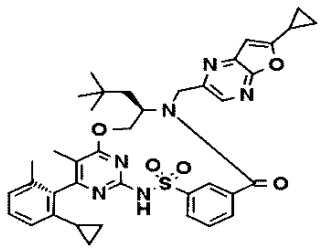
【表１４－２６】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-137				+++	+++
I-138			+++		
I-139			+++		
I-141					+++
I-142					+++

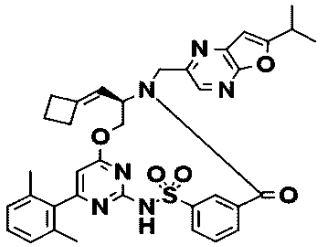
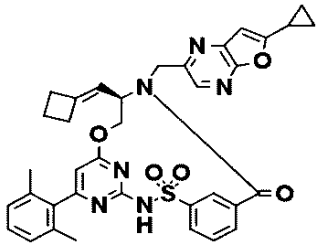
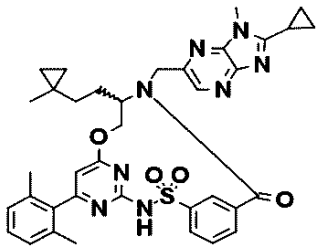
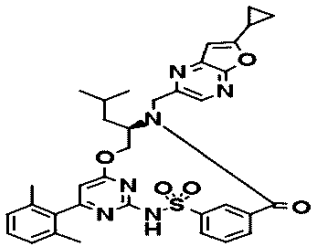
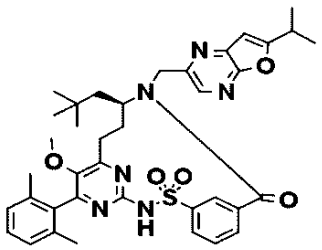
【表１４－２７】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-143				+++	
I-144					+++
I-145			+++		
I-146					+++
I-147					+++

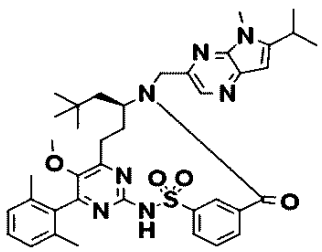
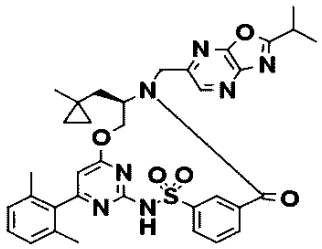
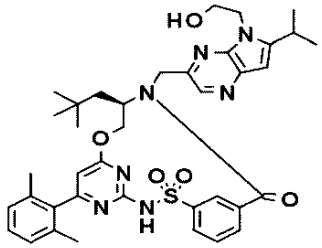
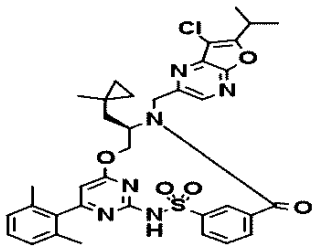
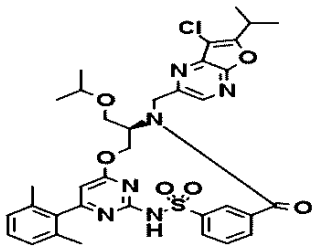
【表１４－２８】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-148					+++
I-149					+++
I-150					+++
I-151			+++		
I-152				+++	+++

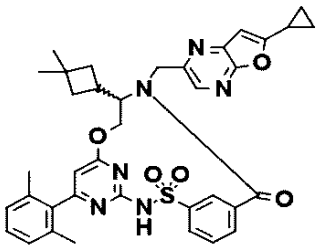
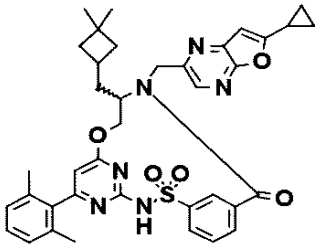
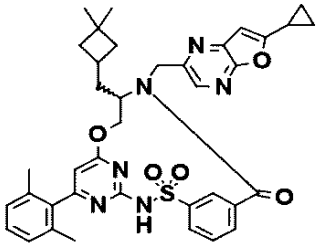
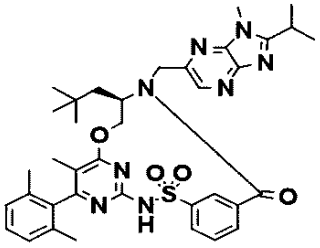
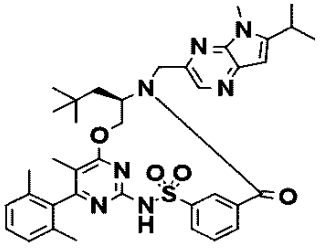
【表１４－２９】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-153					+++
I-154					+++
I-155					+++
I-156					+++
I-157					+++

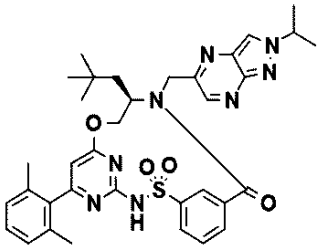
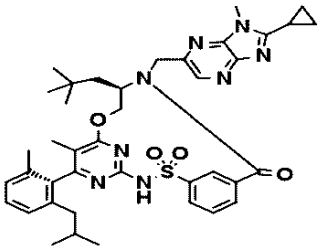
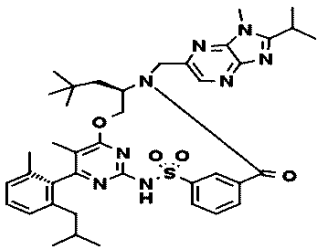
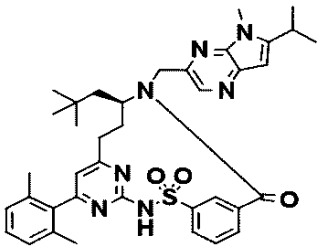
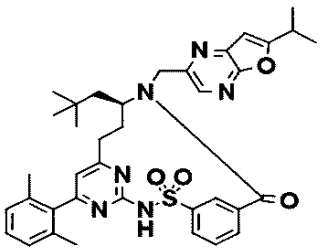
【表１４－３０】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-158				+++	+++
I-159					+++
I-160					+++
I-161					+++
I-162					+++

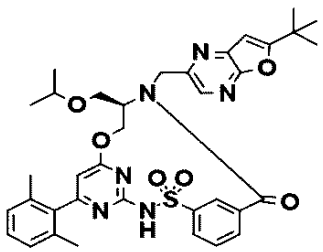
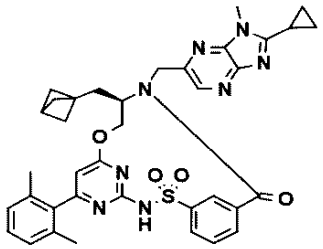
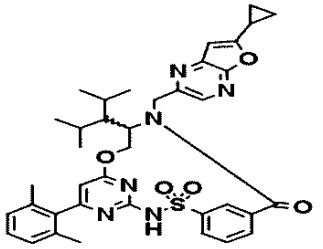
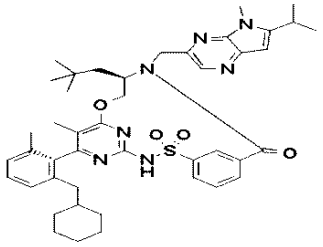
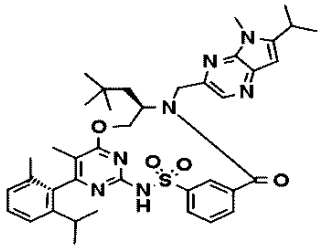
【表１４－３１】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-163					+++
I-165					+++
I-166					++
I-167			+++		
I-168				+++	+++

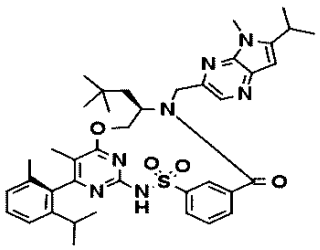
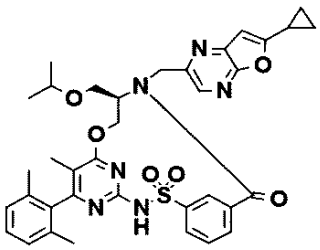
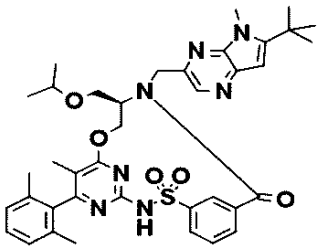
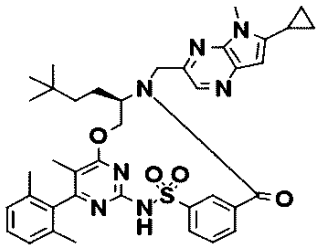
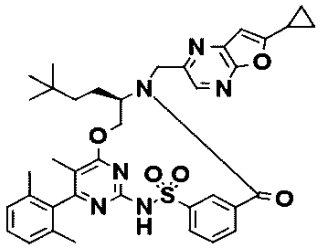
【表１４－３２】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-169					+++
I-170				+++	+++
I-171				+++	+++
I-172					+++
I-173					+++

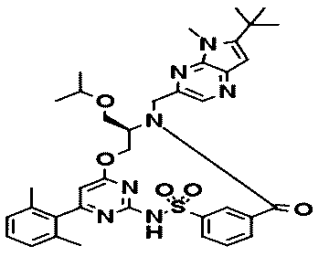
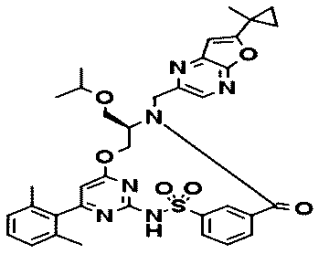
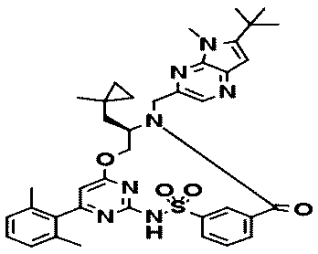
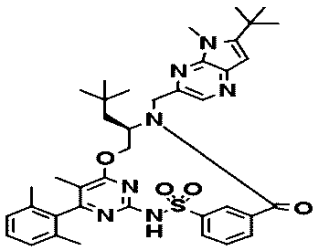
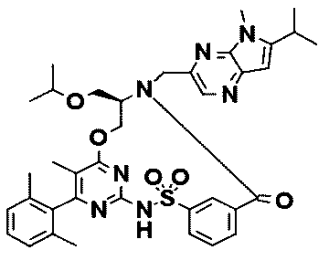
【表１４－３３】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-174				+++	
I-175					+++
I-177				+++	+++
I-178				+++	
I-179				+++	

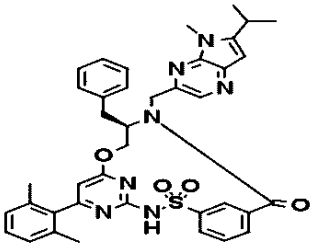
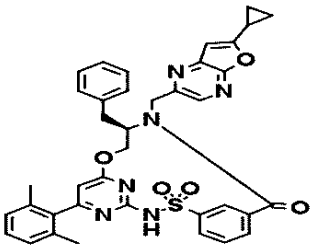
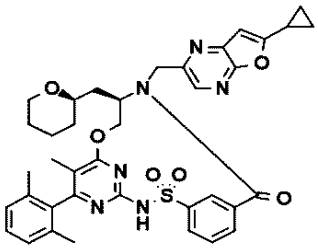
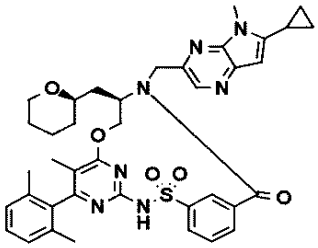
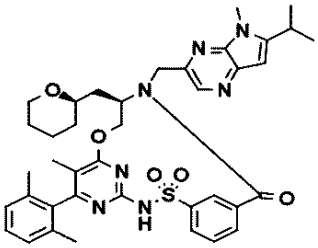
【表１４－３４】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-180					+++
I-181					+++
I-182			+++	+++	+++
I-183					+++
I-184					+++

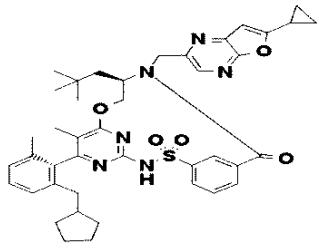
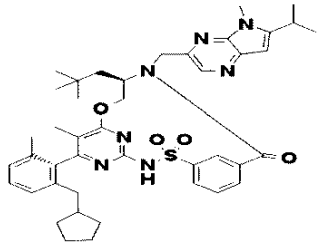
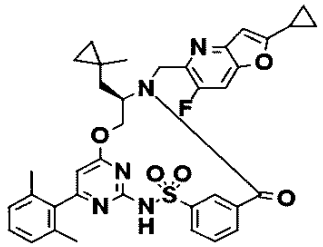
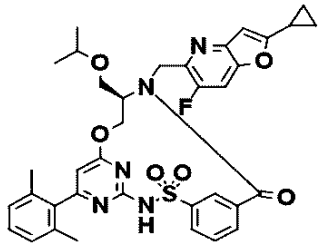
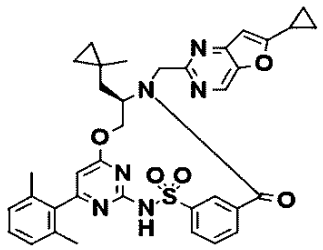
【表１４－３５】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-185				+++	+++
I-186					+++
I-187				+++	+++
I-188			+++	+++	+++
I-189					+++

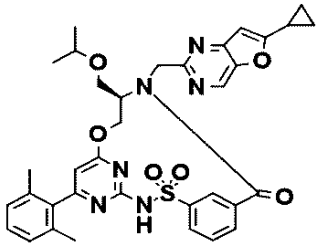
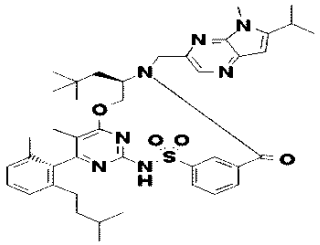
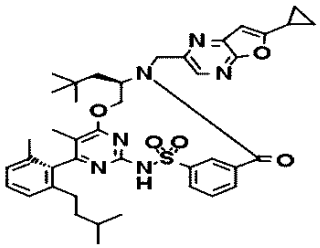
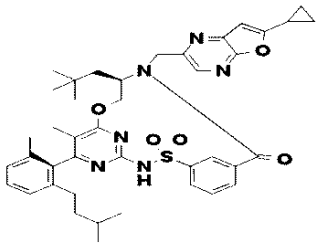
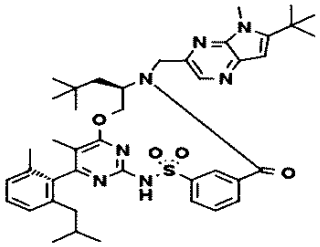
【表１４－３６】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-190					+++
I-191					+++
I-192					+++
I-193					+++	+++
I-194					+++	+++

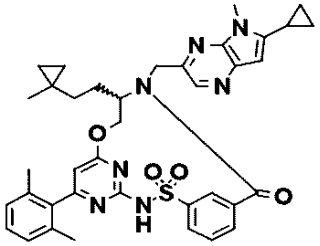
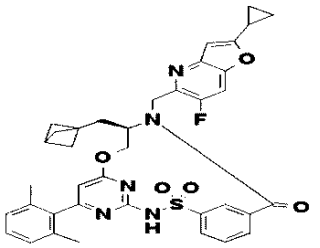
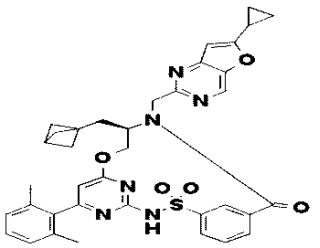
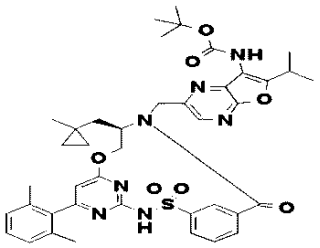
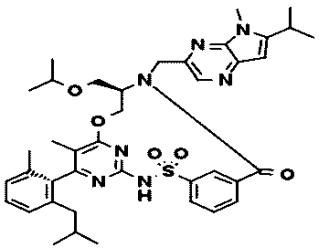
【表１４－３７】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-195				+++	+++
I-196				+++	
I-197				+++	
I-198				+++	
I-199				+++	

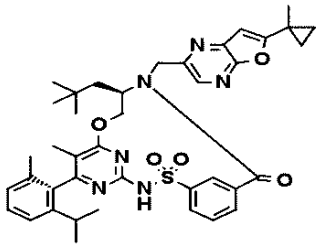
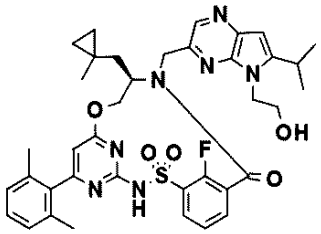
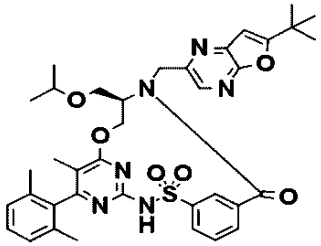
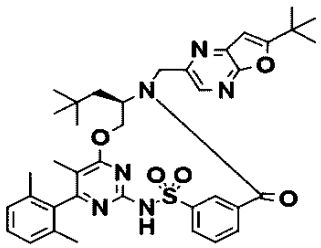
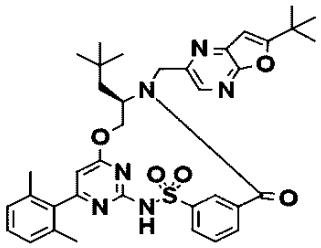
【表１４－３８】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-200					+++
I-202				+++	
I-204				+++	+++
I-205					+++
I-206			+++	+++	

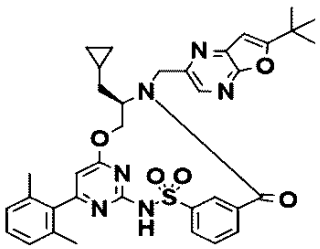
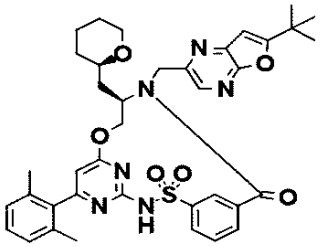
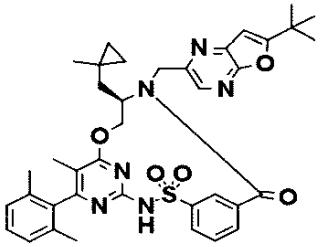
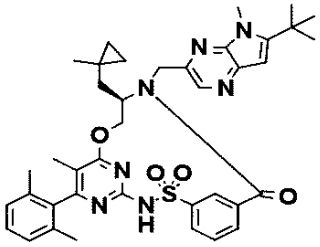
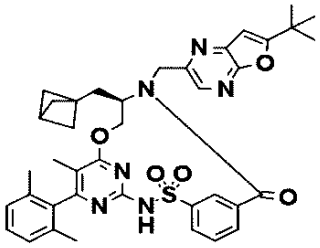
【表１４－３９】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-207				+++	+++
I-208				+++	
I-209				+++	
I-210					+++
I-211				+++	+++

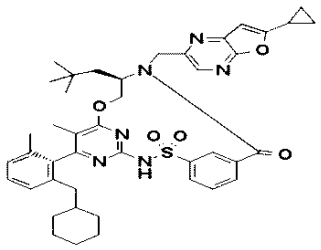
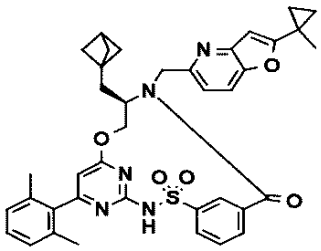
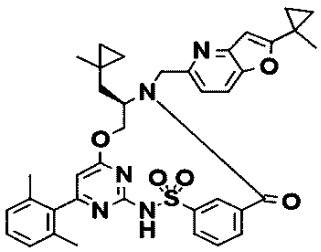
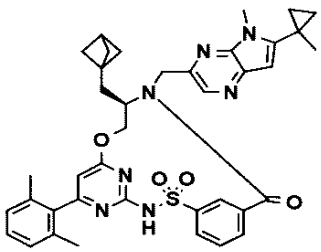
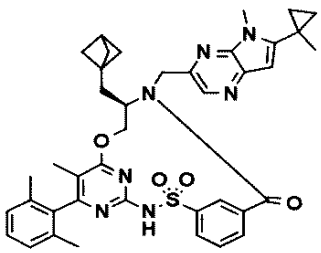
【表１４－４０】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-213				+++	+++
I-215					+++
I-216					+++
I-217				+++	+++
I-218				+++	+++

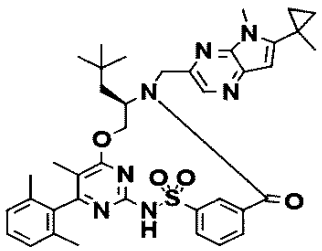
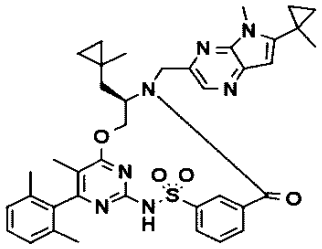
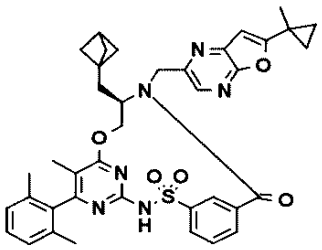
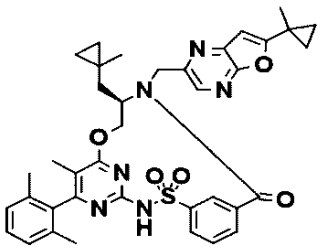
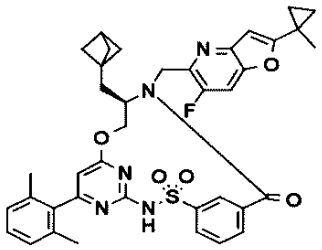
【表１４－４１】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-219					+++
I-220					+++
I-221					+++
I-222				+++	+++
I-223					+++

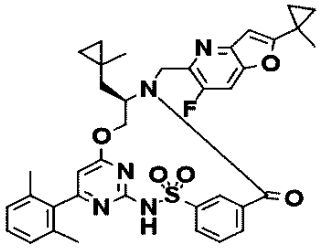
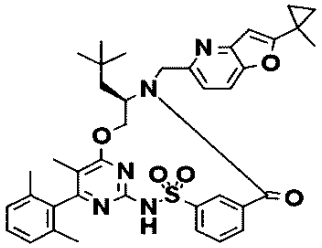
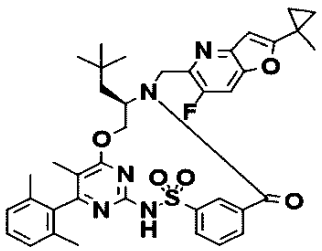
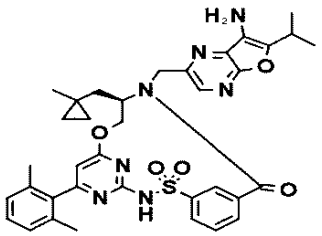
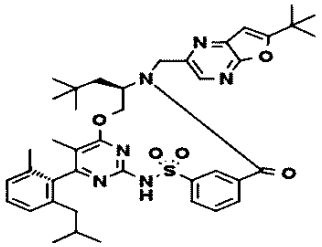
【表１４－４２】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-224					+++
I-225					+++
I-226					+++
I-227				+++	+++
I-228				+++	+++

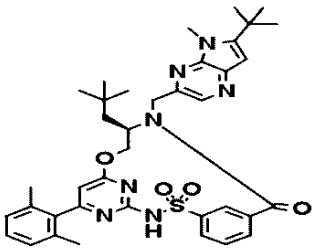
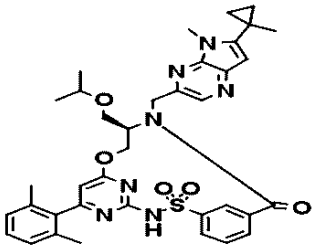
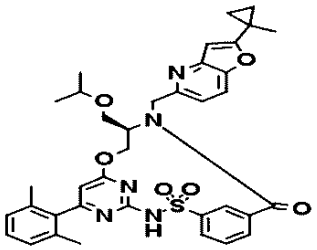
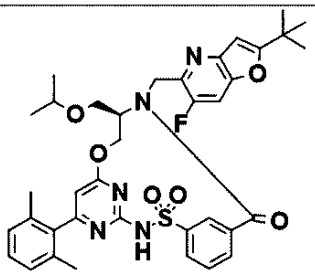
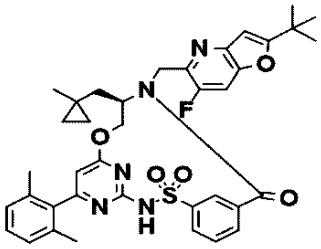
【表１４－４３】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-229					+++
I-230					+++
I-231					+++
I-232					+++
I-233					+++

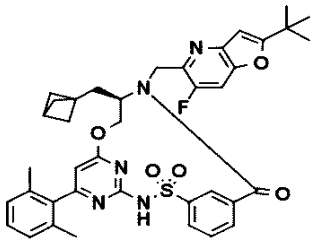
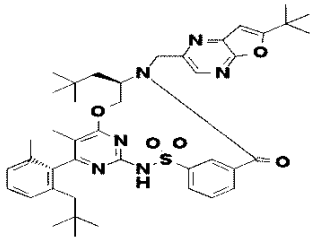
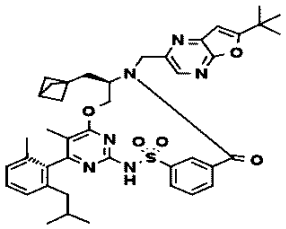
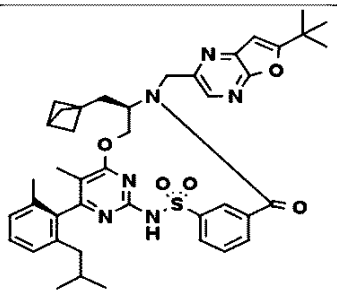
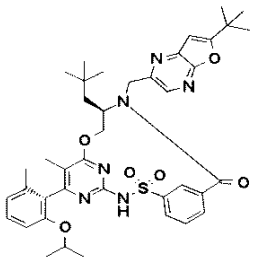
【表１４－４４】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-234					+++
I-235					+++
I-236					+++
I-237					+++
I-238					+++

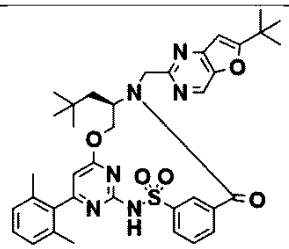
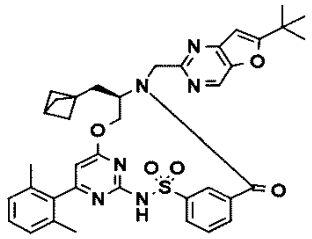
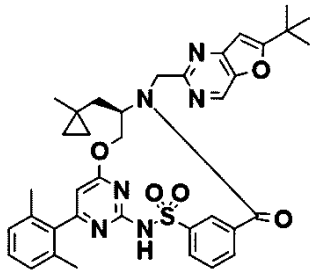
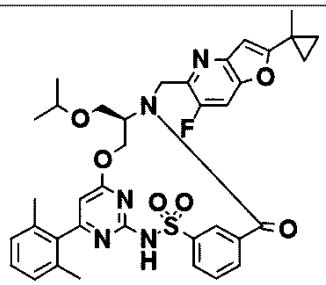
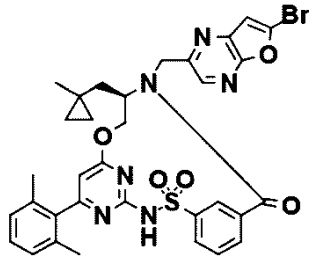
【表１４－４５】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-239				+++	+++
I-240				+++	+++
I-241					+++
I-242					+++
I-243					+++

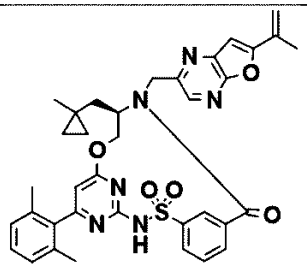
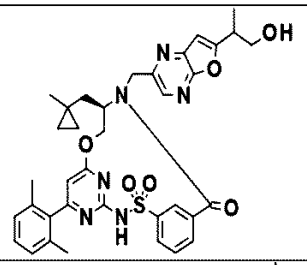
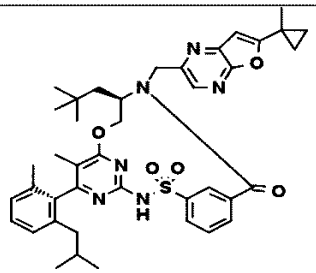
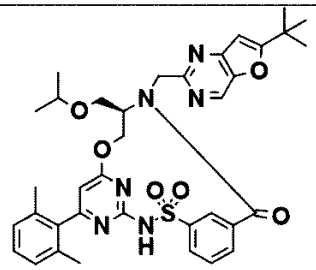
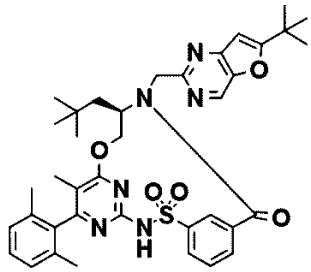
【表１４－４６】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-244					+++
I-245				+++	
I-247				+++	
I-248					+++
I-249				+++	

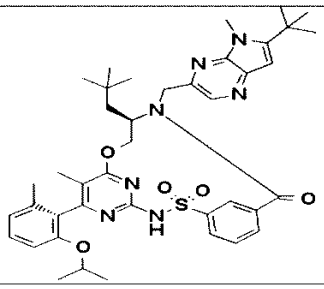
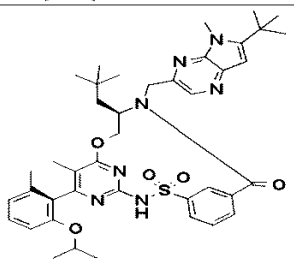
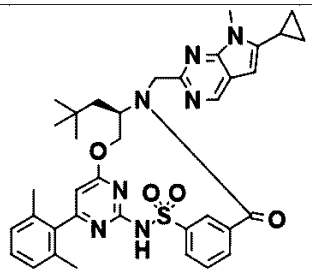
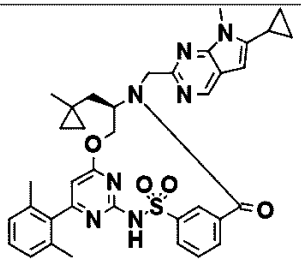
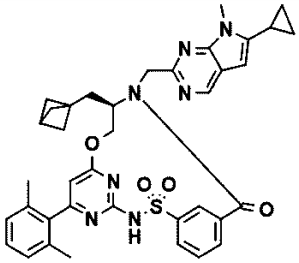
【表１４－４７】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-250					+++
I-251				+++	
I-252					+++
I-253					+++
I-254					++

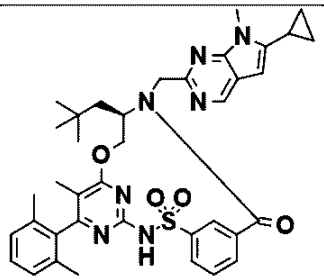
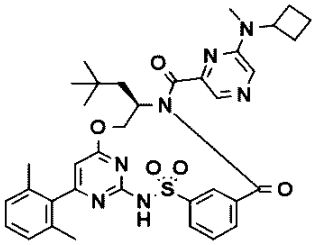
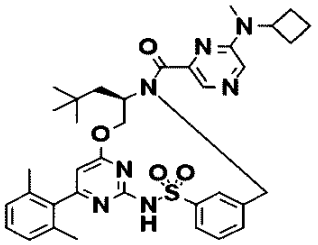
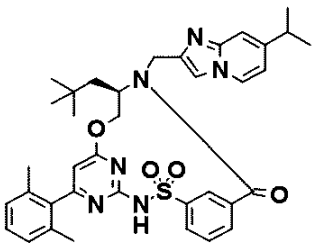
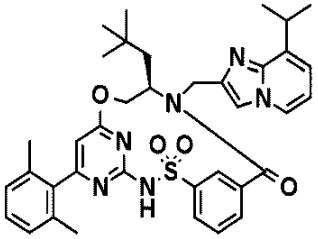
【表１４－４８】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-255				+++	
I-256				+++	
I-257				+++	
I-258					+++
I-259				+++	

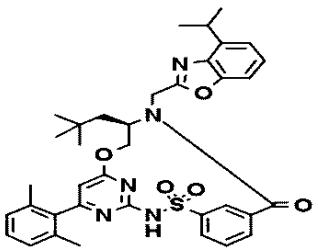
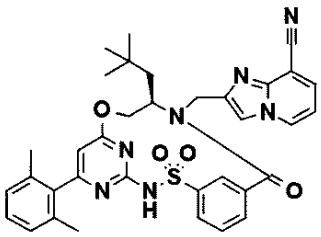
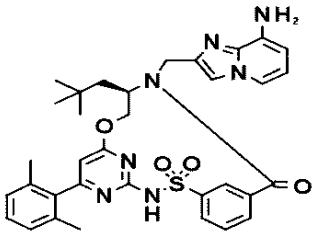
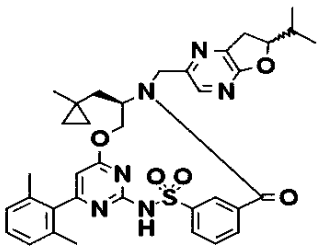
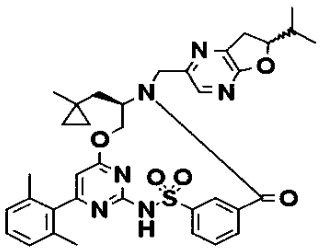
【表１４－４９】

化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
I-260				+++	
I-261					+++
I-262				+++	+++
I-263				+++	+++
I-264				+++	+++

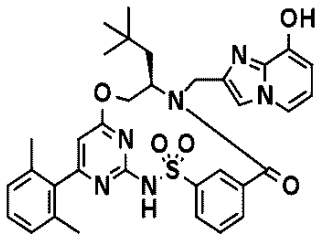
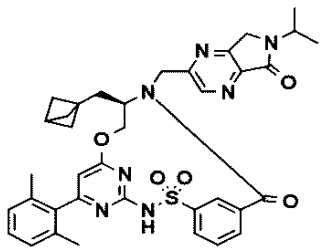
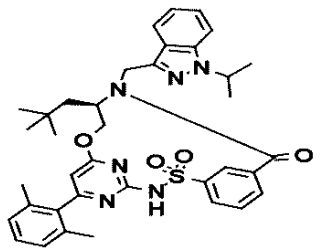
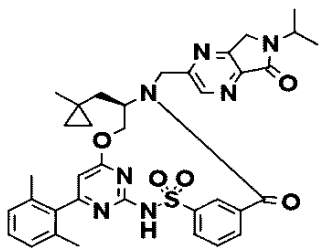
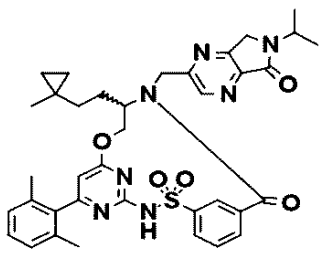
【表１４－５０】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
I-265				+++	+++
II-32		+++			
II-36		++			
III-1		+++			
III-5					+++

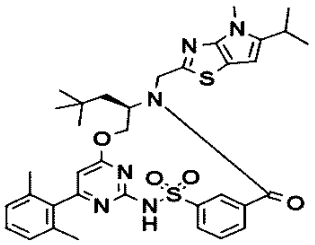
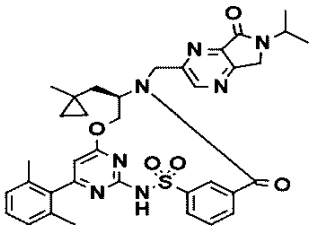
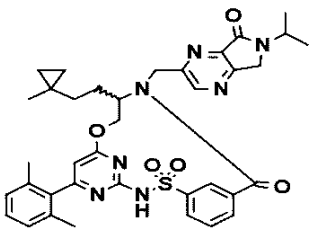
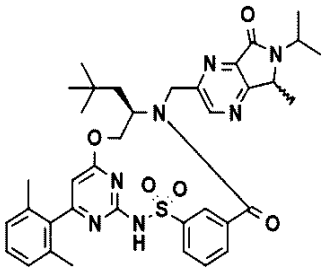
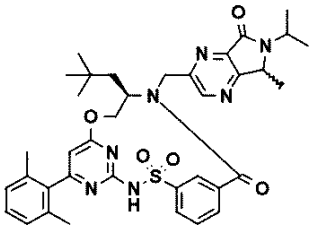
【表１４－５１】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
III-7		+++			
III-10		+++			
III-12		+++			
III-13		+++			
III-14		+++			

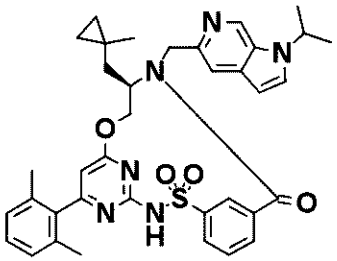
【表１４－５２】

化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
III-15					+++
III-16					+++
III-17					+++
III-18				+++	
III-19					+++

【表１４－５３】

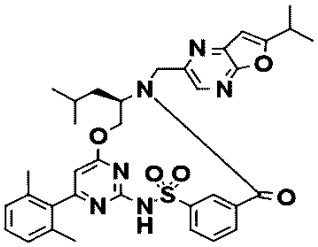
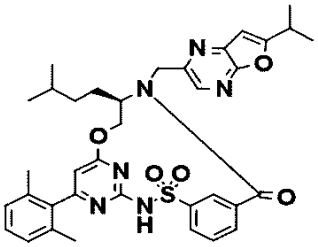
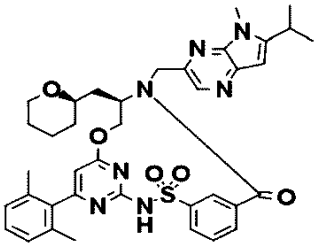
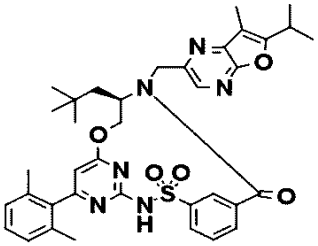
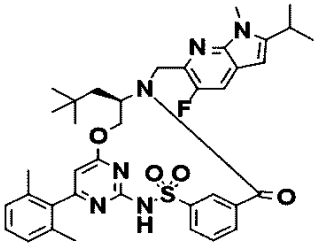
化合物番号	構造	A 最大活性(%)	B 最大活性(%)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
III-20					+++
III-21				+++	
III-22					+++
III-23					+++
III-24					+++

【表１４－５４】

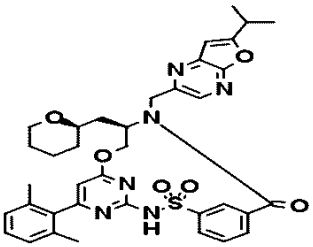
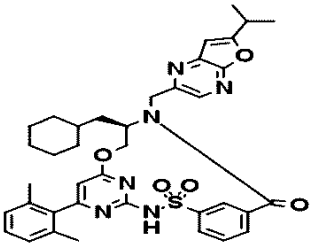
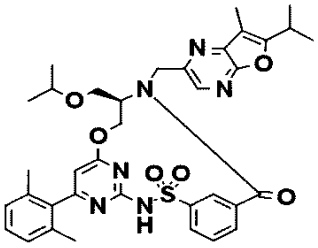
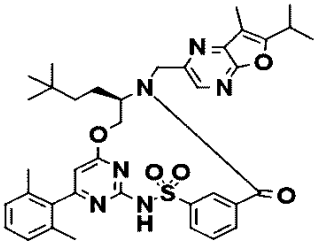
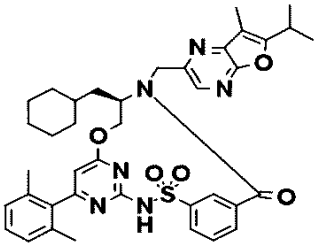
化合物番号	構造	A最大活性(%)	B最大活性(%)	C最大活性(%)	D1μMでの活性(%)
III-25					+++

ＥＣ$_{50}$：＋＋＋は＜１μＭであり、＋＋は１～＜３μＭであり、＋は３～＜３０μＭである。

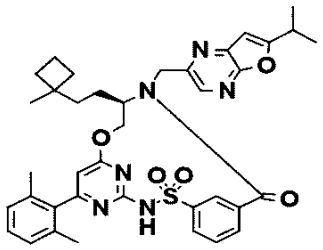
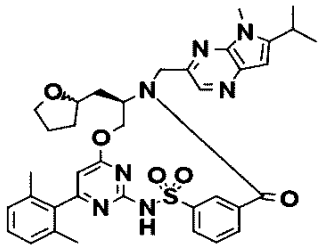
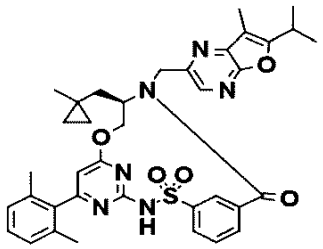
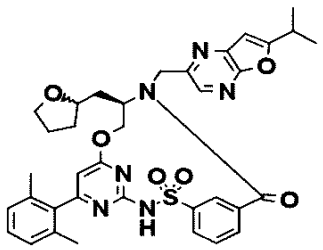
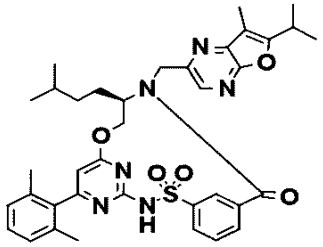
【表１５－１】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-1		+++		
I-2		+++		
I-3		+++		
I-4		+++		
I-6		+++		

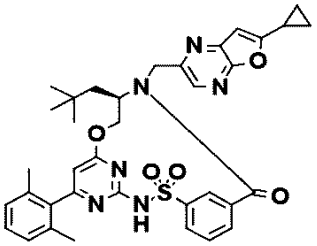
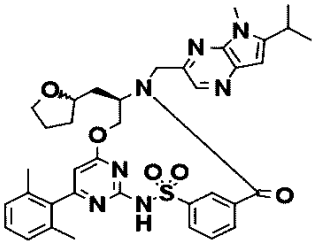
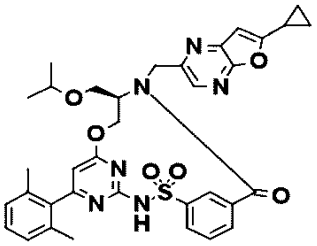
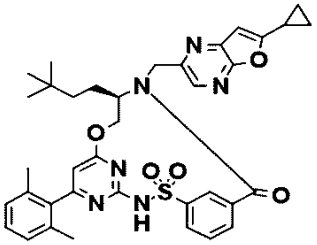
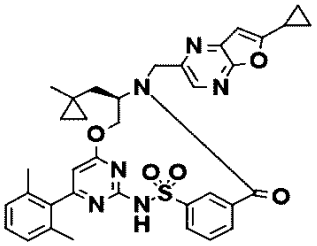
【表１５－２】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-7		+++		
I-9		+++		
I-10		+++		
I-11		+++		
I-12		+++		

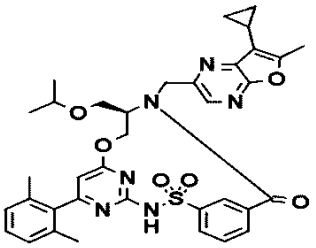
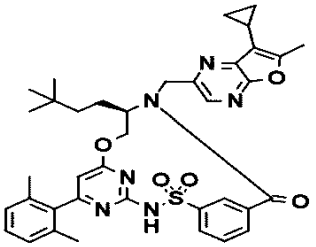
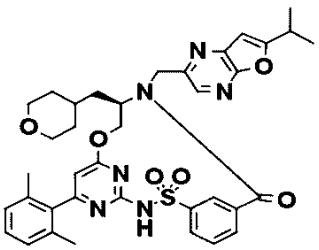
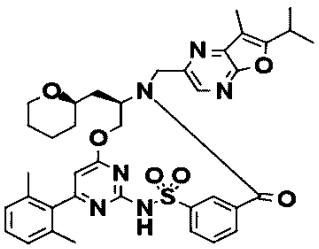
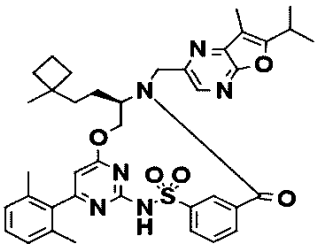
【表１５－３】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-13		+++		
I-16		+++		
I-17		+++		
I-18		+++		
I-19		+++		

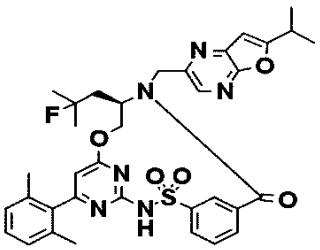
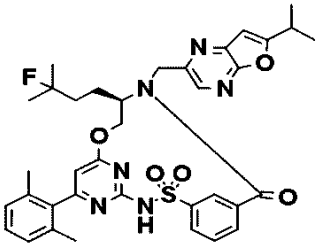
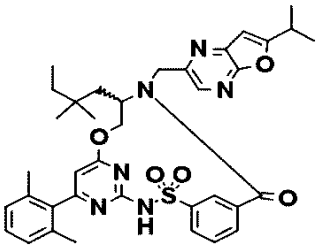
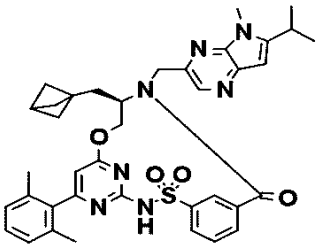
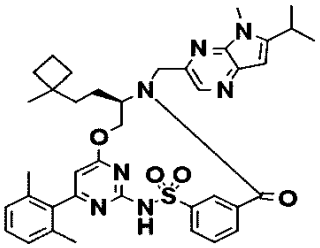
【表１５－４】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-20		+++		
I-21		+++		
I-23		+++	++	
I-24		+++	++	
I-25		+++		

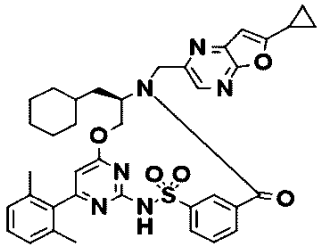
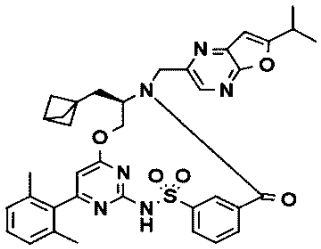
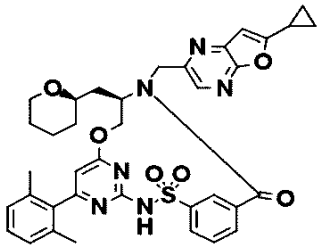
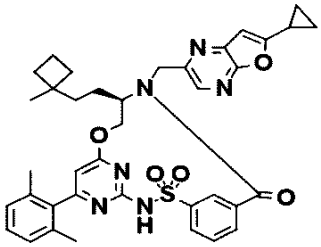
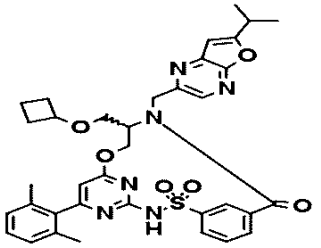
【表１５－５】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-26		+++		
I-27		+++		
I-30		+++		
I-32		+++		
I-34		+++		

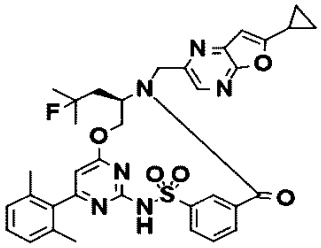
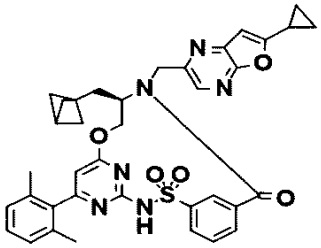
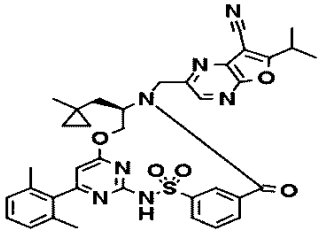
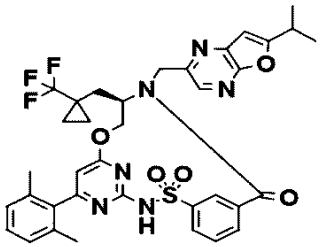
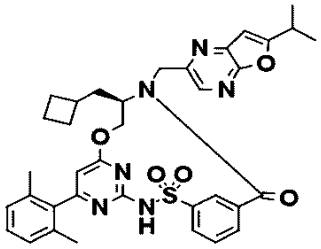
【表１５－６】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-35		+++		
I-36		+++		
I-38				+++
I-40		+++		
I-41		+++		

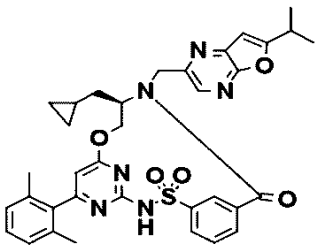
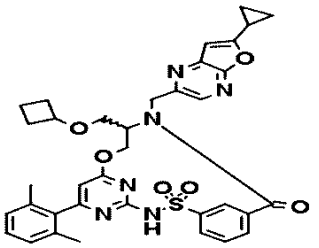
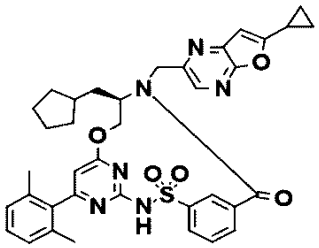
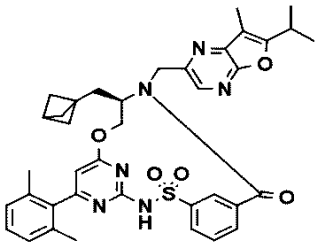
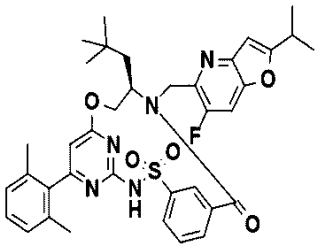
【表１５－７】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-42		+++		
I-43		+++	+	
I-44		+++		
I-47		+++		
I-49		+++		

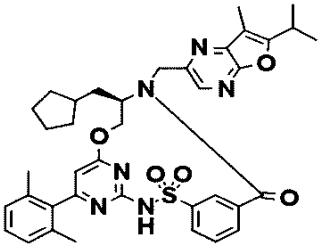
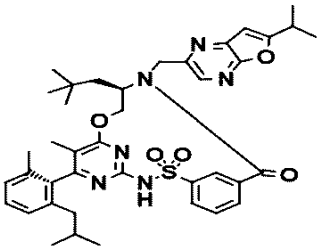
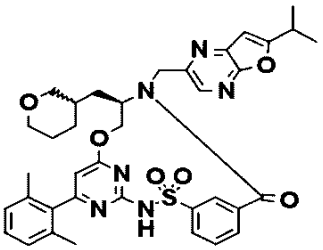
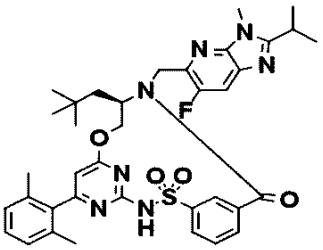
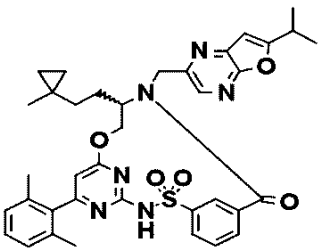
【表１５－８】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-51		+++		
I-52		+++	++	
I-53		+++		
I-54		+++		
I-56		+++	++	

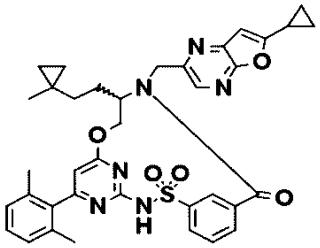
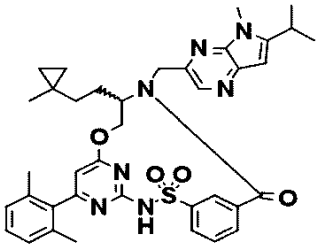
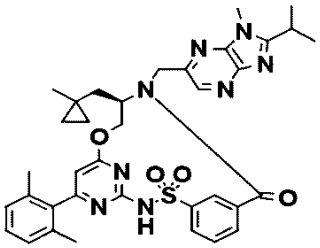
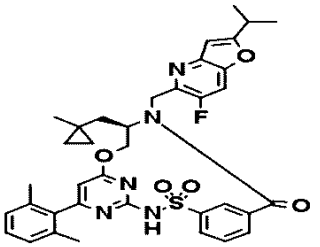
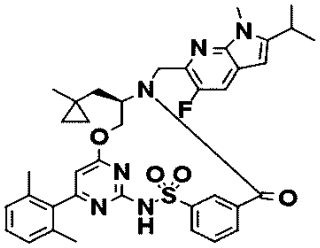
【表１５－９】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-57		+++	+	
I-58		+++		
I-61			+	
I-62		+++		
I-63		+++		

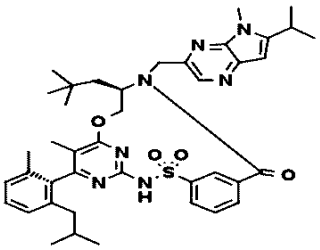
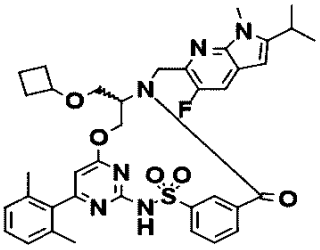
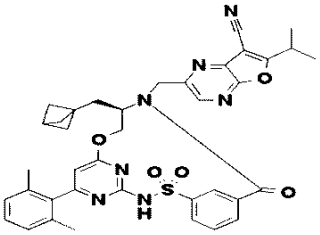
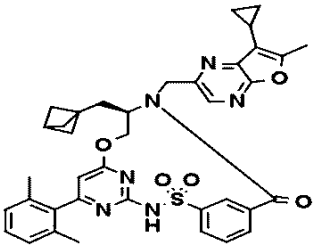
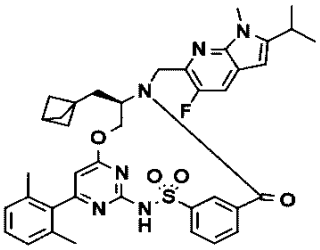
【表１５－１０】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-64		+++		
I-65		+++	++	
I-67		+++		
I-69		+++		
I-70		+++	+	

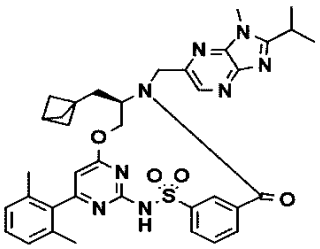
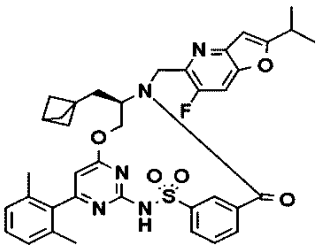
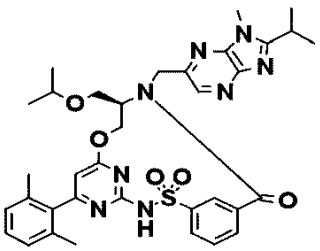
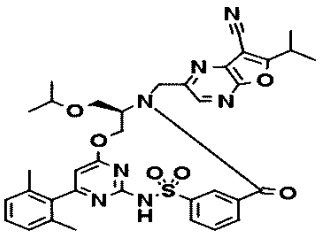
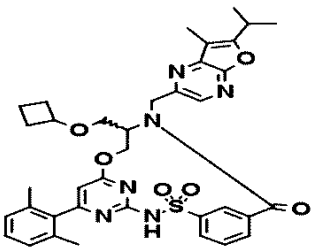
【表１５－１１】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-71		+++	+	
I-72		+++		
I-75		+++		
I-78		+++		
I-80		+++		

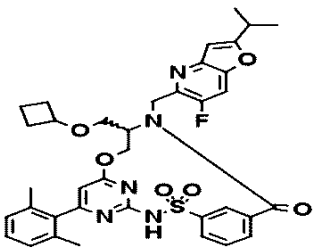
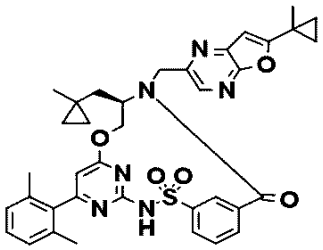
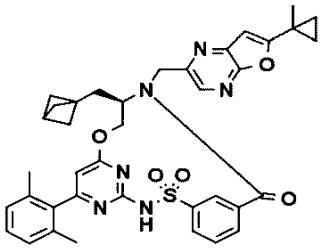
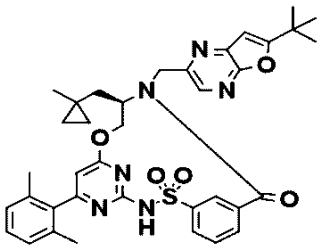
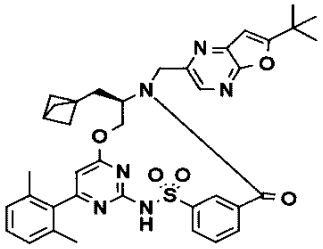
【表１５－１２】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-82		+++	+++	
I-84		+++		
I-85		+++		
I-86				++
I-87		+++		

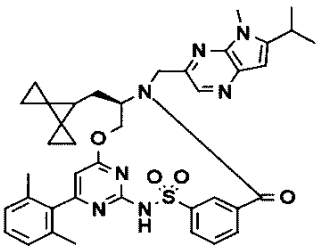
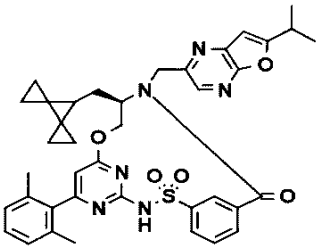
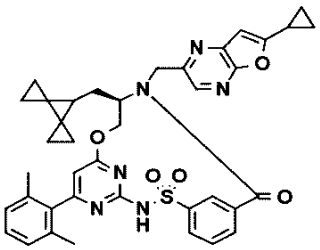
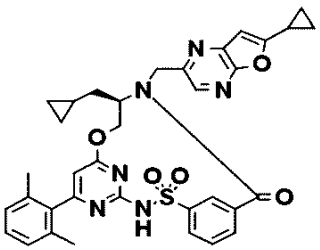
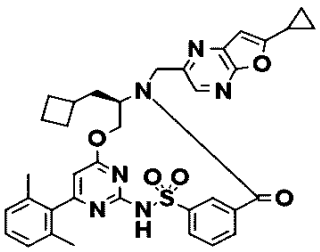
【表１５－１３】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-88		+++	+++	
I-89		+++	++	
I-90		+++		
I-91		+++		
I-93		+++		

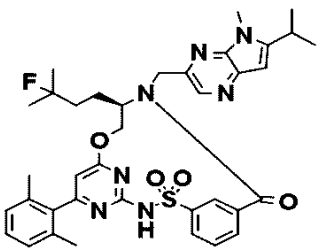
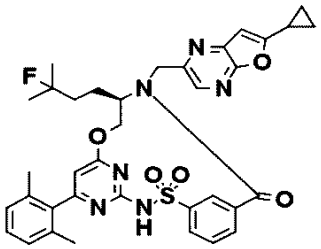
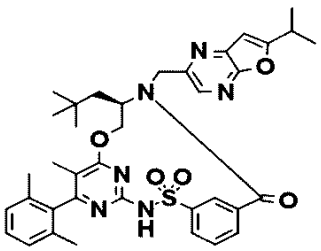
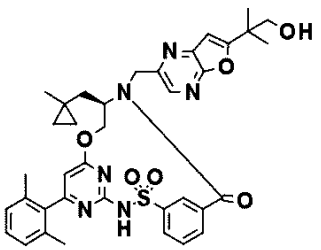
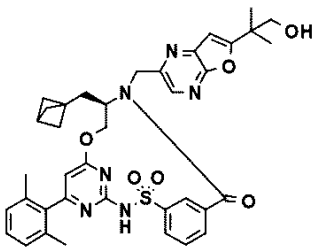
【表１５－１４】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-95		+++		
I-96		+++	++	
I-97		+++	++	
I-98		+++	++	
I-99		+++	+++	

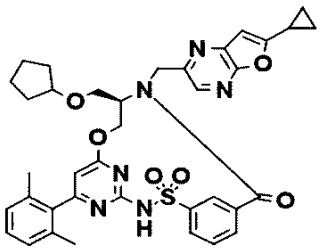
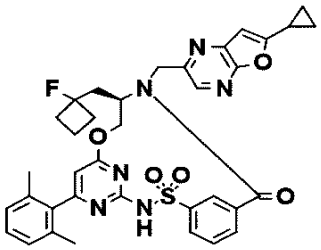
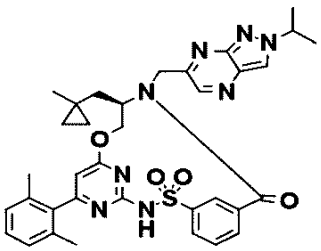
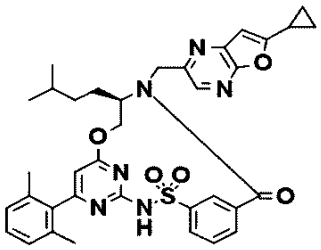
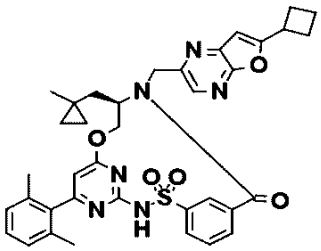
【表１５－１５】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-100		+++		
I-101		+++		
I-102		+++		
I-103		+++	++	
I-104		+++	+	

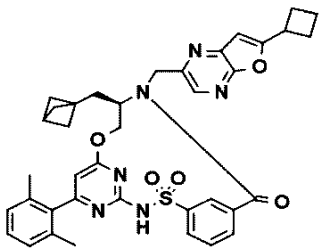
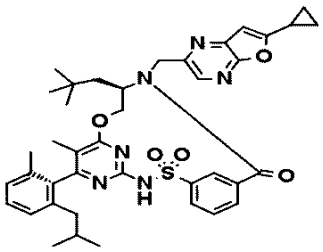
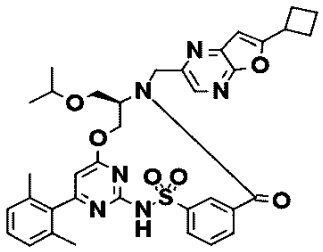
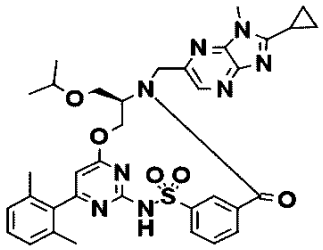
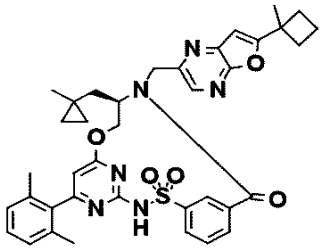
【表１５－１６】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-106		+++		
I-107		+++		
I-110				++
I-112				+
I-113				+

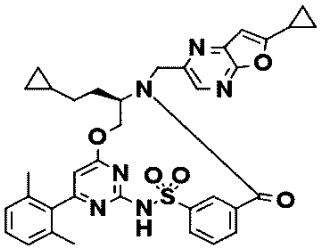
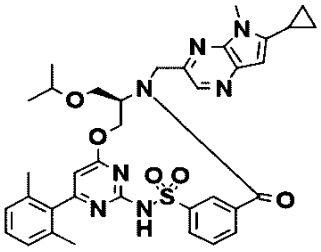
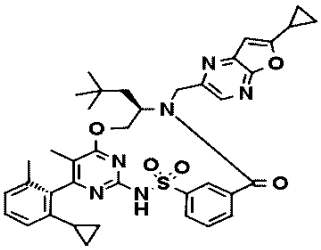
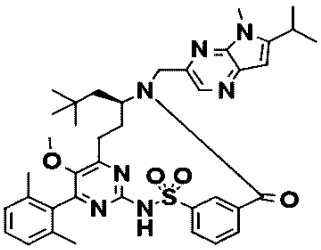
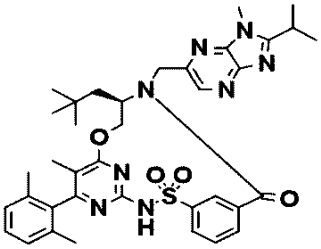
【表１５－１７】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-118			+	
I-123			+	
I-128			+	
I-130			+	
I-133				+

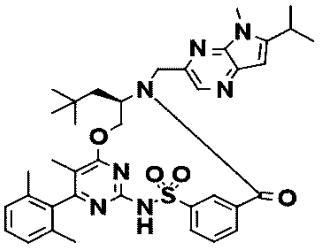
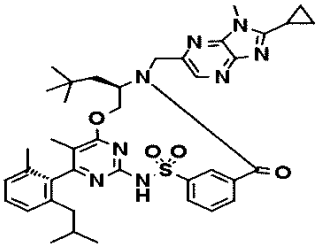
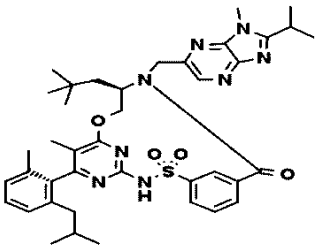
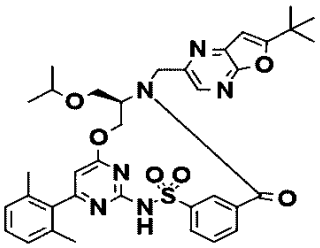
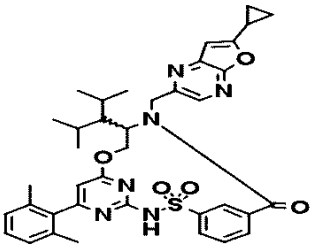
【表１５－１８】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-134			+++	
I-137				+++
I-138			+	
I-139			+	
I-143				+

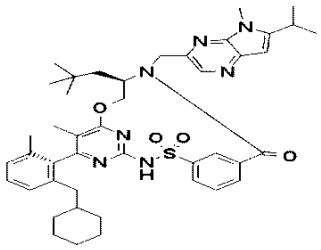
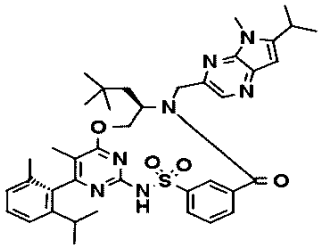
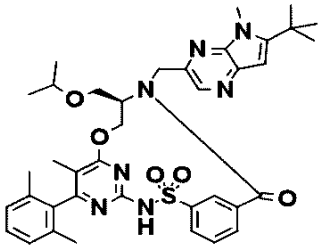
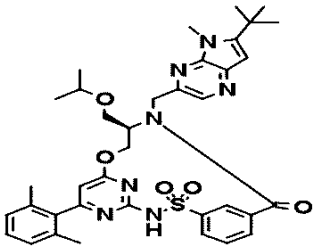
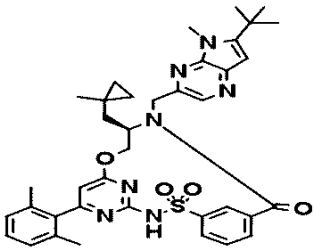
【表１５－１９】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-145			+	
I-151			+	
I-152				+++
I-158				++
I-167			+++	

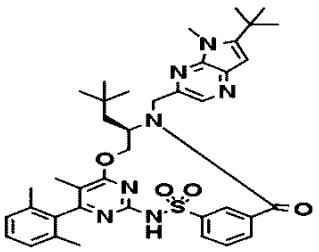
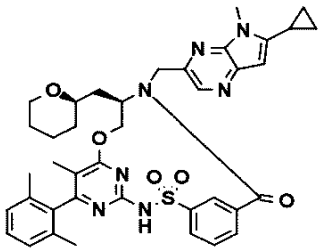
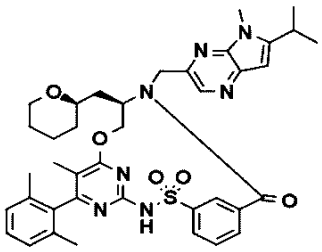
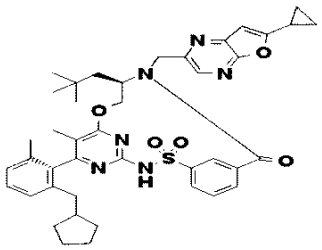
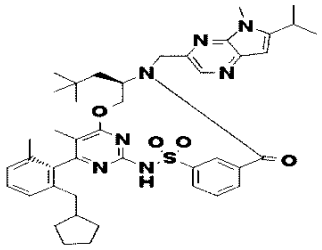
【表１５－２０】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-168				+++
I-170				+++
I-171				+++
I-174				+
I-177				+++

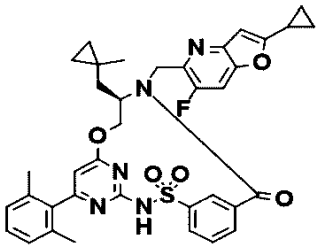
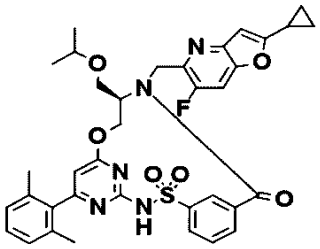
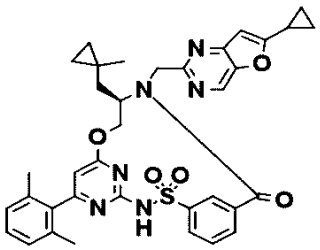
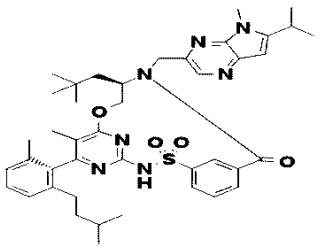
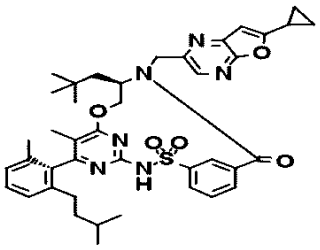
【表１５－２１】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-178				+++
I-179				+
I-182			+++	+++
I-185				+++
I-187				+++

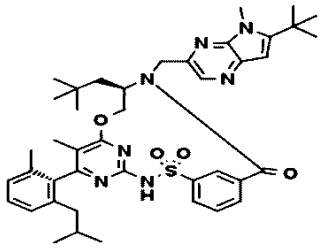
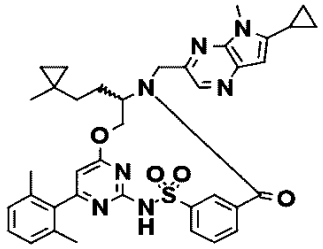
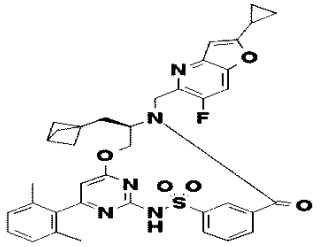
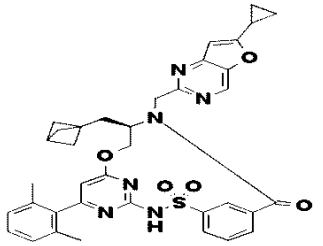
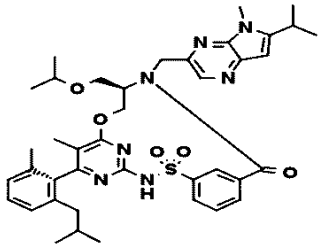
【表１５－２２】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-188			+++	+++
I-193				+++
I-194				+++
I-195				+++
I-196				+++

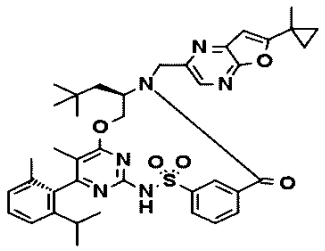
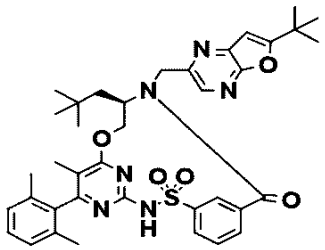
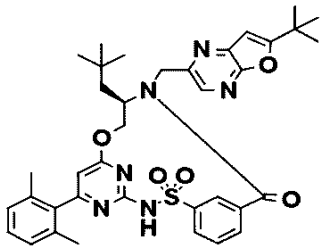
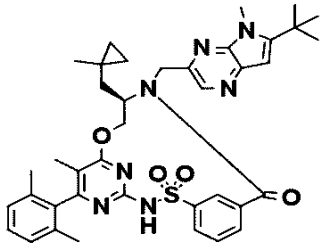
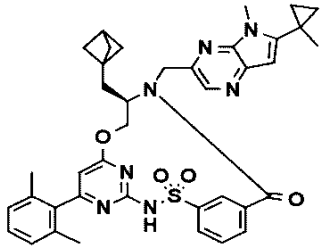
【表１５－２３】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-197				++
I-198				++
I-199				+
I-202				+++
I-204				+++

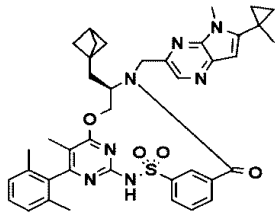
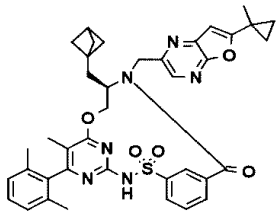
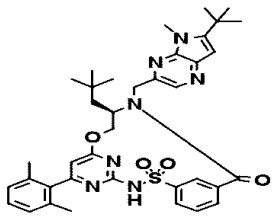
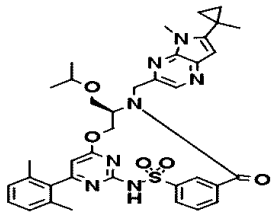
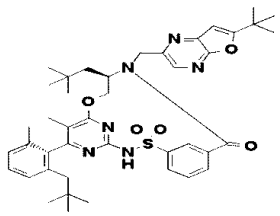
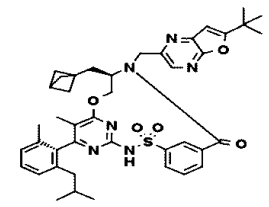
【表１５－２４】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-206			+++	+++
I-207				+++
I-208				++
I-209				++
I-211				+++

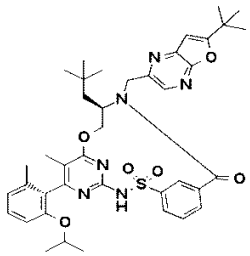
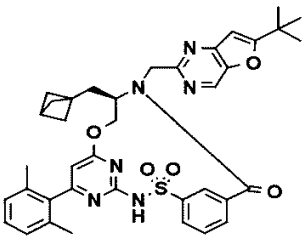
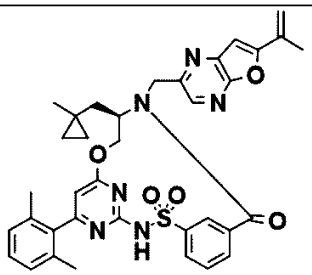
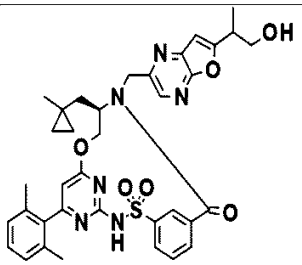
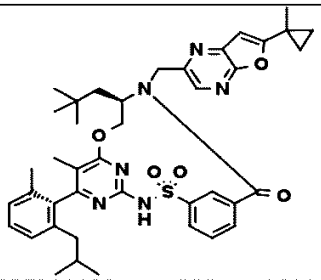
【表１５－２５】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-213				+++
I-217				++
I-218				+++
I-222				+++
I-227				+++

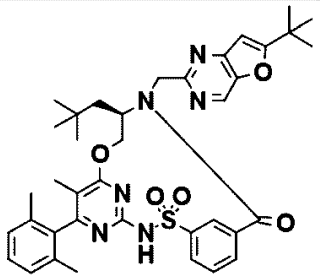
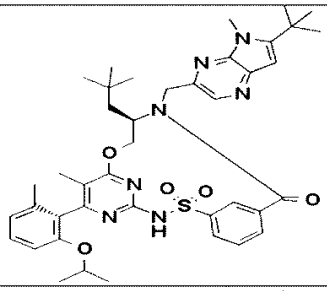
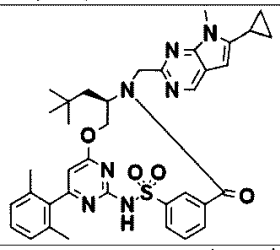
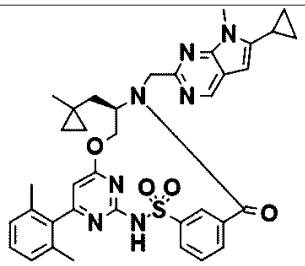
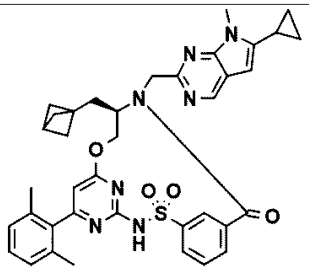
【表１５－２６】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-228				+++
I-231				+++
I-239				+++
I-240				+++
I-245				+++
I-247				+++

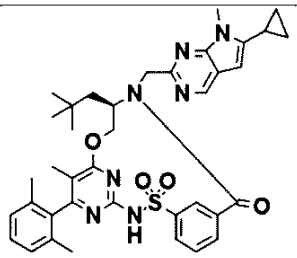
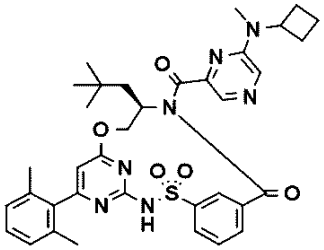
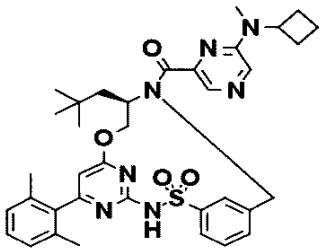
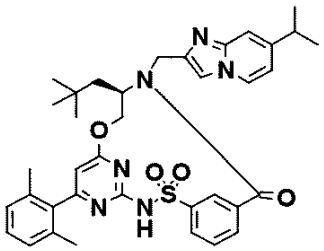
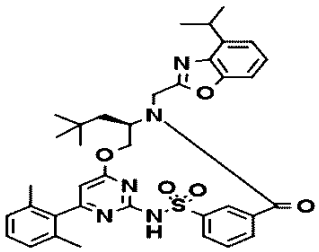
【表１５－２７】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-249				++
I-251				++
I-255				++
I-256				++
I-257				++

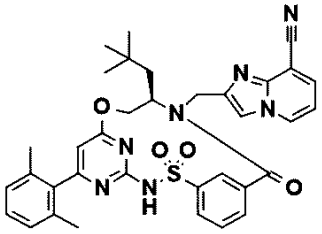
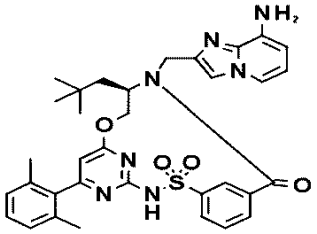
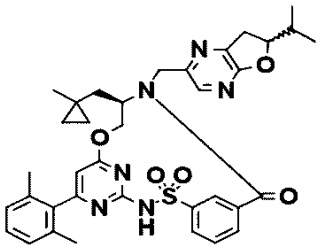
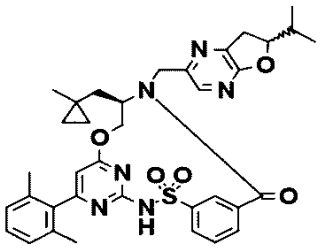
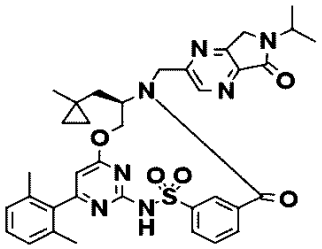
【表１５－２８】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-259				+++
I-260				+++
I-262				++
I-263				++
I-264				++

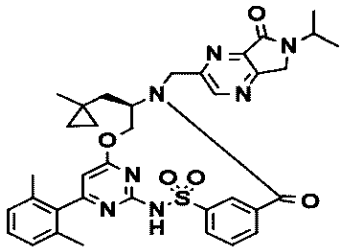
【表１５－２９】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
I-265				++
II-32		+++		
II-36		++		
III-1		+++		
III-7		+++		

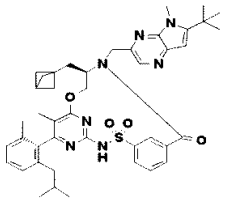
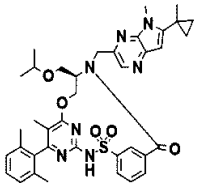
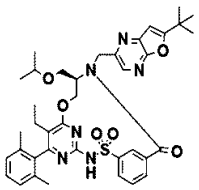
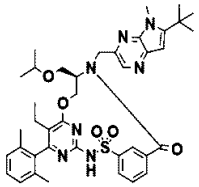
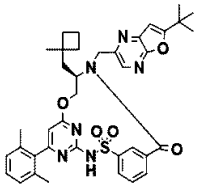
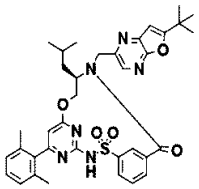
【表１５－３０】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
III-10		+++		
III-12		+++		
III-13		+++		
III-14		+++		
III-18				++

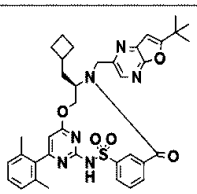
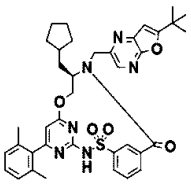
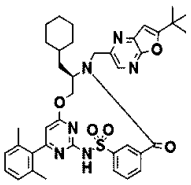
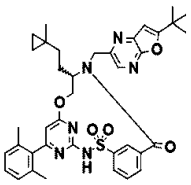
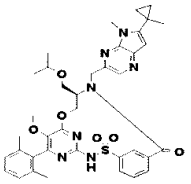
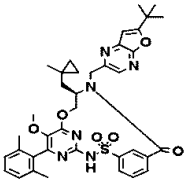
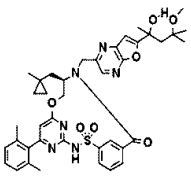
【表１５－３１】

化合物番号	構造	A EC50(μM)	B EC50(μM)	C EC50(μM)
III-21				++

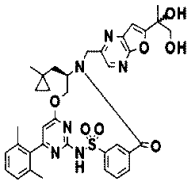
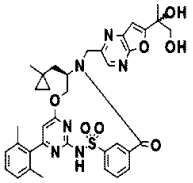
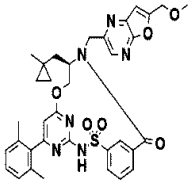
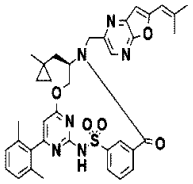
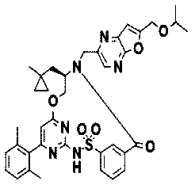
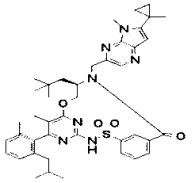
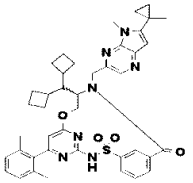
【表１６－１】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-1		+++	+++			+++
IV-2				+++	+++	+++
IV-3						+++
IV-4				+++	+++	+++
IV-5				++	+++	+++
IV-6						+++

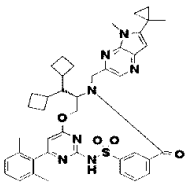
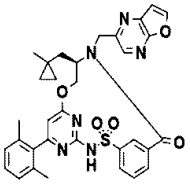
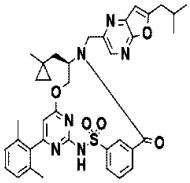
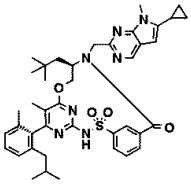
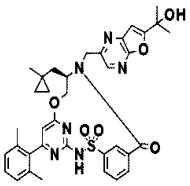
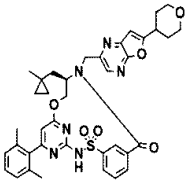
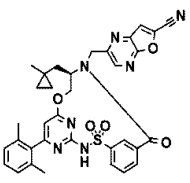
【表１６－２】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-7						+++
IV-8						+++
IV-9						+++
IV-10						+++
IV-11				+++	+++	+++
IV-12				++	+++	+++
IV-13						+++

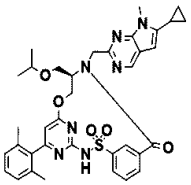
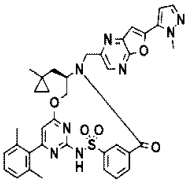
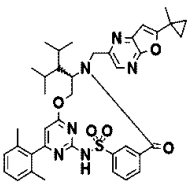
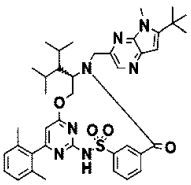
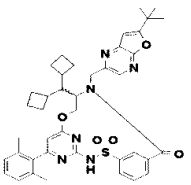
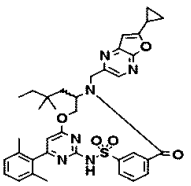
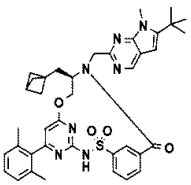
【表１６－３】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-14						+++
IV-15						+++
IV-16						+++
IV-17						+++
IV-18				++	+++	+++
IV-19				+++	+++	+++
IV-20				+++	+++	+++

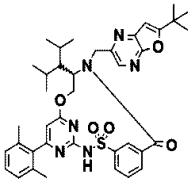
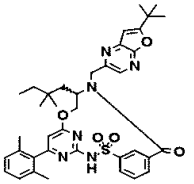
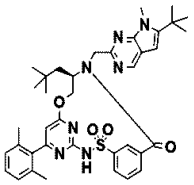
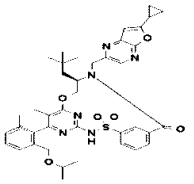
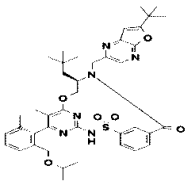
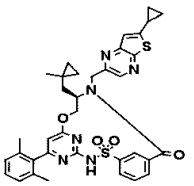
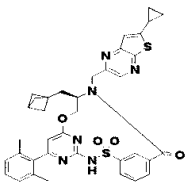
【表１６－４】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-21						++
IV-23						+++
IV-24					+	+++	+++
IV-25					++	+++	
IV-26					+++	+++	
IV-27					+	+++	+++
IV-28						+++

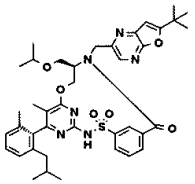
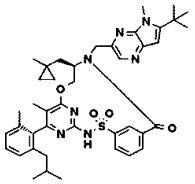
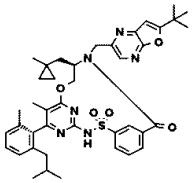
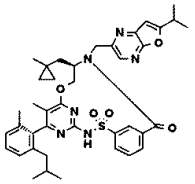
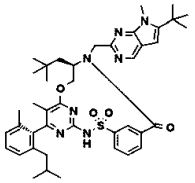
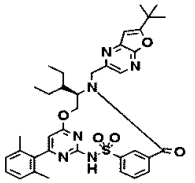
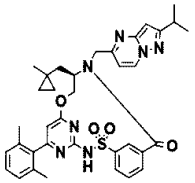
【表１６－５】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-29						+++
IV-30				+	+++	+++
IV-31				+++	+++	+++
IV-32				+++	+++	+++
IV-33				+	+++	+++
IV-34				++	+++	+++
IV-35				+++	+++	+++

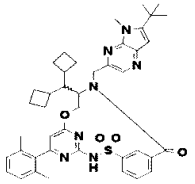
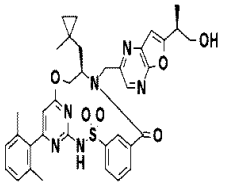
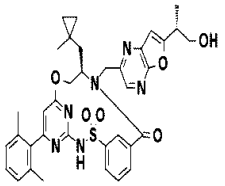
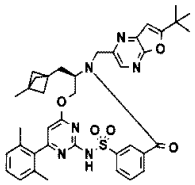
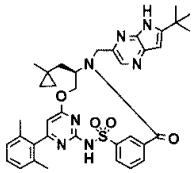
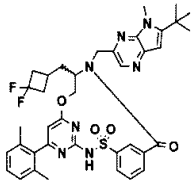
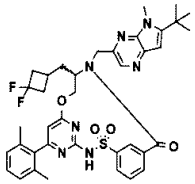
【表１６－６】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C最大活性(%)	D 1μMでの活性(%)
IV-36				+++	+++	+++
IV-37				++	+++	+++
IV-38				++	+++	+++
IV-39				++	+++	+++
IV-40				+++	+++	+++
IV-41						+++
IV-42				++	+++	

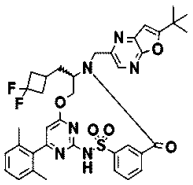
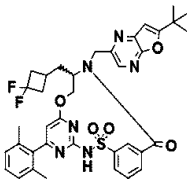
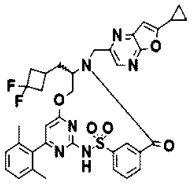
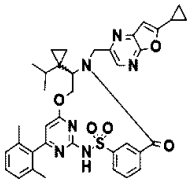
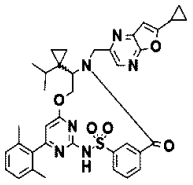
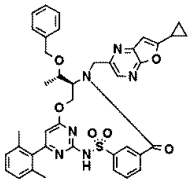
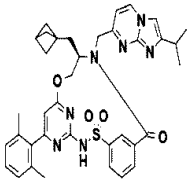
【表１６－７】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-43				++	+++	
IV-44				++	+++	+++
IV-45				++	+++	+++
IV-46				+++	+++	+++
IV-47				++	+++	+++
IV-48				++	+++	+++
IV-49				++	+++	

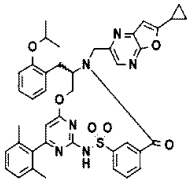
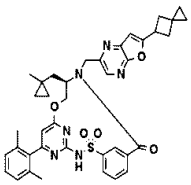
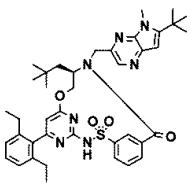
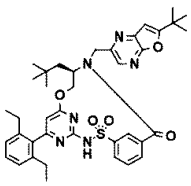
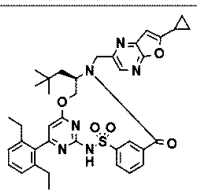
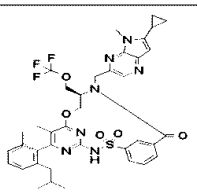
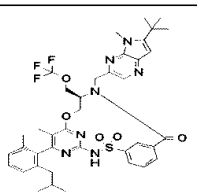
【表１６－８】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-50				+++	+++	
IV-51						
IV-52				+	+++	
IV-53				++	+++	
IV-54				+	+++	
IV-55				+++	+++	
IV-56						

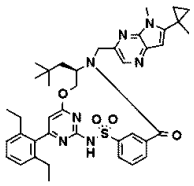
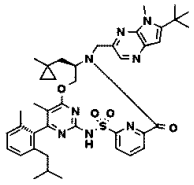
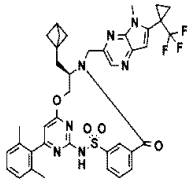
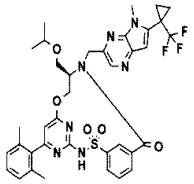
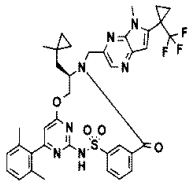
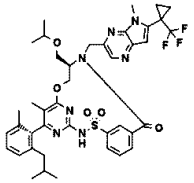
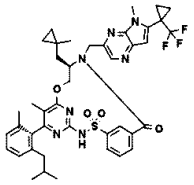
【表１６－９】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-57				+	+++	
IV-58						
IV-59						
IV-60						
IV-61				++	+++	
IV-62				+	+++	
IV-63				+++	+++	

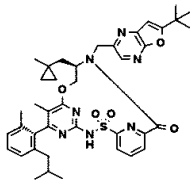
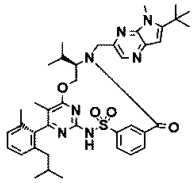
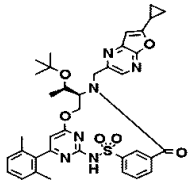
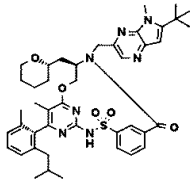
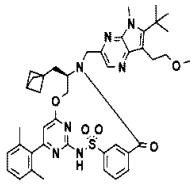
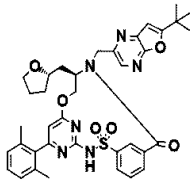
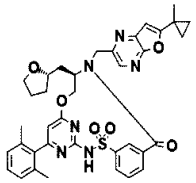
【表１６－１０】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-64						
IV-65				++	+++	
IV-66				+++	+++	
IV-67				+	+++	
IV-68				++	+++	
IV-69				++	+++	
IV-70				++	+++	

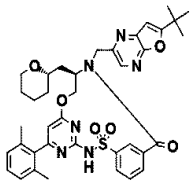
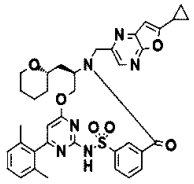
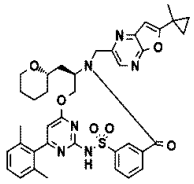
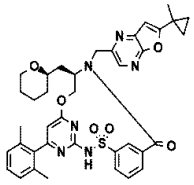
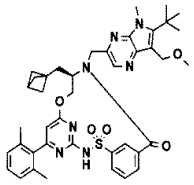
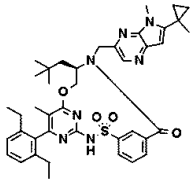
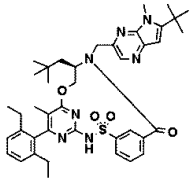
【表１６－１１】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-71				++	+++	
IV-72				++	+++	
IV-73				+++	+++	
IV-74				++	+++	
IV-75				++	+++	
IV-76				+++	+++	
IV-77				++	+++	

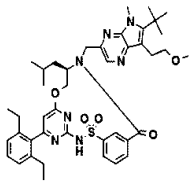
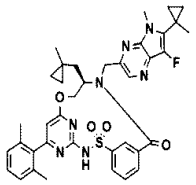
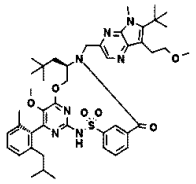
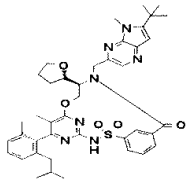
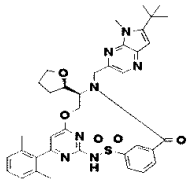
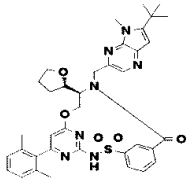
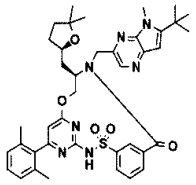
【表１６－１２】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-78						
IV-79				+++	+++	
IV-80				++	+++	
IV-81				+++	+++	
IV-82				+++	+++	
IV-83				++	+++	
IV-84				++	+++	

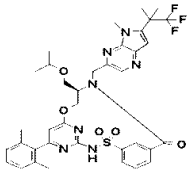
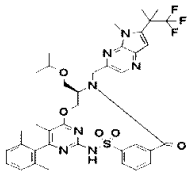
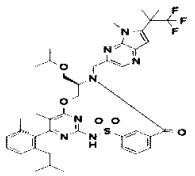
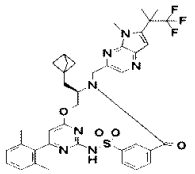
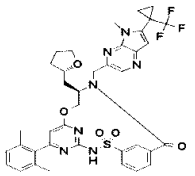
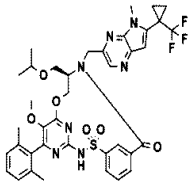
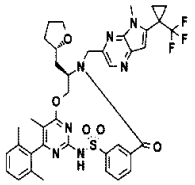
【表１６－１３】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-85				++	+++	
IV-86				+	+++	
IV-87				+	+++	
IV-88				+	+++	
IV-89				+++	+++	
IV-90				++	+++	
IV-91				+++	+++	

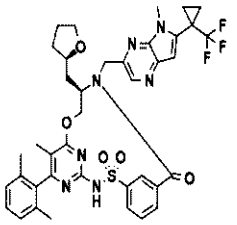
【表１６－１４】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-92				+++	+++	
IV-93				+++	+++	
IV-94		+++	+++	+++	+++	
IV-95				+++	+++	
IV-96				+++	+++	
IV-97				+++	+++	
IV-98				+++	+++	

【表１６－１５】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-99				++	+++	
IV-100				+++	+++	
IV-101				+++	+++	
IV-102				+++	+++	
IV-103				++	+++	
IV-104				++	+++	
IV-105				+++	+++	

【表１６－１６】

化合物番号	構造	B EC_{50}(μM)	B 最大活性(%)	C EC_{50}(μM)	C 最大活性(%)	D 1μM での活性(%)
IV-106				+++	+++	

【０９２９】

他の実施形態

前述の考察は、本開示の単なる例示的な実施形態を開示し、かつそれらについて記載したものである。当業者であれば、かかる考察並びに添付の図面及び特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲に定義される本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な変更、修正、及び変形を加えることができることを容易に認識するであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/017627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D515/08 C07D519/00 A61P11/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/206080 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 8 October 2020 (2020-10-08) abstract examples 1-20 claims 1-49 -----	1-17
A	WO 2020/128925 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 25 June 2020 (2020-06-25) abstract *compounds *; pages 46-51 examples 1-133 claims 1-50 ----- -/--	1-17

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 June 2023	07/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Dunet, Guillaume

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/017627

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/030555 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 18 February 2021 (2021-02-18) abstract examples 1-14 claims 1-27	1-17
A	WO 2019/161078 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 22 August 2019 (2019-08-22) abstract examples 1-200 * compounds *; page 1054 - page 1103 figure 1 claims 1-79	1-17
X,P	WO 2022/076622 A2 (VERTEX PHARMA [US]) 14 April 2022 (2022-04-14) abstract examples 1-176 compounds 1-1972 page 1327 - page 1421 claims 1-25	1-17
X,P	WO 2022/076620 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 14 April 2022 (2022-04-14) abstract compounds 1-369 examples 1-79 claims 1-27	1-17
X,P	WO 2022/076624 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 14 April 2022 (2022-04-14) abstract compounds 1-508 claims 1-17	1-17
Y,P	WO 2022/076621 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 14 April 2022 (2022-04-14) abstract compounds 1-488 claims 1-20	1-17
Y,P	WO 2022/076625 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 14 April 2022 (2022-04-14) abstract compounds 1-411 claims 1-21	1-17
Y,P	WO 2022/076626 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 14 April 2022 (2022-04-14) abstract compounds 1-124 claims 1-20	1-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/017627

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020206080 A1	08-10-2020	AR 118555 A1	20-10-2021
		AU 2020252367 A1	04-11-2021
		CA 3135842 A1	08-10-2020
		CL 2021002550 A1	03-06-2022
		CN 113905785 A	07-01-2022
		CO 2021014204 A2	29-10-2021
		CR 20210539 A	31-01-2022
		EA 202192704 A1	23-12-2021
		EC SP21077043 A	30-12-2021
		EP 3946595 A1	09-02-2022
		IL 286768 A	31-10-2021
		JP 2022527967 A	07-06-2022
		KR 20210149096 A	08-12-2021
		MA 55533 A	09-02-2022
		PE 20220170 A1	28-01-2022
		SG 11202110762Q A	28-10-2021
		TW 202102482 A	16-01-2021
		US 2022372047 A1	24-11-2022
		UY 38630 A	30-10-2020
		WO 2020206080 A1	08-10-2020
WO 2020128925 A1	25-06-2020	AU 2019404934 A1	03-06-2021
		BR 112021011643 A2	08-09-2021
		CA 3119656 A1	25-06-2020
		CN 113227087 A	06-08-2021
		EP 3898621 A1	27-10-2021
		JP 2022513959 A	09-02-2022
		KR 20210107046 A	31-08-2021
		US 2022071971 A1	10-03-2022
		WO 2020128925 A1	25-06-2020
WO 2021030555 A1	18-02-2021	EP 4013763 A1	22-06-2022
		JP 2022545633 A	28-10-2022
		TW 202115092 A	16-04-2021
		US 2021047350 A1	18-02-2021
		WO 2021030555 A1	18-02-2021
WO 2019161078 A1	22-08-2019	AR 114254 A1	12-08-2020
		AU 2019222758 A1	13-08-2020
		AU 2022231721 A1	06-10-2022
		BR 112020015509 A2	26-01-2021
		CA 3088577 A1	22-08-2019
		CL 2020002055 A1	19-03-2021
		CN 112004817 A	27-11-2020
		CR 20200403 A	26-10-2020
		DK 3752510 T3	16-01-2023
		DO P2023000016 A	28-02-2023
		EA 202091930 A1	12-03-2021
		EC SP20053845 A	31-12-2020
		EP 3752510 A1	23-12-2020
		EP 4198037 A1	21-06-2023
		ES 2939775 T3	26-04-2023
		FI 3752510 T3	14-03-2023
		HR P20230030 T1	03-03-2023
		HU E061046 T2	28-05-2023
		IL 276662 A	30-09-2020
		IL 294042 A	01-08-2022
		JP 7214743 B2	30-01-2023

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/017627

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2021513967 A	03-06-2021
		JP 2022126802 A	30-08-2022
		KR 20200131240 A	23-11-2020
		LT 3752510 T	11-04-2023
		MA 51828 A	23-12-2020
		PE 20210454 A1	08-03-2021
		PL 3752510 T3	08-05-2023
		PT 3752510 T	15-03-2023
		RS 64018 B1	31-03-2023
		SG 11202006614V A	28-08-2020
		SI 3752510 T1	31-03-2023
		TW 201938566 A	01-10-2019
		TW 202304937 A	01-02-2023
		UA 126304 C2	14-09-2022
		US 2019248809 A1	15-08-2019
		US 2022106331 A1	07-04-2022
		UY 38093 A	01-10-2019
		WO 2019161078 A1	22-08-2019
WO 2022076622 A2	14-04-2022	AR 123708 A1	04-01-2023
		AU 2021358512 A1	18-05-2023
		CA 3197683 A1	14-04-2022
		IL 301757 A	01-05-2023
		TW 202229298 A	01-08-2022
		UY 39457 A	31-05-2022
		WO 2022076622 A2	14-04-2022
WO 2022076620 A1	14-04-2022	AR 123706 A1	04-01-2023
		TW 202229299 A	01-08-2022
		UY 39458 A	31-05-2022
		WO 2022076620 A1	14-04-2022
WO 2022076624 A1	14-04-2022	AR 123709 A1	04-01-2023
		AU 2021358063 A1	18-05-2023
		CA 3197857 A1	14-04-2022
		IL 301755 A	01-05-2023
		TW 202233635 A	01-09-2022
		UY 39460 A	31-05-2022
		WO 2022076624 A1	14-04-2022
WO 2022076621 A1	14-04-2022	AR 123707 A1	04-01-2023
		TW 202229300 A	01-08-2022
		UY 39461 A	31-05-2022
		WO 2022076621 A1	14-04-2022
WO 2022076625 A1	14-04-2022	AR 123710 A1	04-01-2023
		AU 2021356651 A1	18-05-2023
		CA 3197173 A1	14-04-2022
		IL 301756 A	01-05-2023
		TW 202229296 A	01-08-2022
		UY 39459 A	31-05-2022
		WO 2022076625 A1	14-04-2022
WO 2022076626 A1	14-04-2022	AR 123711 A1	04-01-2023
		TW 202229297 A	01-08-2022
		UY 39456 A	31-05-2022
		WO 2022076626 A1	14-04-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 498/04 (2006.01)		C07D	471/04	107E
A61K 31/519 (2006.01)		C07D	487/04	144
C07D 403/14 (2006.01)		C07D	487/04	141
C07D 403/12 (2006.01)		C07D	498/04	101
C07D 405/14 (2006.01)		A61K	31/519	
C07D 401/12 (2006.01)		C07D	403/14	
C07D 401/14 (2006.01)		C07D	403/12	
A61K 31/541 (2006.01)		C07D	405/14	
A61K 31/55 (2006.01)		C07D	401/12	
C07D 413/12 (2006.01)		C07D	401/14	
C07D 513/04 (2006.01)		A61K	31/541	
C07D 519/00 (2006.01)		A61K	31/55	
A61K 31/529 (2006.01)		C07D	471/04	108A
C07D 515/08 (2006.01)		C07D	413/12	
		C07D	513/04	301
		C07D	519/00	301
		A61K	31/529	
		C07D	519/00	
		C07D	515/08	

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

弁理士　石川 大輔

(74)代理人　230113332

弁護士　山本 健策

(72)発明者　アベラ， アレクサンダー ラッセル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　クレメンス， ジェレミー ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　クリーブランド， トーマス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　クック， クリストファー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　クーン， ティモシー リチャード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　ハディダ ルア， サラ サビナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　カツヤ， ハリパダ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　マッカートニー， ジェイソン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　ミラー， マーク トーマス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　ピエール， ファブリス ジーン デニス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

(72)発明者　ウイ， ジョニー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(72)発明者 ジョウ， ジンラン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC48 BC70 BC88 CB05 CB22 CB27
CB31 GA07 GA08 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB21